

Можирение и метаболизм

4

Научные
исследования

60

Научный
обзор

66

Клинические
случаи

84

Лекция



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	1,031

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: 117292, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Редактор электронной версии: Доровских А.В.
E-mail: omet@endojournals.ru
Телефон: +7(906)702-71-08

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

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

Сдано в набор 29.04.2023 г.
Подписано в печать 19.05.2023 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:
Тимофеев Василий Тимофеевич — «Девочка с ягодами»,
1879 г.

© ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 2023

Ожирение и метаболизм

Том 20, №1

Январь-Март

2023

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)
Полужтков 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)
Зубев П.С. (Нижний Новгород, Россия)
Марова Е.И. (Москва, Россия)
Мицич Д. (Белград, Сербия)
Никитин Ю.А. (Новосибирск, Россия)
Норкус А. (Каунас, Литва)
Смирнова Е.Н. (Пермь, Россия)

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. 20, Issue 1 January-March 2023

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, 117292 Moscow, Russia

Online version editorial manager: Anna V. Dorovskikh
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:

Timofeev Vasily Timofeevich — "A Young Girl with Berries"
1879

© Endocrinology Research Centre, 2023

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)
Vetshev P.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Voznesenskaya T.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Yashkov Yu.I., MD, PhD (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL:

Ametov A.S. (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B. (Moscow, Russia)
Dogadin S.A. (Krasnoyarsk, Russia)
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
ВЗАИМОСВЯЗЬ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ОБЕСПЕЧЕННОСТЬЮ ВИТАМИНОМ D У ЖЕНЩИН В ПОЗДНЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.В. Рябинина, А.А. Вихарева, Е.А. Сафьяник, А.В. Спевак, М.А. Шамбатов, В.М. Бахтин	METABOLIC SYNDROME COMPONENTS AND VITAMIN D AVAILABILITY RELATIONSHIP IN LATE POSTMENOPAUSAL WOMEN Izmozherova N.V., Popov A.A., Ryabinina A.V., Vikhareva A.A., Safianik E.A., Spevak A.V., Shambatov M.A., Bakhtin V.M.
СОГЛАСОВАННОСТЬ ОЦЕНОК ДОЛИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, ПОЛУЧЕННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕПРЯМЫХ (КОСВЕННЫХ) МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТАВА ТЕЛА Э.А. Бондарева, О.И. Парфентьева, А.А. Васильева, Н.А. Кулемин, А.Н. Гаджихамедова, О.Н. Ковалева, Б.А. Султанова, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина	AGREEMENT OF BODY ADIPOSITY INDEX (BAI), BIOIMPEDANCE ANALYSIS AND ULTRASOUND SCANNING IN DETERMINING BODY FAT Bondareva E.A., Parfenteva O.I., Vasileva A.A., Kulemin N.A., Gadziakhmedova A.N., Kovaleva O.N., Sultanova B.A., Mazurina N.V., Troshina E.A.
ОЦЕНКА РЕГУЛЯТОРНОГО ВЛИЯНИЯ КАРНОЗИНА И АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ЛИНИИ W1STAR ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ОЖИРЕНИИ Э.Н. Трушина, Н.А. Ригер, А.Н. Тимонин, А.А. Девятков, И.В. Аксенов, В.А. Тутельян	EVALUATION OF THE REGULATORY EFFECT OF CARNOSINE AND ALPHA-LIPOIC ACID ON THE CYTOKINE PROFILE OF THE CEREBRAL CORTEX OF W1STAR RATS UNDER INDUCED OBESITY Riger N.A., Trushina E.N., Timonin A.N., Devyatkov A.A., Aksenov I.V., Tutelyan V.A.
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ У ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (НА ПРИМЕРЕ Г. АРХАНГЕЛЬСКА) А.В. Постоева, И.В. Дворяшина, А.В. Кудрявцев, В.А. Постоев	PREVALENCE OF METABOLIC PHENOTYPES AMONG CITIZENS OF ARCTIC AREA OF THE RUSSIAN FEDERATION (IN ARKHANGELSK CITY SETTING) Postoeva A.V., Dvoryashina I.V., Kudryavtsev A.V., Postoev V.A.
ОФЭКТ/КТ С ^{99m}Tc-ТЕКТРОТИДОМ В ДИАГНОСТИКЕ ИНСУЛИНОМЫ М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева, М.В. Дегтярев, Н.Г. Мокрышева	SPECT/CT WITH ^{99m}Tc-TECTROTIDE IN THE DIAGNOSIS OF INSULINOMA Yukina M.Y., Troshina E.A., Nuralieva N.F., Degtyarev M.V., Mokrysheva N.G.
ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ТРАНСКРИПТОМ И АДИПОКИНОМ АДИПОЦИТОВ ЛОКАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, Е.В. Белик, Д.А. Бородкина, М.Ю. Синицкий, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш	EFFECT OF METFORMIN ON TRANSCRIPTOME AND ADIPOKINOME OF ADIPOCYTES OF LOCAL FAT DEPOSITS OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE Dyleva Y.A., Gruzdeva O.V., Belik E.V., Borodkina D.A., Sinitskiy M.Y., Ivanov S.V., Barbarash O.L.
ОБЗОР	REVIEW
ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ И ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА А.В. Климчук, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Ю.М. Агзамова, А.А. Камший, А.А. Заяева	POST-VACCINATION AND POST-INFECTIOUS IMMUNE RESPONSE AGAINST NEW CORONAVIRUS INFECTION ON THE BACKGROUND OF OBESITY AND OVERWEIGHT Klimchuk A.V., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Agzamova Y.M., Kamshii A.A., Zayeva A.A.
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	CASE REPORTS
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ОКРЕОТИДОМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТКИ С АКРОМЕГАЛИЕЙ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ Л.К. Дзеранова, М.И. Евлоева, М.А. Перепелова, Е.А. Пигарова, А.С. Шутова, А.В. Доровских, В.Н. Азизян, Е.Г. Пржиялковская	EFFICACY OF LONG-TERM OCTREOTIDE THERAPY OF ACROMEGALY AS THE FIRST-LINE MEDICAL TREATMENT Dzeranova L.K., Yevloyeva M.I., Perepelova M.A., Pigarova E.A., Shutova A.S., Dorovskikh A.V., Azizyan V.N., Przhiyalkovskaya E.G.
СЛУЧАЙ ДЕФИЦИТА 17β-ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ 3-ГО ТИПА В ПРАКТИКЕ ВЗРОСЛОГО ЭНДОКРИНОЛОГА Н.В. Молашенко, Н.Ю. Калинин, В.А. Иоутси, О.С. Гуринович, Д.М. Бабаева, А.А. Вознесенская, Н.М. Платонова, М.Ю. Юкина, А.А. Колодкина, Т.А. Пономарева	A CASE OF 17β-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE DEFICIENCY TYPE 3 IN ADULT ENDOCRINOLOGIST PRACTICE Molashenko N.V., Kalinchenko N.Y., Ioutsy V.A., Gurinovich O.S., Babaeva D.M., Voznesenskaya A.A., Platonova N.M., Yukina M.Y., Kolodkina A.A., Ponomareva T.A.
ЛЕКЦИЯ	LECTURE
ГИПОГОНАДИЗМ И ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ У МУЖЧИН — ПОЛНОПРАВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА Е.А. Трошина, П.А. Терехов	HYPOGONADISM AND VISCERAL OBESITY IN MEN ARE FULL-FLEDGED COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME Troshina E.A., Terekhov P.A.

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ОБЕСПЕЧЕННОСТЬЮ ВИТАМИНОМ D У ЖЕНЩИН В ПОЗДНЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ



© Н.В. Изможерова^{1,2*}, А.А. Попов^{1,2}, А.В. Рябинина², А.А. Вихарева^{1,2}, Е.А. Сафьяник¹, А.В. Спевак¹, М.А. Шамбатов¹, В.М. Бахтин^{1,2}

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

Обоснование. Глобальная распространенность дефицита витамина D представляет реальную угрозу здоровью из-за ассоциации со значимыми хроническими неинфекционными заболеваниями. Абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и гипергликемия вносят весомый вклад в кардиометаболический риск у женщин позднего постменопаузального периода.

Цель. Оценить частоту выявления дефицита и недостаточности уровня 25(OH)D у пациенток в периоде поздней постменопаузы, проживающих в г. Екатеринбурге; установить ассоциации концентрации 25(OH)D с компонентами метаболического синдрома и выраженностью менопаузальных расстройств.

Материалы и методы. В период с октября 2018 г. по март 2020 г. в одномоментном исследовании приняли участие 145 пациенток в периоде поздней постменопаузы, постоянно проживающих на территории Екатеринбурга, самостоятельно живущих и не нуждающихся в посторонней помощи в повседневной жизни. Проведены унифицированный сбор жалоб и анамнеза, антропометрия, диагностика метаболического синдрома, артериальной гипертензии и сахарного диабета, оценка уровня 25(OH)D методом ECLIA, уровней холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов сыворотки крови энзиматическим колориметрическим методом и оценка модифицированного менопаузального индекса.

Результаты. Адекватный уровень 25(OH)D сыворотки выявлен у 20,6% пациенток, недостаточность и дефицит — в 33,1 и 46,2% случаев соответственно. У пациенток с дефицитом и недостаточностью витамина D чаще встречаются компоненты метаболического синдрома: артериальная гипертензия ($p=0,023$; отношение шансов (ОШ) 3,5; доверительный интервал (ДИ) 1,2–10,6) и абдоминальное ожирение ($p=0,032$; ОШ 2,8; ДИ 1,15–7,2). Кроме того, у них снижена концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности и повышена концентрация триглицеридов ($p=0,043$) по сравнению с адекватно обеспеченными 25(OH)D пациентками. Уровень витамина D не ассоциируется с выраженностью менопаузальных расстройств у женщин, находящихся в поздней постменопаузе. Регулярный прием 400–2000 МЕ колекальциферола в сутки способствует повышению уровня 25(OH)D сыворотки.

Заключение. В Екатеринбурге высоко распространена недостаточная обеспеченность витамином D среди женщин в постменопаузе. Диагностика и коррекция уровня витамина D необходимы для своевременного снижения кардиометаболического риска, прежде всего из-за потенциальных плейотропных эффектов D-гормона на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, углеводный и липидный обмены.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дефицит витамина D; метаболический синдром; абдоминальное ожирение; гипертензия; гипергликемия; дислипидемия; постменопауза.

METABOLIC SYNDROME COMPONENTS AND VITAMIN D AVAILABILITY RELATIONSHIP IN LATE POSTMENOPAUSAL WOMEN

© Nadezhda V. Izmozherova^{1,2*}, Artem A. Popov^{1,2}, Alla V. Ryabinina², Anna A. Vikhareva^{1,2}, Elena A. Safianik¹, Alyona V. Spevak¹, Muraz A. Shambatov¹, Viktor M. Bakhtin^{1,2}

¹Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Yekaterinburg, Russia

²Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

BACKGROUND: The global prevalence of vitamin D deficiency is currently a real threat due to association with major chronic non-communicable diseases. Abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia, and hyperglycemia contribute significantly to cardiometabolic risk in late postmenopausal women.

AIM: to assess the frequency of deficiency and insufficiency of 25(OH)D in late postmenopausal residents of Yekaterinburg; to establish associations of 25(OH)D serum concentration with components of metabolic syndrome and severity of menopausal symptoms.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS: During the period from October 2018 to March 2020 145 independently living late postmenopausal residents of Yekaterinburg were enrolled in a cross-sectional study. The following scope of data regarding each of the subjects was collected: complaints and anamnesis, anthropometry, diagnosis of metabolic syndrome, arterial hypertension and diabetes mellitus, assessment of 25 (OH)D level by the ECLIA method, LDL-C, HDL-C levels, serum TG by the enzymatic colorimetric method, as well as the evaluation of the modified menopausal index.

RESULTS: Adequate serum level of 25(OH)D was detected in 20.6% patients, insufficiency and deficiency were found in 33.1 and 46.2% cases, respectively. In patients with vitamin D deficiency and insufficiency, the most frequent metabolic syndrome components were arterial hypertension ($p=0.02$; OR 3.5; CI 1.2–10.6) and abdominal obesity ($p=0.03$; OR 2.8; CI 1.1–7.2). Vitamin D deficient subjects had significantly lower serum HDL and increased TG levels ($p=0.04$), compared to the adequately provided 25(OH)D patients. Vitamin D levels were not associated with the severity of menopausal symptoms in late postmenopausal women. Regular daily intake of 400–2000 IU of colecalciferol contributed to higher serum 25(OH)D level.

CONCLUSION: a high prevalence of vitamin D deficiency among postmenopausal women of Yekaterinburg was detected. Diagnosis and correction of vitamin D levels are necessary for timely reduction of cardiometabolic risk, primarily due to the potential pleiotropic effects of D-hormone on the renin-angiotensin-aldosterone system, carbohydrate and lipid metabolism.

KEYWORDS: vitamin D deficiency; metabolic syndrome; abdominal obesity; hypertension; hyperglycemia; dyslipidemias; postmenopause.

ОБОСНОВАНИЕ

Недостаточная обеспеченность витамином D является глобальной проблемой для всего мира, в том числе для стран с жарким климатом [1], ввиду ассоциаций дефицита 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) со многими неинфекционными заболеваниями, среди которых особое место уделяется артериальной гипертензии, метаболическому синдрому, ожирению и сахарному диабету 2-го типа [2–6]. На обеспеченность витамином D влияет множество факторов: географическая широта, высота, загрязненность атмосферы, облачность, время суток, сезон, пигментация кожи, возраст, образ жизни, индивидуальные особенности его метаболизма и другие факторы [7, 8]. Проживание на территории России, расположенной выше 35° северной широты, повышает риск дефицита уровня 25(OH)D, особенно в зимние месяцы [8]. Среди жителей северо-западного региона России в возрасте от 7 до 70 лет недостаточность и дефицит витамина D встречались в 83,2% случаев [9]. Дефицит витамина D высоко распространен как среди женщин позднего репродуктивного возраста [5], так и в постменопаузе [3]. В этом периоде женщины особенно подвержены резкой прибавке массы тела за короткий период времени, при этом особенно важным является перераспределение жировой ткани по абдоминально-висцеральному типу и формирование менопаузального метаболического синдрома [10]. Висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность и гипергликемия вносят весомый вклад в кардиометаболический риск у женщин постменопаузального периода [10–12]. Дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе в совокупности с дефицитом 25(OH)D могут значимо повышать сердечно-сосудистый риск. Учитывая эти данные, изучение уровня 25(OH)D среди постоянных жительниц города Екатеринбурга является крайне важным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить частоту выявления дефицита и недостаточности уровня 25(OH)D у пациенток в периоде поздней постменопаузы, проживающих в г. Екатеринбурге. Уста-

новить ассоциации концентрации 25(OH)D с компонентами метаболического синдрома и выраженностью менопаузальных расстройств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе МБУ «Центральная городская клиническая больница №6» г. Екатеринбурга.

Время исследования. Набор участниц исследования осуществлялся в период с октября 2018 г. по март 2020 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Критерии включения: длительность периода постменопаузы 5 лет и более, способность к самостоятельному самообслуживанию в повседневной жизни.

Другие критерии включения и исключения не применялись.

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

В исследовании применялся последовательный сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое одномоментное одновыборочное неконтролируемое.

Методы

Всем участницам исследования проводились: унифицированный сбор жалоб и анамнеза, антропометрия (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), расчет отношения ОТ/ОБ). ОТ и ОБ измерялись сантиметровой лентой с точностью до 0,1 см. Оценка ИМТ проводилась согласно классификации ВОЗ: нормальной массе тела соответствовал ИМТ 18,5–24,9 кг/м², избыточной массе тела — 25–29,9 кг/м², ожирению I степени — 30–34,9 кг/м², ожирению II степени — 35–39,9 кг/м², ожирению III степени — ≥ 40 кг/м² [13].

Абдоминальное ожирение диагностировалось при увеличении ОТ ≥ 80 см [13, 14].

Поздний постменопаузальный период определялся согласно анамнезу ретроспективно установленного возраста наступления менопаузы (стойкого отсутствия менструаций как минимум в течение 12 мес). Поздней постменопаузой считалась продолжительность периода после наступления менопаузы 5 лет и более [12].

Уровень 25(OH)D оценивали с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA). Сбор образцов венозной крови производился после 8-часового голодания. Прием профилактических и поддерживающих доз колекальциферола не прекращался перед исследованием [8]. Интерпретация концентрации 25(OH)D в крови проводилась согласно классификации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) [8]: адекватным уровнем считали концентрацию 25(OH)D более 30 нг/мл; недостаточным — от 20 до 30 нг/мл; дефициту 25(OH)D соответствовала концентрация менее 20 нг/мл.

Диагностику метаболического синдрома [14], артериальной гипертензии [15] и сахарного диабета [16] проводили согласно федеральным клиническим рекомендациям.

Оценка липидного обмена включала определение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с помощью энзиматического колориметрического метода [17].

Оценка выраженности климактерического синдрома проводилась с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ), включающего определение трех групп симптомокомплексов: нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных [18]. Каждый симптом оценивали по 4-балльной системе (от 0 до 3). ММИ определяли суммированием баллов каждой группы. Значение нейровегетативного симптомокомплекса до 10 баллов принимали за отсутствие клинических проявлений, 11–20 баллов — за легкую степень, 21–30 — среднюю, 31 и более — тяжелую степень выраженности. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения в пределах 1–7 баллов определяли за легкие нарушения, 8–14 — средние, 15 баллов и более — тяжелое проявление климактерического синдрома [18].

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 13.0 (лицензия № JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Учитывая, что характер распределения не соответствует нормальному, для сравнения несвязанных совокупностей использовался критерий Манна–Уитни. В каждой выборке рассчитывали медианы (Me), интерквартильный размах (Q1–Q3). Значимость различия частот оценивали с помощью точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат Пирсона. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью пакета EpiCalc (Eclipse Digital Imaging, 1997) при использовании четырехпольных таблиц. Различия считались значимыми, если 95% доверительный интервал (ДИ) не включал значение 1.0. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке гипотез принималось равным 0,05.

Этическая экспертиза

Проведение научно-исследовательской работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол заседания №8 от 19.10.2018 г.). Перед началом исследования все участницы подписали добровольное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

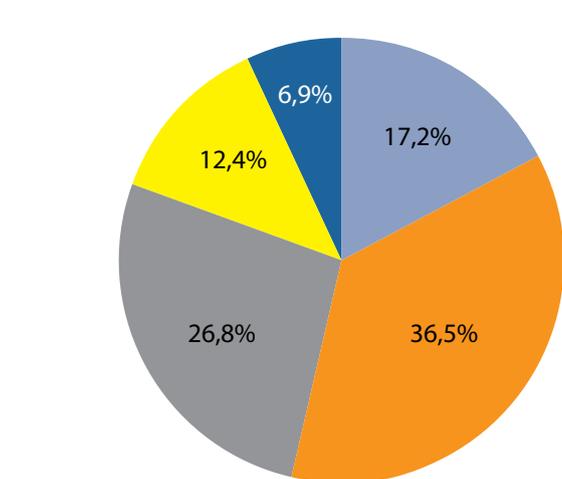
Все 145 женщин находились в позднем постменопаузальном периоде [12]. Медиана возраста включенных составила 68 лет (25–75%: 65,0–70,0). Возраст наступления менопаузы исследуемой группы — 50 лет (46–52), длительность постменопаузы — 18 лет (16–21). Медиана роста составила 156 см (153–160), массы тела — 78 кг (62,4–81), ИМТ — 29,5 кг/м² (25,9–33,1).

Большинство обследованных пациенток имели избыточную массу тела (36,5%) и ожирение I степени (26,8%), ожирение II степени выявлено у 12,4%, ожирение III степени — у 6,9% (рис. 1).

Нарушенная гликемия натощак выявлена у 6,2% пациенток, нарушение толерантности к глюкозе — у 6,9%; сахарный диабет 2-го типа — у 19,2%, среди которых в 2,8% случаев с инсулинопотребностью (рис. 2). Среди пациенток с ожирением метаболический синдром встречался в 58,2% случаев, сахарный диабет 2-го типа — в 31,2% случаев.

Медиана концентрации 25(OH)D исследуемых женщин составила 20,5 нг/мл (15,5–27,8). Адекватный уровень 25(OH)D установлен у 30 женщин (20,6%), недостаточность — у 48 (33,1%), а дефицит — в 67 случаях (46,2%). Далее произведено сравнение группы с оптимальным содержанием витамина D (n=30, группа 1) с группой, имеющей его недостаточный уровень и дефицит (n=115, группа 2) (табл. 1). Пациентки значительно различались по возрасту, ОТ, ОБ и не различались по росту, массе тела, ИМТ. Пациентки, недостаточно обеспеченные по концентрации 25(OH)D, были старше и имели более высокие антропометрические показатели по сравнению с группой 1. Оценка выраженности менопаузальных расстройств не показала каких-либо различий в зависимости от статуса 25(OH)D в группах. Хотя в группе недостаточности и дефицита концентрации 25(OH)D отмечаются более высокие баллы по нейровегетативным, обменно-эндокринным и психоэмоциональным расстройствам. Оценка липидного обмена среди пациенток, не принимавших гиполипидемические препараты, установила более выраженные нарушения в группе 2: более высокий уровень ТГ (p=0,043), более низкий уровень ХС ЛПВП (p=0,043) и более высокий уровень ХС ЛПНП (p>0,050).

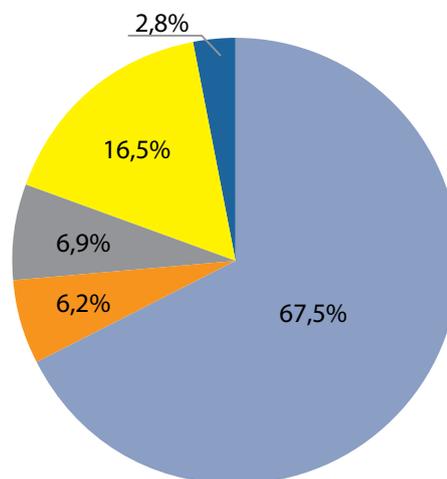
У пациенток с дефицитом и недостаточностью концентрации 25(OH)D чаще встречались отдельные компоненты неполного метаболического синдрома: артериальная гипертензия (p=0,023), абдоминальное ожирение (p=0,032), нарушенная гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе (p>0,050) (табл. 2). Группы не различались по частоте встречаемости избыточной массы тела и ожирения в зависимости от концентрации 25(OH)D.



■ Нормальная масса тела
 ■ Избыточная масса тела
 ■ Ожирение I ст.
 ■ Ожирение II ст.
 ■ Ожирение III ст.

Рисунок 1. Распределение пациенток в зависимости от индекса массы тела, %.

Figure 1. Distribution of patients depending on body mass index, %



■ Нет нарушений углеводного обмена
 ■ Нарушенная гликемия натощак
 ■ Нарушение толерантности к глюкозе
 ■ СД 2 типа без инсулинопотребности
 ■ СД 2 типа с инсулинопотребностью

Рисунок 2. Распределение пациенток в зависимости от нарушений углеводного обмена, %.

Figure 2. Distribution of patients depending on carbohydrate metabolism disorders, %

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациенток в зависимости от уровня 25(OH)D сыворотки, Ме (Q1–Q3)

Table 1. Comparative characteristics of patients depending on the serum 25(OH)D level, Me (Q1–Q3)

Характеристики	Адекватный уровень 25(OH)D n=30	Недостаточность и дефицит 25(OH)D n=115	P
Возраст, лет	66 (63–68)	68 (65–70)	0,002*
Масса тела, кг	69,1 (60–78)	72,8 (64,5–83,5)	0,074
Рост, см	155 (152–161)	156 (153–160)	0,990
ИМТ, кг/м ²	27,7 (24,3–32,1)	29,8 (29,8–33,8)	0,052
ОТ, см	87,2 (78–95)	91 (84–103)	0,031*
ОБ, см	103,2 (96–108,5)	106 (100–114)	0,029*
ОТ/ОБ	0,84 (0,81–0,87)	0,87 (0,81–0,92)	0,065
Нейровегетативные расстройства, баллы	12 (10–17)	14 (10–17)	0,483
Обменно-эндокринные расстройства, баллы	6,5 (5–8)	6,5 (5–9)	0,674
Психоэмоциональные расстройства, баллы	8 (5–11)	10 (6–12)	0,320
Урогенитальные расстройства, баллы	1 (1–3)	1 (1–2)	0,546
ММИ, баллы	28,5 (20–35)	30 (23–37)	0,364
Глюкоза, ммоль/л	5,25 (4,97–5,99)	5,49 (4,91–6,0)	0,725
Среди пациенток, не принимавших гиполлипидемические препараты:	n=15	n=63	
Холестерин, ммоль/л	5,69 (5,1–6,1)	5,89 (5,4–6,8)	0,327
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,36 (2,26–3,63)	3,57 (3,25–4,45)	0,140
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,81 (1,48–2,06)	1,6 (1,24–1,83)	0,043*
ТГ, ммоль/л	0,93 (0,72–1,1)	1,26 (0,84–1,71)	0,043*

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ММИ — модифицированный менопаузальный индекс; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды; 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D; Ме-медиана, Q1–Q3 — интерквартильный размах.

*p<0,050 (критерий Манна–Уитни).

Note. BMI — body mass index; ОТ — waist circumference; ОБ — hip circumference; ММИ — modified menopausal index; LDL cholesterol — low-density lipoprotein cholesterol; HDL cholesterol — high-density lipoprotein cholesterol; TG — triglycerides; 25(OH)D — 25-hydroxyvitamin D; Me—median, Q1–Q3 — interquartile range.

*p<0.050 (Mann–Whitney criterion).

Таблица 2. Частота выявления компонентов метаболического синдрома у женщин в зависимости от уровня витамина D сыворотки**Table 2.** The frequency of metabolic syndrome components detection in women depending on the serum vitamin D level

Характеристики	Адекватный уровень 25(OH)D n=30		Недостаточность и дефицит 25(OH)D n=115		P	ОШ (ДИ)
	абс.	%	абс.	%		
Артериальная гипертензия	23	76,6	106	92,1	0,023*	3,5 (1,2–10,6)
Абдоминальное ожирение	20	66,6	98	85,2	0,032*	2,8 (1,1–7,2)
Нарушенная гликемия натощак	3	10	6	5,21	0,392	0,4 (0,1–2,1)
Нарушение толерантности к глюкозе	1	3,33	9	7,82	0,687	2,4 (0,3–20,2)
СД 2-го типа	4	13,3	24	20,8	0,442	1,7 (0,5–5,3)
Среди пациенток без СД-го 2 типа: Метаболический синдром	12	40	62	53,9	0,063	2,4 (1,02–6,06)

Примечание. СД — сахарный диабет; 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D; ОШ — отношение шансов; ДИ — 95% доверительный интервал.

* $p < 0,050$ (двусторонний точный критерий Фишера).

Note. DM — diabetes mellitus; 25(OH)D — 25-hydroxyvitamin D; OR — odds ratio; CI — 95% confidence interval.

* $p < 0,050$ (Fischer's two-sided exact criterion).

Из 145 участниц исследования 33 (22,75%) пациентки принимали только колекальциферол в суточной дозе от 400 до 2000 МЕ или комбинацию колекальциферола с препаратами кальция в течение не менее 6 мес, 112 (77,24%) — не принимали колекальциферол или принимали его нерегулярно. У регулярно принимавших колекальциферол выявлена более высокая концентрация 25(OH)D в крови по сравнению с не принимавшими или принимавшими его нерегулярно (критерий Манна–Уитни; $p = 0,000007$): 31,8 нг/мл (21,0–39,7) против 19,6 нг/мл (14,2–23,9). Дефицит и недостаточность 25(OH)D значительно чаще встречались в группе не получавших колекальциферол по сравнению со второй группой ($\chi^2 = 25,095$; $p < 0,001$; $df = 2$; ОШ 0,124; ДИ 0,05–0,3) (рис. 3). Субанализ подгрупп, стратифицированных по ИМТ в зависимости от предшествующего приема 400–2000 МЕ колекальциферола, представлен в таблице 3. Среди не принимавших колекальциферол дефицит и недостаточность уровня 25(OH)D

встречались чаще у лиц с избыточной массой тела и с ожирением. В подгруппе женщин с нормальным ИМТ значимых различий не получено. У пациенток, не принимавших гиполлипидемических препаратов, уровень ХС ЛПВП был статистически значимо ниже среди не принимавших колекальциферол пациенток, по сравнению с принимавшими (критерий Манна–Уитни; $p = 0,001$): 1,48 ммоль/л (1,21; 1,81) против 1,91 ммоль/л (1,74; 2,01). Различий по другим компонентам метаболического синдрома и по частоте сахарного диабета 2-го типа не обнаружено ($p > 0,050$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости недостаточности и дефицита 25(OH)D среди обследованных составила 33,1 и 46,2%, что соответствует данным (34,2 и 47,9% соответственно) репрезентативной выборки взрослого населения Санкт-Петербурга, не являвшейся, однако, однородной

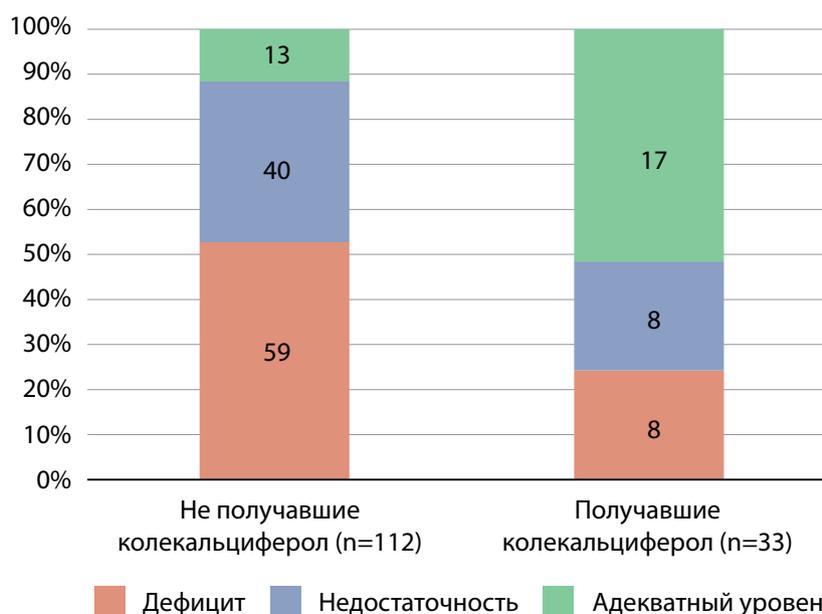


Рисунок 3. Частота выявления адекватной концентрации, недостаточности и дефицита 25(OH)D сыворотки в зависимости от предшествующего приема колекальциферола, % ($\chi^2 = 25,095$; $p < 0,001$; $df = 2$).

Figure 3. The frequency of adequate concentration, insufficiency and deficiency 25(OH)D serum detection, depending on the previous colecalciferol intake, % ($\chi^2 = 25,095$; $p < 0,001$; $df = 2$)

Таблица 3. Субанализ групп пациенток по индексу массы тела в зависимости от предшествующего приема 400–2000 МЕ колекальциферола в сутки, n (%)**Table 3.** Subanalysis of patient groups according to body mass index, depending on previous 400–2000 IU colecalciferol daily intake, n (%)

ИМТ [12]	Концентрация 25(ОН)D [14]	Не принимавшие колекальциферол (n=112)	Принимавшие колекальциферол (n=33)	P
Нормальный ИМТ	Адекватный уровень	4 (22,2)	5 (71,4)	0,058
	Недостаточность и дефицит	14 (77,7)	2 (28,5)	
		n=18	n=7	n=25
Избыточная масса тела	Адекватный уровень	3 (7,5)	7 (53,8)	0,0009*
	Недостаточность и дефицит	37 (92,5)	6 (46,1)	
		n=40	n=13	n=53
Ожирение	Адекватный уровень	6 (11,1)	5 (38,4)	0,030*
	Недостаточность и дефицит	48 (88,8)	8 (61,5)	
		n=54	n=13	n=67

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D.

* p<0,050 (двусторонний точный критерий Фишера).

Note. BMI — body mass index; 25(ОН)D — 25-hydroxyvitamin D.

* p<0.050 (Fischer's two-sided exact criterion).

по полу [9]. Среди пациенток позднего репродуктивного возраста, проживавших в Санкт-Петербурге, недостаточность и дефицит встречались в 27,8 и 59,1% случаев соответственно [5]. Результаты недавнего поперечного исследования жителей Тюменского региона от 18 до 75 лет и старше продемонстрировали еще более высокую частоту дефицита и недостаточности витамина D, достигавшую 70,7 и 22% соответственно [19]. Эти данные подтверждают высокую распространенность дефицита 25(ОН)D в разных регионах России независимо от возраста и пола. Территория Екатеринбурга, расположенная на 56°50' северной широты и 60°36' восточной долготы, испытывает недостаток гормонотропного воздействия солнечных лучей [20, 21].

Известно, что содержание 7-дегидрохолестерола (предшественника витамина D₃) в эпидермисе обратно пропорционально возрасту. Так, польза от воздействия УФ-лучей спектра В у лиц 62–80 лет в 3 раза меньше по сравнению с пациентами 20–30 лет [22]. В нашем исследовании обнаружена крайне слабая, но статистически значимая отрицательная обратная связь между концентрацией 25(ОН)D и возрастом пациенток (r=–0,2; p=0,01). Ранее описаны положительная корреляция между толщиной кожной складки на тыльной стороне кисти, длительностью пребывания на солнце и концентрацией 25(ОН)D крови у постменопаузальных женщин и значительное снижение уровня витамина D у лиц старше 69 лет [23].

Причинно-следственные взаимоотношения дефицита витамина D и ожирения широко обсуждаются и постоянно уточняются [4]. Патогенетические звенья взаимного влияния обеспеченности витамином D и ожирения включают: снижение биодоступности витамина D вследствие его депонирования и конверсии в метаболически неактивные формы в жировой ткани [24], снижение активности 1α-гидроксилазы и образования кальцидиола при увеличении уровня лептина [25], а также снижение экспрессии CYP2R1 и активности 25-гидроксилазы и образования кальцитриола при ожирении [26].

В исследовании изменения сывороточной концентрации 25(ОН)D через сутки после воздействия ультра-

фиолетового излучения в субэритемной дозе 27 мДж/м² у лиц с ожирением прирост был на 57% ниже, чем у лиц с нормальной массой тела (6,7±1,4 против 15,3±2,1 нг/мл, p=0,0029). Предположение, что большая площадь воздействия на поверхность тела у лиц с ожирением будет приводить к более высоким концентрациям витамина D₃ в крови, оказалось несостоятельным. Содержание 7-дегидрохолестерола в коже не зависело от ИМТ, а процентное превращение в превитамин D₃ и витамин D₃ было одинаковым в обеих группах [24]. В одномоментном исследовании жителей Тюменской области получена обратная корреляция слабой силы между концентрацией витамина D и ОТ, ИМТ [19]. Исследование амбулаторных пациентов Новой Зеландии выявило снижение сывороточной концентрации витамина D₃ на 0,74 нмоль/л при увеличении ИМТ на 1 кг/м² (p=0,002) и снижение на 0,29 нмоль/л при увеличении ОТ на 1 см (p=0,01). При этом обнаружена корреляция уровня 25(ОН)D₃ только с ОТ, а связи с другими компонентами метаболического синдрома и с процентным содержанием жира обнаружено не было [27]. Кроме того, у лиц в возрасте от 57 до 90 лет с недостаточным уровнем витамина D отмечена обратная зависимость между общей массой жира, оцененной с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, и концентрациями 25(ОН)D (p<0,0001) и 1,25(ОН)₂D в сыворотке (p=0,34) [28]. Данные третьего поколения Фрамингемского исследования (n=3890; мужчины и женщины старше 40 лет без сердечно-сосудистых заболеваний и без сахарного диабета), показали сильную связь между количеством висцерального жира (по данным компьютерной томографии) и низкими значениями 25(ОН)D. У лиц с высоким содержанием подкожной и висцеральной жировой ткани регистрировалось трехкратное увеличение распространенности дефицита 25(ОН)D по сравнению с имеющими низкое содержание жировой ткани (p<0,0001). После корректировки по возрасту, полу и сезону наличие метаболического синдрома ассоциировалось с более низкой концентрацией 25(ОН)D (p<0,0001) [29]. В нашем исследовании участницы, недостаточно обеспеченные по уровню 25(ОН)D крови, имели более высокие показатели

ОТ ($p=0,03$) и более высокие показатели ОБ ($p=0,02$). Мы не обнаружили различий в массе тела, ИМТ, а также частоте встречаемости избыточной массы тела или ожирения в группах.

Влияние витамина D на компоненты метаболического синдрома и кардиоваскулярный риск продолжает изучаться. Описаны молекулярные механизмы действия витамина D на инсулинорезистентность, хотя выводы клинических исследований неоднозначны [6]. Протективное влияние витамина D в отношении снижения первичной заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа и кардиометаболического риска может реализоваться путем снижения инсулинорезистентности, регуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и чувствительности к инсулину, снижения активности системного воспаления и окислительного стресса на фоне гипергликемии и, косвенно, через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В еще одной выборке постменопаузальных женщин уровень 25(OH)D <30 нг/мл был значимо связан с метаболическим синдромом (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,26–2,85): дефицит витамина D ассоциирован с более низкими уровнями ХС ЛПВП (ОШ 1,60; 95% ДИ 1,19–2,40; $p < 0,05$) и более высокими уровнями общего холестерина, ТГ (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,13–2,35), инсулина и значения НОМА-IR, указывающего на инсулинорезистентность. Различий в частоте случаев артериальной гипертензии, сахарного диабета, а также ОТ в зависимости от уровня витамина D не выявлено. Следует отметить, что критерием абдоминального ожирения в данном исследовании служила ОТ более 88 см [3]. Вместе с тем у женщин в постменопаузе более высокие концентрации 25(OH)D в сыворотке могут иметь обратную ассоциацию с ожирением, уровнем ТГ и метаболическим синдромом, но не имеют корреляций с уровнями ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, инсулина, глюкозы и значениями НОМА-IR [30]. В настоящем исследовании уровень 25(OH)D <30 нг/мл был ассоциирован с более низкими уровнями ХС ЛПВП, более высокими показателями ХС ЛПНП ($p=0,04$), но не ассоциирован с уровнем ТГ, общего холестерина и глюкозы крови. Уровень витамина D был ассоциирован с абдоминальным ожирением (ОШ 2,8; ДИ 1,15–7,2), артериальной гипертензией (ОШ 3,5; ДИ 1,2–10,6), но не с высокой гликемией натощак, нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа в частности и метаболическим синдромом в целом.

Ограничения исследования

Пациентки принимали колекальциферол в дозе от 400 до 2000 МЕ, в то время как рекомендованной женщинам старше 50 лет профилактической дозой является 800 МЕ в сутки и выше [8]. В рандомизированном клиническом исследовании ответ пациенток на низкие дозы витамина D (400–800 МЕ/сут) был значительно меньше, чем у групп со средними (1600–2400 МЕ/сут) и высокими дозами (3200–4800 МЕ) ($p < 0,0001$) во всех категориях ИМТ [28]. Учитывая небольшое количество пациенток, принимавших колекальциферол, выделение групп, учитывающих дозы колекальциферола, в текущем исследовании не представлялось возможным.

Исследование имело и ряд других ограничений: у участниц не оценивались уровень паратиреоидного гормона, индекс НОМА-IR, не определялся композиционный состав тела. Определение концентрации 25(OH)D производилось наиболее доступным методом ECLIA, обладающим мень-

шей специфичностью по сравнению с высокоэффективной жидкостной хроматографией. Исследование не оценивало сезонных и других факторов, влияющих на концентрацию 25(OH)D. Следует отметить, что сезон взятия анализа крови на уровень 25(OH)D практически исключал летние месяцы, и сбор данных осуществлен до введения режима самоизоляции. Несмотря на небольшое количество включенных участниц, выборка являлась однородной и релевантной к общей популяции постоянных жителей города.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточность витамина D выявлена у трети, а дефицит — почти у половины жительниц г. Екатеринбург в периоде поздней постменопаузы.

Избыточная масса тела отмечена в 36,5% случаев, а ожирение — у каждой второй женщины (46%). У 1/3 обследованных (32,3%) выявлены различные нарушения углеводного обмена, среди которых превалировал сахарный диабет 2-го типа.

Среди пациенток с ожирением метаболический синдром диагностирован у 58,2%, сахарный диабет 2-го типа — в 31,2% случаев. При дефиците и недостаточности витамина D чаще встречались такие компоненты метаболического синдрома, как артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение, были более выражены нарушения липидного обмена: снижена концентрация ХС ЛПВП и повышена концентрация ТГ сыворотки.

В поздней постменопаузе обеспеченность 25(OH)D не ассоциировалась с выраженностью менопаузальных расстройств. Регулярный прием колекальциферола в дозе от 400 до 2000 МЕ/сут способствовал более высокому уровню 25(OH)D сыворотки, несмотря на дефицит эстрогенов, низкую инсоляцию и особенности метаболизма витамина D в поздней постменопаузе. Недостаточность и дефицит витамина D чаще встречались в группах женщин с избыточной массой тела и ожирением, не принимавших колекальциферол регулярно.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют, что ни одна фармацевтическая или иная компания не оказывала финансового или иного влияния на планирование, проведение и обработку результатов данного исследования.

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

Участие авторов. Изможерова Н.В., Попов А.А. — идея, концепция и дизайн исследования, анализ литературных данных, внесение существенных правок в рукопись; Рябинина А.В. — интерпретация результатов и написание статьи; Вихарева А.А. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи, подготовка статьи к публикации; Сафьяник Е.А., Спевак А.В. — получение и анализ данных, подготовка рукописи; Шамбатов М.А., Бахтин В.М. — получение и анализ данных, интерпретация результатов, подготовка рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Поповой Илоне Николаевне за помощь в оформлении рукописи перед отправкой в редакцию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111(1):23-45. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114513001840>
- de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, et al. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2946-2957. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.025>
- Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, et al. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas*. 2018;107(5):97-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.10.011>
- Nimitphong H, Park E, Lee MJ. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions. *Nutr Res Pract*. 2020;14(6):553-567. doi: <https://doi.org/10.4162/nrp.2020.14.6.553>
- Grineva EN, Karonova T, Mischeeva E, et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging (Albany NY)*. 2013;5(7):575-581. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.100582>
- Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6644. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21186644>
- Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):51-108. doi: <https://doi.org/10.4161/derm.24494>
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №4. — С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
- Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., и др. Распространенность дефицита витамина D в северо-западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — Т. 16. — №3. — С. 3-7. [Karonova TL, Grinyova EN, Nikitina IL, et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the northwestern region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013;16(3):3-7. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201333-7>
- Шалина М.А. Метаболический синдром у женщин старшего возраста // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2019. — Т. 68. — №3. — С. 81-88. [Shalina MA. Metabolic syndrome in older women. *J Obstet women's Dis*. 2019;68(3):81-88. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD68381-88>
- Бутрова С.А., Берковская М.А., Дзгоева Ф.Х., Комшилова К.А. Распространенность ожирения, кардиометаболических факторов риска, метаболического синдрома и сахарного диабета среди женщин различных возрастных групп Московского региона // *Ожирение и метаболизм*. — 2009. — Т. 6. — №4. — С. 28-33. [Butrova SA, Berkovskaja MA, Dzgoeva FH, Komshilova KA. Rasprostranennost' ozhireniya, kardiometabolicheskikh faktorov riska, metabolicheskogo sindroma i saharnogo diabeta sredi zhenshin razlichnykh vozrastnykh grupp Moskovskogo regiona // *Obesity and metabolism*. 2009;6(4):28-33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4875>
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., и др. *Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения)* — М., 2016. [Sukhikh GT, Smetnik VP, Andreeva EN, et al. *Menopauzal'naya gormonoterapiya i sokhranenie zdorov'ya zhenshchin v zrelom vozraste. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)*. Moscow, 2016. (In Russ.)].
- World Health Organization [Internet]. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997. Geneva: WHO [cited 25.04.2023]. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
- Министерство здравоохранения РФ. *Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации*. — М.; 2013. [Ministerstvo zdravooohraneniya RF. *Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2013. (In Russ.)] Доступно по: http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc Ссылка активна на 22.03.2021
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др.; Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №3. — С. 37-86. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al.; Russian society of cardiology. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):37-86 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/18.6.499>
- Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А., Москаленко Н.П. *Климатический синдром*. — М.: Медицина; 1988. [Smetnik VP, Tkachenko NM, Glezer GA, Moskalenko NP. *Klimaticheskij sindrom*. Moscow: Medicina; 1988. (In Russ.)].
- Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Статус витамина D у жителей Тюменского региона // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №2. — С. 69-74. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Rozhinskaya LY. Vitamin D status in residents of Tyumen region. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):69-74. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10162>
- Шварц Г.Я. *Витамин D и D-гормон*. — М.: Анахарсис; 2005. [Shvarc GJa. *Vitamin D i D-gormon*. Moscow: Anacharsis; 2005. (In Russ.)].
- Бахтиярова С.А., Лесняк О.М., Paul L., Кузнецова Н.Л. Распространенность дефицита витамина D у пожилых людей города Екатеринбурга // *Научно-практическая ревматология*. — 2004. — Т. 42. — № 2. — С. 219. [Bahtijarova SA, Lesnjak OM, Paul L, Kuznecova NL. Rasprostranennost' deficita vitamina D u pozhihlyh ljudej goroda Ekaterinburga. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2004;42(2):219. (In Russ.)].
- MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1536-1538. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI112134>
- Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(6):882-885. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/58.6.882>
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity [published correction appears in *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1342]. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-693. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
- Tsuji K, Maeda T, Kawane T, et al. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis in leptin-deficient mice. *J Bone Miner Res*. 2010;25(8):1711-1723. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.65>
- Elkhwanky MS, Kumm O, Piltonen TT, et al. Obesity Represses CYP2R1, the Vitamin D 25-Hydroxylase, in the Liver and Extrahepatic Tissues. *JBM Plus*. 2020;4(11):e10397. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10397>
- McGill A-T, Stewart JM, Lithander FE, et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J*. 2008;7(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-4>
- Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25OHD in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;(136):195-200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.003>
- Cheng S, Massaro JM, Fox CS, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2010;59(1):242-248. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1011>
- Chacko SA, Song Y, Manson JE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):209-217. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.010272>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Изможерова Надежда Владимировна**, д.м.н. [Nadezhda V. Izmozherova, MD, PhD]; адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina street, 620028 Yekaterinburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>; Researcher ID: AAI-1947-2020; Scopus Author ID: 19337559100; eLibrary SPIN: 4738-3269; e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Попов Артем Анатольевич, д.м.н. [Artem A. Popov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>; Researcher ID: P-5147-2015; Scopus Author ID: 24390984000; eLibrary SPIN: 5083-9389; e-mail: art_popov@mail.ru

Рябинина Алла Валентиновна [Alla V. Ryabinina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>; eLibrary SPIN: 5517-8860; e-mail: uro_ran1@mail.ru

Вихарева Анна Андреевна [Anna A. Vikhareva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>; eLibrary SPIN: 3475-5279; e-mail: anna1993vi@gmail.com

Сафьяник Елена Алексеевна [Elena A. Safianik]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4565-2366>; eLibrary SPIN: 9908-5099; e-mail: gelenochka@yandex.ru

Спевак Алена Викторовна [Alyona V. Spevak]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1110-6962>; eLibrary SPIN: 4883-3252; e-mail: docspevak@gmail.com

Шамбатов Мураз Акбар оглы [Muraz A. Shambatov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>; eLibrary SPIN: 6693-5347; e-mail: shambatovma@gmail.com

Бахтин Виктор Михайлович [Viktor M. Bakhtin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>; eLibrary SPIN: 3950-4368; e-mail: bakhtin.v95@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Изможерова Н.В., Попов А.А., Рябинина А.В., Вихарева А.А., Сафьяник Е.А., Спевак А.В., Шамбатов М.А., Бахтин В.М. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с обеспеченностью витамином D у женщин в поздней постменопаузе // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №1. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12737>

TO CITE THIS ARTICLE:

Izmozherova NV, Popov AA, Ryabinina AV, Vikhareva AA, Safianik EA, Spevak AV, Shambatov MA, Bakhtin VM. Metabolic syndrome components and vitamin D availability relationship in late postmenopausal women. *Obesity and metabolism*. 2023;20(1):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12737>

СОГЛАСОВАННОСТЬ ОЦЕНОК ДОЛИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, ПОЛУЧЕННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕПРЯМЫХ (КОСВЕННЫХ) МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТАВА ТЕЛА



© Э.А. Бондарева^{1*}, О.И. Парфентьева², А.А. Васильева², Н.А. Кулемин¹, А.Н. Гаджихмедова³, О.Н. Ковалева³, Б.А. Султанова⁴, Н.В. Мазурина⁴, Е.А. Трошина⁴

¹Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
Москва, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Неуклонно возрастающее число людей с ожирением требует разработки простых и точных методологических подходов для количественной оценки абсолютного и относительного количества жировой массы тела. Одним из индексов, предложенных для количественной оценки относительного количества жировой массы — доли жировой массы, является индекс жиротложения (ИЖ, BAI, body adiposity index). Однако данные о согласованности оценок доли жировой массы, получаемые с применением распространенных методов скрининга (биоимпедансного анализа (БИА) и ультразвукового исследования (УЗИ)) и ИЖ, для российской популяции отсутствуют.

Цель. Анализ согласованности результатов оценки доли жировой массы тела, полученной с применением методов БИА, УЗИ и ИЖ, у взрослых мужчин и женщин.

Материалы и методы. Было проведено обследование взрослых условно-здоровых мужчин и женщин, проживающих в г. Москве. Были измерены длина и масса тела, обхват талии и бедер. Долю жировой массы тела определяли с применением БИА (ABC-02 «Медасс», УЗИ (BodyMetrix™, IntelaMetrix) и проводили расчет ИЖ.

Результаты. В исследовании приняли участие 263 женщины и 134 мужчины от 18 до 73 лет. Коэффициенты корреляции ИЖ с долей жировой массы (%ЖМ), рассчитанной по результатам БИА и УЗИ, составили 0,749 и 0,763 ($p < 0,000$) соответственно. Анализ согласованности результатов оценки %ЖМ, определенной по значению ИЖ, БИА и УЗИ, показал, что ИЖ демонстрирует слабую согласованность (коэффициент конкордантной корреляции (ССС) $< 0,90$) с обоими инструментальными методами как на уровне общей выборки, так и в подгруппах по полу. При этом методы УЗИ и БИА демонстрируют наиболее высокий уровень согласованности (ССС = 0,84 [0,80–0,86]) и отсутствие систематического смещения. Наименее согласованными оказались результаты определения %ЖМ в подгруппе мужчин.

Заключение. Полученные результаты позволяют заключить, что оценка %ЖМ по значению ИЖ на индивидуальном уровне не может служить заменой косвенным методам, тогда как на групповом уровне в смешанной выборке мужчин и женщин все три метода являются взаимозаменяемыми.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: доля жировой массы; состав тела; ультразвуковое сканирование; биоимпедансный анализ; индекс жиротложения; BAI.

AGREEMENT OF BODY ADIPOSITY INDEX (BAI), BIOIMPEDANCE ANALYSIS AND ULTRASOUND SCANNING IN DETERMINING BODY FAT

© Elvira A. Bondareva^{1*}, Olga I. Parfenteva², Aleksandra A. Vasileva², Nikolay A. Kulemin¹, Aida N. Gadziakhmedova^{1,3}, Olga N. Kovaleva³, Begimay A. Sultanova⁴, Natalya V. Mazurina⁴, Ekaterina A. Troshina⁴

¹Lopukhin Federal research and clinical center of physical-chemical medicine, Federal medical biological agency, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The steadily increasing number of people with obesity requires the development of simple and accurate methodological approaches to assess the absolute and relative amount of body fat mass. The body adiposity index (BAI) is one of the indices proposed to assess the body fat percentage. However, the comparison analysis of common methods, i.e., of bio-electrical impedance analysis and ultrasound scanning, and BAI was not performed for the Russian population.

AIM: Comparison analysis of the body fat percentage estimates by bio-electrical impedance analysis, ultrasound scanning, and body adiposity index in the group of adult male and females.

MATERIALS AND METHODS: An examination of healthy males and females from Moscow was conducted. Height, weight, waist and hip circumferences were measured. The body fat percentage was obtained by bio-electrical impedance analysis — BIA (ABC-02 Medas), ultrasound scanning — US (BodyMetrix™, IntelaMetrix), and body adiposity index.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: 263 females and 134 males aged 18 to 73 years participated in the study. Correlation coefficients between BAI values and the body fat percentage obtained by BIA and US were 0.749 and 0.763 ($p < 0.000$), respectively. Comparison of body fat percentage measurements obtained by BAI, BIA and US showed the low agreement ($CCC < 0.90$) between BAI and other methods in pooled sample as well as in the female and male groups. Comparison of the US and BAI methods revealed higher level of agreement ($CCC = 0.84$ [0.80–0.86]) and no systematic bias. Lower level of agreement was obtained in the group of males.

CONCLUSION: Conducted study allows to conclude that, at the individual level, BAI is not an appropriate method for estimating the body fat percentage relatively to other indirect methods. However, all three methods can be used in the group of pooled males and females when testing at the population level.

KEYWORDS: *percentage body fat; body composition; ultrasound scanning; bio-electrical impedance analysis; body adiposity index; BAI.*

ОБОСНОВАНИЕ

Количество жира и характер его отложения играют ведущую роль в развитии целого ряда коморбидных заболеваний у людей с избыточной массой тела и ожирением [1]. Количественная оценка доли жировой массы тела (%ЖМ) может быть проведена различными методами: от мощных и дорогостоящих до полевых экспресс-оценочных. Индекс массы тела (ИМТ) широко применяется для диагностики и классификации ожирения. Однако ИМТ обладает слабой чувствительностью на индивидуальном уровне, так как не отражает состав тела. Известно множество аспектов, которые делают ИМТ неприменимым у пожилых людей, людей с нервно-мышечной патологией и у спортсменов. Неуклонно возрастающее количество людей с ожирением требует разработки простых и точных методологических подходов для количественной оценки абсолютного и относительного количества жировой массы. В этой связи актуальным является анализ целесообразности использования различных антропометрических индексов, которые позволяют количественно оценить состав тела, используя простые антропометрические показатели (длину и массу тела, обхваты талии и бедер). Использование информативных антропометрических индексов позволит проводить скрининг широких слоев населения с минимальными затратами для системы здравоохранения. Одним из индексов, предложенных для количественной оценки относительного количества жировой массы — %ЖМ, является индекс жиротложения (ИЖ, BAI, body adiposity index). ИЖ был разработан на группе взрослых мексиканских мужчин [2] и был успешно валидирован в группе афроамериканских мужчин и женщин, что позволяет предположить его универсальность для различных популяций [3]. При использовании DEXA в качестве стандарта было показано, что ИЖ лучше, чем ИМТ, определяет %ЖМ [2]. Высокие значения ИЖ были ассоциированы с повышенной концентрацией глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, также высокие значения ИЖ были ассоциированы с риском развития сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома в европейской популяции вне зависимости от пола, возраста, уровня физической активности и медикаментозной терапии [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить согласованность результатов определения %ЖМ, полученной с применением методов биоимпедансного анализа (БИА), ультразвукового исследования (УЗИ) и ИЖ, у взрослых мужчин и женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст более 17 лет.

Критерии исключения: наличие металлических имплантов, кардиостимулятора, беременность и период лактации, наличие сахарного диабета и нарушений функции щитовидной железы.

Условия проведения и продолжительность исследования

В исследование включались добровольцы, удовлетворяющие критериям включения. Сбор данных проходил с февраля 2021 г. по ноябрь 2022 г.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Программа обследования включала измерение длины тела (лазерный антропометр, КАФА, Россия) и массы тела (Seca, Германия), обхватов талии и бедер неэластичной измерительной лентой. БИА компонентов состава тела проводили с применением ABC-02 «Медасс» (НТЦ «Медасс», Россия) по схеме запястье-голеностоп [5]. Использовали одноразовые пленочные биоадгезивные электроды для ЭКГ (FIAB 3001, Италия). УЗИ проводили с применением сканера BodyMetrix™ (IntelMetrix, США) [6]. Измерения проводили в семи точках на корпусе и конечностях, соответствующих кожно-жировым складкам для уравнений Джексона–Поллока для семи складок [7, 8].

Основной исход исследования

В качестве основных конечных точек исследования были приняты следующие параметры: средняя разница значений, границы согласованности, коэффициент конкордантной корреляции Лина и размер эффекта (разница средних для парных выборок), а также значение теста проверки статистической эквивалентности для %ЖМ, определенной с применением ABC-02 «Медасс», BodyMetrix™ и ИЖ.

Дополнительные исходы исследования

В качестве дополнительных конечных точек исследования были приняты следующие параметры: значения коэффициентов уравнения регрессии Пассинга–Баблока для попарных сравнений показателей %ЖМ, определенной с применением ABC-02 «Медасс», BodyMetrix™ и ИЖ, имеющих вид точечная оценка [95%ДИ].

Анализ в подгруппах

Всех участников исследования разделили на две подгруппы: мужчины и женщины.

Методы регистрации исходов

Диагностика нутритивного статуса проводилась по значению ИМТ согласно рекомендациям ВОЗ. Оценку %ЖМ проводили тремя методами: по результатам БИА (ABC-02 «Медасс», НТЦ «Медасс», Россия) в программном обеспечении ABC01-0362 были определены жировая масса (ЖМ, кг), %ЖМ и безжировая масса (БЖМ, кг), по результатам УЗИ (BodyMetrix, IntelaMetrix, США) рассчитывали %ЖМ, ЖМ и БЖМ по формулам Джексона–Поллока, реализованным в программном обеспечении BodyViewProFit (IntelaMetrix, Inc., Livermore, CA). Также рассчитывали ИЖ по формуле, предложенной Бергманом [2]:

$$BAI (ИЖ) = [(обхват бедер, см/длина тела, м^{1.5}) - 18].$$

Исследования выполнялись в первой половине дня в условиях покоя и при комфортной температуре (температура в помещении 24°C). Временной интервал между БИА и УЗИ составлял не более 30 минут.

Этическая экспертиза

Было получено положительное заключение локального комитета по биоэтике биологического факультета МГУ имб М.В. Ломоносова (№ 116-д от 08.09.2020 г.). Все добровольцы, участвовавшие в обследовании, были осведомлены о целях и методах обследования и дали свое информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки.

Для достижения 80% мощности исследования при уровне ошибки первого рода 5% ($\alpha=0,05$) в тесте статистической эквивалентности (TOST) размер выборки должен быть не менее 96 пар измерений.

Методы статистического анализа данных.

Использованы графики Гарднера–Альтмана (package «dabestr») для визуализации сравнения парных измерений и графики Бланда–Альтмана (Bland-Altman) и регрессия Пассинга–Баблока — для демонстрации их согласованности. При анализе согласованности повторных измерений руководствовались международными стандартами (CLSI EP09-A3 и ГОСТ Р 50779.60-2017 (ИСО 13528:2015)) и «Руководством по составлению отчетов об исследованиях надежности и согласованности (GRRAS)» [9]. В частности, использовали робастный непараметрический метод — регрессию Пассинга–Баблока [10]. В качестве меры согласованности использовали коэффициент конкордантной корреляции Лина (CCC — Lin's concordance correlation coefficient) (package «epiR»). Метод принято считать пригодным для исследовательской и клинической практики (надежным), когда нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для CCC > 0,99. Если верхняя граница 95% ДИ < 0,90, то степень согласованности является низкой [11]. Анализ статистической эквивалентности двух методов проводили с применением тестов TOST (two one-side tests), NHST (null hypothesis significance test) (package «TOSTER»). Проверку согласия распределения с нормальным законом проводили с применением алгоритмов бутстрепа (PAST), описательную статистику, разведочный анализ данных и корреляционный анализ — в программах PAST [12] и JASP [13]. Для анализа различий между подгруппами, сформированными по полу, использовали тест Уилкоксона для независимых выборок. Для контроля ошибки первого рода использовали поправку Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 263 женщины и 134 мужчины от 18 до 73 лет, проживающие в г. Москве. Недостаток массы тела по ИМТ был выявлен

Таблица 1. Общая характеристика обследованной выборки

Признак	Медиана [95% ДИ]	
	Женщины	Мужчины
Возраст, лет*	28 [25–31]	24,5 [21,5–26]
Длина тела, см	166 [165–168]	177,8 [176–179,1]
Масса тела, кг	62,9 [61–65,3]	75,9 [72–78,8]
ИМТ кг/кв. м*	22,2 [22–22,8]	23,1 [22,7–23,5]
%ЖМ (БИА)	28,5 [27,6–30]	16,8 [15,9–18,9]
ЖМ, кг (БИА)*	17,9 [16,9–19,3]	12,3 [11,6–14,3]
БЖМ, кг (БИА)	44,5 [43,8–45,4]	61,9 [60,1–63,7]
%ЖМ (УЗИ)	27,6 [27,2–28,7]	15,1 [14,2–16,7]
ЖМ, кг (УЗИ)	17 [16,4–17,7]	11,2 [10,2–12,1]
БЖМ, кг (УЗИ)	44,7 [43,8–46]	64,4 [61,7–66,5]
ИЖ	26,8 [25,8–27,5]	22,6 [21,8–23,4]
Обхват талии, см	71,7 [70,4–73,5]	78,9 [77,4–81]
Обхват бедер, см*	97,1 [96–99]	96,7 [95,3–99]

Примечание. * — отсутствие значимых различий между подгруппами.

Note. * — absence of significant differences between subgroups.

у 28 (20 женщин и 8 мужчин) обследованных, нормальная масса тела по ИМТ — у 258 (179 женщин и 79 мужчин), избыточная — у 68 (40 женщин и 28 мужчин) и ожирение — у 43 (24 женщины и 19 мужчин).

Основные результаты исследования

Значения основных исследованных признаков в подгруппах мужчин и женщин, а также значимость межгрупповых различий представлены в таблице 1. По всем признакам, кроме возраста, ИМТ, абсолютного значения ЖМ, определенной методом БИА и обхвату бедер, были обнаружены значимые различия между подгруппами, сформированными по полу. Коэффициенты корреляции ИЖ с %ЖМ, рассчитанной по результатам БИА и УЗИ, составили 0,749 и 0,763 ($p < 0,000$) соответственно.

Графики Гарднера–Альтмана (рис. 1) демонстрируют ничтожный размер эффекта для пар сравнений %ЖМ,

а также половой диморфизм значений %ЖМ, который детектируют все исследованные методы. Вероятно, при сравнении больших выборок средние групповые оценки %ЖМ, полученные методами БИА, УЗИ и ИЖ, могут быть объединены или сопоставляться непосредственно. Анализ статистической эквивалентности для пар измерений УЗИ-БИА, УЗИ-ИЖ и БИА-ИЖ позволил сделать следующие выводы: на общегрупповом уровне %ЖМ УЗИ и ИЖ статистически эквивалентны. В подгруппе женщин статистически эквивалентны результаты пары УЗИ-БИА. Для подгруппы мужчин ни для одной пары сравнений не была показана статистическая эквивалентность исследуемых методов для оценки %ЖМ. Эти выводы для общегруппового сравнения иллюстрируют размер эффекта и его 95% ДИ, представленный на графиках Гарднера–Альтмана.

Анализ Бланда–Альтмана (рис. 2) выявил наличие незначительного систематического смещения для

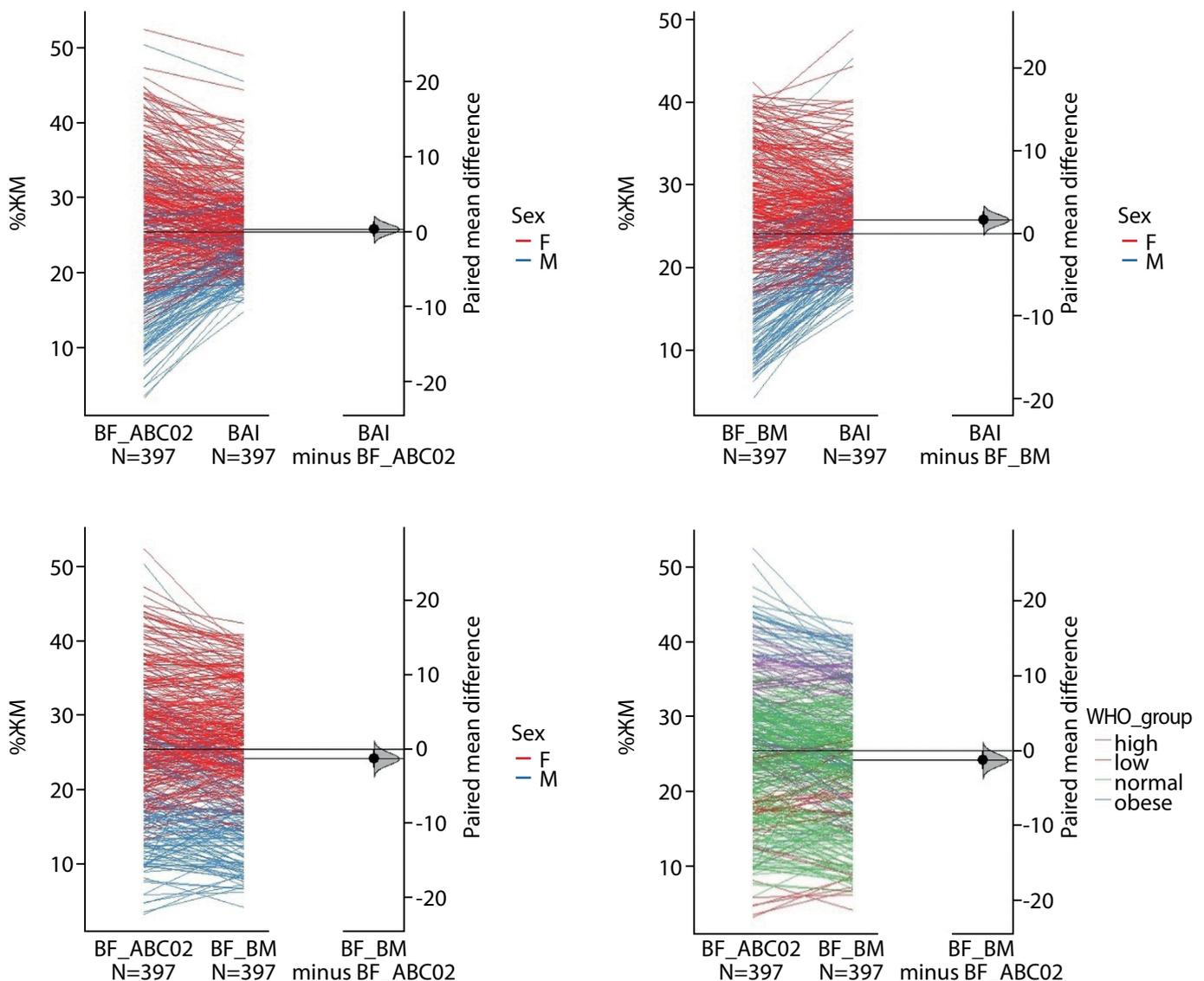


Рисунок 1. Графики Гарднера–Альтмана для показателей %ЖМ, рассчитанных по результатам БИА, УЗИ и ИЖ в подгруппах женщин и мужчин, а также в подгруппах по значению ИМТ. Примечание. Paired mean difference — размер эффекта для парных выборок; Sex — пол; F — женщины; M — мужчины; BF — %ЖМ; WHO_group — нутритивный статус обследованного по классификации ВОЗ.

Figure 1. Gardner-Altman plots for %BF calculated from the results of BIA, ultrasound and BAI in subgroups of women and men, as well as in subgroups by BMI value. Note. Paired mean difference — effect size for paired samples. Sex — gender, F — women, M — men. BF — %BF. WHO_group — nutritional status of the examined according to the WHO classification.

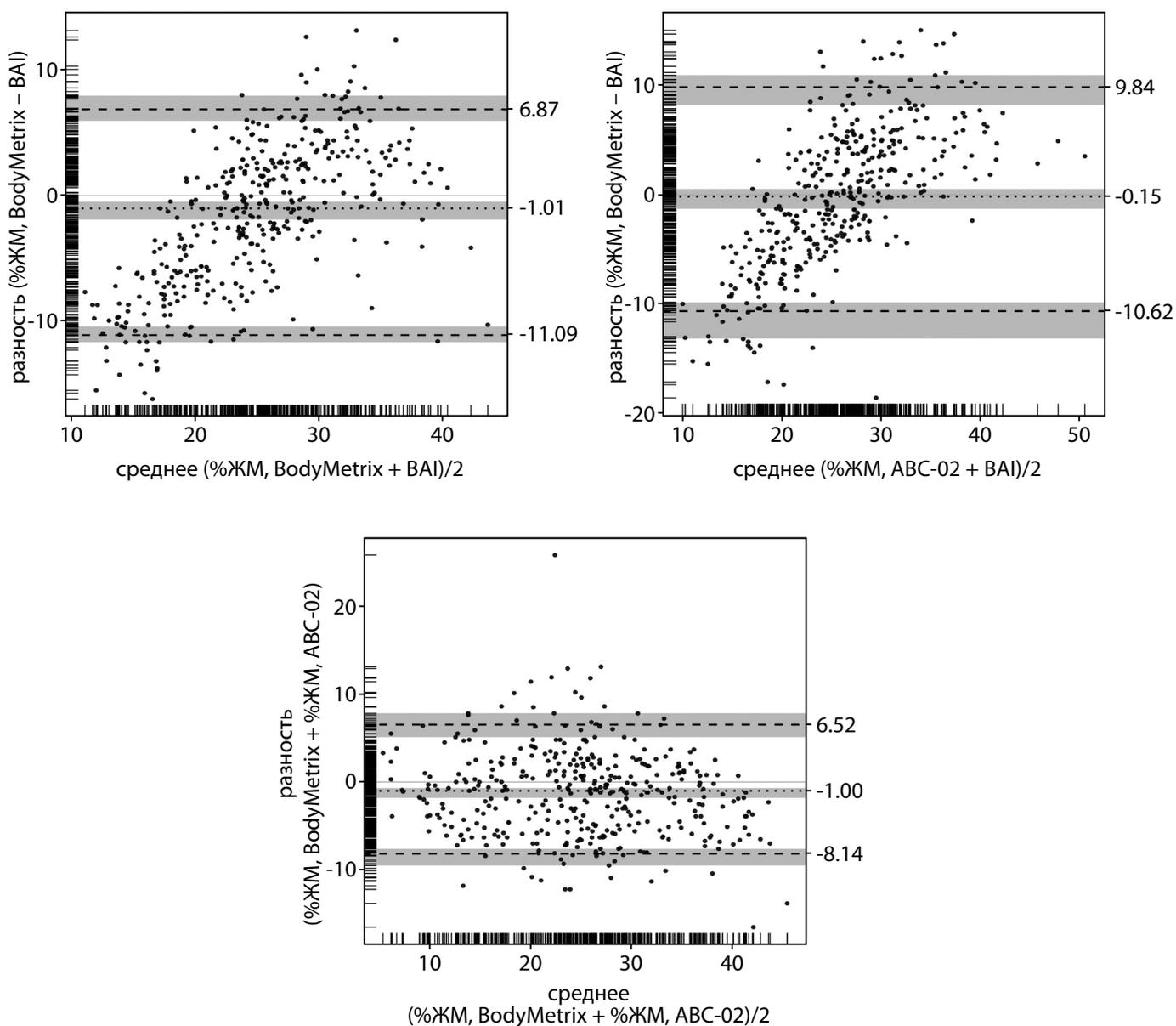


Рисунок 2. Графики Бленда–Альтмана для пар значений %ЖМ, рассчитанных по результатам БИА, УЗИ и ИЖ. Серая область — границы 95% ДИ для границ согласованности. Центральная пунктирная линия — смещение. Примечание. BAI — индекс жировотложения (ИЖ).

Figure 2. Bland-Altman plots for pairs of %BF values calculated from the results of BIA, ultrasound and BAI. The gray area is the 95% CI bounds for the concordance bounds. The central dotted line is the bias. Note. BAI — body adiposity index.

всех попарных сравнений. Для пар измерений УЗИ-ИЖ и БИА-ИЖ обнаружено изменение разности пар измерений в зависимости от значения %ЖМ: в области низких значений 10–20 %ЖМ ИЖ дает большую оценку %ЖМ, по сравнению с УЗИ и БИА, в области выше 30% ЖМ УЗИ и БИА показывают большие значения, чем ИЖ. Данная зависимость отсутствует в паре УЗИ-БИА. Границы согласованности для пар УЗИ-ИЖ и БИА-ИЖ составили 17,9 и 20,5 соответственно. Для пары УЗИ-БИА границы согласованности оказались самыми узкими и составили 14,7.

Расчет ИЖ основан, в отличие от многих других антропометрических индексов, на обхвате бедер (ягодиц). Хорошо известно, что существуют половые различия в топографии жировотложения, так, для женщин более характерен глутео-фemorальный тип, а для мужчин — абдоминальный. В обследованной выборке между

подгруппами мужчин и женщин присутствуют значимые различия по ИЖ и длине тела, но данные подгрупп не отличаются по обхвату бедер (см. табл. 1). Поэтому было проведено исследование согласованности оценок в подгруппах мужчин и женщин. Согласованность для всех пар измерений оказалась выше для подгруппы женщин (табл. 2, рис. 3), хотя для обеих подгрупп она является слабой ($CCC < 0,90$). Предположительно выраженные особенности фигуры (жировотложение на бедрах) могут значительно влиять на оценку %ЖМ по ИЖ, в отличие от расчета по формулам, учитывающим толщину кожно-жировых складок на корпусе и конечностях, реализованным в программном обеспечении ультразвукового сканера.

Анализ согласованности результатов оценки %ЖМ, определенной по значению ИЖ, БИА и УЗИ, показал, что ИЖ демонстрирует слабую согласованность с обоими

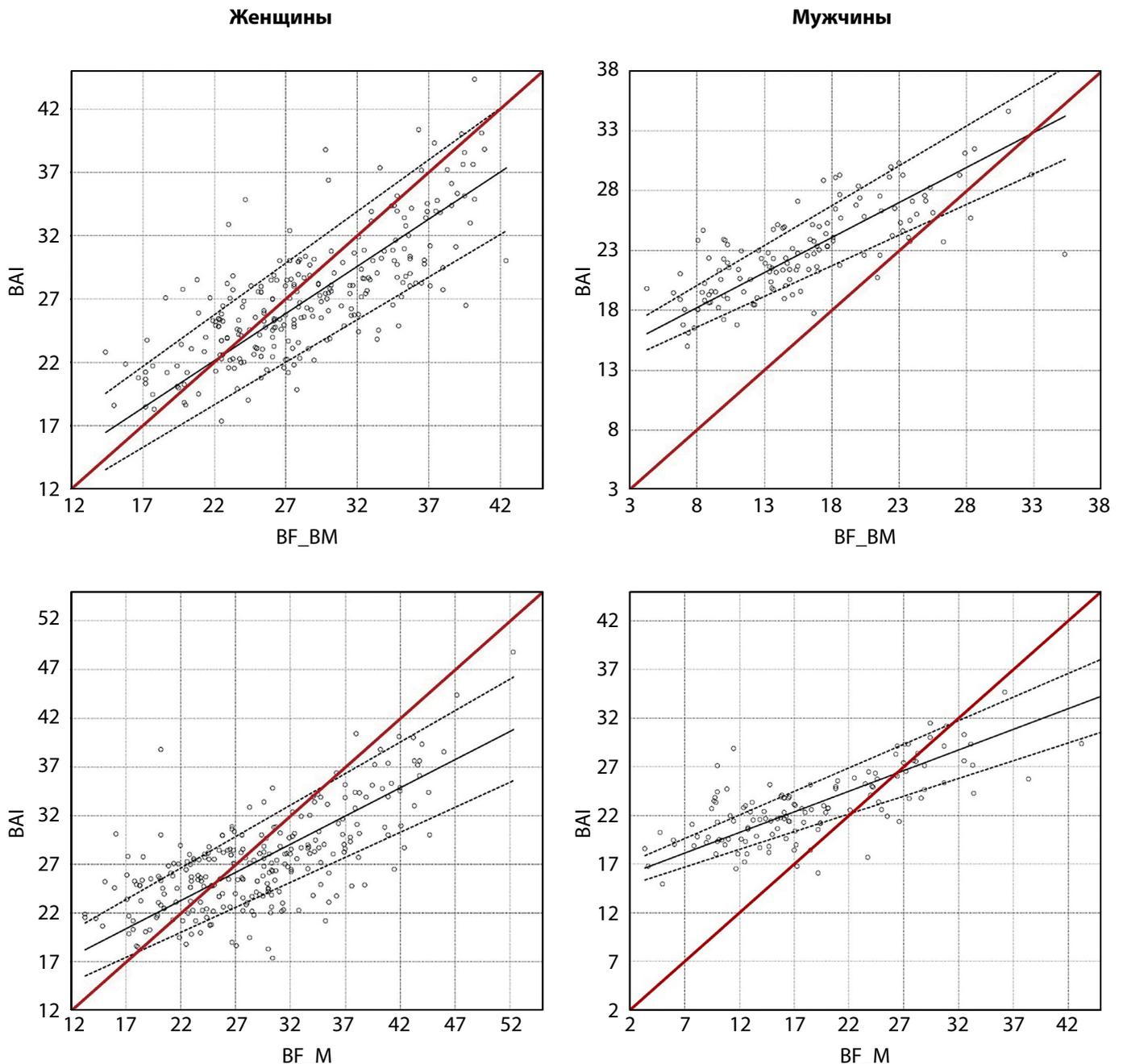


Рисунок 3. Регрессия Пассинга–Баблока для пар значений %ЖМ в подгруппах мужчин и женщин. Красная линия — линия идеальной согласованности (CCC=1), пунктирные линии — предсказательные интервалы, черная сплошная линия — линия регрессии.

Примечание. BAI — индекс жиротложения; BF_M — %ЖМ, определенный в БИА; BF_BM — %ЖМ, определенный в УЗИ.

Figure 3. Passing-Bablok regression for pairs of %BF values, in subgroups of men and women. The red line is the line of perfect agreement (CCC = 1), the dotted lines are predictive intervals, the black solid line is the regression line.

Note. BAI — body adiposity index, BF_M — %BF, determined in BIA, BF_BM — %BF, determined in ultrasound.

инструментальными методами как на уровне общей выборки, так и в подгруппах по полу (рис. 3, табл. 2). При этом методы УЗИ и БИА демонстрируют наиболее высокий уровень согласованности и отсутствие систематического смещения (см. рис. 1 и 2). Наименее согласованными оказались результаты определения %ЖМ в подгруппе мужчин. Для данной подгруппы различия в оценке %ЖМ оказались наиболее выраженными: размер эффекта достигает среднего и большого для пар БИА-ИЖ и УЗИ-ИЖ соответственно (см. табл. 2). Для сравнения в объединенной выборке для всех пар размер эффекта следует признать ничтожным.

Дополнительные результаты исследования

Были получены уравнения Пассинга–Баблока для подгрупп женщин:

1. ИЖ = 10,56 [8,68÷12,40] + 0,58 [0,51÷0,65] × %ЖМ(ABC-02);
2. ИЖ = 5,76 [3,83÷7,78] + 0,74 [0,67÷0,82] × %ЖМ(BM);

и мужчин:

3. ИЖ = 15,19 [14,16÷16,23] + 0,42 [0,36÷0,48] × %ЖМ(ABC-02);
4. ИЖ = 13,52 [12,47÷14,75] + 0,59 [0,51÷0,67] × %ЖМ(BM).

Таблица 2. Значения коэффициента конкордантной корреляции Лина CCC и размера эффекта d Коуэна [95% ДИ]

Группа	БИА vs УЗИ		БИА vs ИЖ		УЗИ vs ИЖ	
	CCC	d	CCC	d	CCC	d
Общая	0,84 [0,80–0,86]	-0,14 [-0,19–0,08]	0,63 [0,58–0,67]	-0,04 [-0,11–0,03]	0,65 [0,61–0,69]	-0,19 [-0,26–0,13]
Женщины	0,77 [0,72–0,81]	-0,07 [-0,15–0,01]	0,60 [0,53–0,66]	0,25 [0,15–0,35]	0,72 [0,66–0,77]	0,21 [0,12–0,29]
Мужчины	0,71 [0,62–0,77]	-0,34 [-0,45–0,23]	0,49 [0,41–0,56]	-0,52 [-0,64–0,39]	0,37 [0,29–0,44]	-1,18 [-1,33–1,03]

Нежелательные явления

В ходе обследования нежелательных явлений зафиксировано не было. Все измерительные методы и процедуры являются неинвазивными и разрешены к применению у детей с 6 лет. Проведение данных процедур не сопровождалось ухудшением самочувствия или другими жалобами со стороны обследованных добровольцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Оценка %ЖМ с использованием ИЖ на индивидуальном уровне в подгруппах мужчин и женщин не может быть заменой БИА и/или УЗИ. Однако на групповом уровне средние значения %ЖМ, полученные с применением БИА или УЗИ, могут быть использованы для непосредственного сравнения со значением ИЖ.

Обсуждение основного результата исследования

Впервые для российской выборки мужчин и женщин был проведен анализ возможности использования ИЖ для оценки %ЖМ на индивидуальном и групповом уровнях. Полученные результаты позволяют заключить, что оценка %ЖМ по значению ИЖ на индивидуальном уровне не может служить заменой косвенным методам, тогда как на групповом уровне в смешанной выборке мужчин и женщин все три метода являются взаимозаменяемыми. Аналогичный результат был получен при валидации ИЖ в группе взрослых, проживающих в Бразилии. Авторами были выявлены аналогичные тенденции: ИЖ переоценивает %ЖМ в диапазоне низких значений %ЖМ, определенных методом DEXA, и недооценивает в области высоких значений %ЖМ [14]. Анализ согласованности ИЖ и воздушнозаместительной плетизмографии (ВЗП) в группе людей с морбидным ожирением выявил систематическое смещение: в области значений 38–50% ЖМ ИЖ показывает значения ниже, чем ВЗП. В области выше 50% — выше, чем ВЗП; CCC для пары измерений ИЖ-ВЗП составил 0,551 [3].

Как уже было сказано выше, ИЖ демонстрирует ассоциации с различными патологическими состояниями, коморбидными ожирению. Однако результаты исследований возможности использования ИЖ как диагностического инструмента для оценки риска кардиометаболических патологий противоречивы. Анализ возможности использования различных антропометрических индексов для диагностики неалкогольной жировой болезни печени в китайской популяции выявил преимущество ИМТ и обхвата талии перед ИЖ [15]. В данном исследовании проводился корреляционный анализ взаимосвязи функции щитовидной железы (уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св.Т3), свободного тироксина (св.Т4)) и антропометрических параметров (дли-

на и масса тела, окружность талии, окружность бедер) у 675 человек, из которых 80% — женщины, средний возраст которых составлял 38±17 лет, средний ИМТ составил 38±6 кг/м². Для группы людей с нервно-мышечной патологией, которые имели избыточный вес и ожирение, было показано, что ТТГ положительно коррелирует с ИЖ (p<0,001), ИМТ (p=0,0002), %ЖМ (p<0,001) и отрицательно с индексом талия/бедро (ИТБ) (p<0,017). Св.Т4 не был связан ни с одним из антропометрических показателей. Св.Т3 положительно коррелировал с обхватом талии (p<0,001), СТБ (p<0,001) и отрицательно — с %ЖМ (p<0,001), ИЖ (p=0,002) [16]. ИЖ в группе взрослых старше 40 лет, у которых на момент исследования было меньше трех кардиометаболических нарушений, составил 26,4, в группе, где число кардиометаболических нарушений было выше трех, — 29,7. Однако, несмотря на значимые различия между группами с патологиями и без таковых, ИЖ не может быть использован для оценки кардиометаболических рисков в группе мужчин и женщин старше 40 лет ввиду его низкой специфичности и чувствительности [17]. ИЖ в группе пожилых китайцев без диабета был равен 28,9 (26,3–31,7), в группе с диабетом — 29,7 (26,8–32,9), что не позволяет использовать ИЖ в данной популяции в качестве диагностического инструмента для диагностики сахарного диабета 2-го типа. Для группы женщин старше 40 лет было показано, что ИЖ является хорошим предиктором недостатка мышечной массы тела. Значение ИЖ у пожилых женщин без недостатка БЖМ составило 36,3±4,36, а в группе с недостатком мышечной ткани — 42,8±5,04 [18]. Корреляция ИЖ с БЖМ, определенной по результатам УЗИ и БИА, в группе российских взрослых была слабой (-0,11 и -0,18 соответственно) и не достигла уровня статистической значимости. Анализ в подгруппах мужчин и женщин показал, что согласованность оценок %ЖМ в подгруппе мужчин слабая и методы нельзя признать статистически эквивалентными. Вероятно, оценка %ЖМ, основанная на обхвате бедер, не может быть надежным индикатором %ЖМ у мужчин ввиду половых различий в топографии жирового отложения.

Резюме дополнительных результатов исследования

Были получены регрессионные уравнения для подгрупп мужчин и женщин, которые в дальнейшем могут быть использованы для создания уравнений пересчета значений ИЖ в %ЖМ, полученных методами УЗИ и БИА.

Обсуждение дополнительных результатов исследования

Возможность использования ИЖ для оценки %ЖМ, сопоставимой с оценками, получаемыми в БИА и УЗИ, может быть реализована при наличии популяционно-специфичных формул для пересчета. В перспективе

представляются целесообразными проведение данной методической работы и проверка точности получаемых скорректированных оценок %ЖМ.

Ограничения исследования

К основному ограничению исследования стоит отнести отсутствие золотого стандарта определения ЖМ тела. Это не позволило провести оценку точности определения %ЖМ методами БИА, УЗИ и ИЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка %ЖМ по ИЖ (ВАИ) на индивидуальном уровне у мужчин и женщин не является эквивалентной БИА и/или УЗИ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ №22-75-10122 «Оценка влияния

эндогенных и экзогенных факторов на развитие различных типов ожирения».

Конфликт интересов. Трошина Е.А. — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Бондарева Э.А. — разработка протокола исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи; Парфентьева О.И. — проведение УЗ-сканирования, написание текста статьи; Васильева А.А. — проведение биоимпедансометрии; Кулемин Н.А. — анализ данных; Гаджихмедова А.Н. — проведение антропометрического обследования; Ковалева О.Н. — проведение антропометрического обследования, подготовка рукописи; Султанова Б.А. — анализ данных, полученных при обследовании пациентов с избыточной массой тела и ожирением; Мазурина Н.В. — анализ данных, написание текста статьи; Трошина Е.А. — критическая интерпретация результатов, утверждение финального текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, et al. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med.* 2019;17(1):169. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1919-y>
- Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, et al. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(5):1083-1089. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.38>
- Belarmino G, Torrinhas RS, Sala P, et al. A new anthropometric index for body fat estimation in patients with severe obesity. *BMC Obes.* 2018;5(1):25. doi: <https://doi.org/10.1186/s40608-018-0202-8>
- Amiri P, Javid AZ, Moradi L, et al. Associations between new and old anthropometric indices with type 2 diabetes mellitus and risk of metabolic complications: a cross-sectional analytical study. *J Vasc Bras.* 2021;20(1):25. doi: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200236>
- Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. *Биоимпедансный анализ состава тела человека.* — М.: Наука; 2009. — 392 с. [Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaja IG, Rudnev SG. *Bioimpedansnyj analiz sostava tela cheloveka.* Moscow: Nauka; 2009. 392 p. (In Russ.)].
- Bielemann RM, Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Orlandi SP, Xavier MO, Bergmann RB, Formoso Assunção MC. Estimation of body fat in adults using a portable A-mode ultrasound. *UNSCN Nutr.* 2015;32(4):441-446. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.10.009>
- Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr.* 1978;40(3):497-504. doi: <https://doi.org/10.1079/bjn19780152>
- Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc.* 1980;12(3):175-181.
- Kottner J, Audige L, Brorson S, et al. Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *Int J Nurs Stud.* 2011;48(6):661-671. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2011.01.016>
- Keller T. Tool: Passing-Bablok Regression and CUSUM test. ACOMED statistic. [cited 19.04.2023] Available from: www.acomed-statistik.de
- Martins WP, Nastri CO. Interpreting reproducibility results for ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(4):479-480. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.13320>
- Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica.* 2001;4(1):9. Available from: <https://www.nhm.uio.no/english/research/resources/past/>
- JASP Team 2022. JASP (version 0.16.4) [Computes software]
- Segheto W, Coelho FA, Cristina Guimarães da Silva D, et al. Validity of body adiposity index in predicting body fat in Brazilians adults. *Am J Hum Biol.* 2017;29(1):e22901. doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.22901>
- Xie F, Pei Y, Zhou Q, et al. Comparison of obesity-related indices for identifying nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cross-sectional study in China. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):132. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01560-3>
- Demir Ş, Kara Y, Melikoğlu M, et al. New anthropometric measurements: Relationship to thyroid functions in euthyroid obese subjects. *Cureus.* 2021;20(1):132. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.20435>
- Xu J, Zhang L, Wu Q, et al. Body roundness index is a superior indicator to associate with the cardio-metabolic risk: evidence from a cross-sectional study with 17,000 Eastern-China adults. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):97. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01905-x>
- do Nascimento RA, Vieira MCA, dos Santos Aguiar Gonçalves RS, et al. Cutoff points of adiposity anthropometric indices for low muscle mass screening in middle-aged and older healthy women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):713. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04532-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бондарева Эльвира Александровна**, к.б.н. [Elvira A. Bondareva, PhD in biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3321-7575>; eLibrary SPIN: 6732-2072; e-mail: Bondareva.E@gmail.com

Парфентьева Ольга Ивановна, к.б.н. [Olga I. Parfenteva, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7895-6887>; eLibrary SPIN: 6237-1920; e-mail: parfenteva.olga@gmail.com

Васильева Александра Александровна, [Aleksandra A. Vasilieva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8025-8444>; eLibrary SPIN: 6077-4558; e-mail: vasileva@mail.bio.msu.ru

Кулемин Николай Александрович, к.б.н. [Nikolay A. Kulemin, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8588-3206>; SPIN-код: 5926-6356; e-mail: maveriksvao@gmail.com

Гаджихмедова Аида Нурмагомедовна [Aida N. Gadziakhmedova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2557-5647>; eLibrary SPIN: 7410-4182; e-mail: ai.kidman@mail.ru

Ковалева Ольга Николаевна, к.б.н. [Olga N. Kovaleva, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7391-5103>; eLibrary SPIN: 1879-7964; e-mail: olgakovaljeva@gmail.com

Мазурина Наталья Валентиновна, д.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

Султанова Бегимай Абдыкапаровна, аспирант [Begimay A. Sultanova, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7895-6887>; eLibrary SPIN: 6237-1920; e-mail: begimaysultanova1@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондарева Э.А., Парфентьева О.И., Васильева А.А., Кулемин Н.А., Гаджихмедова А.Н., Ковалева О.Н., Султанова Б.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Согласованность оценок доли жировой массы тела, полученных с применением непрямых (косвенных) методов исследования состава тела // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №1. — С. 13-21. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12949>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondareva EA, Parfenteva OI, Vasilieva AA, Kulemin NA, Gadziakhmedova AN, Kovaleva ON, Sultanova BA, Mazurina NV, Troshina EA. Agreement of body adiposity index (BAI), bioimpedance analysis and ultrasound scanning in determining body fat. *Obesity and metabolism*. 2023;20(1):13-21. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12949>

ОЦЕНКА РЕГУЛЯТОРНОГО ВЛИЯНИЯ КАРНОЗИНА И АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ЛИНИИ WISTAR ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ОЖИРЕНИИ



© Э.Н. Трушина^{1*}, Н.А. Ригер¹, А.Н. Тимонин¹, А.А. Девятков², И.В. Аксенов¹, В.А. Тутьельян^{1,3}

¹Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия

²Центр стратегического планирования» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Обоснование. Модель ожирения в экспериментальных условиях воспроизводится путем применения у животных высококалорийных рационов. Установлено, что нарушения обмена веществ вызывают метавоспаление не только в периферических органах и тканях, но и в структурах головного мозга. Поиск эффективных нейропротекторов — антиоксидантов для супрессии воспалительных процессов в коре головного мозга при ожирении является актуальной задачей в связи с широкой распространенностью данного заболевания.

Цель. Оценка влияния минорных биологически активных веществ — карнозина (CAR) и α -липоевой кислоты (ALA) на цитокиновый профиль коры лобной доли левого полушария головного мозга у крыс самцов линии Wistar при ожирении, индуцированном высококалорийным холинодефицитным рационом (ВКХДР).

Материалы и методы. Исследования проводили на крысах-самцах линии Wistar с исходной массой тела 150 ± 10 г. Животные были рандомизированы по массе тела на 5 групп. В течение 8 нед крысы 1-й (контрольной) группы получали полноценный модифицированный рацион AIN93M; 2-й группы — потребляли ВКХДР, содержание жира в котором составляло 45%, фруктозы — 20% от энергетической ценности рациона; 3-й группы — ВКХДР с добавлением CAR в дозе 75 мг на 1 кг массы тела; 4-й группы — ВКХДР с добавлением ALA в дозе 75 мг на 1 кг массы тела; 5-й группы — ВКХДР с добавлением комплекса CAR+ALA в суммарной дозе 150 мг на 1 кг массы тела. Выведение животных из эксперимента осуществляли путем декапитации под эфирной анестезией. Уровни триглицеридов (Тг) и свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови (ммоль) определяли на биохимическом анализаторе (Konelab 20i, Thermo Clinical LabSystems Oy, Финляндия). Содержание цитокинов и хемокинов (пг/мл): GM-CSF, IL-10, IL-17A, IL-12p40, IL-12p70, IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , MCP-1, M-CSF, MIP-1 α , MIP-2, MIP-3 α , RANTES и TNF- α в лизатах коры головного мозга определяли методом мультиплексного иммуноанализа на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США). Для оценки взаимосвязи между уровнем цитокинов в плазме крови и изменениями их концентраций под влиянием ВКХДР в лизатах коры лобной доли левого полушария головного мозга вычисляли соотношение: уровень цитокинов пг/мл в плазме крови / содержание цитокинов пг/мл в лизатах (пл/лиз) по каждой пробе.

Результаты. На модели ожирения у крыс установлено наличие воспалительного процесса в коре головного мозга, о чем свидетельствует увеличение содержания провоспалительных факторов: IL-2, M-CSF, MIP-1 α и RANTES и разной степени выраженности снижение содержания иммунорегуляторных цитокинов: IL-10, IL-17A, IL-12p40, IL-12p70, TNF- α , MIP-2 и MIP-3 α у крыс 2-й группы (ВКХДР) по сравнению с контрольной группой. Обогащение ВКХДР биологически активными веществами — CAR, ALA или их комплексом обеспечило нормализацию липидного обмена, о чем свидетельствует снижение до контрольных значений соотношения циркулирующих Тг к СЖК в сыворотке крови крыс: 1-я группа (контроль) — $1,04 \pm 0,23$; 2-я (ВКХДР) — $1,64 \pm 0,63$; 3-я (CAR) — $0,98 \pm 0,31$; 4-я (ALA) — $0,86 \pm 0,31$; 5-я (CAR+ALA) — $1,02 \pm 0,38$. Обогащение ВКХДР CAR, ALA или их комплексом привело к снижению содержания в коре лобной доли головного мозга крыс провоспалительных и регулирующих апоптоз цитокинов и хемокинов: IL-1 α , IL-2, IL-17A, M-CSF, MCP-1, MIP-3 α и RANTES наряду с повышением уровня противовоспалительного цитокина IL-10, что свидетельствует о супрессии воспалительного процесса, индуцированного потреблением крысами ВКХДР.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о перспективе использования CAR и ALA или их комплекса в качестве нейропротекторов — антиоксидантов для снижения воспалительного процесса в структурах головного мозга при ожирении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высококалорийный холинодефицитный рацион; ожирение; головной мозг; карнозин; альфа-липоевая кислота; цитокины; хемокины.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



EVALUATION OF THE REGULATORY EFFECT OF CARNOSINE AND ALPHA-LIPOIC ACID ON THE CYTOKINE PROFILE OF THE CEREBRAL CORTEX OF WISTAR RATS UNDER INDUCED OBESITY

© Nikolay A. Riger¹, Eleonora N. Trushina^{1*}, Andrey N. Timonin¹, Alexander A. Devyatov², Ilya V. Aksenov¹, Victor A. Tutelyan^{1,3}

¹Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

²«Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks» of the Federal Medical Agency, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

BACKGROUND: The model of obesity under experimental conditions is reproduced by using high-calorie diets in animals. It has been established that metabolic disorders cause meta-inflammation not only in peripheral organs and tissues, but also in brain structures. The search for effective neuroprotective antioxidants to suppress inflammatory processes in the cerebral cortex in obesity is an urgent task due to the widespread prevalence of this disease.

AIM: to evaluate the effect of minor biologically active substances — carnosine (CAR) and α -lipoic acid (ALA) on the cytokine profile of the frontal cortex of the left hemisphere of the brain in Wistar male rats with obesity induced by a high-calorie choline-deficient diet.

MATERIALS AND METHODS: The studies were carried out on male Wistar rats with an initial body weight of 150 ± 10 g. The animals were randomized by body weight into 5 groups. For 8 weeks, rats of the 1st (control) group received a complete modified diet of AIN93M; rats of the 2nd group consumed a high-calorie choline-deficient diet (HCHDR), the fat content of which was 45%, fructose — 20% of the energy value of the diet; rats of the 3rd group received HCHDR with the addition of CAR at a dose of 75 mg per 1 kg of body weight; rats of the 4th group received HCHDR with the addition of ALA at a dose of 75 mg per 1 kg of body weight; rats of the 5th group received HCHDR with the addition of the CAR + ALA complex in a total dose of 150 mg per 1 kg of body weight. Animals were removed from the experiment by decapitation under ether anesthesia. The levels of triglycerides (Tg) and free fatty acids (FFA) in blood plasma (mmol) were determined on a biochemical analyzer (Konelab 20i, Thermo Clinical Labsystems Oy, Finland). Content of cytokines and chemokines (pg/ml): GM-CSF, IL-10, IL-17A, IL-12p40, IL-12p70, IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , MCP-1, M-CSF, MIP-1 α , MIP-2, MIP-3 α , RANTES, and TNF- α in cerebral cortex lysates were determined by multiplex immunoassay using a Luminex 200 analyzer (Luminex Corporation, USA). To assess the relationship between the level of cytokines in blood plasma and changes in their concentrations under the influence of HCHDR in lysates of the cortex of the frontal lobe of the left hemisphere of the brain, the ratio was calculated: the level of cytokines pg/ml in blood plasma [1]/the content of cytokines pg/ml in lysates (pl/lys) for each sample.

RESULTS: On the model of obesity in rats, the presence of an inflammatory process in the cerebral cortex was established, as evidenced by an increase in the content of pro-inflammatory factors: IL-2, M-CSF, MIP-1 α and RANTES and a decrease in the content of immunoregulatory cytokines of varying severity: IL-10, IL-17A, IL-12p40, IL-12p70, TNF- α , MIP-2 and MIP-3 α in group 2 rats. (HCHDR) compared with the control group. Enrichment of HCHDR with biologically active substances: CAR, ALA or their complex, ensured the normalization of lipid metabolism, as evidenced by the decrease in the ratio of circulating Tg to FFA in the blood serum of rats to control values: 1st gr. (control) — $1,04 \pm 0,23$; 2nd gr. (HCHDR) — $1,64 \pm 0,63$; 3rd gr. (CAR) — $0,98 \pm 0,31$; 4th gr. (ALA) — $0,86 \pm 0,31$; 5th gr. (CAR+ALA) — $1,02 \pm 0,38$. Enrichment of HCHDR with CAR, ALA or their complex led to a decrease in the content of pro-inflammatory and apoptosis-regulating cytokines and chemokines in the cortex of the frontal lobe of the rat brain: IL-1 α , IL-2, IL-17A, M-CSF, MCP-1, MIP-3 α and RANTES, along with an increase in the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10, which indicates the suppression of the inflammatory process induced by the consumption of HCHDR in rats.

CONCLUSION: The data obtained indicate the prospect of using CAR and ALA or their complex as neuroprotective antioxidants to reduce the inflammatory process in brain structures in obesity.

KEYWORDS: high-calorie cholinodeficient diet; obesity; brain; carnosine; alpha-lipoic acid; cytokines; chemokines.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время активно изучается проблема метавоспаления, которое имеет метаболический характер, ассоциировано с умеренной экспрессией провоспалительных медиаторов, сопровождается модификацией структуры метаболических тканей с инфильтрацией иммунными клетками; является хроническим и не имеет спонтанного разрешения [1–3]. Центральное и периферическое метавоспаление с нарушением врожденного и приобретенного иммунитета характерно для ожирения [4]. В генезе заболевания основную роль играют оксидативный стресс, липотоксичность, глюкотоксичность, митохондриальная дисфункция, а также хроническое воспаление в метаболически активных тканях: жировой

ткани, кишечнике, мышцах, поджелудочной железе, печени [5]. Модель ожирения в экспериментальных условиях воспроизводится путем применения у животных рационов с высоким содержанием углеводов и жиров (высококалорийные рационы — ВКР). В большинстве случаев эти исследования сфокусированы на индуцированных диетой изменениях в периферических органах и тканях [6, 7]. Выявленные впоследствии при метаболическом синдроме полинейропатия и когнитивные расстройства убедительно показали, что нарушения обмена веществ вызывают вялотекущее воспаление в структурах головного мозга [8, 9].

Головной мозг активно взаимодействует с периферическими тканями и иммунной системой через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [10]. Изменение уровней

циркулирующих цитокинов при метаболических расстройствах оказывает влияние на обменные процессы в структурах головного мозга [11, 12]. Основной структурой головного мозга, в наибольшей степени вовлеченной в регуляцию пищевого поведения и обмена энергии, является гипоталамус. Установлено, что применение ВКР у крыс индуцирует воспаление медиобазальных отделов гипоталамуса с вовлечением провоспалительных киназ JNK (стресс-активируемых протеинкиназ) и NF- κ B (ядерного фактора каппа В), это приводит к гиперпродукции цитокинов: ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и нарушению проведения сигналов лептина, инсулина [13]. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что применение ВКР индуцирует развитие воспалительных изменений в гипоталамусе уже к 3-му дню от начала эксперимента при отсутствии фенотипа ожирения и воспаления в жировой ткани [14]. Таким образом, воспаление на уровне структур головного мозга может расцениваться как важнейший патогенетический фактор ожирения, а не его следствие [15].

В настоящее время установлено, что воспалительные процессы при ожирении не ограничиваются только гипоталамической зоной. Формирование когнитивных расстройств и нейродегенеративных заболеваний при ожирении не исключает развития вялотекущего воспаления и в других отделах центральной нервной системы, в частности, в коре головного мозга, гиппокампе, миндалине, мозжечке [8, 16]. В этих исследованиях представлены доказательства меньшей толщины коры головного мозга у людей с избыточной массой тела и ожирением. Механизмы уменьшения объема серого вещества головного мозга неизвестны, предполагается, что нейровоспаление, вызванное ожирением, является важным фактором апоптотической передачи сигналов и гибели нейронов. В коре головного мозга отмечена наибольшая плотность капилляров. Через капиллярное русло мозга кровотока значительно интенсивней, чем в других органах и тканях [17]. ГЭБ представляет собой высококонсервативную структуру, строго контролирующую проникновение компонентов крови в ЦНС. Увеличение уровня липидов и глюкозы, наличие провоспалительных медиаторов в сосудистом русле вызывают нарушение проницаемости ГЭБ, способствуют инфильтрации ЦНС лейкоцитами и нейровоспалению.

В ранее опубликованных работах [1, 18] на модели индуцированного приемом высококалорийного холинодефицитного рациона (ВКХДР) ожирения у крыс нами была доказана эффективность применения антиоксидантов: карнозина (CAR) и α -липоевой кислоты (ALA) для супрессии маркеров метавоспаления. Влияние этих биологически активных веществ, а также других антиоксидантов на цитокиновый профиль, характеризующий воспалительные процессы в коре головного мозга при ожирении или экспериментально вызванных метаболических нарушениях, остается открытым и требует дальнейшего изучения, что и определяет актуальность настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния минорных биологически активных веществ — CAR и ALA на цитокиновый профиль коры лобной доли левого полушария головного мозга у крыс

самцов линии Wistar при ожирении, индуцированном ВКХДР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Виварий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Время исследования. Эксперимент проведен с октября по ноябрь 2019 г. включительно.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция.

Критерии включения. Для участия в эксперименте были выбраны крысы-самцы линии Wistar с исходной массой тела 150 ± 10 г.

Критерии исключения. Не применялись.

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

Выборка формировалась произвольным способом.

Дизайн исследования

Одноцентровое экспериментальное одномоментное одновыборочное сравнительное контролируемое рандомизированное.

Дизайн исследования основан на модели «черного ящика» в рамках однофакторного многоуровневого сбалансированного эксперимента без ограничения на рандомизацию по типу 5¹, где фиксируемым фактором был рацион, а уровнями — модификации рациона кормления, соответствующие номенклатуре групп исследованных животных. Шкалирование уровней номинативное. Рандомизация осуществлялась с использованием генератора псевдослучайных чисел, в основе шифрования которого лежит Вихрь Мерсенна, заложенный в различных программах, в частности MS Excel. Перед началом эксперимента в объединенной выборке самцов крыс линии Wistar с исходной массой тела 150 ± 10 животные получили рандомизированные номера, соответствующие натуральному числу их общей численности от 1 до 40. Далее в MS Excel строили таблицу, где строки соответствовали уровням плана 5¹, а количество столбцов соответствовало количеству животных данного уровня фиксируемого фактора, заполняли таблицу, имитирующую однофакторный пятиуровневый сбалансированный план для полной рандомизации животных, включаемых на соответствующих уровнях фактора. Полученный таким образом сгенерированный числовой ряд от 0 до 1 вновь объединяли в соответствии с уровнями фактора. Далее производили ранжирование этих чисел с использованием функции «СОТИРОВКА И ФИЛЬТР» и в соответствии с ранжированными числами от 0 до 1 ставили натуральное число от 1 до 40 (производили ранговое кодирование исходных данных). При этом номера уровней соответствовали исходному числовому распределению. На заключительной стадии в соответствии с натуральным номером, которому до начала эксперимента соответствовало животное, его соотносили с соответствующим уровнем фиксируемого фактора, чем и достигалась полная рандомизация выборки.

Методы

Исследования проводили на крысах-самцах линии Wistar с исходной массой тела 150 ± 10 г, полученных из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА». Животные были рандомизированы по массе тела на 5 групп по 8 крыс в каждой. В течение 8 недель крысы 1-й (контрольной) группы получали полноценный модифицированный рацион AIN93M [19], в котором соевое масло заменено на подсолнечное масло и лярд (1:1) (энергетическая ценность рациона — 3,9 ккал/г сухого корма). Содержание жира в рационе составляло 9% от его энергетической ценности. Крысы 2-й группы потребляли ВКХДР, содержание жира в котором составляло 45%, фруктозы — 20% от энергетической ценности рациона (энергетическая ценность рациона — 4,9 ккал на 1 г сухого корма). Крысы 3-й группы получали ВКХДР с добавлением CAR (L-Carnosine, степень чистоты — не менее 99%; Qingdao Samin Chemical Co., LTD, КНР) в дозе 75 мг на 1 кг массы тела. Крысы 4-й группы получали ВКХДР с добавлением ALA (DL- α -Lipoic acid, степень чистоты — не менее 99%; Chem-Impex International, Inc., США) в дозе 75 мг на 1 кг массы тела. Крысы 5-й группы получали ВКХДР с добавлением комплекса CAR+ALA (в соотношении 52/48; патент RU 2 647 435 C2; ФГБНУ «Научный центр неврологии», РФ) в суммарной дозе 150 мг на 1 кг массы тела. Комплекс CAR+ALA в виде раствора был любезно предоставлен сотрудниками ФГБНУ «Научный центр неврологии» Федоровой Т.Н. и Стволинским С.Л. Для добавления в ВКХДР комплекс предварительно высушивали методом лиофилизации. Крысы находились в пластиковых клетках с подстилкой из опилок при температуре от 20 до 24 °C, влажности воздуха 45–65%, искусственном освещении с равной продолжительностью светлого и темного периодов. Животные получали воду *ad libitum*, рацион — из расчета 20 г сухого корма на крысу в сутки. Наблюдение за поедаемостью корма, общим состоянием животных: внешним видом, поведением, двигательной активностью, качеством шерстного покрова проводили ежедневно, массу тела крыс измеряли еженедельно.

Выведение животных из эксперимента осуществляли путем декапитации. Для изучения цитокинового профиля кровь собирали в мерные пробирки с 0,5 см³ 1% раствора гепарина в 0,15 М NaCl, индивидуально фиксируя разведение каждой пробы. После этого кровь центрифугировали при 3000 оборотах/мин в течение 15 минут для отделения плазмы. Полученные образцы хранили в морозильной камере при -24°C.

Уровни триглицеридов (Тг) и свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови (ммоль) определяли на биохимическом анализаторе (Konelab 20i, Thermo Clinical Labsystems Oy, Финляндия) с использованием коммерческих реагентов (Spinreact, Испания) согласно прилагаемым инструкциям. Для оценки дислипидемии вычисляли в относительных единицах соотношение между уровнями Тг и СЖК в плазме крови для каждого животного (Тг/СЖК).

Лизаты головного мозга крыс готовили по следующей методике. Замороженную (-80°C) ткань коры лобной доли левого полушария головного мозга смешивали с 0,1 М Na фосфатным буфером pH 7,4 в соотношении

1:10, гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера–Эльвейма с тефлоновым пестиком в течение 10 циклов при 900 об/мин и центрифугировали при 12000 об/мин в течение 15 мин при 4°C. Надосадок (постмитохондриальную фракцию) отбирали и хранили при -80°C.

Содержание цитокинов и хемокинов (пг/мл): GM-CSF, IL-10, IL-17A, IL-12p40, IL-12p70, IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , MCP-1, M-CSF, MIP-1 α , MIP-2, MIP-3 α , RANTES и TNF- α в лизатах коры головного мозга определяли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием базового набора Bio-Plex Pro™ Reagent Kit V, дополняемого реагентами Bio-Plex Pro™ (Pro-Rat 33-Plex Standarts, Rat Cytokine IL-12p40 Set, Rat Cytokine IL-12p70 Set, Rat Cytokine IL-1 α Set, Rat Cytokine IL-2 Set, Rat Cytokine IL-4 Set, Rat Cytokine IL-5 Set, Rat Cytokine IL-10 Set, Rat Cytokine IL-17A Set, Rat Cytokine IFN- γ Set, Rat Cytokine GM-CSF Set, Rat Cytokine M-CSF Set, Rat Cytokine MCP-1 Set, Rat Cytokine MIP-1 α Set, Rat Cytokine MIP-2 Set, Rat Cytokine MIP-3 α Set, Rat Cytokine RANTES Set, Rat Cytokine TNF- α Set) производства фирмы Bio-Rad Laboratories, Inc. (США) на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) по технологии xMAP с использованием программного обеспечения Luminex xPONENT Version 3.1.

Для оценки взаимосвязи между уровнем цитокинов в плазме крови и изменениями их концентраций под влиянием ВКХДР в лизатах коры лобной доли левого полушария головного мозга вычисляли соотношение: уровень цитокинов пг/мл в плазме крови [20]/содержание цитокинов пг/мл в лизатах (пл/лиз) по каждой пробе.

Статистический анализ данных выполняли с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA в пакете программ SPSS 20.0 (IBM, США). Гипотезу о различии функции распределения данных в сравниваемых группах дополнительно проверяли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия принимали за достоверные при уровне значимости $p < 0,05$.

Этическая экспертиза.

Исследование получило одобрение Этического комитета ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (заседание №7 от 24.06.2019) и осуществлялось в соответствии с рекомендациями ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соотношение триглицеридов и свободных жирных кислот в плазме крови крыс

Результаты вычисления соотношения уровней Тг и СЖК представлены на рисунке 1. Обнаружено увеличение соотношения Тг/СЖК в плазме крови крыс, потребляющих ВКХДР (2-я группа), по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Обогащение рациона CAR и ALA как по отдельности, так и в комплексе снижало значения Тг/СЖК до показателей у крыс в контрольной группе (рис. 1).

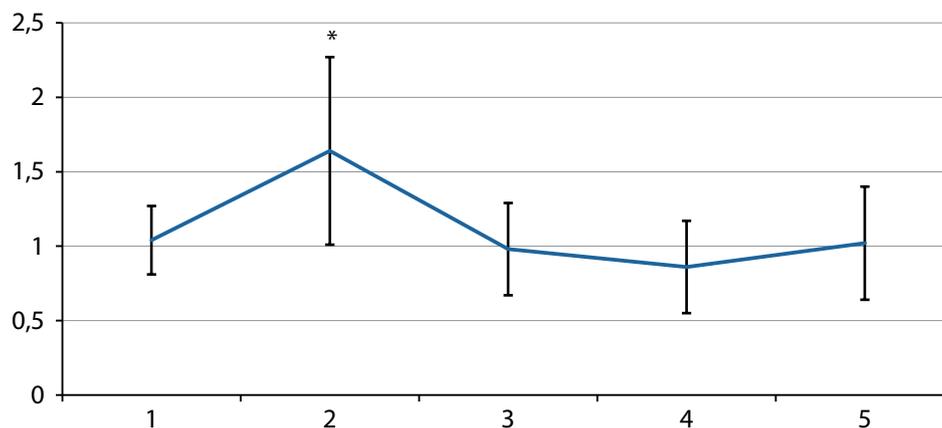


Рисунок 1. Соотношение уровней триглицеридов (Тг) в плазме крови и свободных жирных кислот (СЖК) — Тг/СЖК. По оси Y — Тг/СЖК в условных единицах; по оси X — номера групп.

Примечание. Здесь и на рис. 2–4: 1 гр. — контроль, 2 гр. — ВКХДР, 3 гр. — ВКХДР+ CAR, 4 — ВКХДР + ALA, 5 гр. — ВКХДР с комплексом CAR+ ALA. * — статистически значимое отличие от показателя контрольной группы ($p < 0,05$). В качестве разбросов представлены минимальные и максимальные полученные значения

Figure 1. The ratio of triglycerides (Tg) in blood plasma to free fatty acids (FFA) — Tg / FFA. Along the Y axis — Tg / FFA in arbitrary units; along the X axis, group numbers.

Note. 1 gr. — control, 2 gr. — HCHDR, 3 gr. — HCHDR + CAR, 4 — HCHDR + ALA, 5 gr. — HCHDR with CAR+ ALA complex. * — statistically significant difference from the control group ($p < 0,05$). The minimum and maximum obtained values are presented as spreads.

Содержание цитокинов и хемокинов в лизатах коры головного мозга крыс.

Общие изменения содержания цитокинов в лизатах коры лобной доли левого полушария головного мозга крыс по сравнению с контрольной группой представлены на рисунке 2, а–в. В целом под влиянием ВКХДР в разной степени значимости изменилось содержание 9 факторов. В частности, при потреблении животными ВКХДР (2-я гр.) обнаружено достоверное уменьшение содержания иммунорегуляторных цитокинов: IL-10, IL-12p40, IL-12p70, хемокинов MIP-2 и MIP-3 α , а концентрация TNF- α снизилась на уровне значимой тенденции ($p = 0,06$). Содержание IL-2, M-CSF и RANTES во 2-й группе, наоборот, достоверно увеличилось, при этом уровень RANTES вырос более чем в 7 раз по сравнению с контролем (рис. 2, а–в).

Добавление к ВКХДР CAR (3-я группа) при сравнении с 1-й группой вызвало достоверное увеличение MIP-1 α и IL-12p40 и снижение IL-1 α (рис. 2, а, в). Значение IL-2 при добавлении в рацион CAR оставалось достоверно повышенным (рис. 2, б), а содержание MIP-3 α — достоверно сниженным (рис. 2, в) по сравнению с контролем. У крыс 4-й группы (ВКХДР с ALA) увеличилось содержание IL-12p40 по сравнению с контролем (рис. 2, а) ($p < 0,05$). Количество IL-1 α и MIP-3 α в лизатах на фоне потребления ALA достоверно снизилось, было обнаружено уменьшение содержания IL-4 в сравнении с контрольной группой (рис. 2 а, в). Содержание RANTES под влиянием ALA снизилось, но оставалось достоверно больше, чем в контроле. Добавление к ВКХДР комплексного препарата (CAR+ALA) вызвало достоверное увеличение уровня IL-5 и способствовало уменьшению содержания в лизатах MIP-3 α , IL-1 α , IL-12p40 и TNF- α по сравнению с контрольной группой (рис. 2, а, в, $p < 0,05$). Так же, как и в 4-й группе, сохранялось достоверно повышенной медиана RANTES (0,08 пг/мл: min — 0,04, max — 0,14 vs 0,04 пг/мл: min — 0,01, max — 0,06; $p < 0,05$).

При оценке результатов влияния рационов, обогащенных CAR и ALA (3–5 группы), на содержание цитокинов в сравнении с группой, потреблявшей ВКХДР (2-я группа), было обнаружено, что при добавлении к рациону CAR у крыс 3-й группы достоверно увеличилось содержание IL-10, IL-12p40, MIP-2 и обнаружена тенденция к росту TNF- α ($p = 0,06$) по сравнению со 2-й группой (рис. 3, а–б). Содержание IL-1 α под влиянием CAR, наоборот, достоверно уменьшилось. Добавление к рациону ALA вызвало достоверное увеличение в лизатах содержания IL-10, IL-12p40 и достоверное снижение содержания IL-4, IL-17A и M-CSF (рис. 3, а–б). Увеличение содержания MIP-2 и уменьшение количества MCP-1 и RANTES оказалось на уровне значимой тенденции по сравнению с группой животных на ВКХДР ($0,05 < P < 0,1$).

Комбинированное обогащение рациона CAR+ALA в 5-й группе также повлияло на изменения цитокинового профиля, вызванные потреблением ВКХДР. По сравнению со 2-й группой достоверно снизилось содержание IL-17A, IL-4, M-CSF, MIP-3 α , RANTES (рис. 3, а–б) и IL-2 (рис. 2, б). При этом содержание RANTES в 5-й группе уменьшилось почти в 4 раза по сравнению с данным показателем у крыс 2-й группы, но оставалось по-прежнему больше, чем в контроле (рис. 2–3). В отличие от перечисленных изменений, обогащение рациона комплексом CAR+ALA привело к достоверному увеличению содержания в лизатах IL-5 и IFN- γ (рис. 3, а).

Соотношение уровней цитокинов и хемокинов в плазме крови и их содержания в лизатах коры головного мозга крыс (пл/лиз)

Результаты определения уровней цитокинов и хемокинов в плазме крови при содержании животных на ВКХДР с добавлением CAR и ALA представлены в ранее опубликованной работе [1]. Под влиянием ВКХДР выявлено достоверное уменьшение показателя пл/лиз для IL-1 α , IL-2, GM-CSF, M-CSF, MIP-1 α и увеличение соотношения для MIP-3 α по сравнению с контрольной группой (рис. 4, а; $p < 0,05$).

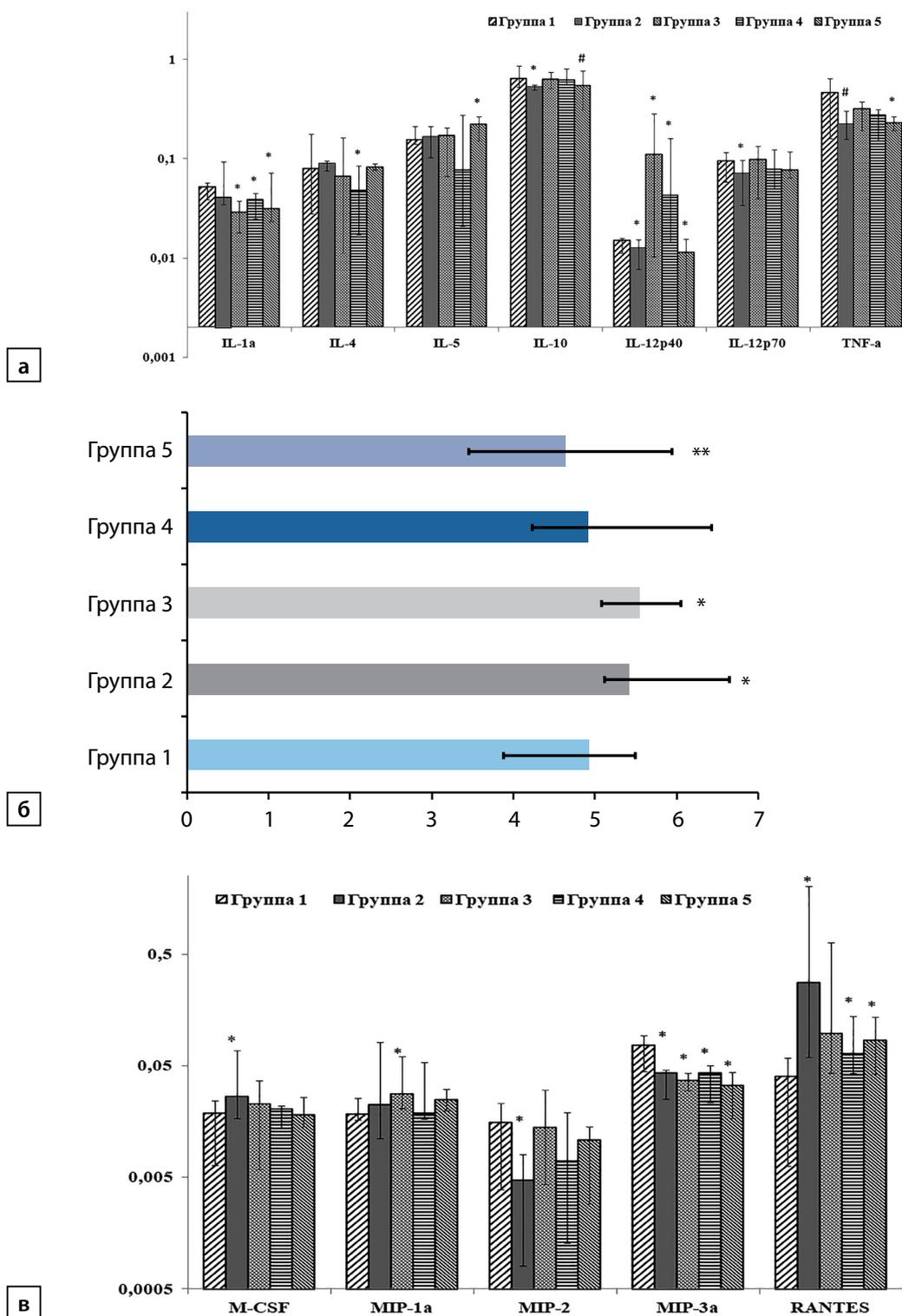


Рисунок 2. Содержание цитокинов и хемокинов в коре лобной доли левого полушария головного мозга крыс опытных групп по сравнению с контрольной: **а** — содержание цитокинов: IL — интерлейкин; TNF-α — фактор некроза опухолей альфа; по оси Y содержание цитокинов (пг/мл); **б** — содержание IL-2; по оси X содержание IL-2 (пг/мл); **в** — содержание хемокинов: CSF — колони-естимулирующие факторы; MIP — макрофагальные белки воспаления; RANTES — экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации хемокин; по оси Y содержание хемокинов (пг/мл).

* — различия между контролем и опытными группами $p < 0,05$; # — различия на уровне тенденции $0,05 < p < 0,1$; ** — на рис. 2б различия между 2-й и 5-й группами $p < 0,05$.

Figure 2. The content of cytokines and chemokines in the cortex of the frontal lobe of the left cerebral hemisphere of the rats of the experimental groups compared with the control. 2a — content of cytokines: IL-interleukin; TNF-α — tumor necrosis factor alpha; along the Y axis, the content of cytokines (pg/ml). 2b — content of IL-2; along the X axis, the content of IL-2 (pg/ml). 2c — content of chemokines: CSF — colony stimulating factors; MIP- macrophage inflammatory proteins; RANTES — chemokine expressed and secreted by T cells upon activation; along the Y axis, the content of chemokines (pg / ml).

Note. see fig.1. * - differences between control and experimental groups $p < 0,05$; # — differences at the trend level $0,05 < p < 0,1$; ** — in fig.2b differences between the 2nd and 5th groups $p < 0,05$.

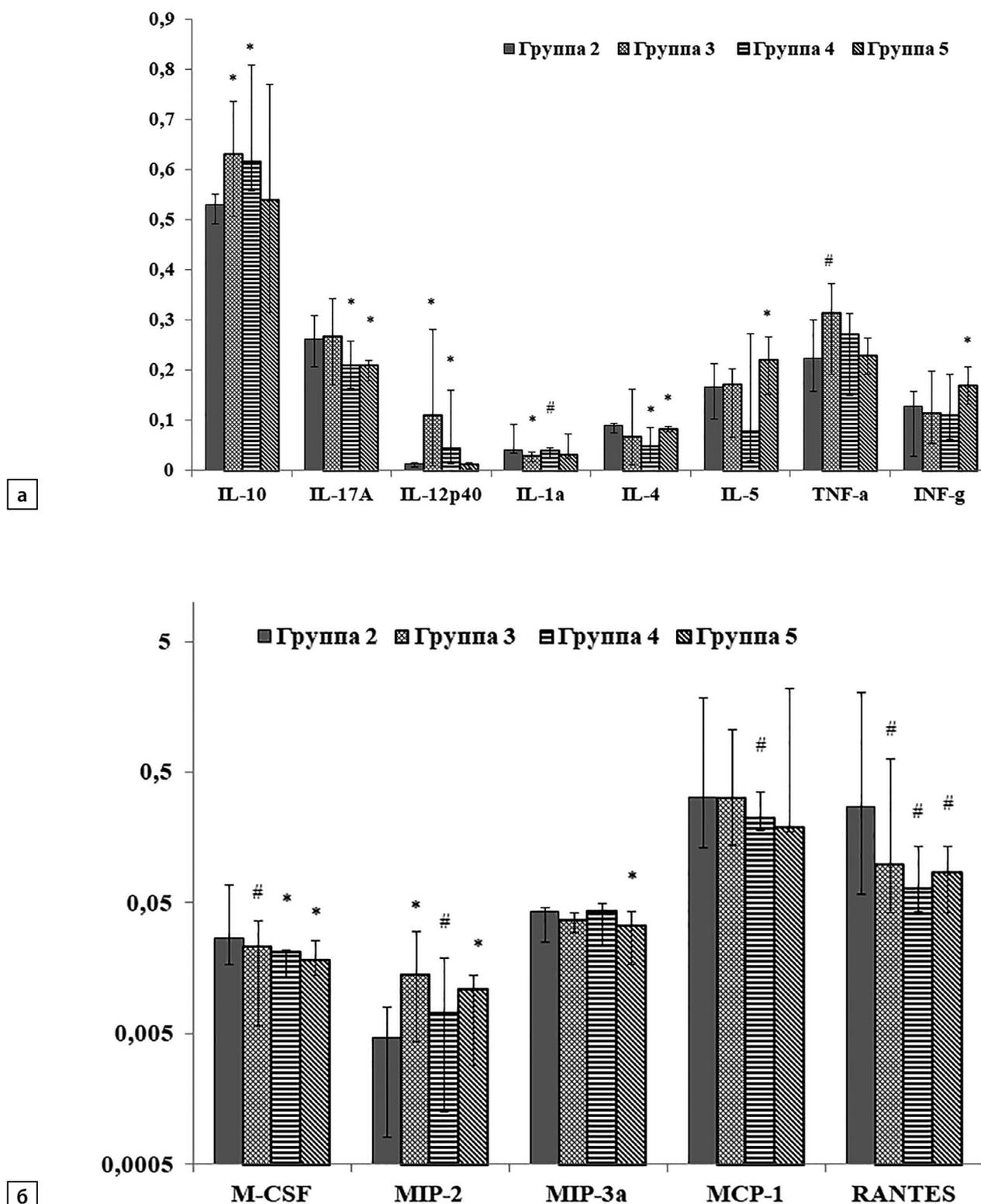


Рисунок 3. Содержание цитокинов и хемокинов в коре лобной доли левого полушария головного мозга крыс опытных групп по сравнению со 2-й группой: а — содержание цитокинов: IL — интерлейкин; TNF-a — фактор некроза опухолей альфа; IFN- γ — интерферон гамма; по оси Y содержание цитокинов (пг/мл); б — содержание хемокинов: CSF — колониестимулирующие факторы; MIP-макрофагальные белки воспаления; RANTES- экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации хемокин; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок; по оси Y — содержание хемокинов (пг/мл).

Примечание. * — различия между опытными группами $p < 0,05$; # — различия на уровне тенденции $0,05 < p < 0,1$.

Figure 3. The content of cytokines and chemokines in the cortex of the frontal lobe of the left cerebral hemisphere of the rats of the experimental groups compared with the 2nd group. 3a — content of cytokines: IL-interleukin; TNF-a, tumor necrosis factor alpha; IFN- γ — interferon gamma; along the Y axis, the content of cytokines (pg/ml). 3b — content of chemokines: CSF — colony-stimulating factors; MIP- macrophage inflammatory proteins; RANTES — chemokine expressed and secreted by T cells upon activation; MCP-1 — monocytic chemotractive protein; along the Y axis — the content of chemokines (pg/ml).

Note. see fig.1. *— differences between the experimental groups $p < 0,05$; # — differences at the trend level $0,05 < p < 0,1$

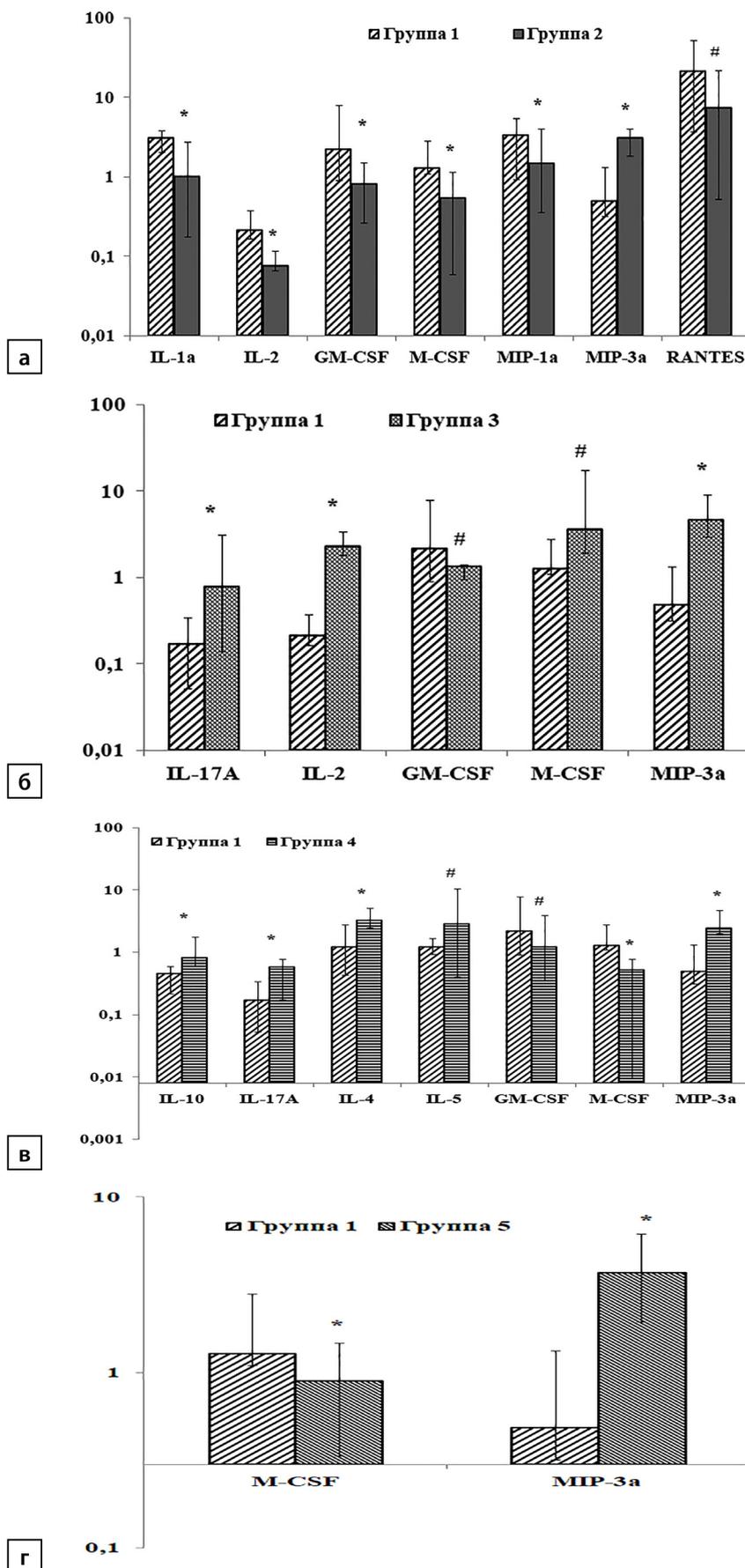


Рисунок 4. Соотношение уровня цитокинов в плазме крови и содержания в лизатах головного мозга (пл/лиз). По оси Y содержание цитокинов и хемокинов (пг/мл).

Примечание. * — различия между опытными группами и контрольной $p < 0,05$; # — различия на уровне тенденции $0,05 < p < 0,1$

Figure 4. The ratio of the level of cytokines in blood plasma to the content in brain lysates (pl/lys). On the Y axis, the content of cytokines and chemokines (pg / ml):

Note. see fig.1. *- differences between the experimental groups and control $p < 0,05$; # — differences at the trend level $0,05 < p < 0,1$.

Соотношение пл/лиз для RANTES во 2-й группе снижалось по сравнению с контролем на уровне тенденции ($p=0,06$).

Потребление животными ВКХДР с CAR вызвало рост значений пл/лиз для IL-2, IL-17A, MIP-3 α (рис. 4, б; $p<0,05$) и способствовало увеличению этого показателя в отношении M-CSF и снижению — GM-CSF ($p=0,06$ для каждого фактора) по сравнению с 1-й группой. Под влиянием ALA достоверное увеличение пл/лиз по сравнению с контролем было обнаружено для IL-4, IL-10, IL-17A и MIP-3 α (рис. 4, в; $p<0,05$). Потребление животными ALA также увеличивало соотношение между плазмой и лизатами для IL-5 ($p=0,08$) и снижало значения пл/лиз для GM-CSF ($p=0,06$) и M-CSF ($p<0,05$). Добавление комплекса CAR+ALA к ВКХДР редуцировало число изменений соотношения пл/лиз, вызванных потреблением животными ВКХДР, по сравнению с другими опытными группами и контролем (рис. 4, а-г).

На этом рационе оставался сниженным показатель только для M-CSF и стойко повышенным, как и в остальных опытных группах, для MIP-3 α ($p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверное увеличение соотношения Тг/СЖК во 2-й группе (рис. 1) свидетельствует о развитии дислипидемии у крыс при потреблении ВКХДР. Изменение уровней липидов с увеличением содержания Тг вызывает активацию эндотелия, перицитов, элементов базальной мембраны, астроцитов и периваскулярных макрофагов, функционально интегрированных в ГЭБ, вызывая повышение его проницаемости [20]. Таким образом, становится возможным проникновение циркулирующих в сосудистом русле цитокинов, которые могут в тканях головного мозга стимулировать активность как клеток ГЭБ, так и нейроглии и микроглии. Активация микроглии (микроглиоз) и астроцитов (астроцитоз) приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, оказывающих повреждающее действие на нейроны. Кроме того, нарушение интеграции ГЭБ способствует инфильтрации ЦНС лейкоцитами и последующему нейровоспалению [8]. В нашем исследовании у животных 2-й группы, потреблявших ВКХДР, выявлено достоверное увеличение в лизатах лобной доли коры головного мозга содержания IL-2, M-CSF, MIP-1 α и RANTES (рис. 2, а-в), регулирующих вялотекущее воспаление при метаболических расстройствах [21, 22]. Дислипидемия в условиях потребления ВКХДР приводит к активации иммунной системы, т.к. циркулирующие жирные кислоты способны взаимодействовать с TLR4-белком (толл-подобный рецептор 4, CD284). Активация жирными кислотами TLR4 *in vitro* индуцирует воспалительные сигнальные пути в астроцитах, микроглии и нейронах. В частности, после контактов с TLR4 запускаются медиаторы воспаления JNK протеинкиназы и NF- κ B, который регулирует экспрессию цитокинов и хемокинов посредством эпигенетических и транскрипционных механизмов [23, 24]. Это вызывает индукцию механизмов вялотекущего воспаления. Выявленное под влиянием ВКХДР уменьшение соотношения пл/лиз, при котором наблюдается относительное увеличение содержания в лизатах по сравнению с уровнем в плазме: IL-1 α , IL-2, GM-CSF, M-CSF, MIP-1 α и RANTES (рис. 4, а-г), может быть следствием стимуляции продукции этих цитокинов резидентными макрофагами и клетками нейроглии, спо-

собными к выработке про- и противовоспалительных факторов [25, 26]. Таким образом, на модели ожирения показано наличие воспалительного процесса в коре головного мозга крыс, о чем свидетельствует увеличение как абсолютного, так и относительного (по показателю соотношения пл/лиз) содержания провоспалительных факторов: IL-2, M-CSF, MIP-1 α и RANTES и разной степени выраженности снижение содержания иммунорегуляторных цитокинов: IL-10, IL-17A, IL-12p40, IL-12p70, TNF- α , MIP-2 и MIP-3 α по сравнению с контролем (Рис. 2–4).

Современные подходы к диетотерапии ожирения основываются на способности нутриентов активно воздействовать на метаболические процессы, баланс накопления и утилизации жира, что позволяет уменьшать интенсивность воспаления с супрессией активации микроглии в анатомических структурах головного мозга [27, 28]. Используемые в проведенном нами исследовании CAR и ALA как по отдельности, так и комплексно при добавлении к ВКХДР снижают соотношение Тг/СЖК в 3, 4 и 5-й группах до контрольных значений (рис. 1).

CAR и ALA — биологически активные вещества, обладающие способностью уменьшать выраженность воспалительных процессов при ожирении. Механизмы антиоксидантного влияния этих биологически активных веществ различаются и не до конца изучены. Установлено, что ALA, являясь природным антиоксидантом, может оказывать метаболический и иммуномодулирующий эффект при воспалительных процессах различного генеза. К механизмам протективного действия ALA относят способность данного биологически активного вещества уменьшать липогенез в печени, угнетая экспрессию генов *ChREBP* (углевод-реагирующий элемент-связывающий белок) и *SREBP-1c* (регуляторный элемент стерола-связывающий белок-1с) и стимулировать экспрессию генов липолиза *CPT-1* (карнитин-пальмитоилтрансфераза-1), *PPAR- α* (рецепторы-альфа, активируемые пероксисомными пролифераторами) и *ACOX* (ацил-СоА оксидаза), снижающих также всасывание липидов в кишечнике, биосинтез липидов и улучшающих обмен жиров [29].

CAR, так же, как и ALA, достаточно эффективно редуцирует уровень липидов и улучшает обменные процессы [30]. Механизм позитивного влияния CAR связан с подавлением активности ферментов FAS (синтаза жирных кислот), HMG-CoA (3-гидрокси-3-метилглутарил-Со-А) редуктазы и SREBP-1 α , -1с и -2 в печени и жировой ткани, что ведет к уменьшению объема жировой ткани и достоверному снижению уровня триглицеридов и холестерина [31].

В нашем исследовании обогащение ВКХДР биологически активными веществами, как CAR, так и ALA, оказывает влияние на механизмы липидного обмена, обеспечивая снижение соотношения Тг/СЖК у крыс опытных групп до значений в контроле, что является одной из предпосылок редукции воспалительного процесса в структурах головного мозга [24]. При этом отчетливо прослеживается тенденция к снижению содержания в лизатах лобной доли коры больших полушарий головного мозга крыс провоспалительных и регулирующих апоптоз цитокинов и хемокинов: IL-1 α , IL-2, IL-17A, M-CSF, MCP-1, MIP-3 α и RANTES по сравнению с группой крыс, потреблявших ВКХДР, и возврат для большинства

цитокинов соотношения пл/лиз к значениям в контрольной группе (рис. 2–4).

Установлено, что CAR, обладая способностью облегчать проявления окислительного стресса за счет прямого антиоксидантного действия, способствует сохранению и восстановлению эндогенных антиоксидантных механизмов в ткани мозга [32]. Иммуномодулирующее действие CAR реализуется также за счет активации карнозин-гистидин-гистаминового метаболического пути с образованием из CAR гистамина, который оказывает иммуномодулирующее действие, связываясь со специфическими гистаминовыми рецепторами H1–H4 [33, 34]. Результатом становится супрессия продукции и иммуномодулирующих эффектов IL-1 и IFN- γ . В ответ активируются экспрессия и синтез IL-10, регулирующего про- и противовоспалительные механизмы (рис. 2–4). Очевидно, что прогрессивное увеличение содержания IL-10 в 3-й группе по сравнению со 2-й и уменьшение — IL-1 α становится результатом активации этого метаболического пути (рис. 2–3).

ALA также обладает иммуномодулирующей активностью, действуя в качестве агониста PPAR- γ (рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами- γ). PPAR- γ считается ключевым негативным регулятором дифференцировки Th17 и селективно ингибирует активность Th1 и Th17 за счет активации Treg-клеток и Th2. На рисунке 3, а, б показано, что использование в рационе ALA (4-я гр.) и сочетанно с CAR (5-я гр.) значительно снижает содержание IL-17A, что способствует уменьшению содержания и остальных провоспалительных факторов: IL 12p40, IL-1 α , M-CSF, MIP-3 α , RANTES по сравнению с группой, потреблявшей ВКХДР (2-я гр.). В исследованиях на моделях с экспериментальным аутоиммунным энцефалитом и окислительными изменениями в ЦНС при сахарном диабете установлено негативное влияние ALA на экспрессию молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, супрессируя клеточную миграцию [35], что подтверждает снижение значений указанных выше хемокинов: M-CSF, MIP-3 α , RANTES и повышение, так же как и под влиянием CAR, содержания в лизатах IL-10 (рис. 3, а).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обогащение ВКХДР биологически активными веществами: CAR, ALA или их комплексом обеспечивает нормализацию липидного обмена, о чем

свидетельствует снижение до контрольных значений соотношения циркулирующих Tg и СЖК в сыворотке крови крыс. Нейропротекторное действие данных биологически активных веществ заключается в снижении содержания в коре лобной доли головного мозга крыс провоспалительных и регулирующих апоптоз цитокинов и хемокинов: IL-1 α , IL-2, IL-17A, M-CSF, MCP-1, MIP-3 α и RANTES наряду с повышением уровня противовоспалительного цитокина IL-10, что свидетельствует о супрессии воспалительного процесса, индуцированного потреблением крысами ВКХДР.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные свидетельствуют о перспективе использования CAR и ALA или их комплекса в качестве нейропротекторов — антиоксидантов для снижения воспалительного процесса в структурах головного мозга при ожирении.

НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения и научного обоснования применения биологически активных веществ, обладающих антиоксидантным действием, в диетотерапии для улучшения комплаентности к основному лечению пациентов с алиментарно-зависимыми заболеваниями, в том числе ожирением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено за счет средств субсидии на выполнение государственного задания.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Ригер Н.А., Трушина Э.Н., Тимонин А.Н. — сбор и обработка материалов; Девятов А.А., Аксенов И.В. — концепция и дизайн исследования; Ригер Н.А., Трушина Э.Н. — анализ полученных данных, написание текста; Тутельян В.А. — редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; ответственность за целостность всех частей статьи — все авторы.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»: Гусевой Г.В., Трусову Н.В., Авреньева Л.И. и Балакиной А.С. за помощь в проведении исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ригер Н.А., Трушина Э.Н., Тимонин А.Н. и др. Влияние карнозина и альфа-липоевой кислоты на цитокиновый профиль у самцов крыс линии Wistar при ожирении // *Аллергология и иммунология*. — 2022. — Т. 23. — №1. — С. 22-28. [Riger NA, Trushina EN, Timonin AN, et al. Effect of carnosine and alpha-lipoic acid on the cytokine profile in obese male Wistar rats. *Allergology and Immunology*. 2022;23(1):22-28. (In Russ.)].
2. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29(1):415-445. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>
3. 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 metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):3-17. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12218>
4. McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):5-13. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88876>
5. Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An integrated view of immunometabolism. *Cell*. 2018;172(1-2):22-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.025>
6. Gunawan S, Aulia A, Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: A review. *Vet World*. 2021;14(7):1774-1783. doi: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021>
7. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177-185. doi: <https://doi.org/10.1038/nature21363>
8. Fuente-Martín E, Mellado-Gil JM, Cobo-Vuilleumier N, et al. Dissecting the Brain/Islet Axis in Metabesity. *Genes (Basel)*. 2019;10(5):350. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10050350>

9. Pugazhenti S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1863(5):1037-1045. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.04.017>
10. Guillemot-Legrès O, Muccioli GG. Obesity-induced neuroinflammation: Beyond the hypothalamus. *Trends Neurosci*. 2017;40(4):237-253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.005>
11. Koyama A, O'Brien J, Weuve J, et al. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(4):433-440. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/gls187>
12. Di Filippo M, Chiasserini D, Gardoni FB, et al. Effects of central and peripheral inflammation on hippocampal synaptic plasticity. *Neurobiol Dis*. 2013;52(2):229-236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.12.009>
13. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*. 2005;146(10):4192-4199. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-1520>
14. Thaler JP, Yi C.X., Schur E.A. et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2012;122:153-162. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI59660>
15. Jais A, Bruning JC. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):24-32. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88878>
16. Gómez-Apo E, Mondragón-Maya A, Ferrari-Díaz M, Silva-Pereyra J. Structural brain changes associated with overweight and obesity. *J Obes*. 2021;2021:1-18. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6613385>
17. Lindstedt L, Schaeffer PJ. Use of allometry in predicting anatomical and physiological parameters of mammals. *Lab Anim*. 2002;36(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1258/0023677021911731>
18. Ригер Н.А., Трушина Э.Н., Тимонин А.Н. и др. Патогенетические механизмы развития гематологических нарушений при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Wistar и оценка регуляторного влияния карнозина и α-липоевой кислоты // *Вопросы питания*. — 2021. — Т. 90. — №3. — С. 6-19. [Rieger NA, Trushina EN, Timonin AN, et al. Pathogenetic mechanisms of development of hematological disorders in induced fatty degeneration of the liver in Wistar rats and evaluation of the regulatory effect of carnitine and α-lipoic acid. *Vopr Pitani*. 2021;90(3):6-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-6-19>
19. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr*. 1993;123(11):1939-1951. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/123.11.1939>
20. Bogush M, Heldt NA, Persidsky Y. Blood brain barrier injury in diabetes: unrecognized effects on brain and cognition. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2017;12(4):593-601. doi: <https://doi.org/10.1007/s11481-017-9752-7>
21. 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>
22. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):786. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
23. Mitchell J.P., Carmody R. J. NF-κB and the transcriptional control of inflammation. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;(335):41-84. doi: <https://doi.org/10.1016/bbsircmb.2017.07.007>
24. Seong J, Kang J.Y., Sun J.S., Kim K.W. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Arch Pharm Res*. 2019;42(5):383-392. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01138-9>
25. Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol Rev*. 2011;91(2):461-553. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00011>
26. Zhu H, Hu S, Li Y, et al. Interleukins and Ischemic Stroke. *Front Immunol*. 2022;13:41-84. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828447>
27. Deledda A, Annunziata G, Tenore GC, et al. Diet-derived antioxidants and their role in inflammation, obesity and gut microbiota modulation. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(5):708. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10050708>
28. Sugiyama A, Kato H, Takakura H, et al. Effects of physical activity and melatonin on brain-derived neurotrophic factor and cytokine expression in the cerebellum of high-fat diet-fed rats. *Neuropsychopharmacol Reports*. 2020;40(3):291-296. doi: <https://doi.org/10.1002/npr2.12125>
29. Ghelani H, Razmovski-Naumovski V, Nammi S. Chronic treatment of (R) - α-lipoic acid reduces blood glucose and lipid levels in high-fat diet and low-dose streptozotocin-induced metabolic syndrome and type 2 diabetes in Sprague-Dawley rats. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(3):e00306. doi: <https://doi.org/10.1002/prp2.306>
30. Forsberg E.A., Botusan I.R., Wang J. et al. Carnosine decreases IGF1 production in db/db mice through suppression of HIF-1. *J Endocrinol*. 2015;225(3):159-167. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0571>
31. Mong MC, Chao CY, Yin MC. Histidine and carnitine alleviated hepatic steatosis in mice consumed high saturated fat diet. *Eur J Pharmacol*. 2011;653(1-3):82-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.12.001>
32. Berezhnoy DS, Stvolinsky SL, Lopachev AV, et al. Carnosine as an effective neuroprotector in brain pathology and potential neuromodulator in normal conditions. *Amino Acids*. 2019;51(1):139-150. doi: <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2667-7>
33. Bae O-N, Majid A. Role of histidine/histamine in carnitine-induced neuroprotection during ischemic brain damage. *Brain Res*. 2013;1527(3):246-254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.07.004>
34. Viridi JK, Bhanot A, Jaggi AS, Agarwal N. Investigation on beneficial role of l-carnitine in neuroprotective mechanism of ischemic postconditioning in mice: possible role of histidine histamine pathway. *Int J Neurosci*. 2020;130(10):983-998. doi: <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1715393>
35. Wang KC, Tsai CP, Lee CL, et al. α-Lipoic acid enhances endogenous peroxisome-proliferator-activated receptor-γ to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125(7):329-340. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20120560>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Трушина Элеонора Николаевна, к.м.н. [Eleonora N. Trushina, MD, PhD]; адрес: Россия 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14 [address: Ustinsky avenue, 2/14, 650065, Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0035-3629>; eLibrary SPIN: 9908-6436; e-mail: trushina@ion.ru

Ригер Николай Александрович, д.м.н., профессор [Nikolay A. Rieger, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7149-2485>; eLibrary SPIN: 7906-2070; e-mail: rieger_63@mail.ru

Тимонин Андрей Николаевич, к.б.н. [Andrey N. Timonin, MD, PhD in biology]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6087-6918>; eLibrary SPIN: 4405-8120; e-mail: andrey8407@mail.ru

Девятков Александр Андреевич, к.б.н. [Alexander A. Devyatov, PhD in biology]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6648-4202>; eLibrary SPIN: 8625-5199; e-mail: sasha.92.jan@mail.ru

Аксенов Илья Владимирович, к.м.н. [Ilya V. Aksenov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4567-9347>; eLibrary SPIN: 7089-5525; e-mail: ilyaaksenoff@yandex.ru

Тутельян Виктор Александрович, д.м.н., профессор [Victor A. Tutelyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4164-8992>; eLibrary SPIN: 5789-3980, e-mail: tutelyan@ion.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ригер Н.А., Трушина Э.Н., Тимонин А.Н., Девятков А.А., Аксенов И.В., Тутельян В.А. Оценка регуляторного влияния карнозина и альфа-липоевой кислоты на цитокиновый профиль коры головного мозга крыс линии Wistar при индуцированном ожирении // Ожирение и метаболизм — 2023 — Т. 20 — №1 — С. 22-33. doi:12968 <https://doi.org/10.14341/omet12968>

TO CITE THIS ARTICLE:

Riger NA, Trushina EN, Timonin AN, Devyatov AA, Aksenov IV, Tutelyan VA. Evaluation of the regulatory effect of carnosine and alpha-lipoic acid on the cytokine profile of the cerebral cortex of Wistar rats under induced obesity. *Obesity and metabolism*. 2023; 20(1):22-33. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12968>

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ У ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (НА ПРИМЕРЕ Г. АРХАНГЕЛЬСКА)



© А.В. Постоева*, И.В. Дворяшина, А.В. Кудрявцев, В.А. Постоев

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Обоснование. Вопрос влияния ожирения на организм в целом и в зависимости от выраженности метаболических нарушений остается неоднозначным. В России имеется малое количество данных о распространенности метаболических фенотипов среди населения, основанных на результатах эпидемиологических исследований.

Цель. Оценка распространенности метаболических фенотипов у жителей Арктической зоны Российской Федерации (на примере г. Архангельска).

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование случайной выборки населения г. Архангельска ($n=2380$) в возрасте 35–69 лет, сформированной в рамках популяционного исследования сердечно-сосудистых заболеваний «Узнай свое сердце» (далее — УСС). Участники были разделены на группы по четырем метаболическим фенотипам в зависимости от наличия ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) и метаболического синдрома (АНА/ННВЛ): фенотип 1 — без ожирения и метаболических нарушений, фенотип 2 — без ожирения с метаболическими нарушениями, фенотип 3 — с ожирением без метаболических нарушений, фенотип 4 — с ожирением и метаболическими нарушениями.

Результаты. В данное исследование включены 2352 участника УСС с наличием данных по анализируемым переменным, среди них 982 (41,8%) мужчины и 1370 (58,3%) женщин. Средний возраст составил 53,9 (SD 9,7) года. Участников разделили на группы по метаболическим фенотипам следующим образом: фенотип 1 имели 1167 (49,6%) человек, фенотип 2 — 489 (20,8%), фенотип 3 — 248 (10,5%), фенотип 4 — 448 (19,1%) человек. У мужчин вторым по частоте встречаемости после фенотипа 1 был фенотип 2, а у женщин вторую позицию разделили фенотипы 2 и 4, встречающиеся с примерно одинаковой частотой. Самым частым компонентом метаболического синдрома явилась «артериальная гипертензия», которая встречалась у 68–96% мужчин и 38–94% женщин в исследовании с разными фенотипами. Доли фенотипов с метаболическими нарушениями увеличивались с возрастом.

Заключение. При обследовании случайной выборки жителей г. Архангельска в рамках концепции метаболических фенотипов половина участников не имели ожирения и метаболического синдрома. По 20% участников имели метаболические нарушения в сочетании с ожирением или без такового. Лишь 10% лиц имели «метаболически здоровое» ожирение. При исключении лиц без ожирения и метаболического синдрома среди мужчин наиболее часто встречался фенотип, характеризующийся наличием метаболических нарушений при отсутствии ожирения, среди женщин — фенотипы с наличием метаболических нарушений на фоне ожирения или без него. Самым частым компонентом метаболического синдрома явилась «артериальная гипертензия». Отмечалось накопление метаболических нарушений с возрастом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический фенотип; ожирение; артериальная гипертензия.

PREVALENCE OF METABOLIC PHENOTYPES AMONG CITIZENS OF ARCTIC AREA OF THE RUSSIAN FEDERATION (IN ARKHANGELSK CITY SETTING)

© Anna V. Postoeva*, Irina V. Dvoryashina, Alexander V. Kudryavtsev, Vitaly A. Postoev

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

BACKGROUND: Influence of obesity on the body at whole and with regard to metabolic changes is still unclear. In Russia there are a few data about prevalence of metabolic phenotypes among population based on epidemiological data.

AIM: to assess the prevalence of metabolic phenotypes among citizens of Arctic area of the Russian Federation (in the Arkhangelsk city setting).

MATERIALS AND METHODS: a cross-sectional study was conducted using a random sample of Arkhangelsk citizens ($n=2380$) 35–69 years old, which was obtained within a population study of cardiovascular diseases («Know your heart» (KYH)). The participants were divided into metabolic phenotypes according to the presence of obesity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) and metabolic syndrome (АНА/ННВЛ): phenotype 1 — metabolically healthy normal weight, phenotype 2 — metabolically unhealthy normal weight, phenotype 3 — metabolically healthy obesity, phenotype 4 — metabolically unhealthy obesity.

RESULTS: 2352 participants of KYH were included in the study, 982 (41,8%) men and 1370 (58,3%) women. Mean age was 53,9 (SD 9,7) years. The distribution of participants by metabolic phenotypes was as follows: 1167 (49,6%) persons had pheno-

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



type 1, 489 (20,8%) — phenotype 2, 248 (10,5%) — phenotype 3, 448 (19,1%) — phenotype 4. In men, the second common after the first phenotype was phenotype 2, while in women, the second position was shared by the 2nd and 4th phenotypes, which had approximately the same frequency. «Arterial hypertension» was the most prevalent component of metabolic syndrome and seen in 68–96% men and 38–94% women in the study with different phenotypes. The proportions of phenotypes with metabolic disorders increased with age.

CONCLUSION: in a study of a random population sample within the framework of the concept of metabolic phenotypes, a half of the participants had no obesity and metabolic syndrome. Proportions of participants with metabolic disorders with and without obesity was 20% each. Only 10% of participants had «metabolically healthy» obesity. If excluding individuals without obesity and metabolic syndrome, the phenotype characterized by metabolic disorders in the absence of obesity was the most common among men. Phenotypes with metabolic disorders on the background of obesity or without obesity were equally common among women. The most common component of metabolic syndrome was «arterial hypertension». There was a tendency of accumulation of metabolic disturbances with age.

KEYWORDS: *metabolic phenotype; obesity; arterial hypertension.*

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение является одним из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них. Проблеме лишнего веса и его осложнениям посвящено большое количество исследований, но распространенность ожирения только растет во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. распространенность избыточного веса в мире составила 39% (39% для мужчин и 40% для женщин), ожирения — 13% (11% для мужчин и 15% для женщин), причем с 1975 по 2016 гг. число людей, страдающих ожирением, выросло более чем втрое [1]. Россия не является исключением: по данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ожирения среди женщин составила 30,8%, мужчин — 26,9% [2].

Неоднозначным остается вопрос влияния ожирения на организм в целом и в зависимости от выраженности метаболических нарушений. Некоторые авторы предлагают выделять следующие метаболические фенотипы: 1) без ожирения и метаболических нарушений («метаболически» здоровые), 2) без ожирения с метаболическими нарушениями («метаболически» нездоровые), 3) с ожирением без метаболических нарушений, 4) с ожирением и наличием метаболических нарушений [3–6]. Под метаболическими нарушениями подразумевается наличие «метаболического синдрома» по критериям АНА/NHBLI (Американская ассоциация сердца/Национальный институт сердца, легких и крови) 2009 г. [7]. В России имеется малое количество данных о распространенности метаболических фенотипов среди населения, основанных на результатах эпидемиологических исследований. В то же время выделение метаболических фенотипов представляется важным для выявления групп риска развития различных заболеваний, в частности сердечно-сосудистых.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования являлась оценка распространенности метаболических фенотипов у жителей Арктической зоны Российской Федерации (на примере г. Архангельска).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» (СГМУ) (г. Архангельск) Министерства образования Российской Федерации.

Время исследования. Сбор данных осуществлялся с января 2015 г. по декабрь 2018 г.

Исследуемая популяция

Случайный отбор участников производился на основании обезличенной базы адресов жителей г. Архангельска, предоставленной региональным фондом обязательного медицинского страхования.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Обученные интервьюеры посещали случайно выбранные адреса, чтобы пригласить людей нужного возраста и пола для участия в исследовании. Согласившиеся прошли социологический опрос на дому, включавший сбор данных о демографических, социально-экономических характеристиках и образе жизни. По окончании интервью участники были приглашены в консультативно-диагностическую поликлинику СГМУ (г. Архангельск) для прохождения медицинского обследования. В рамках обследования осуществлялся сбор анамнеза по специально разработанной анкете.

Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование случайной выборки населения г. Архангельска (N=2380) в возрасте 35–69 лет, сформированной в рамках исследования сердечно-сосудистых заболеваний «Узнай свое сердце» (Know Your Heart), которое являлось частью международного исследования по изучению ССЗ в Российской Федерации (The International Project on Cardiovascular Disease in Russia, IPCDR) [8].

Методы

Всем участникам было выполнено антропометрическое обследование с измерением роста с точностью до 0,1 см, массы тела с точностью до 0,1 кг без обуви

и верхней одежды, проводился расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2 = \text{вес, кг}/\text{рост, м}^2$) с последующей оценкой величины ИМТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ [1]. Измерение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) выполнялось с помощью аппарата OMRON 705 IT (OMRON Healthcare) в положении сидя после 5-минутного отдыха 3 раза с интервалом 2 минуты, с последующим включением в анализ среднего показателя второго и третьего измерений. Лабораторное обследование включало определение уровней триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в цельной крови.

Общее количество прошедших обследование составило 2380 человек (41,6% из них — мужчины). 28 человек были исключены из данного исследования в связи с отсутствующими данными: ХС ЛВП (10 человек), ТГ (10), HbA_{1c} (16), САД (13), ДАД (13), ИМТ (2). Таким образом, в анализ были включены 2352 человека. Для оценки распространенности метаболических фенотипов участники исследования были разделены на 4 группы в зависимости от наличия ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$) и метаболических нарушений [3]: тип 1 — без ожирения и метаболических нарушений, тип 2 — без ожирения с метаболическими нарушениями, тип 3 — с ожирением без метаболических нарушений, тип 4 — с ожирением и метаболическими нарушениями.

Оценка наличия метаболических нарушений проводилась в соответствии с Критериями метаболического синдрома АНА/NHLBI (Американская ассоциация сердца/Национальный институт сердца, легких и крови) 2009 г. [4]. Факт метаболических нарушений устанавливался при наличии минимум двух из четырех следующих критериев.

1. Установленная артериальная гипертензия (АГ), или АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., или прием антигипертензивных препаратов. Наличие критерия устанавливалось у участников с САД ≥ 130 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст., измеренными в ходе осмотра; у участников, указавших названия лекарственных средств, которые они постоянно принимают, из групп антигипертензивных препаратов; у участников, положительно ответивших на вопрос «Говорил ли Вам врач или медсестра когда-либо, что у Вас повышенное давление?» и при этом сообщивших о назначенном лечении повышенного давления.
2. Глюкоза плазмы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, или $\text{HbA}_{1c} \geq 5,7\%$, или прием антигипергликемических препаратов, или сахарный диабет в анамнезе. Глюкоза плазмы натощак не измерялась, так как пациенты приходили не натощак. Наличие критерия устанавливалось при уровне $\text{HbA}_{1c} \geq 5,7\%$; у участников, указавших названия лекарственных средств, которые они постоянно принимают, из групп антигипергликемических препаратов; у участников, положительно ответивших на вопрос «Говорил ли Вам когда-нибудь врач или медсестра о том, что у Вас сахарный диабет?» и при этом сообщивших о назначенном лечении (инсулин, лекарства или диета).

3. ХС ЛВП крови $< 1,03$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин или прием препаратов, направленно действующих на увеличение ХС ЛВП. Наличие критерия устанавливалось при уровне ХС ЛВП $< 1,03$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин.
4. ТГ крови $\geq 1,7$ ммоль/л натощак, или $\geq 2,1$ ммоль/л не натощак [4], или прием препаратов, направленно действующих на снижение ТГ. Наличие критерия устанавливалось при уровне ТГ крови $\geq 2,1$ ммоль/л, так как пациенты приходили не натощак.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных включала в себя определение частотного распределения участников в соответствии с метаболическими фенотипами, расчет грубых и стандартизованных по возрасту к стандартной европейской популяции 2013 г. показателей распространенности метаболических фенотипов, сравнение распределения категориальных переменных (пол, возрастные категории, наличие компонентов метаболического синдрома) по фенотипам при помощи построения таблиц сопряженности и теста хи-квадрат Пирсона. Все количественные переменные проверены на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова–Смирнова. С целью описания переменных и сравнительного анализа были использованы параметрические методы описательной статистики. Количественные признаки представлены в виде средней арифметической (M) и ее стандартного отклонения ($\pm SD$) или как медианы (Me) с первым и третьим квартилями (Q_{25} ; Q_{75}) в зависимости от распределения данных. Категориальные переменные представлены как абсолютные значения и процентные доли (%). Сравнение количественных признаков (САД и ДАД, уровни ТГ, ХС ЛВП, HbA_{1c}) между группами участников, принадлежащих к различным метаболическим фенотипам, проводилось при помощи построения линейной регрессионной модели с коррекцией на возраст, в которую в качестве зависимых переменных включались изучаемые биохимические и физиологические показатели, а в качестве независимых — метаболический фенотип и возраст. Непрерывные переменные со скошенными распределениями анализировались в \ln -трансформированном виде. Статистическая обработка проводилась при помощи пакета статистических программ Stata 17.0 (StataCorp, USA, Texas, College Station).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен этическим комитетом СГМУ (г. Архангельск), выписка из протокола заседания №9/11-21 от 24.11.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы 2352 человека, средний возраст составил 53,9 (SD 9,7) года, среди них 982 (41,8%) мужчин и 1370 (58,3%) женщин. Средний ИМТ участников составил $27,8 \pm 5,4 \text{ кг}/\text{м}^2$. В соответствии с критериями ВОЗ нормальную массу тела имели 731 (31,1%) человек, избыточную массу тела (ИЗМТ) — 898 (38,2%) участников, ожирение I степени — 484 (20,6%), II степени — 155 (6,6%), III степени — 57 (2,4%) человека. Доля участников исследования с ожирением составила 29,6% ($N=696$). Доля

Таблица 1. Распространенность метаболических фенотипов среди мужчин и женщин Арктической зоны Российской Федерации (на примере г. Архангельска)

Table 1. Prevalence of metabolic phenotypes among men and women of the Arctic zone of the Russian Federation (on the example of Arkhangelsk)

Распространенность	Тип 1, % (95% ДИ)	Тип 2, % (95% ДИ)	Тип 3, % (95% ДИ)	Тип 4, % (95% ДИ)
Мужчины				
- без стандартизации	51,8 (48,7–55,0)	23,9 (21,36–26,7)	8,7 (7,1–10,6)	15,6 (13,4–18,0)
- стандартизованная по возрасту ¹	53,6 (50,5–56,8)	22,6 (20,1–25,3)	9,2 (7,4–11,1)	14,6 (12,6–17,0)
Женщины				
- без стандартизации	48,0 (45,4–50,7)	18,5 (16,6–20,7)	11,9 (10,3–13,7)	21,5 (19,4–23,8)
- стандартизованная по возрасту ¹	52,1 (49,6–54,6)	16,6 (14,8–18,6)	11,8 (10,1–13,7)	19,5 (17,6–21,6)

Примечание: ¹ — стандартизованная по возрасту к стандартной европейской популяции 2013 г. в возрастном диапазоне 35–69 лет.

Note. ¹ — standardized by age to the standard European population of 2013 in the age range of 35–69 years.

«метаболически здоровых» лиц среди участников с ожирением — 35,6% (N=248), распространенность «метаболически нездоровых» лиц среди участников без ожирения — 29,5%.

Участники разделились на группы по метаболическим фенотипам следующим образом: тип 1 имели 1167 (49,6%) человек, тип 2 — 489 (20,8%), тип 3 — 248 (10,5%), тип 4 — 448 (19,1%) человек. Участники, принадлежавшие к разным фенотипам, значительно различались по возрасту ($p < 0,001$): средний возраст лиц фенотипа 1 составил 50,9 (9,3) года, фенотипа 2 — 57,7 (9,2) года, фенотипа 3 — 53,2 (9,3) года, фенотипа 4 — 57,7 (8,9) года. При попарных сравнениях установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между участниками всех типов, кроме типа 2 и типа 4.

При сравнении распределения метаболических фенотипов между мужчинами и женщинами отмечались статистически значимые различия ($p < 0,001$), при этом в обеих группах доля лиц без ожирения и метаболических нарушений была наибольшей. Следующим по распространенности фенотипом у мужчин стал тип 2, который характеризуется наличием метаболических нарушений

у лиц без ожирения (табл. 1). У женщин — фенотипы 2 и 4 без значимых различий друг с другом. Статистически значимо реже как у мужчин, так и у женщин встречался метаболический фенотип 3 (лица с ожирением без метаболических нарушений).

Отмечались статистически значимые различия в распределении мужчин разных возрастных групп по метаболическим фенотипам ($p < 0,001$). Частота встречаемости фенотипов у мужчин в возрастном диапазоне 35–59 лет оставалась примерно одинаковой. Далее в группах 55–59 и 60–64 лет отмечаются значимое увеличение частоты встречаемости типа 2 и уменьшение количества участников с фенотипом 3 при незначимом уменьшении числа лиц с фенотипами 1 и 4 (рис. 1).

У женщин (рис. 2) значимые различия между распределением фенотипов по возрастным группам были также установлены ($p < 0,001$). В данной группе происходит более заметное перераспределение частоты встречаемости метаболических фенотипов уже с 50 лет: с возрастом уменьшается число женщин с типом 1 («здоровые») и увеличивается распространенность типов с метаболическими нарушениями.

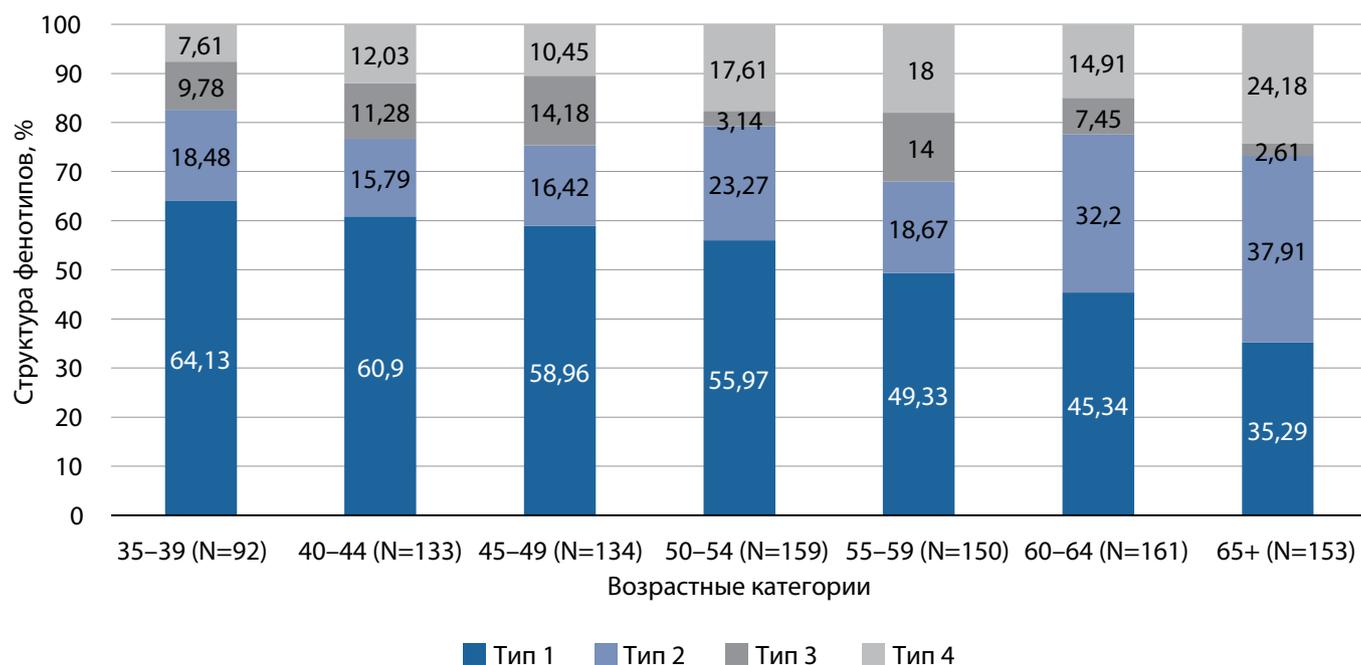


Рисунок 1. Структура метаболических фенотипов в различных возрастных группах мужчин (%).

Figure 1. The structure of metabolic phenotypes in different age groups of men (%).

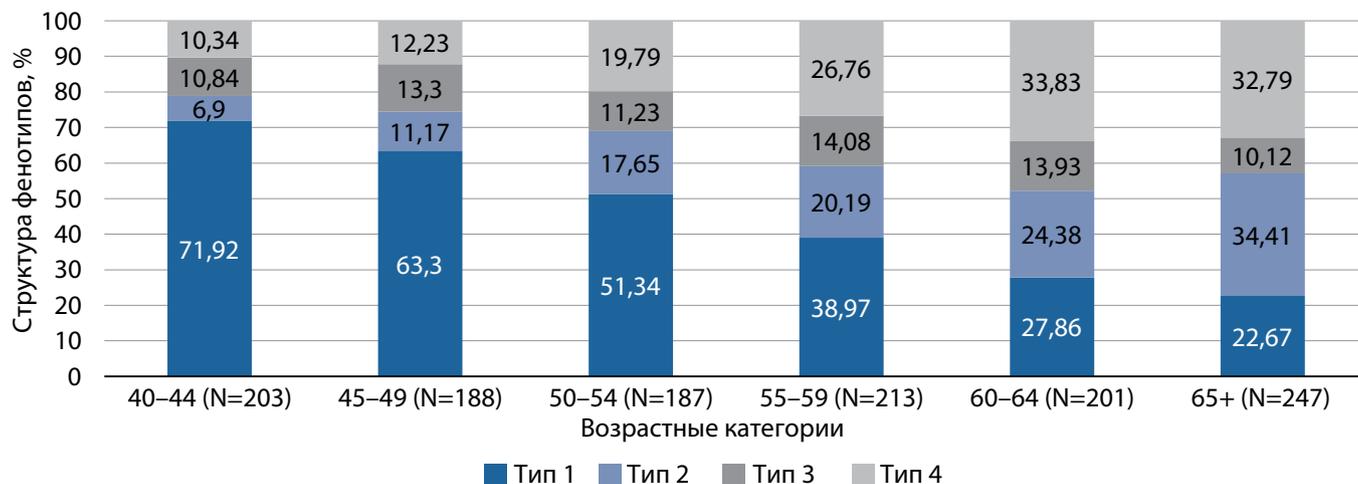


Рисунок 2. Структура метаболических фенотипов в различных возрастных группах женщин (%).

Figure 2. Structure of metabolic phenotypes in different age groups of women (%).

В таблице 2 представлены показатели метаболического синдрома у участников исследования, принадлежавших разным метаболическим фенотипам.

В таблице 3 представлено попарное сравнение компонентов метаболического синдрома у лиц, принадлежащих к фенотипам 2, 3 и 4 к фенотипу 1, который определен в качестве базового уровня, так как включает

в себя относительно «здоровых» лиц: без ожирения и метаболических нарушений.

Результаты сравнения групп по ИМТ были значимо больше не только для фенотипов 3 и 4, что было основной для их формирования, но и для фенотипа 2. У мужчин и женщин всех метаболических фенотипов в целом отмечались «высоко нормальные» цифры АД.

Таблица 2. Характеристика показателей метаболического синдрома и возраста у участников с разными метаболическими фенотипами
Table 2. Characteristics of indicators of metabolic syndrome and age in participants with different metabolic phenotypes

Показатель	Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4
САД, мм рт.ст.	127,4 (19,7)	138,7 (18,8)	131,6 (19,5)	137,7 (19,8)
ДАД, мм рт.ст.	80,8 (11,6)	86,3 (11,0)	84,7 (11,4)	86,1 (10,7)
ИМТ, кг/м ²	24,4 (3,0)	26,5 (2,4)	33,1 (3,0)	34,9 (4,6)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,6 (0,4)	1,3 (0,4)	1,5 (0,3)	1,2 (0,3)
ТГ, ммоль/л (Ме (Q25; Q75))	1,0 (0,7;1,3)	1,6 (1,1;2,5)	1,2 (0,9;1,6)	1,8 (1,3;2,6)
НbA _{1c} , %	5,3 (0,3)	5,8 (0,9)	5,4 (0,6)	6,1 (1,0)

Таблица 3. Сравнение лиц, принадлежащих к различным фенотипам по физиологическим и биохимическим показателям
Table 3. Comparison of persons belonging to different phenotypes by physiological and biochemical parameters

Фенотипы	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ИМТ, кг/м ²	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ ² , ммоль/л	НbA _{1c} , %
Мужчины						
Тип 1	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.
Тип 2	2,42 ¹ (-0,51; 5,35)	2,10* (0,34; 3,86)	1,61* (1,13; 2,08)	-0,25* (-0,30; -0,20)	0,57* (0,48; 0,66)	0,53* (0,42; 0,64)
Тип 3	0,6 (-3,68; 4,87)	2,94* (0,37; 5,51)	7,5* (6,81; 8,19)	-0,10* (-0,17; -0,03)	0,19* (0,07; 0,32)	0,06 (-0,1; 0,21)
Тип 4	2,75 (-0,65; 6,16)	3,14* (1,09; 5,18)	9,03* (8,49; 9,58)	-0,31* (-0,37; -0,25)	0,72* (0,62; 0,82)	0,91* (0,79; 1,03)
Женщины						
Тип 1	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.	Реф.
Тип 2	11,04* (8,34; 13,74)	6,94* (5,31; 8,57)	2,08* (1,56; 2,60)	-0,31* (-0,36; -0,26)	0,53* (0,45; 0,60)	0,38* (0,28; 0,48)
Тип 3	6,14* (3,10; 9,18)	5,21* (3,38; 7,05)	9,17* (8,58; 9,76)	-0,13* (-0,18; -0,07)	0,20* (0,11; 0,28)	0,04 (-0,07; 0,15)
Тип 4	10,44* (7,87; 13,01)	6,78* (5,23; 8,32)	10,97* (10,48; 11,47)	-0,43* (-0,47; -0,38)	0,64* (0,57; 0,71)	0,58* (0,49; 0,68)

Примечание: ¹ — результаты представлены как скорректированная на возраст разность средних значений с 95% доверительными интервалами, ² — переменная включалась в анализ в ln-трансформированном виде. * — статистически значимые отличия (p<0,05).

Note: ¹ — the results are presented as an age-adjusted difference of mean values with 95% confidence intervals, ² — the variable was included in the analysis in ln-transformed form. * — statistically significant differences (p<0.05).

Статистически значимые различия у мужчин найдены по уровню ДАД, которое прогрессивно увеличивалось к фенотипу 4. У женщин результаты всех групп по САД и ДАД были статистически значимо выше референсного показателя, однако у женщин с ожирением без метаболических нарушений значения в наименьшей степени отличались от значений «здоровых» женщин. В отношении отклонений липидного спектра и уровня HbA_{1c} у представителей обоих полов наблюдались схожие тенденции: лица всех метаболических фенотипов имели выраженное отклонение показателей ХС ЛВП и ТГ и HbA_{1c}, но результаты участников с фенотипом 3 отличались минимально от референсной группы, порой не достигая уровня значимости (по уровню HbA_{1c}).

Мы также проанализировали частоту встречаемости отдельных компонентов метаболического синдрома у людей с разными метаболическими фенотипами (рис. 3).

Фенотипы различались по распространенности всех компонентов метаболического синдрома ($p < 0,001$). Признак «артериальная гипертензия» был широко представлен у лиц всех четырех фенотипов. Интересно, что лица с ожирением без метаболических нарушений имели АГ реже (74,1% мужчины и 65,6% женщины) по сравнению с лицами без ожирения (96,6% и 94,5% соответственно), но с метаболическими нарушениями. Остальные компоненты метаболического синдрома (повышение HbA_{1c}, снижение ХС ЛВП) были равномерно отклонены у лиц со всеми фенотипами относительно «здоровых» участников, но отклонения были минимальны, а иногда даже не значимы (по уровню HbA_{1c}) у лиц с ожирением без метаболических нарушений. Таким образом, у мужчин среди метаболических нарушений чаще встречалось повышение HbA_{1c} и гипертриглицеридемии, у женщин — повышение HbA_{1c} и снижение ХС ЛВП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние жировой ткани на организм остается не до конца изученным. На фоне распространенного понимания ожирения как неблагоприятного фактора риска ССЗ, онкологических и гинекологических заболеваний, остеоартроза, психологических и других проблем [5] большинством ученых и клиницистов признается факт, что эти состояния развиваются не у всех лиц с ожирением [9]. Феномен так называемого «метаболически здорового» ожирения описан в 80-х годах XX в. [10] и был широко изучен в начале XXI в. [11]. В качестве возможного объяснения его существования выдвигается несколько теорий: генетическая предрасположенность; сохраняющаяся чувствительность к инсулину; отложение жира преимущественно подкожно с малым количеством абдоминального жира и жировой эктопии в печени и скелетных мышцах; высокая физическая активность («fit and fat»); нормальный уровень адипокинов в сочетании с низким уровнем про-воспалительных цитокинов [12]. Ряд ученых не признают возможность сохранения метаболического здоровья у лиц с избытком жировой ткани, указывая на возможное наличие субклинических изменений, которые могут реализоваться в ближайшем будущем [13]. Учитывая накопленный опыт исследований, в соответствии с современными рекомендациями при оценке риска развития ассоциированных с ожирением заболеваний предлагается рассмотреть возможность выделения 4 метаболических фенотипов.

В результате проведенного популяционного исследования случайной выборки жителей г. Архангельска впервые оценена распространенность метаболических фенотипов жителей Арктической зоны Российской Федерации со стратификацией по полу и возрастным группам: 49,6% участников имели тип 1 (без ожирения и метаболических нарушений), 20,8% — тип 2 (без

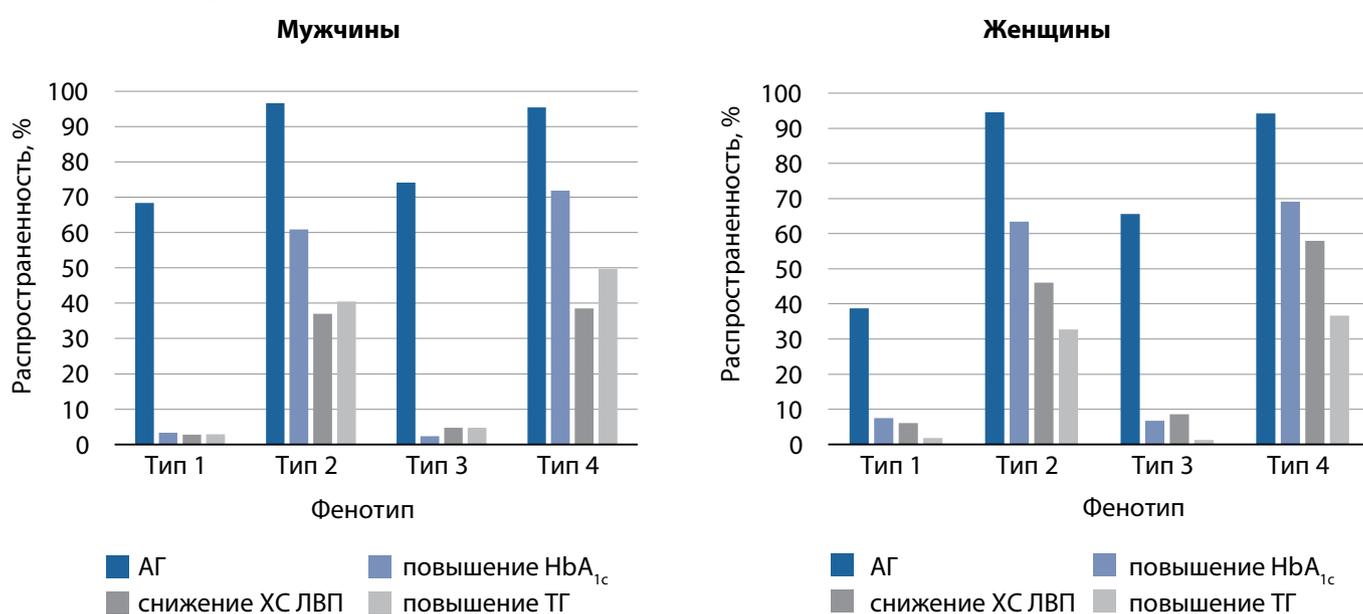


Рисунок 3. Частотное распределение компонентов метаболического синдрома у мужчин (слева) и женщин (справа) с разными метаболическими фенотипами.

Примечание: *Повышение HbA_{1c} $\geq 5,7\%$, **ХС ЛВП $< 1,03$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин; *** ТГ крови $\geq 2,1$ ммоль/л.

Figure 3. Frequency distribution of components of metabolic syndrome in men (left) and women (right) with different metabolic phenotypes.

Note. *Increase in HbA_{1c} $\geq 5.7\%$, **HDL cholesterol < 1.03 mmol/L for men and < 1.3 mmol/L for women; *** Blood TG ≥ 2.1 mmol/L.

ожирения, с метаболическими нарушениями), 10,5% — 3 (наличие ожирения без метаболических нарушений), а 19,1% — тип 4 (наличие ожирения и метаболических нарушений). Распространенность «метаболически здоровых» лиц среди участников с ожирением — 35,6%, распространенность «метаболически нездоровых» лиц среди участников без ожирения — 29,5%. Следующим после фенотипа 1 по частоте встречаемости у мужчин стал тип 2, который характеризуется наличием метаболических нарушений у лиц без ожирения. У женщин — фенотипы 2 и 4, встречающиеся примерно с одинаковой частотой. Статистически значимо реже как у мужчин, так и у женщин встречался метаболический фенотип 3 (лица с ожирением без метаболических нарушений). «Артериальная гипертензия» явилась наиболее распространенным компонентом метаболического синдрома, встречаясь у 68–96% всех мужчин и 38–94% всех женщин исследования. Помимо АГ у мужчин чаще встречались повышение HbA_{1c} и гипертриглицеридемия, у женщин — повышение HbA_{1c} и снижение ХС ЛВП. Относительные доли фенотипов с метаболическими нарушениями увеличивались с возрастом.

В статье Ротарь О. и соавт. представлена оценка здоровья населения в рамках концепции метаболических фенотипов по результатам крупного российского исследования ЭССЕ-РФ ($n=21121$, 25–65 лет, 37,7% мужчин), которое, однако, не охватило жителей г. Архангельска [14]. Распространенность ожирения составила 32,6%, ожирения без метаболических нарушений — 35,6% среди всех лиц с ожирением, что частично согласуется с нашими результатами (29,6% и 35,6% соответственно), а отличия могут быть объяснены более молодым возрастом участников (средний возраст 46,4 (SD 0,8) лет против 53,9 (9,7) лет у наших респондентов). Распространенность лиц без ожирения с метаболическими нарушениями также сопоставима (34,4% и 29,5% у нас). Авторы также указывают, что возраст был значимо ассоциирован с наличием метаболических нарушений у лиц с ожирением, что отмечено и в наших результатах.

Противоречивые данные получены в других поперечных исследованиях. В работе Мустафиной С.В. и соавт. по результатам эпидемиологического исследования НАРІЕЕ, проведенного в г. Новосибирске ($n=3197$ (45–59 лет), мужчины: 26,8%), распространенность «метаболически здорового» ожирения, определенного по разным критериям (IDF, NCEP ATP III, Российская кардиологическое общество), среди лиц с ожирением варьировала от 23,2% до 41,8% [15].

Высокая частота встречаемости компонента метаболического синдрома «артериальная гипертензия» отмечалась как в нашем, так и в других [16, 17] исследованиях, что частично может быть объяснено использованием верхнего порога 130/85 мм рт. ст. (высоко нормальный уровень) в качестве критерия наличия артериальной гипертензии.

Результаты европейских исследований также неоднозначны. При обследовании случайной выборки 990 жителей Германии метаболические нарушения определялись у 4,3% лиц с нормальной массой тела, с избыточной массой тела — в 16,9% случаев, с ожирением — 33,5% [18]. В ходе исследования жителей Испании ($n=451$ 432, средний возраст 37,3–44,1 года в зависимости от группы ИМТ,

женщины 11,7–18,4%) ожирение без метаболических нарушений установлено у 8,6% лиц в общей популяции. Возраст и женский пол выступили предикторами формирования данного фенотипа [19].

Половые различия в формировании метаболических фенотипов подчеркиваются большинством исследователей. Несмотря на то что точных молекулярно-генетических механизмов не описано, имеется несколько логичных теорий. Во-первых, для мужчин более характерно абдоминальное перераспределение жира, что сопровождается более выраженной инсулинорезистентностью и ранним формированием метаболических нарушений [20]. Во-вторых, различия в гормональном фоне дольше защищают женщин от развития ассоциированных с ожирением заболеваний. В-третьих, обсуждаются отличия в метаболизме митохондрий на молекулярном уровне, определяемые в виде экспрессии разных генов, чем обусловлена половая разница в обмене веществ уже с детства [21].

В нашей работе мы увидели, что формирование фенотипов с наличием метаболических нарушений более характерно для лиц старшей возрастной группы, что подчеркивается и в других исследованиях. При старении происходят изменения в циркадных биоритмах сна (более ранний уход ко сну и вставание, короткая продолжительность ночного сна, частый дневной сон), которые вместе с низкой физической активностью, отсутствием режима приема пищи сопровождаются дисбалансом в секреции нейротрансмиттеров (вазопрессин, гамма-аминомасляная кислота, гастроинтестинальный пептид-1) и синхронизации нейронов коры головного мозга. Это приводит к нарушениям в метаболизме глюкозы и липидов крови, количеству и функции клеток иммунной системы, что сопровождается иммуносенсибилизацией, поддержанием хронического воспаления и, как следствие, развитием метаболических и нейродегенеративных изменений [22].

Наше исследование проведено на выборке жителей г. Архангельска, относящегося к Арктической зоне РФ. В предыдущих исследованиях было показано, что проживание в Арктической зоне ассоциировано с развитием у жителей изменений во всех системах организма, причем их выраженность увеличивается с количеством прожитых лет в условиях Севера [23]. Изменения преимущественно нарушают функционирование сердечно-сосудистой системы и приводят к увеличению заболеваемости АГ и ишемической болезнью сердца, увеличению смертности от кардиологических причин по сравнению с жителями средней полосы РФ [23]. По итогам нашего исследования мы увидели некоторые отличия в распределении взрослой популяции г. Архангельска по метаболическим фенотипам от данных, полученных в более южных регионах России [14, 15] и в других странах [18, 19]. Возможно, дальнейший анализ более широкого спектра метаболических параметров поможет выявить метаболические особенности жителей Севера.

Возможным ограничением данного исследования является выделенный возрастной диапазон участников (35–69 лет). Выбор данной группы объясняется основными задачами исследования «Узнай свое сердце» — объяснить причины более высокой преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России в сравнении с Европейскими странами [8].

Наше исследование имело поперечный дизайн. Несмотря на это, выявленные ассоциации метаболических фенотипов с возрастом и полом можно рассматривать с точки зрения причинно-следственных связей. В то же время необходимо отметить ограничение данного исследования в отношении учета вмешивающихся факторов и медиаторов, которые могут частично объяснять выявленные связи фенотипов с полом и возрастом. Для оценки стойкости метаболических нарушений в динамике, а также для изучения механизмов формирования, изменчивости и влияния метаболических фенотипов на здоровье и риск развития заболеваний необходимо проведение лонгитудинальных исследований с включением более широкого спектра метаболических параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обследовании случайной выборки жителей г. Архангельска в рамках концепции метаболических фенотипов половина участников не имели ожирения и метаболического синдрома. По 20% участников имели метаболические нарушения в сочетании с ожирением или без такового. Лишь 10% лиц имели «метаболически здоровое» ожирение. При исключении лиц без ожирения и метаболического синдрома среди мужчин наиболее чаще встречался фенотип, характеризующийся наличием метаболических нарушений при от-

сутствии ожирения, среди женщин — фенотипы с наличием метаболических нарушений на фоне ожирения или без него. Самым частым компонентом метаболического синдрома явилась «артериальная гипертензия». Отмечалось накопление метаболических нарушений с возрастом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов в рамках диссертационного исследования без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Постоева А.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи; Дворяшина И.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Кудрявцев А.В. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Постоев В.А. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization (WHO) [Internet]. Obesity and overweight [cited 28.04.2023]. Available from: who.int
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Ожирение в Российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — Т. 23. — №6. — С. 123-130. [Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russ J Cardiol*. 2018;23(6):123-130. (In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
- Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):758-769. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008>
- van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio M-L, Slagter SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>
- Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3):9. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/rev/bnaa004>
- Cordola Hsu AR, Ames SL, Xie B, et al. Incidence of diabetes according to metabolically healthy or unhealthy normal weight or overweight/obesity in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2020;27(6):640-647. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001512>
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Cook S, Malyutina S, Kudryavtsev AV, et al. Know your heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35-69 years from two Russian cities, 2015-18. *Wellcome Open Res*. 2018;(3):67. doi: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14619.3>
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9(1):88. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>
- Samocha-Bonet D, Dixit VD, Kahn CR, et al. Metabolically healthy and unhealthy obese - the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev*. 2014;15(9):697-708. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12199>
- Iacobellis G, Sharma AM. Obesity and the heart: redefinition of the relationship. *Obes Rev*. 2007;8(1):35-39. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00257.x>
- Barry VW, Baruth M, Beets MW, et al. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: A meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):382-390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.002>
- Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1429-1437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.763>
- Rotar O, Boyarinova M, Orlov A, et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(3):251-254. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0221-z>
- Мустафина С.В., Винтер Д.А., Щербаклова Л.В., и др. Половозрастные особенности распространенности метаболически здорового фенотипа ожирения // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2020. — Т. 19. — №1. — С. 76-84. [Mustafina SV, Vinter DA, Shcherbakova LV, et al. Gender and age related features of metabolically healthy obesity phenotype prevalence. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):76-84. (In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-76-84>
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2019 — Т. 15. — №4. — С. 450-466. [Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in russian federation (data of observational esserf-2 study). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2019;15(4):450-466. (In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>

17. Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ // *Кардиология*. — 2019. — Т. 59. — №15. — С. 34–42. [Badin YV, Fomin IV, Belenkov YN, et al. EPOCHА-AH 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2019;59(15):34–42. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2445>
18. Orozco-Ruiz LX, Breteler MMB, Lahmann PH. Prevalence and characteristics of metabolic phenotypes: The Rhineland study, Germany. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2018;66:S319–S320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.respe.2018.05.216>
19. Goday A, Calvo E, Vázquez LA, et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study. *BMC Public Health*. 2016;16(1):248. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2921-4>
20. Kholmatova K, Krettek A, Leon DA, et al. Obesity prevalence and associated socio-demographic characteristics and health behaviors in Russia and Norway. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):9428. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19159428>
21. Velando A, Costa MM, Kim S-Y. Sex-specific phenotypes and metabolism-related gene expression in juvenile sticklebacks. *Behav Ecol*. 2017;28(6):1553–1563. doi: <https://doi.org/10.1093/beheco/axx129>
22. Kessler K, Pivovarova-Ramich O. Meal timing, aging, and metabolic health. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1911. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20081911>
23. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические аспекты жизнедеятельности в Арктике // *Арктика: экология и экономика*. — 2015. — Т. 1. — №17. — С. 70–75. [Solonin YuG, Boiko ER. Mediko-physiologicheskie aspekti of zhiznedeyatel'nosti v Arktike // *Arktika: ecology and economy*. 2015;1(17):70–75 (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Постоева Анна Викторовна**, к.м.н. [Anna V. Postoeva, MD, PhD]; адрес: 163001 г. Архангельск, Троицкий проспект, д. 51 [address: 51 Troickij street, 163001, Arkhangelsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3749-0173>; e-mail: ann-primak@yandex.ru

Дворяшина Ирина Владимировна, д.м.н., профессор [Irina V. Dvoryashina, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9230-0710>; eLibrary SPIN: 8295-5294; e-mail: dvoryashinva@yandex.ru

Кудрявцев Александр Валерьевич, д.м.н. [Alexander V. Kudryavtsev, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8902-8947>; eLibrary SPIN: 9296-2930; e-mail: ispha09@gmail.com

Постоев Виталий Александрович, к.м.н. [Vitaly A. Postoev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4982-4169>; eLibrary SPIN: 6070-2486; e-mail: vipostoev@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИТИРОВАТЬ:

Постоева А.В., Дворяшина И.В., Кудрявцев А.В., Постоев В.А. Распространенность метаболических фенотипов у жителей Арктической зоны Российской Федерации (на примере г. Архангельска) // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №1. — С. 34–42. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12926>

TO CITE THIS ARTICLE:

Postoeva AV, Dvoryashina IV, Kudryavtsev AV, Postoev VA. Prevalence of metabolic phenotypes among citizens of Arctic area of the Russian Federation (in Arkhangelsk city setting). *Obesity and metabolism*. 2023;20(1):34–42. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12926>

ОФЭКТ/КТ С ^{99m}Tc-ТЕКТРОТИДОМ В ДИАГНОСТИКЕ ИНСУЛИНОМЫ



© М.Ю. Юкина*, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева, М.В. Дегтярев, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Инсулинома — панкреатическая нейроэндокринная опухоль, проявляющаяся нарушением метаболизма углеводов с развитием гипогликемического синдрома. Применяемые на современном этапе инструментальные методы далеко не всегда позволяют выявить опухоль; более того, нередко полученные данные противоречат друг другу. Таким образом, актуален поиск новых возможностей визуализации инсулиномы.

Цель. Оценка диагностической эффективности сцинтиграфии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), с ^{99m}Tc-Тектротидом при инсулиноме в российской когорте больных.

Материалы и методы. Одноцентровое (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) одномоментное контролируемое исследование. В период с 2017 по 2021 гг. в исследование включены пациенты с инсулиномой поджелудочной железы (группа 1) и с гиперинсулинемической гипогликемией другого генеза (группа 2) с отрицательными или противоречащими результатами методов визуализации 1-й линии (ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ)). Всем участникам проведены сцинтиграфия всего тела и низкодозная ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектротидом (500–900 МБк). Исследования выполнены на томографе ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 с использованием низкоэнергетических коллиматоров высокого разрешения (LEHR) в режиме «все тело».

Результаты. В группе 1 (n=21), по результатам патоморфологического исследования, подтверждено наличие 26 инсулин-продуцирующих опухолей. В группу 2 включены 9 пациентов. По данным ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектротидом в группе 1 из 26 инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы (ПЖ) диагностировано 14 опухолей, в группе 2 в 100% случаев получены отрицательные результаты. Таким образом, чувствительность и специфичность метода составили: 54%, 95% ДИ [33%; 73%] и 100%, 95% ДИ [68%; 100%] соответственно.

Заключение. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектротидом позволяет выявить инсулиному в 54% случаев при отрицательных или противоречащих результатах методов визуализации 1-й линии (УЗИ, МРТ, КТ). Данное исследование может эффективно применяться как альтернатива ОФЭКТ/КТ с ¹¹¹In-октреотидом, в качестве метода 2-й линии при топическом поиске инсулин-продуцирующей опухоли ПЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинома; однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией; ^{99m}Tc-Тектротид.

SPECT/CT WITH ^{99m}Tc-TECTROTIDE IN THE DIAGNOSIS OF INSULINOMA

© Marina Yu. Yukina*, Ekaterina A. Troshina, Nurana F. Nuralieva, Mikhail V. Degtyarev, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Insulinoma is a pancreatic neuroendocrine tumor that manifests by impaired carbohydrate metabolism with the development of hypoglycemic syndrome. The instrumental methods used at the present stage do not always make it possible to identify a tumor; moreover, the data obtained often contradict each other. Thus, the search for new possibilities of visualization of insulinoma is relevant.

AIM: Evaluation of diagnostic effectiveness of scintigraphy with single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography (SPECT/CT) with ^{99m}Tc-Tectrotide for insulinoma in a Russian cohort of patients.

MATERIALS AND METHODS: A single-centre (Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of the Russia), experimental, single-stage, controlled study. In the years 2017–2021 patients with pancreatic insulinoma (group 1) and hyperinsulinemic hypoglycemia of a different genesis (group 2) with negative or contradictory results of the 1st line imaging methods (ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT)) were included. All participants underwent the whole-body scintigraphy and low-dose SPECT/CT with ^{99m}Tc-Tectrotide (500–900 MBq). The studies were performed on a tomograph of the SPECT/GE Discovery NM/CT 670 using low-energy high-resolution collimators (LEHR) in the «whole body» mode.

RESULTS: In the group 1 (n=21), according to the results of a pathomorphological study, the presence of 26 insulin-producing tumors was confirmed. Group 2 included 9 patients. According to the SPECT/CT with ^{99m}Tc-Tectrotide, 14 tumors were diagnosed in group 1 out of 26 insulin-producing tumors of the pancreas, and negative results were obtained in group 2 in 100%

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



of cases. Thus, the sensitivity and specificity of the method were: 54%, 95% CI [33%; 73%] and 100%, 95% CI [68%; 100%], respectively.

CONCLUSION: SPECT/CT with ^{99m}Tc -Tectrotide can detect insulinoma in 54% of cases with negative or contradictory results of 1st-line imaging methods (ultrasound, MRI, CT). This study can be effectively used as an alternative to SPECT/CT with ^{111}In -octreotide, as a 2nd-line method for topical search for an insulin-producing pancreatic tumor.

KEYWORDS: *insulinoma; single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography; ^{99m}Tc -Tectrotide.*

ОБОСНОВАНИЕ

Инсулинома — панкреатическая нейроэндокринная опухоль (НЭО), проявляющаяся нарушением метаболизма углеводов с развитием гипогликемического синдрома [1, 2]. Полноценная топическая диагностика позволяет оценить операбельность опухоли, выбрать оптимальный объем и доступ оперативного вмешательства [3]. Стандартные инструментальные методы анатомической визуализации: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) выявляют опухоль только в 75% случаев, и почти в 50% случаев полученные данные противоречат друг другу [2, 3]. При помощи инвазивных методов (ангиография, артериально-стимулированный венозный забор крови, эндоскопическое УЗИ), сопряженных с риском различных осложнений, большой стоимостью и длительностью исследования, также далеко не всегда удается выявить опухоль [4–6]. Таким образом, необходим поиск новых возможностей визуализации опухоли.

Применение функциональных исследований для топической диагностики инсулиномы основано на наличии экспрессии рецепторов к соматостатину на поверхности клеток опухоли. Так, широко применяются методы радионуклидной диагностики — сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) с ^{111}In -октреотидом, которые выявляют инсулиному примерно у половины пациентов, в том числе эктопическую [7–11]. Преимуществом ОФЭКТ-КТ перед классической планарной сцинтиграфией и ОФЭКТ является возможность получить гибридное трехмерное изображение накопления радиофармпрепарата (РФП) в теле, совмещенное с рентгеновской компьютерной томографией. Главным недостатком ОФЭКТ/КТ с ^{111}In -октреотидом является низкое пространственное разрешение изображений, а также относительно высокая стоимость и радиационная нагрузка. Кроме того, лиофилизат для приготовления данного РФП, в настоящее время, в РФ не производится [12].

Предполагается, что перспективным методом в топической диагностике инсулиномы (так же, как и других опухолей, экспрессирующих рецепторы к соматостатину) является ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом, который обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами [13, 14]. В частности, изотоп ^{99m}Tc обеспечивает высокое пространственное разрешение и хорошее качество изображения при меньшей дозе радиационного воздействия. Кроме того, при применении ^{99m}Tc -Тектротидом отмечается более высокое отношение захвата радиотрейсера опухолью по отношению к окружающим тканям [15]. При этом исследование требует меньших

финансовых затрат [16] и выполняется в более короткие сроки (4 ч) после введения РФП, по сравнению с ОФЭКТ/КТ с ^{111}In -октреотидом (24 ч) [15].

По некоторым сообщениям, сцинтиграфия [17], а также сцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом [18] обладают чувствительностью до 100% при инсулиноме [17]. Однако нужно отметить, что данные исследования включали малочисленные группы. В других работах отмечаются также высокую чувствительность данного исследования (80–88,4%) [19–22].

В российской когорте больных оценка диагностической эффективности сцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом при инсулиноме ранее не проводилась. Таким образом, в настоящее время представляется актуальным выполнение подобного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка диагностической эффективности сцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом при инсулиноме в российской когорте больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Время исследования. Период с 2017 по 2021 гг.

Исследуемые популяции

В исследование включены пациенты с недиабетической гиперинсулинемической гипогликемией различного генеза.

Критерии включения (для всех участников): мужской и женский пол; возраст ≥ 18 лет; гиперинсулинемическая гипогликемия; проведенная в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом.

Критерии исключения (для всех участников; согласно данным опроса, предоставленной медицинской документации): беременность, лактация; злоупотребление алкоголем; острые инфекции; тяжелые психические заболевания; обострение хронических патологий; тяжелые, угрожающие жизни состояния; аллергические реакции на любой компонент препарата ^{99m}Tc -Тектротид.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное контролируемое исследование.

Участники разделены на группы: с инсулиномой ПЖ (группа 1) и с гиперинсулинемической гипогликемией другого генеза (группа 2).

Описание медицинского вмешательства

ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектротидом

Исследование проводилось на фоне минимум 28-дневной отмены аналогов соматостатина длительного действия, 2-дневной — нефротоксических препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин А, препараты на основе платины, сульфаниламиды) и диуретиков, 1-дневной — аналогов соматостатина короткого действия и адекватной гидратации пациентов (пероральный прием жидкости, при повышенном риске контраст-индуцированной нефропатии — внутривенная инфузия физиологического раствора).

Протокол радионуклидного исследования

Сцинтиграфия всего тела и низкодозная ОФЭКТ/КТ абдоминальной области проводились через 4 ч после в/в введения 500–900 МБк ^{99m}Tc-Тектротидом. Исследования выполнены на томографе ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 с использованием низкоэнергетических коллиматоров высокого разрешения (LEHR) в режиме «все тело». Запись данных проводилась на матрицу 1024×256 при ширине окна дискриминатора 20% в пике полного поглощения 141,0 кэВ. Обработка результатов планарной сцинтиграфии осуществлялась стандартными приемами: сглаживание, контрастирование, количественное сравнение симметричных зон интереса.

ОФЭКТ/КТ выполнялась на гамма-камере с использованием низкоэнергетических коллиматоров высокого разрешения (LEHR), шагом ротации 6° на полные 360°, экспозицией на одну проекцию 25 сек, матрицей 256×256, напряжением трубки 120–140 kV, силой тока 80–400 mAs, толщиной среза 3,75 мм с реконструкцией 1,25 мм, шагом стола 1 мм. Сбор данных производился с применением опции определения контуров тела (Body Contour). Реконструкция трансаксиальных, сагиттальных и корональных томографических срезов осуществлялась с использованием итерационного алгоритма и встроенных средств рабочей станции Xeleris version 4.0.

Патоморфологическое исследование

Диагноз инсулиномы подтвержден данными гистологического исследования в 100% случаев. Также проведено иммуногистохимическое исследование 11 образцов ткани опухоли с определением Grade опухоли (в соответствии с классификацией ENETS/WHO 2010)*.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программного

* В остальных случаях исследование не выполнено по техническим причинам.

обеспечения: STATISTICA 13 (StatSoft, США, 2017). Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №1 от 27.01.2016 г.).

Для включения в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 30 пациентов с недиабетической гиперинсулинемической гипогликемией различного генеза. Количество женщин и мужчин составляло 24 и 6 соответственно, средний возраст обследуемых — 42 года (диапазон от 18 до 70 лет). В группе 1 (n=21), по данным патоморфологического исследования, подтверждено наличие 26 инсулин-продуцирующих опухолей; всем пациентам проведено обследование через 3–6 мес после оперативного исследования, исключен рецидив недиабетической гипогликемии. В группу 2 включены 9 пациентов.

По данным ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектротидом в группе 1 из 26 инсулин-продуцирующих опухолей ПЖ диагностировано 14 опухолей, в группе 2 в 100% случаев получены отрицательные результаты. Таким образом, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата метода составили: 54%, 95% ДИ [33%; 73%]; 100%, 95% ДИ [68%; 100%]; 100%, 95% ДИ [79%, 100%]; 43%, 95% ДИ [22%; 66%] соответственно. По результатам ROC-анализа, ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектротидом в диагностике инсулиномы характеризуется хорошим качеством модели: AUC=77%, 95% ДИ [67%; 87%] (рисунок).

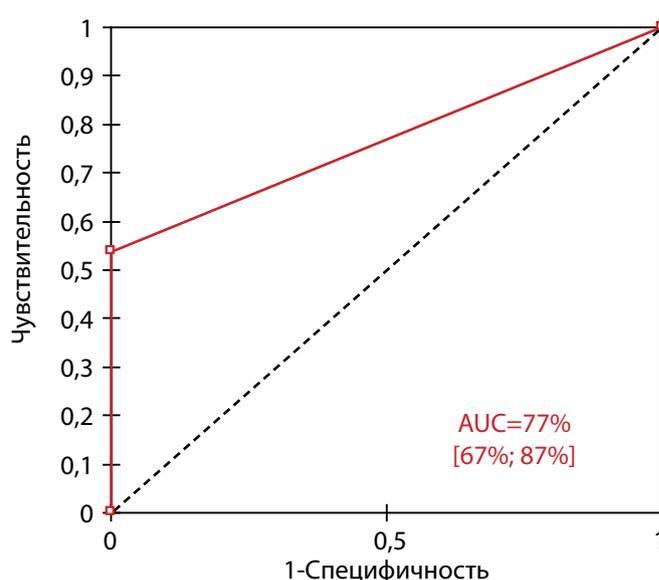


Рисунок. ROC-кривая прогностической ценности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектротидом в топической диагностике инсулин-продуцирующей опухоли ПЖ.

Figure. ROC - curve of prognostic value of SPECT/CT with ^{99m}Tc-Tectrotide in topical diagnosis of insulin-producing pancreatic tumor.

Таблица. Оценка частоты выявляемости опухоли по данным ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом в зависимости от ее локализации в пределах ПЖ и показателя G

Table. Evaluation of the frequency of tumor detection according to the SPECT data/CT with ^{99m}Tc -Tectrotide, depending on its localization within the pancreas and the G index.

Локализация	ИП	ЛО	р
Головка (n=13)	9	4	0,116
Тело (n=5)	1	4	0,091
Хвост (n=8)	4	4	0,793
G	ИП	ЛО	р
1 (n=7)	5	2	0,898
2 (n=3)	2	1	0,782
3 (n=1)	1	0	0,521

Примечания: ИП — истинно положительный результат; ЛО — ложноотрицательный результат.

Notes: IP — a true positive result; LO — a false negative result.

Далее проведена оценка частоты выявляемости опухоли по данным ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом, в зависимости от ее локализации в пределах ПЖ и показателя степени дифференцировки, оцененной по системе Grade (G) (таблица). Обнаружено, что выявляемость опухоли тела ПЖ на уровне статистической тенденции ниже, чем опухолей других локализаций. Значимых отличий в частоте выявления опухолей в зависимости от показателя G не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление с другими публикациями

В настоящей работе впервые в России проведено изучение диагностической эффективности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом при инсулиноме. Так как подобные исследования на большой когорте пациентов ранее не выполнялись, мы сравнивали полученные результаты с данными других авторов, оценивавших эффективность сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом в выявлении инсулиномы. Так, в ранних работах сообщалось о высокой чувствительности метода: 85–87,5% [23, 24]. В то же время, по данным Vezzosi D. и соавт., истинно положительный результат получен только у 24% пациентов [25]. Однако большинство авторов сообщали о выявлении инсулиномы в 46–60% случаев [26–29], что соответствует нашим результатам. Таким образом, чувствительность ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом в выявлении инсулиномы сопоставима с показателем сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом.

Причиной недостаточно высокой чувствительности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом в выявлении инсулиномы является относительно низкий уровень экспрессии опухоли рецепторов к соматостатину. Так, известно, что рецепторы типа 2, к которым отмечается наибольшая аффинность ^{99m}Tc -Тектротидом [15], экспрессируют с различной степенью интенсивности только 70% инсулином [16]. Также необходимо отметить, что, в отличие от других работ, ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом в данном исследовании проводилась также и пациентам с отрицательными или противоречащими друг другу результатами методов визуализации 1-го ряда (УЗИ, КТ и МРТ).

Нами впервые проведена оценка частоты выявления инсулиномы в зависимости от локализации в пределах ПЖ и GRADE. В отношении GRADE значимых отличий не выявлено; однако, на уровне статистической тенденции инсулиномы головки и хвоста ПЖ выявлялись чаще, чем инсулиномы тела ПЖ. Требуется расширение когорты пациентов для уточнения этих данных.

В настоящем исследовании выявлена высокая специфичность (100%, 95% ДИ [68%; 100%]) ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом при обследовании пациентов с другими причинами недиабетических гипогликемий. Необходимо отметить, что сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом также является высокоспецифичным методом диагностики НЭО ПЖ, согласно литературным данным [29].

Клиническая значимость результатов

Суммируя вышесказанное, с учетом относительно низкой чувствительности, высокой стоимости исследования, наличия лучевой нагрузки, применение ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом рационально рассматривать только в качестве дополнительного метода визуализации при топическом поиске инсулиномы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным результатам, ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом позволяет выявить инсулиному в 54% случаев при отрицательных или противоречащих результатах методов визуализации 1-й линии (УЗИ, МРТ, КТ). Таким образом, данное исследование может эффективно применяться как альтернатива ОФЭКТ/КТ с ^{111}In -октреотидом, в качестве метода 2-й линии при топическом поиске инсулин-продуцирующей опухоли ПЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Мокрышева Н.Г. и Трошина Е.А. — члены редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Юкина М.Ю. — разработка концепции исследования, проведение клинического обследования участникам исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ данных, анализ данных литературы, написание текста статьи; Трошина Е.А. — утверждение концепции исследования, редактирование текста статьи; Нуралиева Н.Ф. — проведение клинического обследования участникам исследования, сбор материала, подготовка статьи к публикации; Дегтярев М.В. — проведение инструментального обследования участникам исследования, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — утверждение концепции исследования, редактирование текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, et al. Malignant insulinoma: recommendations for workup and treatment. *Presse Med.* 2014;43(6Pt1):645-659. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.08.007>
- Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) // *Проблемы эндокринологии.* — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 245-256. [Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, et al. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problems of Endocrinology.* 2017;63(4):245-256. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017634245-256>
- Taieb D, Legmann P, Prat F, et al. Topographic diagnosis: Respective roles of morphological and functional imaging. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(3):185-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.05.008>
- Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Фоминых Е.В., и др. Эволюция алгоритма топической диагностики гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии.* — 2016. — Т. 21. — №1. — С. 21-27. [Egorov AV, Musaev GK, Fominykh EV, et al. Evolution of topical diagnostic algorithm for pancreatic hormone-producing neuroendocrine tumors. *Ann khirurgicheskoy gepatologii.* 2016;21(1):21-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016121-27>
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709-728. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):98-119. doi: <https://doi.org/10.1159/000335591>
- Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(2):213-227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.09.001>
- Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, et al. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging.* 2004;29(6):696-702. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-003-0162-3>
- Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Практическая онкология.* — 2005. — Т. 6. — №4. — С. 206-212. [Egorov AV, Kuzin NM. Voprosy diagnostiki nejroendokrinnih opuholej podzheludochnoj zhelezy. *Prakticheskaja onkologija.* 2005;6(4):206-212. (In Russ.)].
- Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Стойко Ю.М., и др. Современная диагностика и хирургическая тактика при инсулиномах поджелудочной железы // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* — 2016. — Т. 11. — №1. — С. 6-9. [Shevchenko JuL, Karpov OJe, Stojko JuM, et al. Sovremennaja diagnostika i hirurgicheskaja taktika pri insulinomah podzheludochnoj zhelezy. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. Ni. Pirogova.* 2016;11(1):6-9. (In Russ.)].
- Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut.* 2012;61(1):6-32. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300831>
- Слащук К.Ю., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., и др. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной сцинтиграфии (ОФЭКТ/КТ) с 99mTc-тектротидом // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* — 2020. — Т. 65. — №2. — С. 44-49. [Slashchuk K, Rumyantsev P, Degtyarev M, et al. Molecular imaging of neuroendocrine tumors by somatostatin-receptor scintigraphy (SPECT/CT) with 99mTc-Tektrotyd. *Med Radiol Radiat Saf.* 2020;65(2):44-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49>
- Kos-Kudła B, Hubalewska-Dydejczyk A, Kuśnierz K, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms — management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2014;64(6):459-479. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.2013.0031>
- Румянцев П.О. Радиотераностика нейроэндокринных неоплазий: quo vadis // *Альманах клинической медицины.* — 2021. — Т. 49. — №4. — С. 297-303. [Rumyantsev PO. Radiotheranostics of neuroendocrine neoplasms: quo vadis. *Alm Clin Med.* 2021;49(4):297-303. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-048>
- Garai I, Barna S, Nagy G, Forgacs A. Limitations and pitfalls of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):93-98. doi: <https://doi.org/10.5603/NMR.2016.0019>
- Opalińska M, Hubalewska-Dydejczyk A, Sowa-Staszczak A, Stefańska A. NEN — the role of somatostatin receptor scintigraphy in clinical setting. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):118-25. doi: <https://doi.org/10.5603/NMR.2016.0023>
- Fettich J, Repse S, Snoj M, et al. 99mTc EDDA/HYNIC-TOC is a suitable radiopharmaceutical for radioguided surgery of neuroendocrine tumours. In: Book of extended synopses of International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals-2005. Vienna (Austria); 2005. P. 26-27 (IAEA-CN-130/015).
- Pusuwan P, Tocharoenchai C, Sriussadaporn S, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in localization of pancreatic neuroendocrine tumors: A preliminary study. *Siriraj Med J.* 2010;62(2):53-56.
- Sepúlveda-Méndez J, de Murphy CA, Pedraza-López M, et al. Specificity and sensitivity of 99mTc-EDDA/HYNIC-Tyr3-octreotide (99mTc-TOC) for imaging neuroendocrine tumors. *Nucl Med Commun.* 2012;33(1):69-79. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32834cecfce>
- Artiko V, Afgan A, Petrović J, et al. Evaluation of neuroendocrine tumors with 99mTc-EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Rev.* 2016;19(2):99-103. doi: <https://doi.org/10.5603/NMR.2016.0020>
- Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An inpatient comparison of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med.* 2003;44(5):708-716.
- Hubalewska-Dydejczyk A, Szybiński P, Mikołajczak R, et al. How good is a new somatostatin analogue — 99mTc marked octreotate (99mTc-EDDA/HYNIC-octreotate) in creating an optimal pre- and intraoperative diagnostic model of pancreatic neuroendocrine tumours and in improving therapy. 2nd Polish national conference neuroendocrine tumors of gastrointestinal tract. 2006.
- Signore A, Procaccini E, Chianelli M, et al. SPECT imaging with 111In-octreotide for the localization of pancreatic insulinoma. *Q J Nucl Med.* 1995;39(4S1):111-112.
- Schillaci O, Massa R, Scopinaro F. 111In-pentetreotide scintigraphy in the detection of insulinomas: importance of SPECT imaging. *J Nucl Med.* 2000;41(3):459-462.
- Vezzosi D, Bennet A, Rochema P, et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-ssst2A and anti-ssst5 antibodies. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(5):757-767. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.01901>
- Proye C, Malvaux P, Pattou F, et al. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Surgery.* 1998;124(6):1134-1144. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.1998.93109>
- de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(11S1):132-136.
- Lv J, Pan Y, Li X, et al. The imaging of insulinomas using a radionuclide-labelled molecule of the GLP-1 analogue liraglutide: a new application of liraglutide. *PLoS One.* 2014;9(5):e96833. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096833>
- Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, et al. Localization of neuroendocrine tumours with [111In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJM.* 1998;91(4):295-301. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/91.4.295>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Юкина Марина Юрьевна**, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; ResearcherID: P-5181-2015; Scopus Author ID: 57109367700; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: endo-yukina@yandex.ru

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

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: nnurana@yandex.ru

Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; eLibrary SPIN: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Дегтярев М.В., Мокрышева Н.Г. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектротидом в диагностике инсулиномы // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №1. — С. 43-48. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12977>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Degtyarev MV, Mokrysheva NG. SPECT/CT with ^{99m}Tc-Tectrotide in the diagnosis of insulinoma. *Obesity and metabolism*. 2023;20(1):43-48. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12977>

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ТРАНСКРИПТОМ И АДИПОКИНОМ АДИПОЦИТОВ ЛОКАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА



© Ю.А. Дылева*, О.В. Груздева, Е.В. Белик, Д.А. Бородкина, М.Ю. Синицкий, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш

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

Обоснование. Имеющиеся на сегодняшний день сведения о влиянии метформина на транскриптомную и секреторную способность адипоцитов жировой ткани (ЖТ) человека немногочисленны и противоречивы. В исследовании проанализировано, модулирует ли метформин *in vitro* экспрессию генов и секрецию адипонектина и лептина в ЖТ подкожной, эпикардиальной и периваскулярной локализации пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Цель. Оценить влияние метформина в различных концентрациях (1 и 10 ммоль/л) на уровень экспрессии генов адипонектина и лептина и их содержание в адипоцитах подкожной, эпикардиальной и периваскулярной ЖТ пациентов с ИБС.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с ИБС и показаниями к прямой реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования. При проведении операции получены биоптаты подкожной ЖТ (ПЖТ), эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной (ПВЖТ) по 3–5 г, которые служили источниками адипоцитов. Изолированные адипоциты культивировали в течение 24 ч с добавлением метформина (1 и 10 ммоль/л) и без него. Через сутки инкубации определяли экспрессию генов *ADIPOQ* и *LEP* и уровень секреции адипонектина и лептина в культуральной среде адипоцитов. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) и Statistica software, 6.1 (Dell Software, Inc., Round Rock, TX, USA).

Результаты. Адипоциты ЭЖТ и ПВЖТ пациентов с ИБС характеризовались дисбалансом в системе адипокинов, проявляющимся низким уровнем экспрессии адипонектина и высокой экспрессией лептина в сравнении с адипоцитами ПЖТ. Метформин повышал уровень экспрессии *ADIPOQ* в ЖТ и его секрецию адипоцитами независимо от их локализации, при этом низкая концентрация (1 ммоль/л) в адипоцитах ЭЖТ оказывала более сильный эффект в сравнении с 10 ммоль/л. Метформин разнонаправленно влиял на уровень лептина в адипоцитах, что зависело от их локализации: как в низкой (1 ммоль/л), так и в высокой концентрации (10 ммоль/л) препарат снижал уровень экспрессии *LEP* в адипоцитах ПЖТ и секрецию белка адипоцитами данной локализации. На адипоциты ЭЖТ метформин не оказывал значимого влияния. В ПВЖТ препарат усиливал экспрессию и секрецию лептина независимо от концентрации.

Заключение. Метформин оказывает прямое влияние на адипоциты ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ и способен модулировать уровень экспрессии генов адипокинов, в частности адипонектина и лептина, и их секрецию, что является перспективной стратегией для поддержания баланса адипокинов ЖТ, особенно эпикардиальной и периваскулярной локализации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метформин; жировая ткань; адипоциты; адипонектин; лептин.

EFFECT OF METFORMIN ON TRANSCRIPTOME AND ADIPOKINOME OF ADIPOCYTES OF LOCAL FAT DEPOSITS OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

© Yulia A. Dyleva*, Olga V. Gruzdeva, Ekaterina V. Belik, Daria A. Borodkina, Maxim Yu. Sinitskiy, Sergey V. Ivanov, Olga L. Barbarash

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

BACKGROUND: The information available to date on the effect of metformin on the transcriptome and secretory capacity of adipocytes in human adipose tissue (AT) is scarce and contradictory. The study analyzed whether metformin *in vitro* modulates gene expression and secretion of adiponectin and leptin in the AT of subcutaneous (SAT), epicardial (EAT) and perivascular (PVAT) localization of patients with ischemic artery disease (IHD).

AIM: To assess the effect of metformin at various concentrations (1 and 10 mmol / L) on the level of expression of adiponectin and leptin genes and their content in adipocytes of subcutaneous, epicardial and perivascular AT of patients with IHD.

MATERIALS AND METHODS: The study included 134 patients with IHD and indications for direct myocardial revascularization by coronary artery bypass grafting (CABG). During the operation, biopsies of SAT, EAT and PVAT were obtained for 3–5 gram, which served as a source of adipocytes. Isolated adipocytes were cultured for 24 hours with and without metformin (1 and 10 mmol / L). After a day of incubation, the expression of the *ADIPOQ* and *LEP* genes and the level of secretion of adiponectin and leptin in the culture medium of adipocytes were determined. Statistical processing was performed using the GraphPad Prism 6 software package (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) and Statistica software, 6.1 (Dell Software, Inc., Round Rock, TX, USA).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: The adipocytes of the EAT and PVAT of patients with IHD were characterized by an imbalance in the adipokine system, manifested by a low level of *ADIPOQ* expression and a high *LEP* expression in comparison with adipocytes of the SAT. Metformin increased the level of *ADIPOQ* expression and its secretion by adipocytes regardless of their location, while a low concentration (1 mmol / L) in adipocytes of EAT had a stronger effect compared to 10 mmol / L. Metformin had a multidirectional effect on the level of leptin in adipocytes, which depended on their localization: both in low (1 mmol / L) and high concentrations (10 mmol / L), the drug reduced the level of *LEP* expression and protein secretion in the culture medium of adipocytes of the SAT. EAT had no significant effect on adipocytes. In PVAT, metformin increased the expression and secretion of leptin regardless of concentration.

CONCLUSION: Metformin has a direct effect on adipocytes in SAT, EAT, and PVAT and is able to modulate their activity, which is a promising strategy for maintaining the balance of adipokines in AT, especially epicardial and perivascular localization.

KEYWORDS: metformin; adipose tissue; adipocytes; adiponectin; leptin.

ОБОСНОВАНИЕ

Метформин (диметилбигуанидин) является производным галегина (изопренильное производное гуанидина) и представителем класса бигуанидов. Впервые синтезирован и протестирован был в 1920-х гг., хотя в клиническое использование введен только в 1950-е гг. [1].

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA), из всех противодиабетических препаратов метформин в настоящее время является рекомендуемым препаратом первой линии для лечения диабета 2 типа (СД2), значительно снижающим вес [2]. В то же время, несмотря на его клиническое применение более 60 лет, молекулярные механизмы действия метформина остаются предметом споров.

Гипогликемический эффект метформина реализуется в основном за счет снижения уровня глюкозы посредством ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза в печени. Помимо влияния на углеводный обмен, описаны эффекты метформина на отдельные звенья липидного обмена. Среди pleiotropic эффектов метформина выделяют способность улучшать эндотелиальную функцию и микроциркуляцию, противовоспалительную активность [3]. Кроме того, в исследовании по профилактике диабета (the Diabetes Prevention Study) показано, что метформин значительно, в несколько раз, и устойчиво (в течение 10 лет наблюдения) снижает вес, при условии высокой приверженности [4]. Подобные результаты о позитивном влиянии метформина на потерю веса и снижение объемов висцеральной жировой ткани (ЖТ) у людей и мышей продемонстрированы и в других исследованиях [5, 6].

В последнее время все больше данных свидетельствует в пользу способности метформина влиять на эндокринную функцию ЖТ человека, хотя они не столь многочисленны. Стоит отметить, что представление о ЖТ как об активном эндокринном органе сформировалась только после открытия двух секреторных продуктов адипоцитов — адипонектина и лептина. На сегодняшний день имеются данные о способности метформина регулировать секрецию адипокинов. Дисбаланс в системе адипокинов способствует развитию адипозопатии и связанных с этим патологическим процессом заболеваний. В частности, aberrantное продуцирование адипокинов коррелирует с развитием и прогрессированием ожирения, атеросклероза, СД2 [7–10].

Благодаря этим свойствам ЖТ представляет интерес с позиции изучения фармакологического воздействия с целью поддержания адипокинового баланса. Принимая во внимание тот факт, что все больше появляется

данных о способности метформина регулировать метаболизм адипоцитов, изучение возможных pleiotropic эффектов метформина на функциональную активность ЖТ является особенно перспективным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние метформина в различных концентрациях (1 и 10 ммоль/л) на уровень экспрессии генов адипонектина и лептина и их содержание в адипоцитах подкожной, эпикардальной и периваскулярной ЖТ пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. НИИ КПССЗ.

Время исследования. Период проведения исследования начинается с февраля 2019 г. и заканчивается в июне 2021 г.

Исследуемые популяции

Обследована одна популяция.

Критерии включения: ИБС; возраст до 75 лет.

Критерии исключения: наличие СД 1 и 2 типа в анамнезе и/или выявленного при обследовании в период госпитализации; инфаркт миокарда (ИМ); наличие клинически значимых сопутствующих заболеваний (анемия, почечная и печеночная недостаточность, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, аутоиммунные заболевания).

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка сформирована путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования

Интервенционное одноцентровое одновыборочное одномоментное контролируемое исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Получение биоматериала

При проведении операции коронарного шунтирования были получены биоптаты ЖТ (3–5 г) подкожной, эпикардальной и периваскулярной локализации. Биоптаты подкожной ЖТ (ПЖТ) получали из подкожной

клетчатки нижнего угла средостенной раны, образцы эпикардальной ЖТ (ЭЖТ) — из правых отделов сердца (правого предсердия и правого желудочка) — зон его наибольшего присутствия, биоптаты периваскулярной ЖТ (ПВЖТ) — области правой коронарной артерии. Образцы ЖТ помещали в сбалансированный солевой раствор Хэнкса (SigmaAldrich, США) с добавлением пенициллина (100 U/L), стрептомицина (100 мг/мл), гентамицина (50 мкг/мл) и доставляли в лабораторию.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ИБС с показаниями к коронарному шунтированию по данным коронарографии. Наличие СД 1 и 2 типа, клинически значимых сопутствующих заболеваний (анемия, почечная и печеночная недостаточность, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, аутоиммунные заболевания) определяли по данным анамнеза, путем опроса при первичном осмотре пациента. Пациенты с впервые выявленным СД при обследовании в период госпитализации исключались из исследования. Критерии впервые выявленного СД: уровень глюкозы в венозной плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста $\geq 11,1$ ммоль/л и $HbA_{1c} \geq 6,5$ %.

Выделение адипоцитов из биоптатов жировой ткани

Из полученных образцов ЖТ изолировали адипоциты в стерильных условиях в вытяжном шкафу с ламинарным потоком (БОВ-001-АМС МЗМО, Миллерово, Россия) по методике, описанной нами ранее [9]. Адипоциты подсчитывали в камере Горяева. Жизнеспособность клеток оценивали в соответствии с методом, описанным Н. Suga и соавт. [11]. Изолированные адипоциты (20×10^5) высевали в 24-луночный планшет (Greiner Bio One International GmbH, Kremsmünster, Austria), объем в каждой лунке доводили до 1 мл полной культуральной средой M 199 (Gibco, США), содержащей 10% эмбриональную телячью сыворотку (Gibco, США), 1% Нерес буфер (Gibco, США), 1% раствор L-глутамин с пенициллином и стрептомицином (Gibco, США), 0,4% раствор амфотерицина-В (Gibco, США), глюкозу в конечной концентрации 5 ммоль/л, метформин (USP, Norway) в концентрации 1 или 10 ммоль/л. Инкубировали в течение 24 ч при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в атмосфере 5% CO_2 и 10% кислорода. В качестве негативного контроля клетки инкубировали в культуральной среде без добавления метформина.

Выделение тотальной РНК

Очистку тотальной РНК из изолированных адипоцитов проводили с использованием коммерческого набора RNeasy® Plus Universal Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) по протоколу производителя с небольшими модификациями, как описано нами ранее [12]. Экстрагированную РНК хранили при -70°C до последующего использования. Количество и качество очищенной РНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific) путем измерения поглощения света при 280 нм, 260 нм и 230 нм и расчета 260/280 (A260/280) и 260/230 (A260/280) и 260/230 (A260/280). A260/230). Целостность РНК определяли электрофорезом в агарозных гелях с последующей визуализацией с использованием системы Gel Doc™ XR + (Bio-Rad, Hercules, CA, USA).

Синтез кДНК

Синтез одноцепочечной кДНК осуществляли с использованием набора для обратной транскрипции кДНК высокой емкости (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) на 96-луночном термоциклере Veriti™ (Applied Biosystems, Waltham, MA, USA). Обратную транскрипцию проводили с использованием настроек программы, предложенных производителем набора. Количество и качество синтезированной кДНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000. Образцы хранили при температуре -20°C .

Определение экспрессии генов адипонектина и лептина в изолированных адипоцитах

Экспрессию генов адипонектина (ADIPOQ) и лептина (LEP) в изолированных адипоцитах ЖТ различной локализации оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (qPCR) с использованием анализа экспрессии генов TaqMan™ (Applied Biosystems) в системе ViiA 7 Real-Time PCR (Applied Biosystems). В качестве отрицательного контроля использовали 20 мкл реакционной смеси без матрицы кДНК. Для каждого образца и отрицательного контроля были подготовлены три технических повтора. Нормализация результатов ПЦР проводилась с использованием трех референсных генов, АСТВ (β-актин), GAPDH (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа), B2M (бета-2-микроглобулин) в соответствии с принятыми в настоящее время рекомендациями [13]. Для оценки эффективности ПЦР графики амплификации и стандартные кривые анализировали с помощью программного обеспечения QuantStudio™ Real-Time PCR Software v.1.3 (Applied Biosystems). Экспрессия исследуемых генов (нормализованный количественный коэффициент, NRQ) была рассчитана методом Pfaffl и представлена в логарифмической (\log_{10}) шкале как кратное изменение по сравнению с контрольными образцами (ΔCt). Эксперименты по экспрессии генов проводили в соответствии с рекомендациями MIQE [14, 15].

Определение уровня секреции адипонектина и лептина в культуральной среде адипоцитов

По истечении срока инкубации со дна лунок забирали культуральную среду для последующего определения уровня секреции адипонектина и лептина методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (Human Total Adiponectin/Acro30, DRP300; Human Leptin, DLP00; Human Leptin R, D0BR00) фирмы R&D Systems Inc (Minneapolis, MN, USA).

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с использованием GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) и Statistica software, 6.1 (Dell Software, Inc., Round Rock, TX, USA). Тест Колмогорова–Смирнова использовался для проверки нормального распределения данных, для переменных с ненормальным распределением данные были представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го квартилей (Q1; Q3). Различия между группами сравнивали с использованием одностороннего дисперсионного теста ANOVA для непрерывных переменных. Категориальные переменные представлены в процентах и сравнивали с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Значение уровня значимости (P) $< 0,05$ считалось статистически значимым.

Этическая экспертиза

Протокол исследования соответствовал стандартам локального этического комитета НИИ КПССЗ, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все пациенты подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Объекты (участники) исследования**

С учетом критериев включения и исключения в исследование было включено 134 пациента с ИБС, средний возраст которых составил 65,6 (49,3; 70,3) лет. Среди обследованных пациентов преобладали лица мужского пола (60%). Индекс массы тела (ИМТ) составил 28,57 (26,47; 30,28) кг/м² (Табл 1). В анамнезе чаще фиксировались артериальная гипертензия, курение, стенокардия,

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца**Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of patients with coronary heart disease.

Параметры	n (%) / Me [25%; 75%]
Лица мужского пола	80 (60)
Возраст, лет	65,6 (49,3; 70,3)
ИМТ, кг/м ²	28,57 (26,47; 30,28)
Избыточный вес	45 (33,58)
Артериальная гипертензия	75 (56)
Дислипидемия	57 (42,5)
Курение	64 (47,8)
Семейный анамнез ИБС	79 (58,9)
ИМ в анамнезе	91 (67,9)
ОНМК в анамнезе	10 (7,5)
Атеросклероз других бассейнов	21 (15,7)
Нет стенокардии	4 (3)
Стенокардия I ФК	0
Стенокардия II ФК	62 (46,3)
Стенокардия III ФК	68 (50,7)
ХСН I ФК	16 (11,9)
ХСН II ФК	11 (8,2)
ХСН III ФК	5 (3,7)
ХСН IV ФК	0
Умеренное поражение КР (≤ 22 баллов по шкале SYNTAX Score)	61 (45,5)
Тяжелое поражение КР (23–31 балл по шкале SYNTAX Score)	33 (24,6)
Крайне тяжелое поражение КР (≥ 32 баллов по шкале SYNTAX Score)	40 (29,9)
Фракция выброса, %	51,4 (43,7; 57,2)
Терапия в стационаре	
Аспирин	131 (97,8)
Клопидогрел	21 (15,6)
Варфарин	0
β -блокаторы	131 (97,8)
АПФ	101 (75,4)
Статины	134 (100)
Блокаторы кальциевых каналов	103 (76,9)
Нитраты	11 (8,2)
Диуретики	102 (76,1)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИБС- ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, КА — коронарные артерии, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент. Данные представлены в виде n (%) или медиана [25%; 75%].

Note. BMI — body mass index; CHD — coronary heart disease, MI — myocardial infarction; ACCD — acute cerebral circulatory disorders, CHF — chronic heart failure, FC — functional class, CA — coronary arteries, ACE — angiotensin converting enzyme. The data is presented as n (%) or median [25%; 75%].

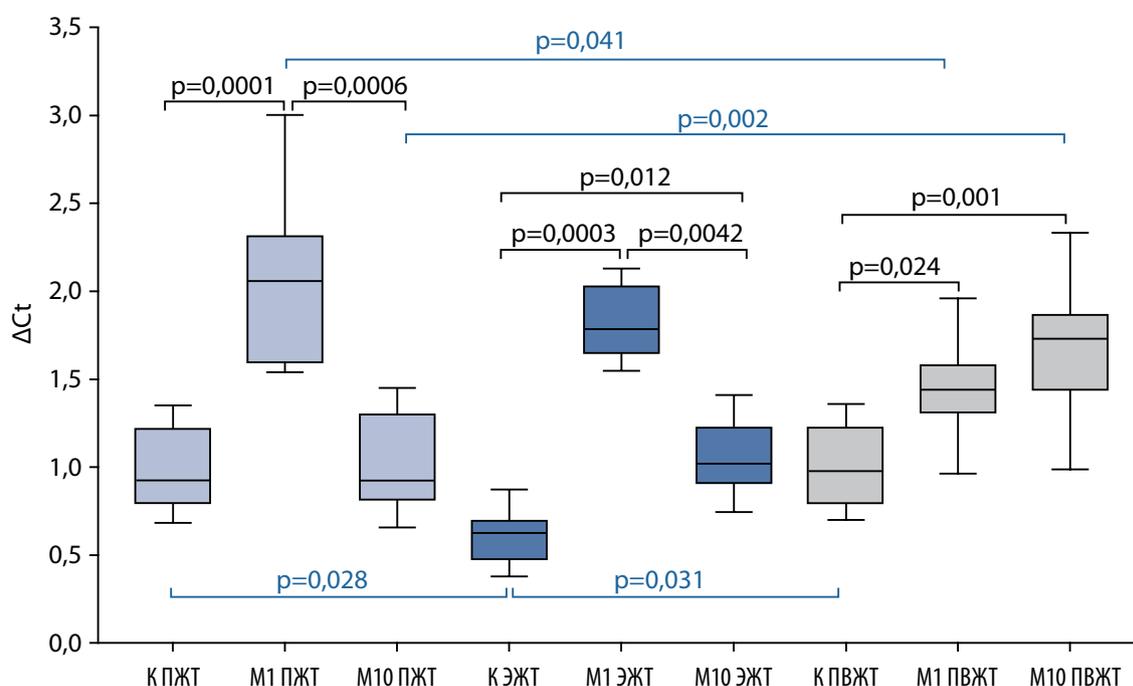


Рисунок 1. Уровень экспрессии гена адипонектина в адипоцитах различной локализации пациентов с ИБС.

Примечание. Здесь и далее: К — контроль; М1 — Метформин 1 ммоль/л; М10 — Метформин 10 ммоль/л; ПЖТ — подкожная жировая ткань; ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань; ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань; p — уровень статистической значимости ($p \leq 0,05$). Данные представлены в виде Me [25%; 75%].

Figure 1. The level of adiponectin gene expression in adipocytes of various localization of patients with coronary artery disease.

Note. Here and further: K — control; M1 — Metformin 1 mmol/l; M10 — Metformin 10 mmol/l; SAT — subcutaneous adipose tissue; EAT — epicardial adipose tissue; PVAT — perivascular adipose tissue; p — the level of statistical significance ($p \leq 0.05$). The data is presented in the form of Me [25%; 75%].

отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии. У 57 пациентов в анамнезе был инфаркт миокарда (ИМ), а у 6 человек — инсульт. В течение госпитального периода все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, включающую гепарин, клопидогрел, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ), β -адреноблокаторы, статины, блокаторы кальциевых каналов и нитраты.

Основные результаты исследования

В ходе исследования установлено, что уровень экспрессии *ADIPOQ* в культуре адипоцитов ЭЖТ был минимальным в сравнении с адипоцитами ПЖТ (1,5 раза, $p=0,028$) и ПВЖТ (1,6 раза, $p=0,031$) (Рис. 1).

Добавление в культуральную среду адипоцитов метформина повышало экспрессию *ADIPOQ* во всех клеточных культурах (ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ), однако сила эффекта зависела от концентрации препарата в культуральной среде (Рис. 1). Так метформин в концентрации 1 мкмоль/л усиливал экспрессию *ADIPOQ* в ПЖТ в 2,2 раза ($p < 0,001$), в ЭЖТ в 2,8 раза ($p=0,0003$) и в ПВЖТ в 1,5 раза ($p=0,024$). Метформин в концентрации 10 мкмоль/л на адипоциты ПЖТ не действовал, а в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ повышал уровень экспрессии гена адипонектина в 1,6 и 1,8 раза, соответственно ($p=0,012$, $p=0,001$). При этом низкая концентрация метформина (1 ммоль/л), в большей степени, чем 10 ммоль/л сопровождалась увеличением экспрессии *ADIPOQ* в адипоцитах ПЖТ ($p=0,001$) и ЭЖТ ($p=0,004$).

Уровень экспрессии *LEP* в культуральной среде эпикардиальных адипоцитов, в отличие от *ADIPOQ*, было выше

по сравнению с ПЖТ (1,3 раза, $p=0,013$) и ПВЖТ (1,4 раза, $p=0,004$) (Рис. 2). Метформин оказывал разные эффекты в культурах адипоцитов в зависимости от типа ЖТ. Так, например, в культуре адипоцитов ПЖТ препарат снижал уровень экспрессии *LEP* в 1,8 раза как в низкой ($p=0,024$), так и в высокой концентрации ($p=0,028$). В адипоцитах ПВЖТ метформин, напротив, усиливал экспрессию *LEP* в 1,6 раза как в концентрации 1 ммоль/л, так и в концентрации 10 мкмоль/л ($p=0,011$ и $p=0,014$, соответственно). При этом в культуре адипоцитов ЭЖТ не было обнаружено значимых изменений при добавлении метформина (Рис. 2).

При изучении секреторной активности адипоцитов ЖТ выявлено, что уровень адипонектина в культуральной среде адипоцитов ЭЖТ и ПВЖТ был ниже по сравнению с адипоцитами подкожной локализации ($p=0,011$ и $p=0,003$) (Табл 2).

Изменение секреции адипонектина в ответ на добавление метформина были аналогичны изменениям экспрессии гена адипонектина. Метформин в концентрации 1 ммоль/л повышал содержание адипонектина во всех клеточных культурах адипоцитов не зависимо от их локализации, однако в адипоцитах ЭЖТ более интенсивно (в 2,6 раза) в сравнении с адипоцитами ПЖТ ($p=0,021$) и ПВЖТ ($p=0,004$) (табл 2). В то время как 10 ммоль/л метформина усиливали секрецию адипонектина только в культуре адипоцитов ЭЖТ и ПВЖТ ($p=0,016$ и $p=0,002$, соответственно). При этом, только в культуре эпикардиальных адипоцитов эффект метформина зависел от концентрации препарата, и 1 ммоль/л усиливали секрецию адипонектина в большей степени чем 10 ммоль/л ($p=0,007$).

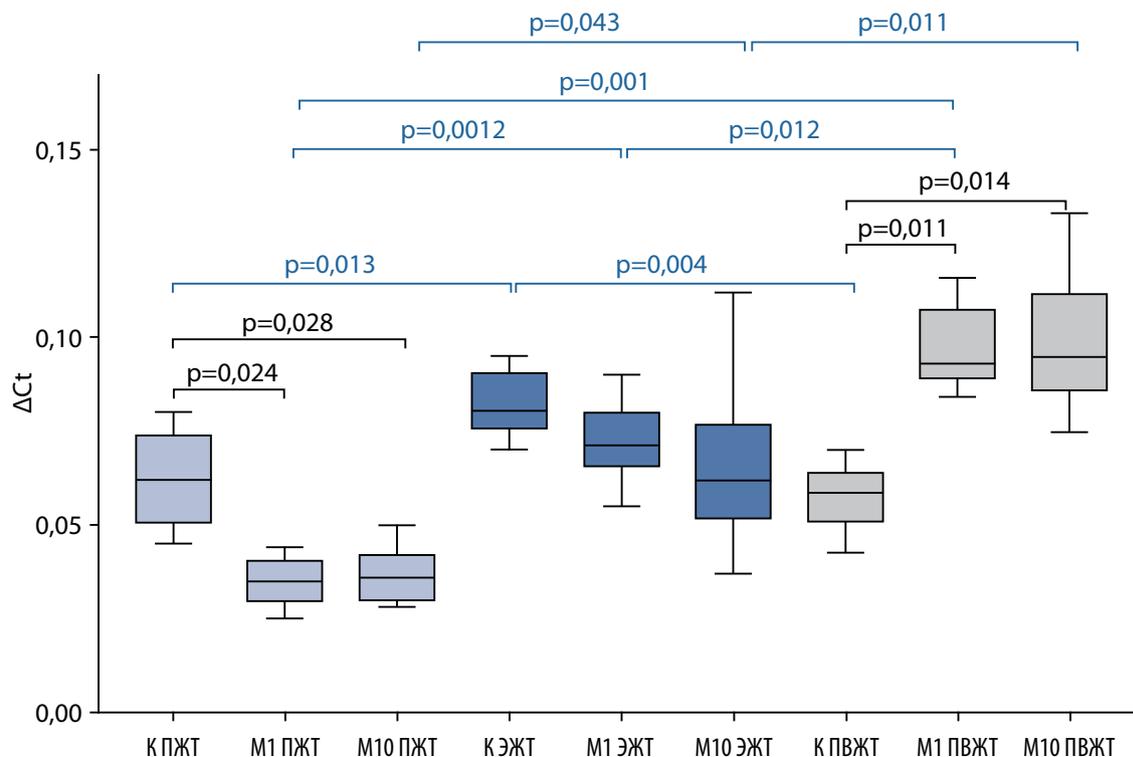


Рисунок 2. Уровень экспрессии гена лептина в адипоцитах различной локализации пациентов с ИБС.

Figure 2. The level of leptin gene expression in adipocytes of various localization of patients with coronary heart disease.

Содержание лептина и уровень экспрессии его гена в культуральной среде эпикардиальных адипоцитов, в отличие от адипонектина, было выше по сравнению с ПЖТ и ПВЖТ (Табл 2). В то же время в периваскулярных адипоцитах уровень секреции лептина и экспрессии его гена был минимальным.

Метформин независимо от концентрации обладал ингибирующим эффектом на уровень секреции лептина в культуре адипоцитов ПЖТ, при этом не оказывал значимого эффекта на эпикардиальные адипоциты. Однако в периваскулярных адипоцитах, напротив, метформин повышал уровень секреции лептина в обеих концентрациях (1 и 10 ммоль/л).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что адипоциты ЭЖТ и ПВЖТ пациентов с ИБС характеризовались дисбалансом в системе адипокинов, проявляющимся низким уровнем экспрессии адипонектина и высокой экспрессией лептина в сравнении с адипоцитами ПЖТ. Полученные нами данные не противоречат результатам предыдущих исследований *in vitro*, согласно которым экспрессия лептина повышена в ЭЖТ [16], а уровень адипонектина, напротив, снижен [17]. Кроме того в большом количестве клинических исследований показано, что для пациентов с заболеваниями коронарных артерий (КА) характерны более высокий плазменный уровень лептина и гипoadипонектинемия [18, 19].

Адипонектин и лептин экспрессируются исключительно зрелыми адипоцитами, и участвуют во многих сигнальных путях взаимодействия адипоцитов с другими типами клеток и тканей. Адипонектин тесно связан

с функциональной активностью ЖТ и играет критическую роль в реализации антиатеросклеротических эффектов [20]. Кроме того, среди пациентов с ИБС показана обратная взаимосвязь уровня адипонектина в сыворотке крови со степенью атеросклеротического поражения КА [21]. Согласно исследованию IARS высокий уровень лептина связан с метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением и ИБС [22]. Показана связь между содержанием лептина в сыворотке крови и острым ИМ, фракцией выброса левого желудочка и степенью атеросклеротического поражения [23, 24]. Таким образом, на сегодняшний день имеются убедительные доказательства взаимосвязи дисбаланса в системе адипокинов в ЖТ с прогрессированием атеросклероза.

Согласно результатам Framingham Heart Study [25], мультиэтнического исследования атеросклероза MESA [24] и результатам, полученным нами ранее [26], увеличение морфометрических показателей ЖТ, в частности, эпикардиальной и периваскулярной локализации являются независимыми факторами риска ССЗ, а объем ПВЖТ — самым сильным предиктором коронарного атеросклероза [27]. Эти наблюдения позволили предполагать, что продукция адипокинов в локальных жировых депо напрямую взаимосвязана с дисфункцией коронарных сосудов.

В связи с чем, актуален поиск фармакологических агентов, способных напрямую влиять на активность адипоцитов и восстанавливать адипокиновый баланс в ЖТ. В исследованиях последних лет активно обсуждается кардиопротективный эффект метформина независимо от его антигипергликемического действия. Показано, что метформин не только улучшает морфометрические параметры ЭЖТ [28], но и оказывает влияние на адипогенез

Таблица 2. Уровень секреции адипокинов в культуральной среде адипоцитов локальных жировых депо с добавлением метформина различной концентрации**Table 2.** The level of adipokine secretion in the culture medium of adipocytes in local fat depots with the addition of metformin of various concentrations.

Параметры	Контроль/ Концентрация метформина	ПЖТ 1	ЭЖТ 2	ПВЖТ 3	P
Адипонектин, мг/мл	Без метформина	16,93 [13,41; 20,79]	13,58 [11,72; 15,96]	12,58 [11,25; 14,06]	P1-2 =0,0113 P1-3=0,003 P2-3=0,467
	1 мкмоль/л метформина	22,36 [19,9; 25,88]	34,99 [29,57; 37,65]	24,03 [19,05; 27,45]	P1-2 =0,021 P1-3=0,258 P2-3=0,004
	10 мкмоль/л метформина	17,1 [12,57; 21,66]	19,35 [17,22; 23,16]	25,31 [20,87; 34,72]	P1-2=0,371 P1-3=0,463 P2-3=0,513
	P	PKM1=0,011 PKM10=0,396 PM1M10=0,032	PKM1 =0,0001 PKM10 =0,016 PM1M10=0,007	PKM1 =0,005 PKM10 =0,002 PM1M10=0,397	
Лептин, мг/мл	Без метформина	6,77 [6,37; 7,69]	7,77 [6,57; 8,59]	5,52 [4,46; 6,19]	P1-2=0,023 P1-3=0,018 P2-3=0,012
	1 мкмоль/л метформина	3,01 [2,88; 3,16]	5,02 [4,32; 6,69]	6,73 [6,20; 6,98]	P1-2 =0,003 P1-3=0,001 P2-3=0,252
	10 мкмоль/л метформина	3,12 [2,99; 3,54]	5,81 [4,39; 6,83]	6,63 [6,09; 6,95]	P1-2=0,029 P1-3=0,002 P2-3=0,317
	P	PKM1 =0,001 PKM10 =0,002 PM1M10=0,541	PKM1 =0,091 PKM10 =0,226 PM1M10=0,504	PKM1 =0,007 PKM10 =0,005 PM1M10=0,433	

Примечание. ПЖТ — подкожная жировая ткань; ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань; ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань; p — уровень статистической значимости. Данные представлены в виде медиана [25%; 75%]. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$).

Note. SAT — subcutaneous adipose tissue; EAT — epicardial adipose tissue; PVAT — perivascular adipose tissue; p — the level of statistical significance. The data is presented as a median [25%; 75%]. Statistically significant differences are highlighted in bold ($p \leq 0,05$).

и функциональную активность адипоцитов ЭЖТ [29, 30]. Ряд клинических исследований *in vivo* и *in vitro* демонстрируют, что метформин усиливает митохондриальный биогенез и термогенез в коричневых адипоцитах мышей, лечение метформинем снижает массу тела, уменьшает ожирение у мышей *ob/ob* [31].

В ходе нашего исследования показано, что метформин повышал уровень экспрессии ADIPOQ и секрецию адипонектина адипоцитами независимо от их локализации, при этом низкая концентрация (1 мкмоль/л) в адипоцитах ЭЖТ оказывала более сильный эффект в сравнении с 10 мкмоль/л.

По данным одних авторов изменения содержания адипонектина у пациентов, принимающих метформин, отсутствовали в сравнении с лицами принимавшими плацебо, другие же, напротив, показали повышение уровня адипонектина на фоне лечения [32, 33]. В то же время, экспериментальные исследования, в которых оценивался бы уровень экспрессии и секреции адипонектина *in vitro* в ЖТ человека немногочисленны, но и эти данные противоречивы. Так, в исследовании

Biao Li и коллег, аналогично нашим данным, экспрессия и секреция адипонектина в ЭЖТ повышались при обработке адипоцитов метформинем в концентрации 4 мкмоль/л [34]. Согласно другим авторам 24-х часовая инкубация адипоцитов с 10 мкмоль/л метформина приводила к значительному увеличению уровня мРНК адипонектина и секреции белка в ПЖТ, но не в адипоцитах висцеральной ЖТ [30], что несколько не согласуется с нашими данными, согласно которым наибольшую восприимчивость к действию метформина показали адипоциты именно висцеральной ЭЖТ и ПВЖТ. Противоречивость имеющихся результатов исследований может быть объяснена несколькими причинами. Во-первых, разным количеством наблюдений в исследованиях, которое зачастую составляет не более 5–10, во-вторых, это может быть связано с разным способом получения ЖТ и тем, что в основном исследуются ПЖТ и ВЖТ абдоминальной области, а количество исследований ЖТ сердечной локализации недостаточно. В-третьих, приобщающее число исследований на сегодняшний день проведено на животных или коммерческих культурах

клеток. Тем не менее, кардиопротективный эффект метформина может быть опосредован именно его способностью модулировать уровень адипокинов и их рецепторов в ЖТ [30]. Важную роль в этих процессах играет AMPK (5'-аденозин монофосфат-активируемая протеинкиназа), которая активируется в ответ на многие типы клеточного стресса, особенно на повышенное соотношение АМФ/АТФ, отмечающееся при ишемии миокарда [35]. Адипонектин защищает миокард от ишемии-реперфузии через ось передачи сигналов AMPK/Akt/NO. AMPK впоследствии активирует PPAR γ рецепторы, которые так же оказывают противовоспалительное действие, ингибируя активацию NF- κ B и уменьшая продукцию ROS [36]. Кроме того, адипонектин стимулирует фосфорилирование эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и увеличивает продукцию NO в эндотелиальных клетках, обладающего антиапоптотическими и кардиозащитными эффектами, подавляет экспрессию НАДФН-оксидазы и продукцию супероксида с помощью нескольких сложных механизмов [37]. Для метформина показаны аналогичные эффекты в ЖТ, на примере ЭЖТ. Так метформин усиливает экспрессию PPAR γ , активирует AMPK, подавляет передачу сигналов ROS/NF- κ B [36]. Таким образом, метформин может оказывать свои кардиозащитные эффекты, не только повышая уровень адипонектина, но и усиливая его эффекты в ЖТ.

Согласно нашим результатам, метформин разнонаправлено влиял на уровень лептина в адипоцитах, что зависело от их локализации. Метформин как в низкой (1 ммоль/л), так и в высокой концентрации (10 ммоль/л) снижал уровень экспрессии *LEP* и секрецию лептина в культуральной среде адипоцитов ПЖТ. Полученные результаты согласуются с данными полученными ранее [38]. На адипоциты эпикардиальной локализации метформин не оказывал значимого влияния. Однако, в исследовании Sardu C., уровень лептина в ЭЖТ в присутствии метформина снижался, при этом, пациенты, включенные в исследование, были с ИМ и признаками преддиабета [39]. В периваскулярных адипоцитах метформин, напротив, усиливал экспрессию и секрецию лептина. Sardu C и коллеги наблюдали ингибирование воспалительных процессов в перикоронарной ЖТ, в том числе и снижение содержания лептина [39], что несколько противоречит нашим данным. Стоит отметить, что у пациентов с острым инфарктом миокарда, включенных в исследование, отмечалось наличие преддиабета и пациенты принимали соответствующую гипогликемическую терапию, помимо гиполипидемической терапии (статины), для которых показано системное и локальное липидснижающее действие.

Однако, не смотря на всю противоречивость имеющихся результатов исследований, именно ЖТ периваскулярной локализации в последнее время уделяется важная роль в дестабилизации атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [40]. Адипокины, продуцируемые периваскулярными адипоцитами, из-за отсутствия фасциального барьера между ПЖТ и адвентицией, через хорошо развитую систему *vasa vasorum* попадают непосредственно в кровоток, оказывая свои системные и локальные эффекты, что подчеркивает патологический потенциал ПЖТ в атеросклеротическом процессе [41].

Согласно полученным нами данным действие метформина на продукцию лептина не зависело от концентрации препарата. В исследовании, проведенном ранее, показан дозозависимый эффект метформина на секрецию лептина изолированными адипоцитами крыс. В низкой дозе (0,5 мМ) метформин повышал уровень лептина, а при увеличении дозы препарата от 1 до 20 мМ содержание лептина снижалось [42]. Согласно другим данным обработка метформинем адипоцитов бурой ЖТ в течение 12 дней подавляла секрецию лептина на 35% при дозе препарата 500 мкмоль/л, при повышении дозы до 1 ммоль/л эффект усиливался и уровень лептина снижался на 75% [43]. Таким образом, результаты исследований противоречивы. Такое расхождение в результатах может быть вызвано ограничениями исследований, связанными с небольшим количеством участников (людей и лабораторных животных) и с использованием разных доз и концентраций препарата.

С другой стороны, выявленная в нашем исследовании активация экспрессии лептина в адипоцитах ПЖТ в присутствии метформина, возможно, является компенсаторным механизмом вазодилатации, запускаемым при ИБС. Лептин индуцирует эндотелий-зависимую вазодилатацию путем активации PI3-киназно-независимого пути фосфорилирования eNOS, а также снижает пассивное натяжение стенок сосудов и вызванную ангиотензином II (AngII) вазоконстрикцию за счет активации индуцибельной синтазы NO (iNOS) посредством механизмов, включающих пути JAK2 / STAT3 и PI3K / Akt в ГМК [44]. Лептин так же контролирует уровень артериального давления, модулируя вазоконстрикцию, зависящую от симпатической активности, высвобождения NO эндотелием и от Ang II. Лептин подавляет базальную пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) аорты и ингибирует Ang II-индуцированный рост ГМК, в которых активация рецептора лептина зависит от NO высвобождаемого эндотелием [44].

Кроме того, при дисфункциональных изменениях в ЖТ развивается резистентность к лептину на локальном уровне в ПЖТ, как показано нами ранее [45], и увеличение содержания лептина в присутствии метформина можно расценивать как компенсаторный механизм, направленный на преодоление лептинорезистентности. Так повышение экспрессии лептина в ПЖТ метформином, может являться одним из проявлений кардиопротективных эффектов препарата.

Клиническая значимость результатов

В ранее проведенных исследованиях проводилась оценка влияния метформина преимущественно на уровень адипокинов в циркулирующей крови, его системный эффект, в то время как влияние на функциональную активность адипоцитов ЖТ сердца и коронарных сосудов изучено недостаточно. Целью данного исследования было расширить представления о плейотропных эффектах метформина на функциональную активность ЖТ.

Ограничения исследования

В нашем исследовании было несколько ограничений. Во-первых, это было одноцентровое исследование. Во-вторых, размер нашей выборки был небольшим.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем планируется провести исследование по оценке влияния метформина на метаболизм других адипокинов, их рецепторов и цитокинов в жировой ткани сердечной локализации а так же в сыворотке крови пациентов с коронарогенной и некоронарогенной патологией (как группа сравнения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные изменения уровня экспрессии адипонектина и лептина в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ продемонстрировали схожие закономерности в отличие от адипоцитов ПЖТ, что позволяет предположить наличие морфофункциональных различий между этими жировыми депо и ПЖТ. Принимая во внимание тот факт, что морфометрические параметры ЭЖТ и ПВЖТ коррелируют со степенью тяжести поражения КА, гипотеза о влиянии локальных жировых депо на ключевые пути атерогенеза, включая окислительный стресс, воспаление, эндотелиальную дисфункцию и ремоделирование сосудов, подтверждается. Хотя клеточные механизмы пока остаются до конца не ясными. В этой связи, дисбаланс между проатерогенным лептином и антиатерогенным адипонектином в ЭЖТ и ПВЖТ может являться триггером возникновения и прогрессирования коронарной патологии. А так же представляют особый интерес с точки зрения новых терапевтических мишеней для лечения ССЗ, особенно связанных с дисфункциональными изменениями в ЖТ. Потенциальным препаратом, способным модулировать экспрессию адипокинов в ЖТ, является метформин. Мы продемонстрировали, что препарат напрямую оказывает влияние на адипоциты локальных жировых депо сердца и использование метформина, по-видимому, является жизнеспособной стратегией для

поддержания баланса адипокинов ЖТ. Однако, механизмы, с помощью которых метформин поддерживает этот баланс, вероятно, являются тканеспецифичными. На сегодняшний день остается много вопросов относительно модуляции метформином адипокинов в ЖТ, особенно ПВЖТ. Будущие исследования призваны ответить на эти вопросы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках Фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

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

Участие авторов. Дылева Ю.А. — Получение, анализ данных, интерпретация результатов; написание текста статьи; Груздева О.В. — Концепция и дизайн исследования; внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Белик Е.В. — Получение, анализ данных; Бородкина Д.А. — Анализ данных, интерпретация результатов; клиническое сопровождение исследования; Синицкий М.Ю. — Получение, анализ данных; Иванов С.В. — Получение данных; клиническое сопровождение исследования; Барбараш О.Л. — Концепция и дизайн исследования; внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bosi E. Metformin-the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(2):3-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.01031.x>
- Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020; 43(1):S98-S110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.
- Prattichizzo F, Giuliani A, Mensà E, et al. Pleiotropic effects of metformin: Shaping the microbiome to manage type 2 diabetes and postpone ageing. *Ageing Res Rev.* 2018; 48:87-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.10.003>
- Prattichizzo F, Giuliani A, Mensà E, et al. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care.* 2012; 35(4):731-737. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1299>
- Tokubuchi I, Tajiri Y, Iwata S, et al. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. *PLoS One.* 2017; 12(2):e0171293. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171293>
- Feng WH, Bi Y, Li P, et al. Effects of liraglutide, metformin, and gliclazide on body composition in patients with both type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A randomized trial. *J. Diabetes Investig.* 2018; 10(2):399-407. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12888>
- Su X, Chang D. Role of adiposopathy and physical activity in cardio-metabolic disorder diseases. *Clin Chim Acta.* 2020; 511:243-247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.10.028>
- Gruzdeva OV, Borodkina DA, Akbasheva OE, et al. Adipokine-cytokine profile of adipocytes of epicardial adipose tissue in ischemic heart disease complicated by visceral obesity. *Obesity and metabolism.* 2017; 14(4):38-45. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017438-45>
- Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA and др. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда // *Российский кардиологический журнал.* — 2015. — №4. — С. 59-67. [Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA, et al. Relationship of obesity parameters and adipokines with the risk of 2nd type diabetes development in a year after myocardial infarction. *Russ J Cardiol.* 2015; (4):59-67. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-59-67>
- Bland JM. *An Introduction to Medical Statistics, 3rd edition.* Oxford: Univ Press; 2000.
- Suga H, Matsumoto D, Inoue K, et al. Numerical measurement of viable and nonviable adipocytes and other cellular components in aspirated fat tissue. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 122(1):103-114. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31817742ed>
- Sinitsky MY, Dyleva YA, Uchasova EG, et al. Adipokine gene expression in adipocytes isolated from different fat depots of coronary artery disease patients. *Arch Physiol Biochem.* 2022; 128(1):261-269. doi: <https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1674338>
- Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol.* 2002; 3(7):RESEARCH0034. doi: <https://doi.org/10.1186/gb-2002-3-7-research0034>

14. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res.* 2001; 29(9):e45. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/29.9.e45>
15. Bustin SA, Benes V, Garson JA, et al. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin Chem.* 2009; 55(4):611-622. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.112797>
16. Zhang T, Yang P, Li T, et al. Leptin expression in human epicardial adipose tissue is associated with local coronary atherosclerosis. *Med Sci Monit.* 2019; (25):9913-9922. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.918390>
17. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32(2):268-74. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803726>
18. Khafaji HAH, Bener AB, Rizk NM, Al Suwaidi J. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings. *BMC Res Notes.* 2012; 5(1):262. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-010-0500-5-262>
19. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2004; 90(5):528-33. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.011114>
20. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol.* 2016; 8(2):93-100. doi: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw011>
21. Rahmani A, Toloueitabar Y, Mohsenzadeh Y, et al. Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1):474. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01723-7>
22. Shanker J, Rao VS, Ravindran V, et al. Relationship of adiponectin and leptin to coronary artery disease, classical cardiovascular risk factors and atherothrombotic biomarkers in the IARS cohort. *Thromb Haemost.* 2012; 108(4):769-780. doi: <https://doi.org/10.1160/TH12-04-0263>
23. Martin SS, Blaha MJ, Muse ED, et al. Leptin and incident cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2015; 239(1):67-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.033>
24. Ding J, Hsu FC, Harris TB, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr.* 2009; 90(3):499-504. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27358>
25. Schlett CL, Massaro JM, Lehman SJ, et al. Novel measurements of periaortic adipose tissue in comparison to anthropometric measures of obesity, and abdominal adipose tissue. *Int J Obes (Lond).* 2009; 33(2):226-232. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.267>
26. Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, et al. Relationship between epicardial and perivascular fatty tissue and adipokine-cytokine level in coronary artery disease patients. *PLoS One.* 2019; 14(6):e0208156. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208156>
27. Greif M, Becker A, von Ziegler F, et al. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(5):781-786. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.180653>
28. H Gunes, H Gunes, S Ozmen, et al. Effects of metformin on epicardial adipose tissue and atrial electromechanical delay of obese children with insulin resistance. *Cardiol Young.* 2020; 30(10):1429-1432. doi: <https://doi.org/10.1017/S1047951120002103>
29. Evia-Viscarra ML, Rodea-Montero ER, Apolinar-Jiménez E, et al. The effects of metformin on inflammatory mediators in obese adolescents with insulin resistance: controlled randomized clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25(1-2):67-72. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2011-0469>
30. Zuilian A, Cancellato R, Girola A, et al. In vitro and in vivo effects of metformin on human adipose tissue adiponectin. *Obes Facts.* 2011; 4(1):27-33. doi: <https://doi.org/10.1159/000324582>
31. Yuan T, Li J, Zhao W-G, et al. Effects of metformin on metabolism of white and brown adipose tissue in obese C57BL/6J mice. *Diabetol Metab Syndr.* 2019; 11(1):96. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0490-2>
32. Adamia N, Virsaladze D, Charkviani N, et al. Effect of metformin therapy on plasma adiponectin and leptin levels in obese and insulin resistant postmenopausal females with type 2 diabetes. *Georgian Med News.* 2007; (145):52-55.
33. Sharma PK, Bhansali A, Sialy R, et al. Effects of pioglitazone and metformin on plasma adiponectin in newly detected type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65(6):722-728. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02658.x>
34. Li B, Po SS, Zhang B, et al. Metformin regulates adiponectin signalling in epicardial adipose tissue and reduces atrial fibrillation vulnerability. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(14):7751-7766. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15407>
35. Hardie DG. Minireview: The AMP-activated protein kinase cascade: The key sensor of cellular energy status. *Endocrinology.* 2003; 144(12):5179-5183. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2003-0982>
36. Mansour HH, El kiki SM, Galal SM. Metformin and low dose radiation modulates cisplatin-induced oxidative injury in rat via PPAR-γ and MAPK pathways. *Arch Biochem Biophys.* 2017; 616(12):13-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2017.01.005>
37. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 315(2):264-271. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.01.049>
38. Ida S, Murata K, Kaneko R. Effects of metformin treatment on blood leptin and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2017; 9(5):526-535. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12445>
39. Sardu C, D'Onofrio N, Torella M, et al. Pericoronary fat inflammation and Major Adverse Cardiac Events (MACE) in prediabetic patients with acute myocardial infarction: effects of metformin. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18(1):126. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0931-0>
40. Rittig K, Dolderer JH, Balletshofer B, et al. The secretion pattern of perivascular fat cells is different from that of subcutaneous and visceral fat cells. *Diabetologia.* 2012; 55(5):1514-1525. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2481-9>
41. Staub D, Schinkel AF, Coll B, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the vasa vasorum: from early atherosclerosis to the identification of unstable plaques. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3(7):761-771. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.02.007>
42. Mueller WM, Stanhope KL, Gregoire F, et al. Effects of metformin and vanadium on leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Obesity Research.* 2000; 8(7):530-539. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2000.66>
43. Klein J, Westphal S, Kraus D, et al. Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes. *J Endocrinol.* 2004; 183(2):299-307. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.1.05646>
44. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, et al. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. *Nutrients.* 2019; 11(11): 2664. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11112664>
45. Gruzdeva O, Dyleva Y, Belik E, et al. Expression of adipocytokine genes and their content in various adipose tissue sites in patients with heart diseases. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-53273/v1>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

Груздева Ольга Викторовна, д.м.н., профессор [Olga V. Gruzdeva, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>; eLibrary SPIN: 4322-0963; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Белик Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Belik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3996-3325>; eLibrary SPIN: 5705-9143; e-mail: sionina.ev@mail.ru

Бородкина Дарья Андреевна, к.м.н. [Daria A. Borodkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6221-3509>;
eLibrary SPIN: 8666-3500; e-mail: alpheia@mail.ru

Синицкий Максим Юрьевич, к.м.н. [Maxim Y. Sinitsky, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4824-2418>;
eLibrary SPIN: 1095-2352; e-mail: sinitsky.maxim@gmail.com

Иванов Сергей Васильевич, д.м.н., профессор [Sergey V. Ivanov, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9070-5527>; eLibrary SPIN: 6942-5703; e-mail: ivansv@kemcardio.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор [Olga L. Barbarash, MD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>; eLibrary SPIN: 5373-7620; e-mail: olb61@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дылева Ю.А., Груздева О.В., Белик Е.В., Бородкина Д.А., Синицкий М.Ю., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Влияние метформина на транскриптом и адипокином адипоцитов локальных жировых депо пациентов с ишемической болезнью сердца // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №1. — С. 49-59. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12743>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dyleva YA, Gruzdeva OV, Belik EV, Borodkina DA, Sinitskiy MYu, Ivanov SV, Barbarash OL. Effect of metformin on transcriptome and adipokinome of adipocytes of local fat deposits of patients with ischemic heart disease. *Obesity and metabolism*. 2023; 20(1):49-59. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12743>

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ И ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА



© А.В. Климчук*, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Ю.М. Агзамова, А.А. Камший, А.А. Заяева

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

Осенью 2019 г. мировое здравоохранение столкнулось с новым РНК-вирусом — коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2. На фоне стремительного распространения инфекции исследовательские центры всех стран мира начали разработку специфических вакцин против COVID-19, используя накопленный опыт и эмпирические данные о стереотипах строения и физиологии других вирусных агентов этого семейства (вируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS)). Однако еще до разработки противоковидных вакцин было высказано предположение о, вероятно, их меньшей эффективности у ряда лиц, в частности у людей, страдающих избыточной массой тела или ожирением. Эта гипотеза возникла на основании исследований прошлых лет, изучающих применение различных вакцин у данной категории пациентов, а также на основании многочисленных экспериментов на мышах, благодаря которым ученые пришли к выводу, что перманентный воспалительный процесс на фоне накопления избыточного количества жировой ткани в организме приводит к развитию иммунной дисфункции и, в результате, к сниженной локальной и системной резистентности в отношении бактериальных и вирусных агентов.

В данном литературном обзоре с использованием современных публикаций, полученных по поисковым запросам «covid-19 vaccination and obesity» и «vaccination and obesity» в базах данных PubMed и «вакцинация covid-19 и ожирение» и «вакцинация и ожирение» в базе e-Library, обсуждаются изменения в иммунном ответе как на саму инфекцию, так и иммунизацию на фоне избыточной массы тела или ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лептин; COVID-19; SARS-CoV-2; вирус гриппа А (H1N1); избыточная масса тела; ожирение; вакцинация; поствакцинальный иммунитет; иммунный ответ.

POST-VACCINATION AND POST-INFECTIOUS IMMUNE RESPONSE AGAINST NEW CORONAVIRUS INFECTION ON THE BACKGROUND OF OBESITY AND OVERWEIGHT

© Anastasia V. Klimchuk*, Vladimir A. Beloglazov, Igor A. Yatskov, Yulduz M. Agzamova, Alina A. Kamshii, Anna A. Zayaeva

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

In the fall of 2019, global health was confronted with a new RNA virus — severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 SARS-CoV-2. Against the background of the rapid spread of infection, research centers around the world began to develop specific vaccines against COVID-19, using the accumulated experience and empirical data on the stereotypes of the structure and physiology of other viral agents of this family (severe acute respiratory syndrome virus (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS)). However, even before the development of anti-COVID vaccines, it was suggested that they are probably less effective in a number of individuals, in particular, in people who are overweight or obese. This hypothesis arose on the basis of past studies using vaccines for other purposes in this categories of people, as well as in numerous experiments on mice, thanks to which scientists came to the conclusion that, due to an excess amount of adipose tissue in the body, there is a state of a permanent inflammatory process, some immune dysfunction, and, as a result, a reduced local and systemic response. resistance against bacterial and viral agents.

In this literature review, using current publications obtained by searching for “covid-19 vaccination and obesity” and “vaccination and obesity” in the PubMed databases and “covid-19 vaccination and obesity” and “vaccination and obesity” in the e-Library discusses changes in the immune response both to infection itself and to immunization in the presence of overweight or obesity.

KEYWORDS: leptin; COVID-19; SARS-CoV-2; influenza A (H1N1) virus; overweight; obesity; vaccination; post-vaccination immunity; immune response.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, по состоянию на 2016 г. во всем мире насчитывалось более 650 млн человек, страдающих ожирением [1]. А в период с 1975 по 2016 гг. распространенность ожирения среди населения мира возросла в среднем три раза [2].

При ожирении отмечаются повышенная экспрессия гена *TMPRSS2*, который кодирует одноименный трансмембранный белок, используемый коронавирусом для активации вирусного S-белка и проникновения в клетку, а также увеличение количества рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE2), в том числе в легочной паренхиме, к которым тропен вирус SARS-CoV-2,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



что и способствует более высокой восприимчивости организма к инфекции среди пациентов с ожирением [2–5].

Избыточная масса тела и ожирение, наряду с другими факторами, оказались предикторами неблагоприятного прогноза течения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, а также причиной высокого риска развития осложнений и летальных исходов. Согласно статистическому отчету по заболеваемости и смертности от COVID-19 Центра по контролю и профилактике заболеваний Соединенных Штатов за период с декабря по март 2020 г., большинство случаев заражения COVID-19 было выявлено именно среди популяции с ожирением. Ожирение также связано с более частыми случаями госпитализаций, высокой вероятностью перевода в отделение интенсивной терапии, интубации и проведения искусственной вентиляции легких по сравнению с пациентами того же возраста и пола, но с нормальной массой тела [4, 6–14].

Известно, что избыточная масса тела и ожирение создают клинические сложности при проведении искусственной вентиляции легких из-за ухудшения адекватной вентиляции и экскурсии грудной клетки у этой категории пациентов. У данных лиц может потребоваться использование больших дыхательных объемов и повышенного давления в дыхательном контуре с целью поддержания адекватной оксигенации организма. Из-за этого создается повышенный риск разрыва буллезно-измененной ткани легкого и нарастающего пневмоторакса [6].

РОЛЬ ЛЕПТИНА В ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ФОНЕ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА И ОЖИРЕНИЯ

Висцеральная форма ожирения, а также ассоциированный с ожирением метаболический синдром характеризуются хроническими иммунными нарушениями организма, системным увеличением количества лейкоцитов и повышением уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови и не только. Состояние перманентного воспаления со временем ведет к истощению организма и закономерной иммунной дисфункции со снижением сопротивляемости организма. В пользу этого утверждения говорят клинические исследования, выявившие, что

наличие ожирения у пациентов увеличивало вероятность внутрибольничных и послеоперационных инфекционных процессов, а также их осложнений, а во время эпидемий гриппа отмечалось, что именно лица с избыточной массой тела и ожирением нуждались в более длительной госпитализации [15–19].

Адипокины, являющиеся гормонами жировой ткани, выделяемые адипоцитами, относятся к цитокинам и, как и другие разновидности цитокинов, участвуют в формировании иммунного ответа на инфекционный агент. Следовательно, их уровень модифицирует силу иммунной реакции как на внедрившийся патоген, так и на вводимый с целью приобретения адаптивного искусственного иммунитета компонент вакцины. Адипокины, в частности лептин, регулирующий аппетит и контролирующей энергетический обмен, вырабатываются в основном клетками белой жировой ткани. Рецептор лептина экспрессируется во всей иммунной системе и регуляторные эффекты лептина охватывают клетки как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Таким образом, лептин играет роль не только в энергетическом балансе, но и в поддержке хронического воспалительного процесса, регистрируемого у пациентов с ожирением (рис. 1) [15].

Повышенный уровень лептина (в сочетании со снижением чувствительности организма к нему) у лиц с ожирением ассоциирован со снижением количества Т-регуляторных иммунных клеток, большей экспрессией провоспалительных цитокинов, активацией JAK/STAT-сигнального пути, прогрессивным усилением воспаления и гиперактивацией нейтрофилов и нейтрофильной инфильтрацией легочной паренхимы при COVID-19, что ведет к ее серьезному повреждению. Соответственно, усиление воспалительной реакции прямо пропорционально количеству жировой ткани. Кроме того, при повышенном уровне лептина культивируемые *ex vivo* В-клетки с гораздо меньшей эффективностью демонстрируют процесс «переключения классов антител», то есть с синтеза иммуноглобулинов острой фазы — иммуноглобулинов М на иммуноглобулины класса G за счет подавляющего действия лептина на фермент цитидиндезаминазу и ее транскрипционный регулятор E47 [14, 18, 20, 21].



Рисунок 1. Влияние лептина на иммунную систему.

Figure 1. Effect of leptin on the immune system.

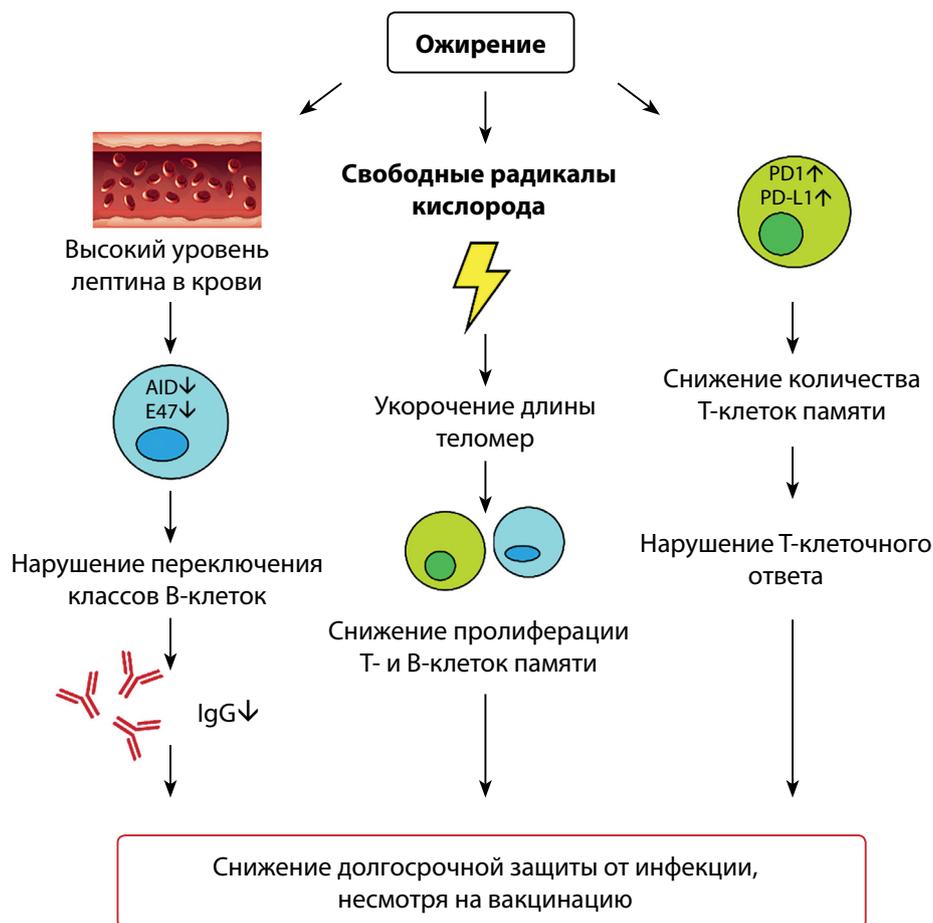


Рисунок 2. Механизмы снижения долгосрочной иммунной защиты пациентов с ожирением против вирусных инфекций, в том числе против COVID-19. Усиление экспрессии мембранного рецептора Т-клеток PD-1 и его лиганда PD-L1. Роль оксидативного стресса в снижении длины теломер Т-клеток, впоследствии — снижение пролиферации и дифференцировки клеток. А также роль гиперлептинемии в снижении долгосрочной защиты в виде дефекта выработки специфических иммуноглобулинов класса G.

Figure 2. Mechanisms for reducing the long-term immune protection of obese patients against viral infections, including against COVID-19. Increased expression of the T-cell membrane receptor PD-1 and its ligand PD-L1. The role of oxidative stress in reducing the length of T-cell telomeres, subsequently — reducing cell proliferation and differentiation. As well as the role of hyperleptinemia in reducing long-term protection in the form of a defect in the production of specific class G immunoglobulins.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ФОНЕ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА И ОЖИРЕНИЯ

Популяции эффекторных Т-клеток памяти отводится решающая роль в обеспечении долгосрочной иммунной защиты. Опыт, полученный при эпидемиях гриппа, продемонстрировал, что у лиц с ожирением наблюдается ослабленная активация и дифференцировка Т-клеток, а также выработка ими эффекторных молекул (например, IFN- γ и гранзима В) в ответ на внедрившийся вирус гриппа, в отличие от лиц со здоровым весом. А также отмечается более низкая активация в ответ на инфекцию и среди пула В-клеток [21].

Дисфункция Т-клеток на фоне ожирения в настоящее время объясняется более короткой длиной теломер Т-клеток, что развивается вследствие хронического воспаления и сопутствующего оксидативного стресса. Это ведет к снижению способности клеток к ответу на проникший патогенный микроорганизм, а также к нарушению специфичной дифференцировки для ответа против того самого инфекционного агента, с которым ранее сталкивался организм [19].

Еще одно объяснение дисфункции эффекторных Т-клеток — усиление экспрессии мембранного белка PD-1 (рецептор запрограммированной клеточной смерти), а также его лиганда — PD-L1 на поверхности других иммунных клеток, которые взаимодействуют с Т-лимфоцитами. Суть заключается в том, что повышенная их экспрессия ведет к большей степени взаимодействия между ними, а далее — замедлению пролиферации Т-лимфоцитов, а также их активности (в том числе чувствительности к экспрессируемым антигенпредставляющими клетками (АПК) антигенам инфекционных патогенов) (рис. 2) [19].

Существуют данные, свидетельствующие, что кровь пациентов, переболевших 17 лет назад инфекцией, вызванной SARS-CoV, все еще содержит цитотоксические Т-клетки памяти, специфично реагирующие на пептидные фрагменты вируса SARS-CoV [22].

Однако несколько исследований на животных выявили, что при ожирении с течением времени популяция данных клеток стремительно уменьшается, функция оставшихся значительно нарушена (их специфичность по отношению к определенному патогену сомнительна, также снижен уровень продуцируемого IFN- γ), и в конце

концов иммунная защита оказывается абсолютно неэффективной [23]. Экспериментальные исследования на мышах выявили, что ожирение ассоциируется со снижением функции тимуса и приводит к ограничению видового субпопуляционного разнообразия Т-клеток [19].

Другие исследования показали, что у мышей, у которых искусственно вызвали ожирение гиперкалорийной диетой (так называемые *diet induced obesity mice*), были выявлены более низкие титры антител после заражения штаммом гриппа и после введения адъювантной вакцины против вируса гриппа по сравнению с популяцией мышей с нормальным весом [24, 25].

Гипотеза о недостаточной эффективности разработанных на сегодняшний день вакцин против SARS-CoV-2 при применении их у людей, страдающих избыточной массой тела или ожирением, появилась в результате эмпирически полученных данных о недостаточной активности иммунной системы данных лиц на вакцинацию в первую очередь от вируса гриппа А (H1N1). Необходимо отметить, что в исследования по гриппу и при коронавирусной инфекции были проведены в группе, в которую входили лица как с избыточной массой тела, так и с ожирением. На данный момент нет достаточной информации и убедительных данных о сравнительных исследованиях позволяющих судить о том, одинаковы ли иммунные механизмы снижения уровня вакцин-индуцированных антител при избыточной массе тела и ожирении [21].

Сниженный титр антител у людей с ожирением наблюдался также при вакцинации против гепатита В, столбняка и бешенства [26].

В исследовании поствакцинального иммунитета против сезонного гриппа и клещевого энцефалита было проведено сравнение иммунного ответа у лиц с нормальным весом и ожирением. Было убедительно показано, что при ожирении инициальный ответ на вакцину сопровождался более высоким уровнем специфических антител, чем у лиц с нормальной массой тела. Кроме этого, было выявлено, что циркуляция поствакцинальных антител была намного менее продолжительна в организме, и титр их снижался гораздо быстрее с течением времени в группе лиц с ожирением [19]. Сходные результаты получены при другом небольшом когортном исследовании, показавшем, что ожирение связано со снижением титра антител после вакцинации против гриппа как в группе молодых, так в группе пожилых пациентов [24].

Среди 360 лиц, получивших две дозы неактивной вакцины против COVID-19 инфекции (Corona Vac, произведенная компанией Sinovac Life Sciences в Пекине, Китай) было проведено следующее исследование. Опытная группа была набрана среди пациентов Центра, занимающегося лечением ожирения при Стамбульском университете Серрахпаша, и состояла из 169 лиц, чей ИМТ 30 кг/м² и более. Контрольная группа состояла из случайных лиц, не страдающих ожирением. У обеих групп кровь для количественного анализа на сероконверсию специфических вируснейтрализующих антител группы G была взята на 3–4 неделе после введения второго компонента вакцины. Выявлена корреляция между индексом массы и сниженным уровнем нейтрализующих антител после введения двух компонентов вакцины у пациентов с ожирением I степени [27]. Внутри опытной и контрольной групп были выделены также подгруппы пациентов, которые перебо-

лели новой коронавирусной инфекцией до получения вакцины. При проведении сравнительного анализа в данных подгруппах установлено, что уровень антител, выработанных в ответ на неактивную вакцину от COVID-19 у людей с ожирением, был достоверно значительно ниже, чем в подгруппе лиц с нормальной массой тела ($p=0,001$ и $p=0,03$ соответственно). Этот результат свидетельствует об ослаблении специфического иммунного ответа на искусственно вводимую инактивированную вакцину после перенесенной COVID-19 инфекции в группе лиц с ожирением. Авторы исследования отмечают, что одним из факторов риска сниженной иммунореактивности явился пол: среди женщин, даже с ожирением, наблюдался больший иммунный ответ, чем среди мужчин с ожирением [10].

Более низкие титры антител после двух фаз вакцинации были зарегистрированы у лиц с ожирением и в другом исследовании, проведенном в группе вакцинированных сотрудников медицинской организации Policlinico Umberto I Hospital в Риме, Италия. Среди 86 медицинских работников, вакцинированных дважды с интервалом в 3 нед вакциной Pfizer/BioNTech, более низкие титры нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 вируса, были обнаружены у лиц с висцеральной формой ожирения ($p=0,004$), а также у курильщиков ($p=0,007$), лиц, страдающих гипертонической болезнью ($p=0,001$) и лиц с выявленной дислипидемией ($p=0,005$) по сравнению с сотрудниками с нормальными липидным профилем и массой тела, не курящих, не страдающих гипертонией соответственно. В данном исследовании, в отличие от описанного ранее, ожирение, определяемое как ИМТ ≥ 30 кг/м², не коррелировало с более низкими титрами антител к SARS-CoV-2 ($p=0,524$). В этом случае более чувствительным критерием явился именно критерий висцеральной формы ожирения. Это объясняется тем, что окружность талии в большей степени, чем показатель ИМТ, связана с состоянием хронического низко интенсивного воспаления [28].

Следующее исследование продемонстрировало связь висцеральной формы ожирения со степенью иммунной реакции на вводимую вакцину. Так, 22 пациента с абдоминальным ожирением, вакцинированные мРНК Pfizer BNT162b2, сразу после получения полного курса вакцинации были переведены на диетическое питание с рассчитанной индивидуальной калорийностью. На протяжении эксперимента пациенты потеряли в среднем 10% массы тела, что сопровождалось улучшением специфического иммунного ответа на вакцинацию, и подтверждает достоверное влияние жировой ткани на уровень иммунной реактивности [29].

Необходимо отметить, что существуют и противоположные данные о том, что на эффективность антиковидных вакцин наличие ожирения не оказывает существенного влияния. Так, согласно исследованиям о безопасности и эффективности препаратов компаний Pfizer, Moderna и Johnson & Johnson (J&J), разработанные ими вакцины против SARS-CoV-2 оказались одинаково результативными как у пациентов со здоровой массой тела, так и среди людей с ожирением. Эффективность вакцинации у Pfizer составила 94,5% у лиц с ожирением и 94,8% со нормальной массой тела.

Согласно экспертным мнениям, исследования вакцин Pfizer/BioNTech, Moderna и J&J относительно их безопасности и эффективности недостаточно информативны

из-за малой величины испытуемых подгрупп, а также ограничений из-за неполной стратификации по степени и причинам ожирения [21].

Таким образом, пациенты с ожирением, изначально входящие в группу потенциально более высокого риска среднетяжелой и тяжелой форм течения инфекции и летальных исходов, также остаются более уязвимыми даже после профилактической вакцинации из-за меньшей продолжительности защиты, обеспечиваемой вакциной [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многофакторность этиологии и патогенеза ожирения, сложность лечения коморбидных патологий у данной категории больных приводит к потребности в индивидуальном подходе и поиске более совершенных методов ведения этих пациентов, а также разработки для них персонализированных профилактических мероприятий, в том числе при проведении вакцинации. Данные, полученные в ходе клинических исследований, убедительно доказывают, что у пациентов с ожирением снижены иммунная реактивность и эффективность специфической вакцинации.

Степень распространенности ожирения и прогноз последующего роста его в ближайшие годы приводит к важности поиска более совершенных алгоритмов вакцинации, а также подходов к лечению тяжелых вирусных, бактериальных и грибковых инфекций у данной категории пациентов.

Необходимы дальнейшее изучение долгосрочной эффективности имеющихся вакцин против SARS-CoV-2 среди пациентов с ожирением, использование дополнительных бустеров, адъювантов для повышения эффективности мер специфической профилактики. Кроме этого, целесообразно продолжить мониторинг за уровнем поствакцинальных вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2, а также специфического клеточного иммунного ответа у лиц с различными вариантами распределения жировой ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Аналитическая работа была выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Белоглазов В.А. — концепция работы, анализ данных, внесение правок в рукопись; Климчук А.В. — анализ данных, внесение существенных правок в рукопись; Яцков И.А. — концепция работы, анализ данных, написание статьи и внесение правок в рукопись; Агзамова Ю.М. — концепция работы, написание статьи; Камшиев А.А. — анализ данных, написание статьи; Заяева А.А. — концепция работы, 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

- WHO [Internet] 2021. *Fact sheet on overweight and obesity: World Health Organization*. [cited 16.02.2023] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Rychter AM, Zawada A, Ratajczak AE, et al. Should patients with obesity be more afraid of COVID-19? *Obes Rev*. 2020;21(9):e13083. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13083>
- Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Exp Biol Med*. 2010;235(12):1412-1424. doi: <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.010227>
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Rokkam VRP, Vegunta R, Prudhvi K, et al. "Weighing" the risks and benefits – Thromboprophylaxis challenges in obese COVID-19 patients. *Obes Med*. 2020;(19):100284. doi: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100284>
- Alfaro S, Autrey C, Sen-Crowe B, Elkbulli A. Obesity implications on SARS-CoV-2 infections' prevalence, hospitalizations, critical care needs, fatalities & vaccination rates: A public health crisis. *Ann Med Surg*. 2021;(72):103096. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103096>
- Croci S, Venneri MA, Mantovani S, et al. The polymorphism L412F in TLR3 inhibits autophagy and is a marker of severe COVID-19 in males. *Autophagy*. 2022;18(7):1662-1672. doi: <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1995152>
- Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>
- Helvacı N., Eyupoglu N.D., Karabulut E., et al. Prevalence of obesity and its impact on outcome in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:598249. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.598249>
- Izquierdo JL, Ancochea J, Soriano JB. Clinical characteristics and prognostic factors for intensive care unit admission of patients with COVID-19: retrospective study using machine learning and natural language processing. *J Med Internet Res*. 2020;22(10):e21801. doi: <https://doi.org/10.2196/21801>
- O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity Reviews*. 2015;16(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12229>
- Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection. *Circulation*. 2020;142(1):4-6. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>
- Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):341-342. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347-355. doi: <https://doi.org/10.1079/BJN20041213>
- Абатуров А.Е. Особенности метаболического синдрома у детей // *Детячий лікар*. — 2011. — Т. 4. — №11. — С. 54-61. [Abaturov A.E. Features of metabolic syndrome in children. *Children's doctor*. 2011;4(11):54-61. (In Russ.).]
- Ройтберг Г.Е. *Метаболический синдром*. — М.: МЕДпресс-информ; 2007. [Roitberg G.E. *Metabolic syndrome*. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (In Russ.).]
- Шпилевская Ю.Р., Штонда М.В. Метаболический синдром: современные аспекты диагностики и лечения // *Медицинские новости*. — 2021. — №5. — С. 4-8. [Shpilevskaya YR, Shtonda MV. Metabolic syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. *Medical news*. 2021;(5):4-8. (In Russ.).]
- Vandanmagsar B, Youm Y-H, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011;17(2):179-188. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2279>
- Westheim AJF, Bitorina AV, Theys J, Shiri-Sverdlov R. COVID-19 infection, progression, and vaccination: Focus on obesity and related metabolic disturbances. *Obes Rev*. 2021;22(10):e13313. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13313>

20. Павлова З.Ш., Голодников И.И. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? // *Медицинский вестник Юга России*. — 2020. — Т. 11. — №4. — С. 6-23. [Pavlova ZSh, Golodnikov II. Obesity = inflammation. Pathogenesis. What does this threaten men with? *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2020;11(4):6-23. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23>
21. Nasr M-JC, Geerling E, Pinto AK. Impact of Obesity on Vaccination to SARS-CoV-2. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(10). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.898810>
22. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020;584(7821):457-462. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>
23. Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-Induced Obesity in Mice Reduces the Maintenance of Influenza-Specific CD8+ Memory T Cells. *J Nutr*. 2010;140(9):1691-1697. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.110.123653>
24. Frasca D, Ferracci F, Diaz A, et al. Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(3):615-625. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21383>
25. Kosaraju R, Guesdon W, Crouch MJ, et al. B cell activity is impaired in human and mouse obesity and is responsive to an essential fatty acid upon murine influenza infection. *J Immunol*. 2017;198(12):4738-4752. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601031>
26. Painter SD, Ovsyannikova IG, Poland GA. The weight of obesity on the human immune response to vaccination. *Vaccine*. 2015;33(36):4422-4429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.101>
27. Kara Z, Akçin R, Demir AN, et al. Risk Factors Influencing Seroconversion after Inactive SARS-CoV-2 Vaccination in People Living with Obesity. *Obes Facts*. 2022;15(5):648-654. doi: <https://doi.org/10.1159/000525555>
28. Watanabe M, Balena A, Tuccinardi D, et al. Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(1). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3465>
29. Watanabe M, Balena A, Masi D, et al. Rapid weight loss, central obesity improvement and blood glucose reduction are associated with a stronger adaptive immune response following COVID-19 mRNA vaccine. *Vaccines*. 2022;10(1):79. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines10010079>
30. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Personalized vaccinology: A review. *Vaccine*. 2018;36(36):5350-5357. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.062>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Климчук Анастасия Васильевна, к.м.н. [Anastasia V. Klimchuk, MD, PhD] адрес: Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина 5/7 [295051, Lenin boulevard 5/7, Simferopol, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1577-7077>; eLibrary SPIN: 9731-0233; e-mail: anastasiya-klim@mail.ru

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

Яцков Игорь Анатольевич, к.м.н. [Igor A. Yatskov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; Scopus Author ID: 57218873902; eLibrary SPIN: 2395-5710; e-mail: egermd@yandex.ru

Агзамова Юлдуз Мансуровна, студент [Yulduz M. Agzamova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9950-2016>; e-mail: starsmile005@gmail.com

Камший Алина Анатольевна [Alina A. Kamshii]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1547-915X>; e-mail: sniezhinskaia98@mail.ru

Заяева Анна Анатольевна, к.м.н. [Anna A. Zayaeva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9147-8461>; eLibrary SPIN: 5680-5013; e-mail: a.zayaeva@yandex.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Климчук А.В., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Агзамова Ю.М., Камший А.А., Заяева А.А. Поствакцинальный и постинфекционный иммунитет против новой коронавирусной инфекции на фоне ожирения и избыточной массы тела // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20 — №1 — С. 60-65. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12966>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimchuk AV, Beloglazov VA, Yatskov IA, Agzamova YM, Kamshii AA, Zayaeva AA. Post-vaccination and post-infectious immune response against new coronavirus infection on the background of obesity and overweight. *Obesity and metabolism*. 2023; 20(1):60-65. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12966>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ОКРЕОТИДОМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТКИ С АКРОМЕГАЛИЕЙ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ



© Л.К. Дзеранова, М.И. Евлоева*, М.А. Перепелова, Е.А. Пигарова, А.С. Шутова, А.В. Доровских, В.Н. Азизян, Е.Г. Пржиялковская

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся гиперсекрецией гормона роста (ГР, синоним: соматотропный гормон), вызванное в 95% случаев аденомой гипофиза, что приводит к развитию патологии различных органов и систем. Тяжесть состояния обусловлена не только непосредственным воздействием ГР на организм и влиянием аденомы на окружающие структуры, но также возрастом пациента и осложнениями на фоне заболевания. Усовершенствование методов лечения позволяет применять персонализированный подход к ведению пациента, учитывая различные аспекты клинического случая. Для специалиста важно учитывать коморбидность при акромегалии как с точки зрения патологических нарушений, так и влияния на психоэмоциональное состояние пациента.

Нами представлен клинический случай успешного лечения аналогами соматостатина (АСС) пациентки, испытывающей страх перед оперативным вмешательством и имеющей сердечно-сосудистые осложнения акромегалии.

Пациентке с момента дебюта акромегалии, подтвержденной повышенным уровнем инсулиноподобного фактора роста 1 и наличием эндоселлярной макроаденомы гипофиза размерами 11x9,5x8 мм, инициирована терапия отечественными АСС. Выбор в пользу консервативного лечения был обусловлен отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом и страхом пациентки перед оперативным вмешательством. В течение 3 лет с момента начала медикаментозной терапии отмечались значительное улучшение общего самочувствия, тенденция к уменьшению размеров аденомы гипофиза, достигнута биохимическая ремиссия.

Описанный нами клинический случай подтверждает возможность успешного первичного лечения АСС у пациентки с акромегалией, учитывая все индивидуальные особенности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новообразования гипофиза; инсулиноподобный фактор роста 1; акромегалия; аденома; соматотропный гормон; аналоги соматостатина.

EFFICACY OF LONG-TERM OCTREOTIDE THERAPY OF ACROMEGALY AS THE FIRST-LINE MEDICAL TREATMENT

© Larisa K. Dzeranova, Madina I. Yevloyeva*, Margarita A. Perepelova, Ekaterina A. Pigarova, Alexandra S. Shutova, Anna V. Dorovskikh, Vilen N. Azizyan, Elena G. Przhiyalkovskaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Acromegaly is a severe neuroendocrine disease characterized by hypersecretion of growth hormone (GH) caused in 95% of cases by pituitary adenoma, which leads to the development of pathology of various organs and systems. The severity of the condition is due not only to the direct effect of somatotrophic hormone on the body and the effect of the adenoma on the surrounding structures, but also to the age of the patient and complications associated with the disease. Improvement in treatment methods allows for a personalized approach to patient management, taking into account various aspects of the clinical case. It is important for a specialist to take into account comorbidity in acromegaly, both in terms of pathological disorders and the impact on the patient's psycho-emotional state.

We present a clinical case of successful treatment with somatostatin analogues (ASS) in a patient who is afraid of surgery and has cardiovascular complications of acromegaly.

Since the onset of acromegaly, confirmed by an elevated level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and an endosellar pituitary macroadenoma measuring 11x9.5x8 mm, ASS therapy was initiated in the patient. The choice in favor of conservative treatment was due to a burdened cardiovascular history and the patient's fear of surgery. Within three years from the start of drug therapy, there was a significant improvement in overall well-being, a tendency to reduce the size of the pituitary adenoma, and biochemical remission was achieved.

The clinical case described by us confirms the possibility of successful primary treatment of ASS in a patient with acromegaly, taking into account all individual characteristics.

KEYWORDS: pituitary tumors; insulin-like growth factor 1; acromegaly; adenoma; growth hormone; somatostatin analogues.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия — редкое хроническое заболевание, характеризующееся повышенной секрецией гормона роста (ГР, синоним: соматотропный гормон (СТГ)) у людей с завершённым физиологическим ростом, которое в 95% случаев обусловлено наличием аденомы гипофиза.

Развитие некоторых осложнений акромегалии зачастую является неотъемлемой частью клинической картины в исходе длительного диагностического поиска, так как с момента дебюта может пройти 5–15 лет.

Сердечно-сосудистые нарушения наиболее распространены у пациентов с акромегалией, например, частота артериальной гипертензии может достигать 50% в активной фазе заболевания. Также нередко развиваются атеросклероз и ишемическая болезнь сердца на фоне нарушений липидного обмена, гипертрофия перегородки и дисфункция левого желудочка, нарушение ритма сердца, что приводит к внезапной смерти. Наряду с этими классическими сердечными изменениями, описана специфическая акромегалическая кардиомиопатия. По результатам исследования S. Hong и соавт., пациенты с акромегалией были подвержены более высокому риску фибрилляции предсердий и застойной сердечной недостаточности [1].

Подходы к лечению акромегалии в последнее время динамично меняются, что связано с усовершенствованием хирургической тактики, разработкой методов лучевого лечения и доступностью новых видов медикаментозной терапии. Рациональное использование этих методов позволяет снизить смертность среди пациентов с акромегалией до общепопуляционного уровня.

В выборе персонализированной тактики ведения пациентов с акромегалией необходимо учитывать все особенности течения основного заболевания и его осложнений. Нейрохирургическое лечение, хотя и считается основным методом, у некоторых пациентов не является предпочтительным, в особенности у пожилых пациентов, что подтверждается некоторыми исследованиями [2–4].

Кроме того, сопутствующие заболевания могут привести к невозможности проведения оперативного лечения, так же, как и отказ пациента. Пожилой возраст, тяжёлая кардиомиопатия и плохо контролируемый сахарный диабет являются относительными противопоказаниями к хирургическому вмешательству.

В случаях невозможности проведения нейрохирургического лечения акромегалии или отказа пациента инициируют медикаментозную терапию. Она включает в себя 3 группы лекарственных средств: препараты первой линии — аналоги соматостатина (АСС) (октреотид, ланреотид, пасиреотид) и препараты второй линии — антагонист рецепторов гормона роста — [5].

Результаты многолетнего использования пролонгированных лекарственных форм АСС позволили определить предикторы эффективности медикаментозной терапии — пожилой возраст, невысокие уровни СТГ и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в крови, наличие микроаденомы с низкой интенсивностью МР-сигнала в T2-режиме, плотногранулированный тип аденомы с экспрессией SSTR2 и значением индекса Ki-67 менее 3% при морфологическом исследовании. Терапия октреотидом способствует стойкому снижению уровня ГР и нормализации концентраций ИФР-1 у 67–75% пациентов, статистически значимому уменьше-

нию размеров аденомы гипофиза примерно у 75% больных, улучшению качества жизни пациентов (уменьшение выраженности головных болей, потливости и др.) [6].

Данный клинический случай демонстрирует важность персонализированного подхода в выборе первичного лечения при акромегалии и успешный контроль заболевания на АСС.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России поступила пациентка Д. 63 лет с акромегалией. Из анамнеза известно, что с 2016–2017 гг. (в возрасте 58 лет) отметила изменение внешности (укрупнение носа, губ, языка, нижней челюсти, появление диастемы, увеличение размеров стоп, кистей, выраженную отечность лица (рис. 1б), онемение кистей рук, усиление потоотделения, появление болей в суставах, obstructивное апноэ ночью, потребовавшее проведения CPAP-терапии (до 2019 г.)). В 2019 г. по результатам клиничко-лабораторного исследования крови выявлено повышение ИФР-1 до 800 нг/мл (17–238 нг/мл), по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением обнаружена макроаденома гипофиза размерами 11,0x9,5x8,0 мм, объём 418 мм³ (рисунок 2А, 2Б). Установлен диагноз акромегалии. Наследственность по акромегалии не отягощена.

Пациентка Д. воздержалась от оперативного лечения в объёме «трансназальной аденомэктомии» из-за страха хирургического вмешательства и наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии в виде акромегалической кардиомиопатии, артериальной гипертензии с эпизодическим повышением артериального давления до 180/90 мм рт.ст. на фоне медикаментозной терапии и атеросклероза аорты вследствие дислипидемии. С сентября 2019 г. инициирована медикаментозная терапия российскими аналогами соматостатина пролонгированного действия: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней. Через неделю после начала терапии пациентка отметила улучшение общего самочувствия, уменьшение выраженности отечного синдрома, потливости, болей в суставах, через месяц при контроле лабораторных показателей достигнута медикаментозная ремиссия, сохраняющаяся по настоящее время: уровень ИФР-1 в крови в пределах 174,9–193,7 нг/мл (17–238 нг/мл). По результатам МРТ головного мозга от 2021 г. отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров аденомы: в марте — 6,5x6,0x8,0 мм, объём аденомы — 156 мм³, в декабре — 6,0x7,1x7,0 мм, объём 149,1 мм³ (рис. 2В, 2Г).

Из осложнений основного заболевания, кроме перечисленных, у пациентки в анамнезе нарушение гликемии натощак: глюкоза сыворотки до еды — 6,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 6,3% (от ноября 2021 г.), в связи с чем была инициирована сахароснижающая терапия бигуанидами. По результатам госпитализации в 2022 г. уровень глюкозы сыворотки натощак 5,8 ммоль/л, в стационаре при контроле гликемии с помощью глюкометра показатели до 5,3 ммоль/л на фоне самостоятельной отмены сахароснижающей терапии. По данным колоноскопии — дивертикулез сигмовидной кишки. Со слов пациентки, впервые полип был обнаружен в 2013 г., выполнена полипэктомия.



Рисунок 1. а — пациентка в возрасте 48 лет; б — изменения внешности по типу «акромегалоидных» в 58 лет; в — на терапии аналогами соматостатина длительного действия (октреотид 20 мг 1 раз в 28 дней)

Figure 1. a — 48-years-old patient; b — «acromegaloïd» type appearance changes 58-years-old; c — therapy with Octreotide 20 mg every 28 days.

В настоящее время рекомендовано продолжить консервативную терапию под динамическим контролем лабораторно-инструментальных исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении предлагаемого клинического случая важно помнить об отличающихся вариантах течения акромегалии у людей разных возрастных групп.

Клинические проявления акромегалии имеют свои особенности в зависимости от возраста дебюта заболевания, характеристики соматотропиномы. Так называемая «агрессивная» форма наблюдается при соматотропиномах, состоящих из редко гранулированных клеток, смешанных и атипичных опухолях. Обычно дебют заболевания до 35 лет, прослеживается связь с генетическими нарушениями, отмечаются быстрое развитие клинической симптоматики и выраженные соматические изменения. Опухоль отличается ускоренным ростом с распространением за пределы турецкого седла и развитием интраселлярной и интракраниальной компрессии. Характерны инвазивный рост и склонность к рецидивированию. Низкая экспрессия 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов отражается в резистентности к терапии АСС. Обычно требуется применение всех трех методов лечения акромегалии: нейрохирургического, медикаментозного и лучевой терапии [7, 8].

Существует «мягкая» форма акромегалии, которая наблюдается при дифференцированных соматотропиномах, состоящих из плотногранулированных клеток. Она отличается поздним возрастом дебюта (более 45 лет), меньшей гормональной и пролиферативной активностью и незначительными орофациальными и акральными изменениями. Соматотропинома характеризуется медленным интраселлярным ростом без признаков инвазии и склонности к рецидивированию. В связи со слабовыраженными внешними проявлениями данная форма характеризуется запоздалой диагностикой, наличием полиорганных осложнений, множественных доброкаче-

ственных и злокачественных неопластических процессов. Свойством таких аденом является хорошая чувствительность к АСС [9].

В ряде исследований сравнивались различные варианты лечения акромегалии в качестве первой линии для лиц пожилого и молодого возраста с последующей оценкой качества жизни. Например, Sasagawa Y. и соавт. среди 87 больных (24 (27,6%) старше 65 лет и 63 (73,4%) младше 65 лет) после эндоназальной транссфеноидальной аденомэктомии проведено ретроспективное сравнение эффективности хирургического лечения (достижение биохимической ремиссии акромегалии, отсутствие опухоли по данным МРТ головного мозга, уменьшение клинических симптомов) в послеоперационном периоде: у 16 пациентов пожилой группы (67%) и у 45 пациентов младшей группы (71%) после операции была достигнута ремиссия, через полгода — почти у 30% пациентов в каждой группе с вторичной артериальной гипертензией или нарушением углеводного обмена была уменьшена доза соответствующих препаратов или проведена их отмена [10].

По данным исследования J. Bevana, у пациентов, которым в качестве первичной терапии назначались препараты АСС, отмечалось уменьшение опухоли в 52% случаев, и лишь у 20% пациентов после хирургического лечения [11]. Более низкие темпы уменьшения размера аденомы, вероятно, связаны с послеоперационными изменениями, в частности рубцеванием и фиброзом.

В 2006 г. в России проведено исследование, показавшее эффективность и безопасность препарата «Октреотид-депо», аналогичные другим препаратам АСС длительного действия. У 24 из 29 больных акромегалией отмечалось снижение уровней ГР и ИФР-1, а через 3 мес нормализации данных показателей удалось достичь у 14 пациентов (48%). Также отмечались уменьшение выраженности головных болей, повышенного потоотделения, а у некоторых — и стабилизация или уменьшение размеров опухоли через 6–12 мес от начала лечения (у 2 (6,8%) и 3 (10,3%) пациентов соответственно) [12].

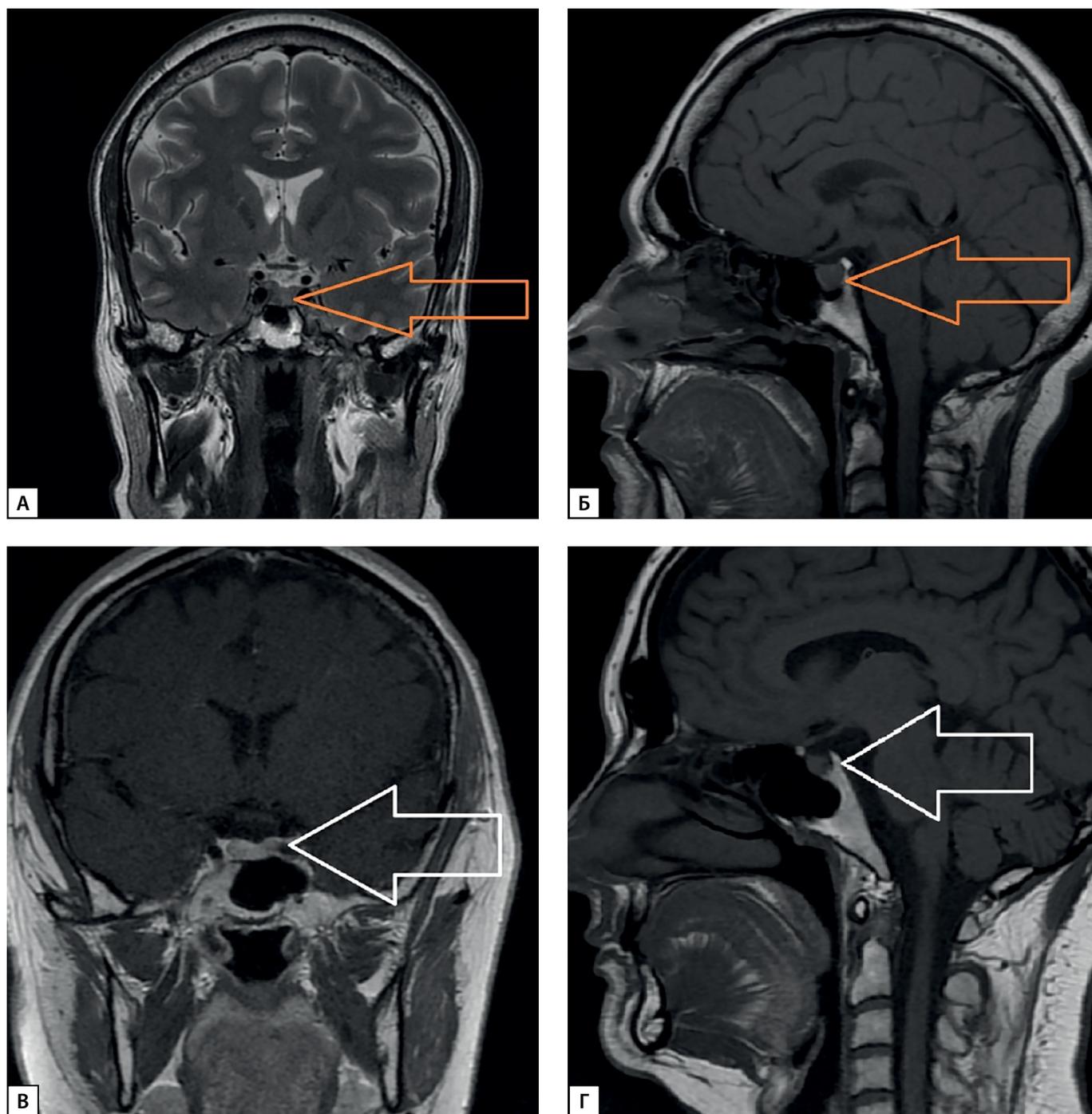


Рисунок 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением:

А, Б — макроаденома гипофиза до начала лечения; В, Г — микроаденома гипофиза спустя 3 года медикаментозного лечения АСС.

Figure 2. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the brain.

A, B — (pituitary macroadenoma before treatment); C, D — Pituitary microadenoma after 3 years of ACS treatment.

У пожилых пациентов за счет их коморбидного состояния (особенно наличия сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, онкологии, артериальной гипертензии и сахарного диабета) повышаются риски развития пери- и послеоперационных осложнений по сравнению с более молодыми пациентами.

Было проведено исследование De Marinis L. и соавт., которое показало, что индекс массы левого желудочка и диастолическая функция в равной степени улучшаются на фоне монотерапии АСС и после нейрохирургического лечения, что может также повлиять на выбор лечения у пожилых пациентов [13].

Нейрохирургическое лечение может повлечь за собой ряд осложнений, которые могут значительно ухудшать качество жизни пациентов. Например, послеоперационный гипопитуитаризм может возникать в 5–10% случаев, а стойкая ликворея — в 2–3%. Частота возникновения несахарного диабета составляет 10–15% и обычно имеет транзиторный характер. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона может развиваться через 5–14 дней после операции [14]. Другие серьезные осложнения, такие как ухудшение зрения, повреждение сонных артерий, преходящий глазодвигательный паралич и менингит, наблюдаются

значимо реже [15, 16]. По данным исследования G. Alzhrani и соавт., в послеоперационном периоде эпистаксис наблюдался в 0,6–3,3% случаев через 1–3 нед после нейрохирургического лечения, 1,1% образование псевдоаневризмы сонной артерии — от 2 дней до 10 лет, 30 зарегистрированных случаев спазма сосудов — через 8 дней, 3,1% случаев гипопитуитаризма — через 2 мес и 0,4–5,8% гидроцефалии — в течение 2,2 мес после оперативного лечения [17].

Прослеживаемые возрастные особенности клинического течения акромегалии проявляются отрицательной корреляцией между исходным содержанием ГР/ИФР-1 в крови и возрастом пациентов при дебюте заболевания ($R=-0,59$, $R=-0,32$ соответственно, $p<0,001$). С возрастом, независимо от половой принадлежности, отмечается прогрессирующее снижение гормональной и пролиферативной активности опухолей гипофиза. Однако это снижение не играет решающей роли, поскольку содержание ИФР-1 в крови остается на уровне, существенно превышающем возрастную норму, и, следовательно, патологические изменения в различных органах и тканях продолжают интенсивно развиваться независимо от возраста пациента. Показательно, что по мере старения увеличивается промежуток времени, необходимый для роста аденомы гипофиза, что также, на наш взгляд, свидетельствует о возрастном снижении скорости роста опухолей гипофиза [18].

Не стоит забывать и о психоэмоциональных нарушениях среди пациентов пожилого возраста. В исследовании S. Lim и соавт. для оценки тревоги перед операцией приняли участие 140 пожилых пациентов и члены их семьи: 114 (81,4%) пожилых пациентов и их родственников отметили наличие тревоги, в том числе ввиду отсутствия достаточных данных об анестезии, страха «не проснуться», послеоперационных болей. Пожилые пациенты женского пола имели более высокие показатели тревожности, чем пожилые пациенты мужского пола [19].

Оценка качества жизни у пациентов с акромегалией, страх оперативного лечения являются предметом интереса многих врачей и самих пациентов: в нескольких исследованиях проведена оценка, в том числе с помощью опросника при акромегалии (AcroQoL), разработанного S. Webb и соавт. в 2002 г. и являющегося утвержденным опросником для пациентов с акромегалией [20]. Например, в исследование J. Gu и соавт. были включены 154 пациента с акромегалией с января 2018 г. по июль 2019 г. для изучения изменений качества жизни с использованием опросника SF-36 и шкалы AcroQoL, анализа факторов, связанных с качеством жизни этих пациентов до и после операции: в послеоперационном периоде отмечалось улучшение, однако подшкалы внешнего вида, жизнеспособности и показателей психического здоровья после операции оставались низкими. Изменение качества жизни также не зависело от нормализации уровней СТГ и ИФР-1 [21].

T. Psaras и соавт. провели нейропсихологическое тестирование пациентов с акромегалией после оперативного лечения аденомы гипофиза, по данным которого

пожилой возраст был значимым предиктором неблагоприятного воздействия на психомоторную скорость и функции внимания [22].

Описание клинического случая демонстрирует возможность первичного медикаментозного лечения пролонгированными АСС российского производства у пациентов с акромегалией в пожилом возрасте. У пациентки наблюдается высокая чувствительность к терапии АСС пролонгированного действия: отмечаются положительная динамика в виде уменьшения размеров аденомы, достижение и сохранение стойкой биохимической ремиссии, улучшение качества жизни. Эффект от применения отечественных пролонгированных АСС полностью отвечает целям лечения акромегалии: способствует быстрому снижению и нормализации уровня гормона роста и ИФР-1, улучшению клинического состояния больного, уменьшению размеров опухоли гипофиза и замедлению прогрессирования ее роста, что в результате приводит к предотвращению развития осложнений, а также замедляет прогрессирование уже имеющихся патологических изменений [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для эффективного лечения пациентов с акромегалией с целью улучшения качества медицинской помощи необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний и возрастные особенности пациентов.

В описываемом клиническом случае терапия АСС длительного действия продемонстрировала свою эффективность за счет быстрого достижения контроля над гормональной активностью, уменьшения размеров и предупреждения роста аденомы гипофиза.

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. Дзеранова Л.К. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Евлова М.И. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Перепелова М.А. — анализ полученных данных, коррекция текста; Пигарова Е.А. — анализ полученных данных, коррекция текста; Шутова А.С. — сбор данных, коррекция текста; Доровских А.В. — анализ полученных данных, коррекция текста; Азизян В.Н. — анализ полученных данных, коррекция текста; Пржиялковская Е.Г. — анализ полученных данных, коррекция текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Авторы настоящей статьи получили письменное согласие от пациентки на публикацию фотографий и медицинских данных, упоминаемых в статье, в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hong S, Kim KS, Han K, Park CY. Acromegaly and cardiovascular outcomes: a cohort study. *Eur Heart J*. 2022;43(15):1491-1499. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab822>. PMID: 34864952.
- Marko NF, LaSota E, Hamrahian AH, Weil RJ. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly. *J Neurosurg*. 2012;117(3):522-38. doi: <https://doi.org/10.3171/2012.4.JNS11739>. Epub 2012 Jun 22. PMID: 22725987.
- Thakur JD, Corlin A, Mallari RJ, et al. Pituitary adenomas in older adults (≥ 65 years): 90-day outcomes and readmissions: a 10-year endoscopic endonasal surgical experience. *Pituitary*. 2021;24(1):14-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01081-9>. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32936381.
- Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, et al. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3746-56. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0941>. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19622615.
- Obayashi A, Sano T, Ohyama K? et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. *Endocr Pathol*. 2008;19(2):82-91. Broder MS, Chang E, Ludlam WH, et al. Patterns of pharmacologic treatment in US patients with acromegaly. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(5):799-805. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1125870>
- Melmed S. New therapeutic agents for acromegaly. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(2):90-98. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.196>
- Carrasco CA, Gadelha M, Manavela M, Bruno OD. Aggressive tumors and difficult choices in acromegaly. *Pituitary*. 2014;17(S1):24-29. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0538-5>
- Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. "Micromegaly": an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary*. 2016;19(6):547-551. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0735-0>
- Sasagawa Y, Hayashi Y, Tachibana O, et al. Transsphenoidal Surgery for Elderly Patients with Acromegaly and Its Outcomes: Comparison with Younger Patients. *World Neurosurg*. 2018;118:e229-e234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.165>.
- Bevan JS. The Antitumoral Effects of Somatostatin Analog Therapy in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1856-1863. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1093>
- Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Молитвословова Н.Н., и др. Опыт применения пролонгированного аналога соматостатина — Октреотида Депо при лечении акромегалии // *Клинический журнал*. — 2007. — № 5. — С. 51-57. [Melnichenko GA, Marova EI, Molitvoslovova NN. The long-acting somatostatin analogue — Octrotide-Depot for the acromegaly: application results. *Clinicist*. 2007;5:51-57 (In Russ.)].
- De Marinis L, Bianchi A, Mazziotti G, et al. The long-term cardiovascular outcome of different GH-lowering treatments in acromegaly. *Pituitary*. 2008;11(1):13-20. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0062-6>.
- Chen CJ, Ironside N, Pomeranec IJ, et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(11):2193-2207. doi: <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3318-6>.
- Conger A, Zhao F, Wang X, et al. Evolution of the graded repair of CSF leaks and skull base defects in endonasal endoscopic tumor surgery: trends in repair failure and meningitis rates in 509 patients. *J Neurosurg*. 2018;130(3):861-875. doi: <https://doi.org/10.3171/2017.11.JNS172141>. PMID: 29749920.
- Pagliano P, Caggiano C, Ascione T, et al. Characteristics of meningitis following transsphenoidal endoscopic surgery: a case series and a systematic literature review. *Infection*. 2017;45(6):841-848. doi: <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1056-6>.
- Alzhrani G, Sivakumar W, Park MS, et al. Delayed Complications After Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas. *World Neurosurg*. 2018;109:233-241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.192>.
- Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;26(4):481-512.
- Lim S, Oh Y, Cho K, et al. The question of preoperative anxiety and depression in older patients and family protectors. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2020;15(2):217-225. doi: <https://doi.org/10.17085/apm.2020.15.2.217>.
- Webb SM, Prieto L, Badia X, et al. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):251-8. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01597.x>.
- Gu J, Xiang S, He M, et al. Quality of Life in Patients with Acromegaly before and after Transsphenoidal Surgical Resection. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:5363849. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/5363849>.
- Psaras T, Milian M, Hattermann V, et al. Predictive factors for neurocognitive function and Quality of Life after surgical treatment for Cushing's disease and acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(7):e168-77. doi: <https://doi.org/10.3275/7333>.
- Пронин Вячеслав Сергеевич, Мельниченко Г. А., Гитель Е. М., Молитвословова Н. Н., Иловайская И. А. Акромегалия: клиническое течение в зависимости от пола и возраста // *Клинический журнал*. 2006. №3
- Shimatsu A, Nakamura A, Takahashi Y, et al. Preoperative and long-term efficacy and safety of lanreotide autogel in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a multicenter, single-arm, phase 3 study in Japan. *Endocr J*. 2021;68(7):791-805. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0707>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Евлоева Мадина Иссаевна [Madina I. Yevloeva, MD]; адрес: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117036 [Dmitry Ulyanov street, 11, 117036]; eLibrary SPIN: 4887-5455; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-9872>; e-mail: madevis_6@mail.ru

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

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

Перепелова Маргарита Александровна [Margarita A. Perepelova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-6490>;

eLibrary SPIN: 8950-0673; e-mail: margo.doktor@mail.ru

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

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

Шутова Александра Сергеевна [Aleksandra S. Shutova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>;

eLibrary SPIN 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

Доровских Анна Владимировна [Anna V. Dorovskikh, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5724-6763>;

eLibrary SPIN: 7800-0219; e-mail: a.v.dorovskikh@gmail.com

Азизян Вилен Неронович, к.м.н. [Vilen N. Azyan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>;

eLibrary SPIN: 7666-5950; e-mail: vazizyan@mail.ru

Пржицкая Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhiyalkovskaya, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>, eLibrary SPIN 9309-3256; e-mail: przhiyalkovskaya.elena@gmail.com.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Евлоева М.И., Перепелова М.А., Пигарова Е.А., Шутова А.С., Доровских А.В., Азизян В.Н., Пржиялковская Е.Г. Эффективность терапии октреотидом пролонгированного действия у пациентки с акромегалией в качестве первичного лечения // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20 — №1 — С. 66-72. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12960>.

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Yevloyeva MI, Perepelova MA, Pigarova EA, Shutova AS, Dorovskikh AV, Azizyan VN, Przhialkovskaya EG. Efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly as the first-line medical treatment. *Obesity and metabolism*. 2023; 20(1); 66-72. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12960>.

СЛУЧАЙ ДЕФИЦИТА 17 β -ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ 3-ГО ТИПА В ПРАКТИКЕ ВЗРОСЛОГО ЭНДОКРИНОЛОГА



© Н.В. Молашенко*, Н.Ю. Калинин, В.А. Иоутси, О.С. Гуринович, Д.М. Бабаева, А.А. Вознесенская, Н.М. Платонова, М.Ю. Юкина, А.А. Колодкина, Т.А. Пономарева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Дефицит фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа (17-ГСДГ-3) — одна из редких форм 46,XY нарушения формирования пола (НФП), при котором снижается конверсия андростендиона в тестостерон, а клинические проявления заболевания определяются остаточной активностью фермента. Диагностика дефицита 17-ГСДГ-3 основана на резко сниженном соотношении тестостерон/андростендион, которое при дефиците 17-ГСДГ-3 всегда менее 0,8. Пациентам с дефицитом 17-ГСДГ-3, как правило, предписывается женский пол, и они воспитываются соответственно. Если диагноз устанавливается до пубертата, пациент воспитывается в женском поле без каких-либо проявлений гендерного несоответствия, рекомендуется гонадэктомия, учитывая риск развития маскулинизации и назначение терапии эстрогенами с возраста пубертата. Если диагноз дефицита 17-ГСДГ-3 устанавливается в период пубертата, когда манифестирует вирилизация, тактика лечения определяется после комплексного психологического тестирования и выбора пола пациентом. У пациентов с более выраженной маскулинизацией или диагнозом, установленным вскоре после рождения, которых регистрируют и воспитывают в мужском поле, терапия препаратами тестостерона помогает добиться мужского фенотипа.

Достаточно часто при дефиците 17-ГСДГ-3 из-за выраженной вирилизации в период полового созревания у пациентов происходит формирование мужского гендера. Поэтому при данной форме НФП нередко происходит формирование гендерного несоответствия, что приводит к необходимости проведения гендерно-аффирмативных процедур.

В статье представлено описание клинического случая поздней диагностики дефицита 17-ГСДГ-3, связанного с родительской волей. Описаны этапы диагностического процесса и тактика ведения пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дефицит 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 3 типа; андростендион; нарушение формирования пола.

A CASE OF 17 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE DEFICIENCY TYPE 3 IN ADULT ENDOCRINOLOGIST PRACTICE

© Natalya V. Molashenko*, Natalya YU. Kalinchenko, Vitaliy A. Ioutsi, Olga S. Gurinovich, Diana M. Babaeva, Anastasiya A. Voznesenskaya, Nadezhda M. Platonova, Marina Yu. Yukina, Anna A. Kolodkina, Tatiana A. Ponomareva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency (17HSD3) is a rare autosomal recessive cause of 46, XY disorders of sex development resulting from *HSD17B3* gene mutations, in which conversion of androstenedione to testosterone is impaired. The clinical signs of 17HSD3 deficiency depend on the residual activity of the enzyme. The diagnosis of 17HSD3 deficiency is based on reduced testosterone/androstenedione ratio (T/AD < 0.8). Patients are usually assigned at birth and raise as female. If the diagnosis is made before puberty, gonadectomy is recommended, taking into account the risk of masculinization during the puberty and estrogen therapy initiation in this period. If the diagnosis of 17HSD3 deficiency is established during puberty, when virilization manifests, the therapeutic strategy is based on the results of comprehensive psychological testing and gender identity of a patient. In patients with more pronounced masculinization or diagnosis established shortly after birth, who are assigned at birth and raise as male, testosterone therapy is used to achieve a male phenotype.

The 17HSD3 deficiency and virilization often result in a change of gender identity during puberty.

The article presents a clinical case of 17- β hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency with late diagnosis due to parental will. The diagnostic approaches and management of the disease are also described.

KEYWORDS: 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency; androstenedione; disorders of sex development.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



АКТУАЛЬНОСТЬ

Нарушение формирования пола (НФП) — состояние, связанное с клинико-биохимическим проявлением несоответствия между генетическим, гонадным и/или фенотипическим полом [1, 2]. Частота встречаемости клас-

сических вариантов НФП 46,XY приблизительно 1:20 000. До 2006 г. для описания этой группы заболеваний использовался термин «гермафродитизм». Классификация НФП представлена в таблицах 1, 2.

Дефицит фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа (17-ГСДГ-3) — одна из редких форм

Таблица 1. Изменения номенклатуры нарушений формирования пола [2]

Table 1. The changes in sex development disorders nomenclature [2]

Старая терминология	Новая терминология
Гермафродитизм	НФП
Мужской гермафродитизм, неадекватная вирилизация, неполная маскулинизация плода с кариотипом 46XY	НФП 46,XY
Женский гермафродитизм, вирилизация плода с кариотипом 46,XX	НФП 46,XX
Истинный гермафродитизм	Овотестикулярное НФП
XY-женщина	Полный гонадный дисгенез, 46,XY
XX-мужчина	46,XX — тестикулярное НФП

Таблица 2. Классификация нарушений формирования пола [2]

Table 2. The sex development disorders classification [2]

Хромосомное нарушение формирования пола	НФП 46,XY	НФП 46,XX
	<i>Нарушения формирования гонад (яичко)</i>	<i>Нарушение формирования гонад (яичник)</i>
	1. Чистая дисгенезия яичек (синдром Swyer).	1. Овотестикулярное НФП.
	2. Смешанная дисгенезия яичек.	2. Тестикулярное НФП (транслокация <i>SRY</i> на X хромосому, двойная копия <i>SOX9</i>).
	3. Синдром эмбриональной регрессии гонад (синдром рудиментарных яичек)	3. Дисгенезия гонад
45,X0 Синдром Шерешевского–Тернера и его варианты.	<i>Дефекты биосинтеза или действия тестостерона</i>	<i>Избыток андрогенов</i>
47,XXY Синдром Клайнфельтера и его варианты.	1. Дефекты биосинтеза тестостерона: дефициты 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, 5 α -редуктазы, дефицит 3 β -ГСДГ, STAR-мутации.	1. Дефицит 21-гидроксилазы.
45,X0/46,XY; 46,XX/46,XY (смешанная овотестикулярная форма НФП, химеризм по половым хромосомам)	2. Дефекты действия тестостерона: синдром нечувствительности к андрогенам (полная и неполная формы).	2. Дефицит 11 β -гидроксилазы.
	3. Дефекты рецептора ЛГ: аплазия и гипоплазия клеток Лейдига.	3. Дефицит POR
	4. Дефекты синтеза и действия анти-мюллера гормона (синдром персистенции мюллеровых протоков)	4. Фетоплацентарное НФП: дефицит ароматазы.
		5. Материнское НФП: лютеома беременных; внутриутробная ятрогенная вирилизация

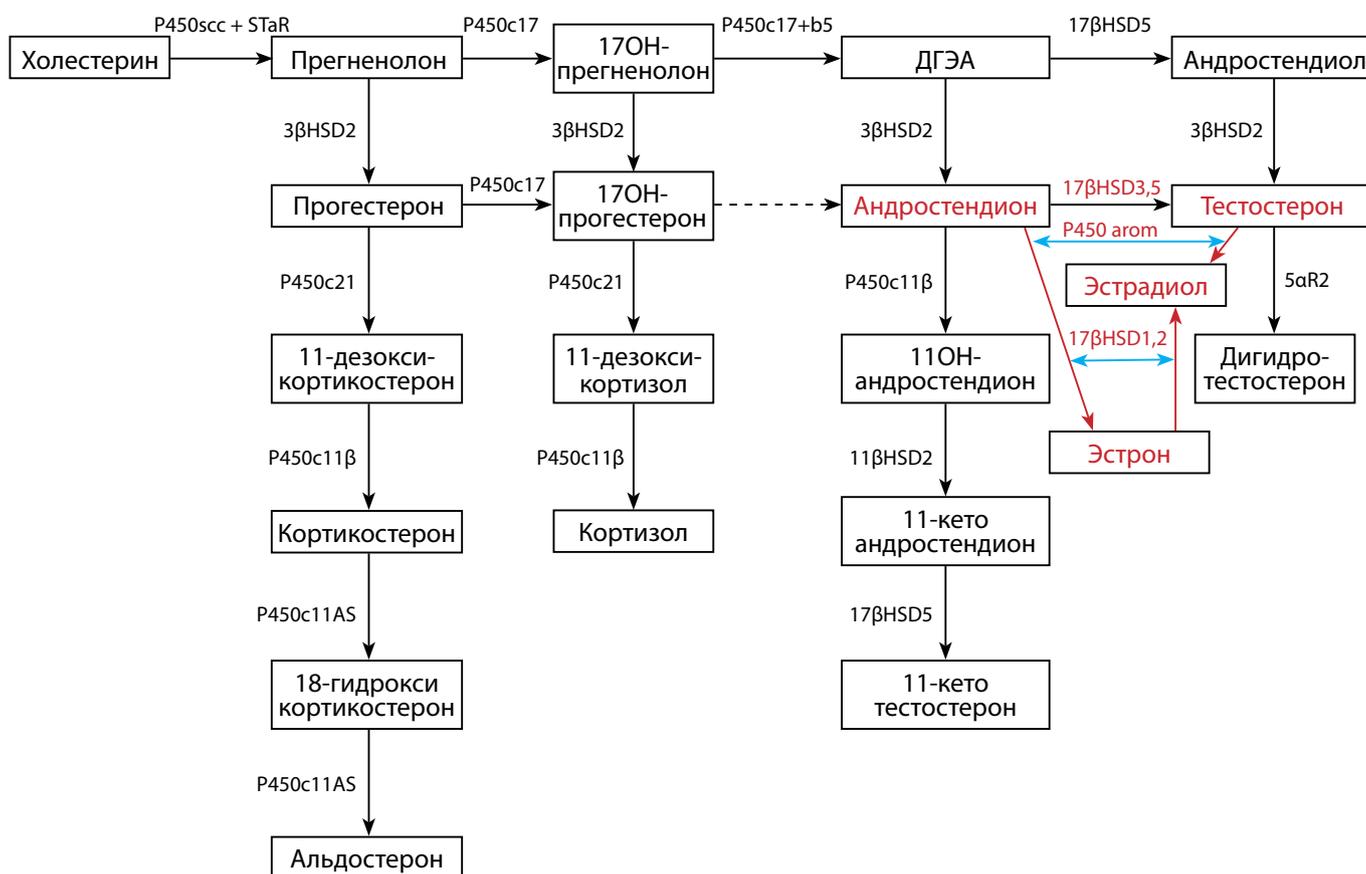


Рисунок 1. Схема биосинтеза стероидных гормонов

Примечание: P450scc (*CYP11A1*) — 20,22-десмолаза, или «фермент, расщепляющий боковую цепь холестерина» (scc — от англ. side chain cleavage); StAR — стероидогенный острый регуляторный белок; P450c17 (*CYP17A1*) — 17 α -гидроксилаза; P450c17 + b5 — 17,20-лиаза (*CYP17A1*) + cytochrome b5; 3 β HSD2 — 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2; 17 β HSD1-5 — 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа, типы 1–5; P450c21 (*CYP21A2*) — 21-гидроксилаза; P450c11 β (*CYP11B1*) — 11 β -гидроксилаза; 11 β HSD2 — 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2; P450c11AS (*CYP11B2*) — альдостеронсинтаза; ДГЭА — дегидроэпиандростерон; 5 α R2 — 5 α -редуктаза 2; P450arom — ароматаза.

Figure 1. Steroid hormone biosynthesis pathway

Note. P450scc (*CYP11A1*) — 20,22-desmolase (cholesterol side-chain cleavage); StAR—steroidogenic acute regulatory protein; P450c17 (*CYP17A1*) — 17 α (α)-hydroxylase; P450c17 + b5-17,20-lyase (*CYP17A1*) + cytochrome b5; 3 β HSD2 — 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, type 2; 17 β HSD1-5 — 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, types 1-5; P450c21 (*CYP21A2*) — 21-hydroxylase; P450c11 β (*CYP11B1*) — 11 β -hydroxylase; 11 β HSD2 — 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, type 2; P450c11AS (*CYP11B2*)-aldosterone synthase; ДГЭА — dehydroepiandrosterone; 5 α R2 — 5 α -reductase 2; P450arom — aromatase.

нарушения формирования пола 46,XY, при котором снижается конверсия андростендиона в тестостерон (рис. 1). Фермент представлен только в тестикулярной ткани.

Наличие Y-хромосомы (гена *SRY*) обуславливает формирование мужского гонадного пола, тогда как развитие мужских гениталий зависит от уровня андрогенов во время внутриутробного периода и чувствительности к ним органов-мишеней. Нарушение биосинтеза тестостерона приводит как к недостаточной вирилизации наружных гениталий, так и недоразвитию внутренних половых органов у мужчин (семенников, семявыносящих протоков, семенных пузырьков, простаты). В надпочечниках и гонадах начальные этапы стероидогенеза одинаковы, а преобразование андростендиона в тестостерон под действием фермента 17-ГСДГ-3 происходит только в яичках [1, 2].

При дефиците 17-ГСДГ-3 не происходит достаточной внутриутробной маскулинизации наружных гениталий, за счет чего пациентов часто регистрируют в женском поле при рождении. Особенностью этого варианта НФП

является маскулинизация в период пубертата за счет внегонадной конверсии андростендиона в тестостерон.

Клинические проявления дефицита 17-ГСДГ-3 обусловлены остаточной активностью фермента. Чаще всего пациенты с дефицитом 17-ГСДГ-3 и кариотипом 46,XY имеют строение наружных половых органов по женскому типу, в ряде случаев с клиторомегалией. Пациенты имеют слепо заканчивающееся влагалище, также может наблюдаться сращение больших половых губ. Тестикулы чаще всего располагаются в паховых каналах или губошоночных складках, реже в брюшной полости. Производные вольфовых протоков имеют признаки гипоплазии, производные мюллеровых протоков (матка, маточные трубы, средняя и внутренняя треть влагалища) отсутствуют. Однако в литературе встречаются единичные описания МРТ органов малого таза у этой когорты пациентов. Наружные гениталии редко, но могут иметь амбивалентное строение или черты недостаточно маскулинизированных мужских гениталий.

В период полового созревания под действием гонадотропинов в тестикулах активируется стероидогенез и происходит повышение уровня андростендиона. Под действием внегонадных изоформ фермента 17-ГСДГ (в основном 17-ГСДГ 5-го типа) андростендион конвертируется в тестостерон. Нарастание уровня тестостерона закономерно приводит к вирилизации пациентов в пубертате. В лабораторных анализах у пациентов с дефицитом 17-ГСДГ-3, как правило, определяется сниженный уровень тестостерона. Под действием 17-ГСДГ 1-го и 2-го типов происходит дальнейшая конверсия андростендиона в эстрон и эстрадиол, поэтому у части пациентов развиваются признаки гинекомастии [1–4].

В статье приводится случай пациентки с дефицитом 17-ГСДГ-3, который был подтвержден на основании мультитестероидного анализа крови методом тандемной хромато-масс-спектрометрии. Поздняя диагностика заболевания обусловлена нежеланием родителей уточнять генез неправильного строения наружных половых органов.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка X., 20 лет, поступила в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в марте 2022 г. с жалобами на изменение строения тела по мужскому типу (широкие плечи, развитая мускулатура), огрубение голоса, рост волос на лице и теле, пальпируемое образование в правой паховой области, отсутствие менструаций. Из анамнеза известно, что при

рождении зарегистрирована в женском поле. В возрасте 14 лет обратилась в поликлинику по месту жительства с вышеперечисленными жалобами. Полное обследование до возраста 18 лет не проводилось по религиозным убеждениям родителей. У пациентки есть сестра, здорова, имеет регулярный менструальный цикл. Близкородственный брак родители отрицают. В 18 лет, когда пациентка достигла совершеннолетия и вышла из-под опеки родителей, самостоятельно обратилась для медицинского обследования. В связи с отсутствием менструального цикла, огрубением голоса и прогрессирующей маскулинизацией выполнено кариотипирование — установлен мужской кариотип 46,XY. По данным осмотра гинекологом: при наружном осмотре область клитора в виде головки полового члена длиной 4 см, вход во влагалище разделен тонкой поперечной перегородкой, атрезия влагалища не видна. Большие половые губы сформированы правильно.

При обследовании обращало на себя внимание: высокий рост 182 см, телосложение по мужскому типу, вес 73 кг, ИМТ 23,3 кг/кв. м избыточное оволосение на лице и теле (гирсутное число по шкале Ферримана–Галлвея 19), гипоплазия грудных желез. В правой паховой области пальпируемое мягко эластическое образование до 3 см в диаметре.

В ходе гормонального анализа выявлено: повышение лютеинизирующего гормона (ЛГ), снижение тестостерона и его свободной фракции относительно референсного интервала (РИ) у мужчин (по отношению к РИ у женщин — повышение показателей), по данным мультитестероидного анализа крови: выраженное повышение андростендиона, снижение тестостерона, соотношение тестостерон/андростендион — 0,2 (табл. 3).

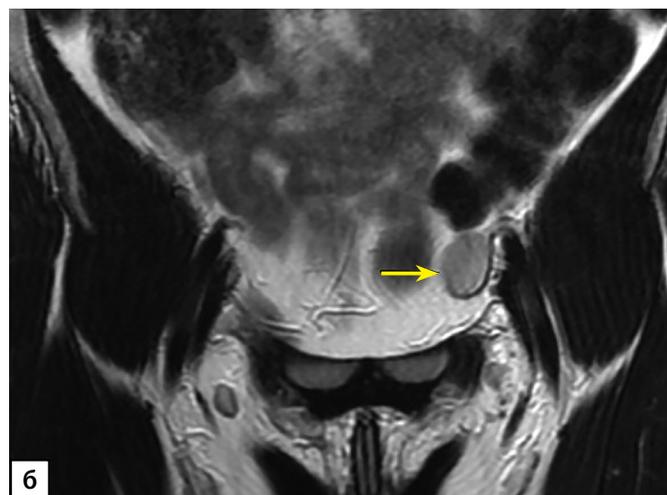
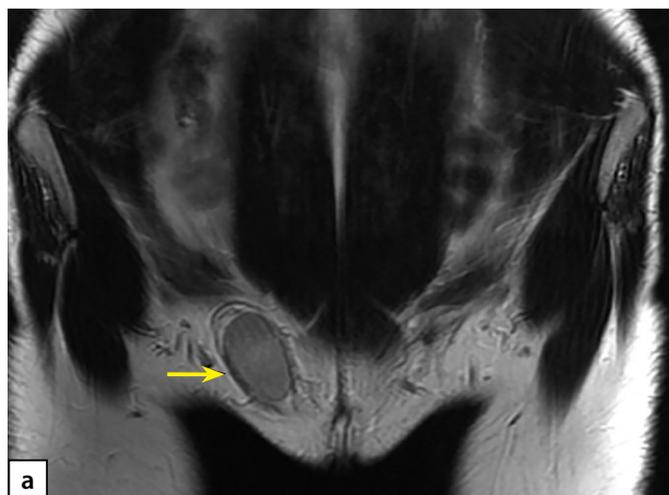


Рисунок 2 а, б. МРТ органов малого таза пациентки X, T2-ВИ, корональная плоскость.

Примечание: Гонады в паховых областях (стрелки).

Правое яичко (рис. 2а) расположено в области наружного пахового кольца, имеет правильную овальную форму, четкие контуры, размеры 3,8x2,5x2,1 см (объем 10,37 см³), структура яичка однородная. Придаток яичка не определяется.

Левое яичко (рис. 2б) расположено в области внутреннего пахового кольца, имеет правильную овальную форму, четкие контуры, размеры 2,6x2,1x3,3 см (объем 9,36 см³), структура яичка однородная. Придаток яичка не определяется.

Figure 2 a,b. MRI of the patient X pelvis, T2-WI, coronal plane.

Note: Gonads in the groin (arrows).

The right testicle (Fig. 2a) of an oval shape, legible contours, 3.8x2.5x2.1 cm of size (volume 10.37 cm³), with homogeneous structure is located in the external inguinal ring area. The epididymis is not defined. The left testicle (Fig. 2b) of an oval shape, legible contours, 2.6x2.1x3.3 cm of size (volume 9.36 cm³), with homogeneous structure is located in the internal inguinal ring area. The epididymis is not defined.

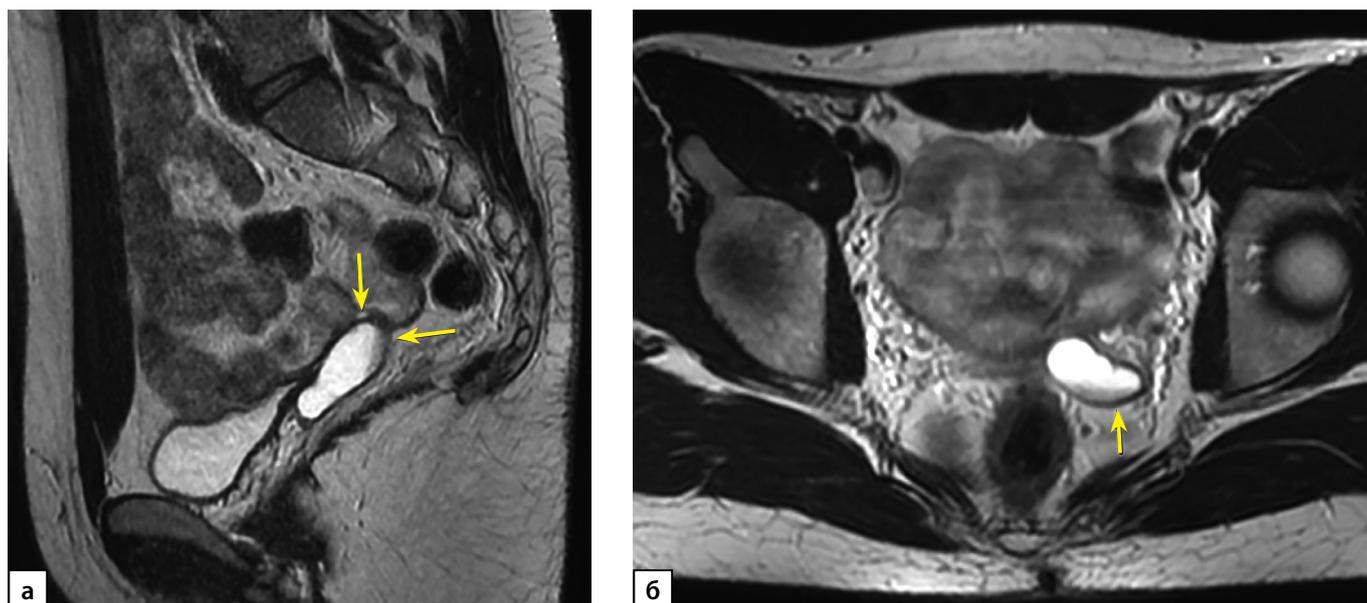


Рисунок 3 а, б. МРТ органов малого таза пациентки X, T2-ВИ, сагиттальная (а) и аксиальная (б) плоскости.

Примечание. Тубулярная структура ретровезикальной локализации, более вероятно соответствующая гипоплазии левого семенного пузырька. Справа семенной пузырек не визуализируется. Рис. а, б: позади от мочевого пузыря, левее средней линии, определяется тубулярная структура с жидкостным содержимым, с неполными перегородками, максимальной толщиной стенки до 2,5 см, протяженностью до 5 см. МР-сигнал соответствует серозному содержимому с уровнем седиментации (стрелки).

Figure 3 a, b. MRI of the patient X pelvis, T2-WI, saggital (a) and axial (b) plane.

Note. The retrovesical formation of tubular structure is more likely to be the left seminal vesicle hypoplasia. The right seminal vesicle is not visible. Fig. a, b: a formation of tubular structure filled with fluid, with incomplete partitions, maximum wall thickness up to 2.5 cm and length up to 5 cm is defined posterior to the bladder, to the left of the midline. The MR signal corresponds to serous liquid with legible sedimentation level (arrows).



Рисунок 4. МРТ органов малого таза пациентки X, T2 ВИ, сагиттальная плоскость.

Примечание: Гипоплазированная ткань предстательной железы (стрелка).

Figure 4. MRI of the patient X pelvis, T2-WI, saggital plane.

Note: prostate hypoplasia (arrow).

Результаты инструментального обследования представлены в табл. 4.

На МРТ органов малого таза: Гипоплазия мошонки. Двусторонний паховый крипторхизм. Гипоплазия предстательной железы. Дополнительная тубулярная структура. ретровезикальной локализации, более ве-

роятно соответствующая гипоплазии левого семенного пузырька. Слепо заканчивающееся дистальная треть влагалища (рис. 2–4). Детальное описание представлено в таблице 4.

По данным УЗИ органов малого таза и паховых каналов: эхо-признаки двустороннего крипторхизма,

Таблица 3. Данные лабораторного обследования в ходе госпитализации в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации**Table 3.** The results of laboratory diagnostics performed in the Endocrinology Research Centre, Moscow

Название показателя	Результат	РИ
ФСГ	5,04	ж (фолликулярная фаза): 1,9–11,7 Ед/л (лютеиновая фаза): 1,4–9,6 Ед/л м: 1,6–9,7 Ед/л
ЛГ	38,5	ж (фолликулярная фаза): 2,6–12,1 Ед/л (лютеиновая фаза): 0,8–15,5 Ед/л м: 2,5–11,0 Ед/л
Тестостерон общий	8,03	ж: 0,7–2,7 нмоль/л м: 11,0–28,2 нмоль/л
Тестостерон свободный	142,0	ж: 4,7–24,9 пмоль/л м: 180,0–410,0 пмоль/л
ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны)	37,74	ж: 27,1–128,0 нмоль/л м: 18,3–54,1 нмоль/л
Дегидроэпиандростеронсульфат	11,34	ж: 1,65–11,0 мкмоль/л м: 1,2–13,4 мкмоль/л
Антимюллеров гормон	23,5	ж: 1,22–11,7 нг/мл м: 0,8–14,6 нг/мл
17-ОН прогестерон	12,6	ж (фолликулярная фаза): 0,8–7,0 нмоль/л (лютеиновая фаза): 1,4–14,2 нмоль/л м: 0,6–11,8 нмоль/л
Эстрадиол	109,33	ж: 97,0–592,0 пмоль/л м: 19,7–242,0 пмоль/л
Пролактин	382,1	ж: 94,0–500,0 мЕд/л м: 66,0–436,0 мЕд/л
Кортизол, утро	390,9	171,0–536,0 нмоль/л
ТТГ	0,568	0,25–3,5 мМЕ/л
Дигидротестостерон (выполнен по месту жительства пациентки)	456,0 п	ж: 59–572 пг/мл м: 143–842 пг/мл
Мультистероидный анализ крови		
Альдостерон	290,0	70,9–980,0 пмоль/л
Кортизол	171,0	140,0–630,0 нмоль/л
Кортизон	58,8	33,0–97,0 нмоль/л
21-дезоксикортизол	0,01	0–1,2 нмоль/л
Кортикостерон	3,2	1,0–50,0 нмоль/л
11-дезоксикортизол	0,6	0–10,0 нмоль/л
Андростендион	44,3	0,8–9,0 нмоль/л
Тестостерон/андростендион	0,2	> 0,8
11-дезоксикортикостерон	0,09	0–0,58 нмоль/л
Тестостерон	7,2	ж: 0,3–2,5 нмоль/л м: 10,0–35,0 нмоль/л
17-гидроксипрогестерон	5,4	0,2–6,0 нмоль/л
Дегидроэпиандростерон	22,4	4–50 нмоль/л
17-гидроксипрегненолон	7,2	0–20,0 нмоль/л
Прогестерон	0,11	ж: 0,1–1,5 нмоль/л м: 0,1–1,0 нмоль/л
Прегненолон	4,3	0–7,0 нмоль/л

Таблица 4. Данные инструментального обследования в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации**Table 4.** The results of instrumental diagnostics performed in the Endocrinology Research Centre, Moscow

Название метода	Описание
МРТ органов малого таза	<p>На сериях МР-томограмм малого таза, выполненных в режимах T1, T2, DWI, жидкости в полости малого таза не выявлено.</p> <p>Мочевой пузырь наполнен, стенки его не утолщены. Содержимое мочевого пузыря гомогенное. Структура стенок не изменена, слои дифференцируются. Наружные контуры мочевого пузыря четкие. Дистальные отделы мочеточников не расширены, с четкими контурами.</p> <p>Кзади от мочевого пузыря, левее средней линии, определяется тубулярная структура с жидкостным содержимым, с неполными перегородками, максимальной толщиной стенки до 2,5 см, протяженностью до 5 см. Содержимое образования однородное, МР-сигнал соответствует серозному содержимому с уровнем седиментации. Определяется слепо заканчивающаяся дистальная часть влагалища, длиной 4 см, полость шириной 4 мм. Гипоплазированная ткань предстательной железы слабо дифференцируется.</p> <p>Мошонка не сформирована. Правое яичко расположено в области наружного пахового кольца, имеет правильную овальную форму, четкие контуры, размер 3,8x2,5x2,1 см (объем 10,37 см³), структура яичка однородная. Придаток яичка не определяется. Левое яичко расположено в области внутреннего пахового кольца, имеет правильную овальную форму, четкие контуры, размеры 2,6x2,1x3,3 см (объем 9,36 см³), структура яичка однородная. Придаток яичка не определяется. Отмечается сформированный половой член. Прямая кишка не изменена, с наличием в просвете содержимого. Межпетельно слева, между листками брюшины, отмечается кистозное образование до 9 мм (дупликационная киста брюшины?). Тазовые лимфатические узлы не увеличены, структура их не изменена. Мягкие ткани, скелет малого таза на уровнях сканирования не изменены.</p> <p>Заключение: Гипоплазия мошонки. Двусторонний паховый крипторхизм. Гипоплазия предстательной железы. Дополнительная тубулярная структура ретровезикальной локализации слева, может соответствовать гипоплазии семенного пузырька. Правый семенной пузырек не дифференцируется. Слепо заканчивающаяся дистальная треть влагалища.</p>
УЗИ органов малого таза и пахового канала	<p>За мочевым пузырем определяется жидкость содержащее образование неправильной овальной формы, размер 4,5x1,5x1,6 см, соединяющееся с уретрой.</p> <p>Справа на выходе из пахового канала определяется яичко однородной структуры, неправильной овальной формы с втяжением в верхнем полюсе, с кальцинатом в капсуле с экотеню, размер 5,2x1,7x2,7 см, у верхнего полюса и в области втяжения определяется два анэхогенных округлых образования д. 0,3 см — кисты придатка яичка?</p> <p>Слева в брюшной полости определяется яичко овальной формы, размер 3,8x2,1x2,7 см, однородной структуры, рядом определяются петли кишечника.</p>
Мультиспиральная КТ надпочечников	<p>Правый надпочечник не увеличен: тело 5,5 мм, медиальная ножка — 4,5 мм, латеральная — 3 мм. При контрастном усилении отмечается диффузно неоднородное накопление контрастного препарата надпочечником.</p> <p>Левый надпочечник имеет неровные, четкие контуры: тело 6,9 мм, в области основания медиальной ножки узелковое утолщение размером до 6x7 мм, плотностью в нативную фазу до 8 HU, распределение плотности по фазам (арт./веноз./отсроч.): 70/130/27 HU; в области латеральной ножки узелковое утолщение до 6,5 мм плотностью в нативную фазу до 11 HU, распределение плотности по фазам (арт./веноз./отсроч.): 87/91/62 HU.</p>

правое яичко определяется на выходе из пахового канала, левое яичко — в области брюшной полости. За мочевым пузырем определяется жидкость содержащее образование неправильной овальной формы, размерами 4,5x1,5x1,6 см, соединяющееся с уретрой.

По результатам мультиспиральной компьютерной томографии надпочечников: КТ-картина в большей степени соответствует узелковой гиперплазии левого надпочечника.

При осмотре гинекологом: наружные половые органы неправильного строения, клитор увеличен в раз-

мерах, длиной до 4 см со сформированной головкой, шириной до 1,5 см (клиторальный индекс — 600 м²). Большие и малые половые губы гипоплазированы, слизистая у входа во влагалище розовая. Мочепускающий канал открывается под клитором. Вход во влагалище свободный. Virgo. Мизинец свободно проникает во влагалище. Длина по зонду 6–7 см. Справа в области нижней трети пахового канала с переходом на большую половую губу пальпируется подвижное продолговатое образование размером 3,0x2,5 см, безболезненное при пальпации.

Таким образом, на основании анамнеза и клинической картины (неправильное строение гениталий с признаками гипертрофии клитора, наличие яичка в паховом канале, появление вирилизующих признаков в пубертате, кариотип 46,XY), результатов гормонального и инструментального обследования: снижение отношения тестостерон/андростендион менее 0,8, данных МРТ, УЗИ органов малого таза, установлен дефицит 17-ГСДГ-3 как причина нарушения формирования пола.

В отделении проведен консилиум совместно со специалистами Института детской эндокринологии. В ходе беседы с пациенткой поднимался вопрос о ее гендерной идентификации. В амбулаторном порядке пациентка прошла обследование в Московском городском психондocrinологическом Центре (МГПЭЦ). По заключению специалистов МГПЭЦ: «Образ “Я” определен по маскулинному типу со средними показателями по фемининности и по маскулинности. Образ “мужчины” определен по андрогинному типу со средними значениями по фемининности качеств и по маскулинности. Представление об образе “мужчины” совпадает с общепринятыми социальными представлениями, усвоен в целом верно. В ситуациях полоролевого взаимодействия пациентка стремится продемонстрировать и соответствовать мужской половой роли. Образ “женщины” определен по андрогинному типу со средними значениями по фемининности и по маскулинности качеств. Представление об образе “женщины” сформировано недостаточно. Стимулы, связанные с сексуальностью, ассоциируются и с женским, и с мужским образами».

Первоначально пациентка приняла решение о продолжении жизни в женском поле и выразила согласие на проведение оперативного лечения в объеме гонадэктомии с последующим назначением заместительной гормональной терапии эстрогенами в непрерывном режиме. Однако в последующем отказалась от госпитализации для оперативного лечения до принятия своего решения о выборе пола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дефицит 17-ГСДГ-3 впервые описан J. Saez и соавт. в 1971 г и относится к аутосомно-рецессивным заболеваниям. Распространенность дефицита 17-ГСДГ-3 точно не изучена. В Нидерландах распространенность заболевания 1:147 000 новорожденных мальчиков [1]. В регионах с высокой частотой близкородственных браков, например, в Секторе Газа, частота выявления дефицита 17-ГСДГ-3 достигает 1 на 100–300 новорожденных мальчиков. К настоящему времени описано 70 мутаций в гене *HSD17B3*, и все они ассоциированы с НФП 46,XY, наиболее распространенные: с.277 + 4A > T (Европа, Америка), R80Q (Азия), A203V (латинские страны), C206X (Африка) [3–5]. Мутации чаще встречаются в экзонах 3, 9 и 10. Большая часть мутаций приводит к полной потере активности фермента 17-ГСДГ-3, при мутации R80Q сохраняется некоторая его активность [1–9].

При дефиците 17-ГСДГ-3 отсутствует корреляция генотип-фенотип, в одной семье при одинаковой мутации у пациентов могут быть разные фенотипические проявления заболевания. Дефицит 17-ГСДГ-3 — за-

болевание, которое обычно первоначально диагностируется неверно. Как правило, пациентам ставится диагноз «синдром нечувствительности к андрогенам» в допубертатном возрасте и «дефицит 5 α -редуктазы 2-го типа» в период полового созревания. До наступления пубертата пациенты с дефицитом 17-ГСДГ-3 чаще всего обращаются с жалобами на образования в области паховых каналов или губошоночных складках, такая эктопия яичек характерна для синдрома нечувствительности к андрогенам. При наступлении полового созревания для пациенток, которые зарегистрированы и воспитываются в женском поле и которым не выполнено удаление гонад, характерна первичная аменорея и развитие вирилизации: грубеет голос, усиливается гирсутизм, нарастает маскулинизация, клиторомегалия может достигать 5–8 см. Такая клиническая картина очень похожа на дефицит 5 α -редуктазы 2-го типа. За счет ароматизации андростендиона в эстрон у части пациентов с дефицитом 17-ГСДГ-3 наблюдается гинекомастия в пубертате [1–9].

Остаются дискуссионными причины отсутствия маскулинизации в период внутриутробного развития и ее последующее развитие в пубертате. В настоящее время наиболее признанной является роль 17-ГСДГ 5-го типа, также участвующей в конверсии андростендиона в тестостерон в яичках, простате, надпочечниках и печени, помимо конверсии андростендиона в тестостерон под воздействием 17-ГСДГ-3 в яичках. Активность фермента 17-ГСДГ 5-го типа минимальна в период внутриутробного развития и максимальна во второй декаде жизни. Дополнительным механизмом является ароматизация андростендиона плацентой, таким образом, у плода дополнительно снижается внегонадное преобразование андростендиона в тестостерон [1–10]. В настоящее время частичная вирилизация гениталий у мальчиков во внутриутробном периоде при данном синдроме рассматривается как результат достаточной активности «альтернативного» пути синтеза дигидротестостерона у эмбриона.

Диагностика дефицита 17-ГСДГ-3 в период пубертата основана на резко сниженном соотношении тестостерон/андростендион, которое при дефиците 17-ГСДГ-3 всегда менее 0,8. У детей до наступления пубертата данное соотношение необходимо оценивать после 3-дневной пробы с человеческим хорионическим гонадотропином. [9,10] Методом выбора анализа стероидных гормонов является тандемная масс-спектрометрия, при применении обычных методов уровень тестостерона может быть ложно завышен из-за его перекрестной реакции с андростендионом.

Пациентам с дефицитом 17-ГСДГ-3, как правило, предписывается женский пол и они воспитываются соответственно. В таких случаях обычно рекомендуется гонадэктомия, учитывая риск развития маскулинизации и назначение терапии эстрогенами с возраста пубертата. Если диагноз дефицита 17-ГСДГ-3 устанавливается в период пубертата, когда манифестирует вирилизация, то тактика лечения определяется после комплексного психологического тестирования и выбора пола пациентом. У пациентов, которых регистрируют и воспитывают в мужском поле (как правило, у них выражена маскулинизация или диагноз установлен после

рождения), терапия препаратами тестостерона, помогает добиться мужского фенотипа. В дальнейшем этим пациентам показана хирургическая коррекция наружных гениталий [1, 3].

Два важных вопроса всегда волнуют практических врачей в отношении пациентов с дефицитом 17-ГСДГ-3: насколько пациенты фертильны и возможно ли развитие злокачественных новообразований тестикул. В статье китайских специалистов [3] приведен анализ гистологии тестикул 49 пациентов с дефицитом 17-ГСДГ-3. У 9 пациентов младше 1 года гистологическая картина соответствовала норме. Таким образом, по мнению авторов, во внутриутробном периоде, возможно, из-за высокого уровня андростендиона, либо превращения его в тестостерон под действием других изоформ 17-ГСДГ, происходит нормальное развитие тестикулярной ткани. Среди 18 пациентов в возрасте от 1 года до 14 лет, у 8 (44%) определялось достаточное количество половых клеток, у 6 (33%) выявлена гиперплазия клеток Лейдига. Среди 22 пациентов в возрасте старше 14 лет, только у 22% (5 человек) определялось нормальное количество половых клеток, у 67% (15 человек) выявлена гиперплазия клеток Лейдига. У двух пациентов (1%) выявлены гистологические признаки злокачественного новообразования, у одного, в возрасте 13 лет, отмечалось положительное иммуноокрашивание препарата на плацентарную щелочную фосфатазу- маркера потенциально злокачественной трансформации половых клеток, у другого пациента, в возрасте 21 лет, была обнаружена лейдигома правого яичка. По результатам проведенного исследования выявлено, что с возрастом у больных ухудшается сперматогенез и увеличивается риск развития гиперплазии клеток Лейдига. Авторы предполагают, что, при раннем проведении орхипексии может сохраниться сперматогенез, хотя до настоящего времени не описано случаев фертильности у пациентов при дефиците 17-ГСДГ-3. Кроме того, по мнению авторов исследования, проведение оперативного лечения в максимально ранние сроки (орхипексия у пациентов, воспитывающихся в мужском поле, либо гонадэктомия при воспитании в женском поле), может служить профилактикой развития злокачественных новообразований тестикул [3].

В статье бразильских исследователей проведен анализ представленных в литературе описаний гистологии тестикул 40 пациентов с дефицитом 17-ГСДГ-3. У 5% пациентов были выявлены герминогенные опухоли. Учитывая невысокий процент выявленных новообразований, авторы делают вывод, что нет оснований не рекомендовать пациентам сохранять или изменять пол на мужской из-за риска малигнизации. Исключение могут составлять случаи, когда тестикулы не могут быть низведены в мошонку. [4]

Достаточно часто при дефиците 17-ГСДГ-3 из-за выраженной вирилизации в пубертате у пациентов происходит смена женской гендерной роли на мужскую. Поэтому, смена половой принадлежности при данной форме НФП происходит у 39—64% пациентов, воспитываемых в женском поле, особенно часто такие случаи встречаются среди арабской когорты пациентов в Израиле [11, 12, 13]. По данным китайских исследователей, среди 24 пациентов 20 (83%) предпочли остаться в женском

поле, 3 (12,5%) изменили пол с женского на мужской, 1 пациент (4,5%) воспитывался в мужском поле. Пациентки, которым была произведена гонадэктомия в раннем возрасте, получающие заместительную терапию, в большинстве случаев удовлетворены своей половой принадлежностью [3, 13–16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш клинический случай демонстрирует важную роль физиологической и социальной составляющей, определившую судьбу пациентки. Диагноз пациентке мог быть установлен в подростковом возрасте, но из-за решения родителей и зависимости пациентки от их мнения обследование было прервано, в результате чего она смогла обратиться за медицинской помощью только по достижении совершеннолетия и выходе из-под родительской опеки. Длительное пребывание в несоответствии паспортного пола и внешнего вида, возможно, изменение женской гендерной роли на мужскую под действием андрогенов, привело к началу психологических проблем и трудностям половой самоидентификации. В настоящее время пациентка находится на «психологическом распутье» и не может принять решение о своей судьбе, остаться ли ей в женском поле либо сменить пол на мужской, и нуждается в профессиональной консультации врача сексолога и психотерапевта. По желанию пациентки она продолжает консультироваться со специалистами МГПЭЦ и отложила принятие решения о проведении оперативного лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Пациентка была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ и проходила обследование за счет средств фонда ОМС. Исследование гормонального профиля методом мультистероидного анализа выполнялось в рамках госзадания, код научной темы, присвоенный учредителем (организацией): 121030100030-3.

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

Участие авторов. Молашенко Н.В. — курация пациентки в стационаре, выбор тактики обследования и лечения, написание текста рукописи; Калинин Н.Ю. — выбор тактики обследования и лечения, написание текста рукописи; Иоутси В.А. — лабораторное обследование, редактирование текста рукописи; Гуринович О.С. — клиническое обследование пациентки, редактирование текста; Бабаева Д.М. — инструментальное обследование пациентки, редактирование текста; Вознесенская А.А. — набор материала, редактирование текста; Платонова Н.М. — клиническое обследование пациентки, написание текста рукописи; Юкина М.Ю. — клиническое обследование пациентки, редактирование текста; Колодкина А.А. — выбор тактики обследования и лечения, написание текста рукописи; Пономарева Т.А. — клиническое обследование пациентки, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Колодкина А.А., Калинин Н.Ю., Нижник А.Н., и др. Клиническая, гормональная и молекулярно-генетическая характеристики двух случаев нарушения формирования пола 46XY, обусловленного дефицитом 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы 3-го типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №.3. — С. 25-30. [Kolodkina AA, Kalinchenko NYu, Nizhnik AN, et al. Clinical, hormonal, and molecular-genetic characteristics of two cases of abnormal sex formation (ASF) in 46XY subjects caused by type 3 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Problems of Endocrinology*-2011-T. 3.- S. 25-30. (In Russ.)].
2. Калинин Н.Ю., Тюльпаков А.Н. Новая классификация заболеваний, связанных с нарушением формирования пола. Обсуждение международного консенсуса по пересмотру терминологии и классификации гермафродитизма // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2008. № 12.- С. 49-51. [Kalinchenko NYu, Tyul'pakov AN. Novaya klassifikatsiya zabolevanij, svyazannyh s narusheniem formirovaniya pola. Obsuzhdenie mezhdunarodnogo konsensusa po peresmotru terminologii i klassifikacii germafroditizma. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2008;(12):49-51. (In Russ.)].
3. Yang Z, Ye L, Wang W, et al. 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency: Three case reports and a systematic review. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;(174):141-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.08.012>
4. Mendonca BB, Gomes NL, Costa EM, et al. 46,XY disorder of sex development (DSD) due to 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(Pt A):79-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.05.002>
5. Gonçalves CI, Carriço J, Bastos M, Lemos MC. Disorder of sex development due to 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency: A case report and review of 70 different HSD17B3 mutations reported in 239 patients. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):10026. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231710026>
6. Geissler WM, Davis DL, Wu L, et al. Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Nat. Genet*. 1994;7(1):34-39. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0594-34>
7. Luu V. The Analysis and characteristics of multiple types of human 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2001;76(1-5): 143-151. doi: [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(00\)00155-2](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(00)00155-2)
8. Boehmer ALM, Brinkmann AO, Sandkuijl LA, et al. 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-3 Deficiency: Diagnosis, Phenotypic Variability, Population Genetics, and Worldwide Distribution of Ancient and de Novo Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4713-4721. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.12.6174>
9. Faisal Ahmed S, Iqbal A, Hughes IA. The testosterone:androstenedione ratio in male undermasculinization. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(6):697-702. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01166.x>
10. George MM, New MI, Ten S, et al. The clinical and molecular heterogeneity of 17betaHSD-3 enzyme deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(4): 229-240. doi: <https://doi.org/10.1159/000318004>
11. Rosler A, Silverstein S, Abeliovich D. A (R80Q) mutation in 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 gene among Arabs of Israel is associated with pseudohermaphroditism in males and normal asymptomatic females. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996;81(5):1827-1831. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.5.8626842>
12. Ben Rhouma B, Kallabi F, Mahfoudh N, et al. Novel cases of Tunisian patients with mutations in the gene encoding 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 and a founder effect. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;(165):86-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.007>
13. Chuang J, Vallerie A, Breech L, et al. Complexities of gender assignment in 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency: is there a role for early orchiectomy? *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2013-15>
14. Lee Y.S., Kirk J.M., Stanhope R.G., et al. Phenotypic variability in 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency and diagnostic pitfalls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(1):20-28. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02829.x>
15. Mendonca BB, Inacio M, Arnhold IJ, et al. Male pseudohermaphroditism due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. Diagnosis, psychological evaluation, and management. *Medicine*. 2000;79(5):299-309. doi: <https://doi.org/10.1097/00005792-200009000-00003>
16. Park D, Lee PA, Witchel SF. Progressive Virilization of a Pubertal Phenotypic Female: 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1996;9(1):9-11. doi: [https://doi.org/10.1016/S1083-3188\(96\)70003-7](https://doi.org/10.1016/S1083-3188(96)70003-7)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Молашенко Наталья Валерьевна**, к.м.н. [Natalya V. Molashenko, MD, PhD]; адрес 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-1210>; eLibrary SPIN: 5679-2808; e-mail: molashenko@mail.ru

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [Natalya Yu. Kalinchenko, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaliy A. Ioutsy, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>;

eLibrary SPIN: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Гуринович Ольга Сергеевна [Olga S. Gurinovich, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8605-5875>;

eLibrary SPIN: 2820-6050; e-mail: gurinovichos@mail.ru

Бабаева Диана Мажлумовна [Diana M. Babaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-7017>;

eLibrary SPIN: 6431-9855; e-mail: dianababaeva1@yandex.ru

Вознесенская Анастасия Александровна [Anastasia A. Voznesenskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8838-8908>;

eLibrary SPIN: 9188-7450; e-mail: Voznesenskaya.A.A@yandex.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadegda M. Platonova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; ResearcherID: P-5181-2015;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Колодкина Анна Александровна к.м.н. [Anna A. Kolodkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>;

eLibrary SPIN: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Пonomарева Татьяна Алексеевна [Tatyana A. Ponomareva, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7413-5675>; eLibrary SPIN: 1739-4134, e-mail: ponomareva911@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Молашенко Н.В., Калинин Н.Ю., Иоутси В.А., Гуринович О.С., Бабаева Д.М., Вознесенская А.А., Платонова Н.М., Юкина М.Ю., Колодкина А.А., Пономарева Т.А. Случай дефицита 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа в практике взрослого эндокринолога // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №1. — С. 73-83. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12942>

TO CITE THIS ARTICLE:

Molashenko NV, Kalinchenko NYu, Ioutsy VA, Gurinovich OS, Babaeva DM, Voznesenskaya AA, Platonova NM, Yukina MYu, Kolodkina AA, Ponomareva TA. A case of 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency type 3 in adult endocrinologist practice. *Obesity and metabolism*. 2023; 20(1):73-83. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12942>

ГИПОГОНАДИЗМ И ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ У МУЖЧИН — ПОЛНОПРАВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА



© Е.А. Трошина¹, П.А. Терехов²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

Гипогонадизм у мужчин может служить причиной развития ожирения, в первую очередь абдоминального, сопряженного с высокими кардиометаболическими рисками. Хроническое ожирение практически неизбежно ведет к манифестации гипогонадизма, требующего лечения и отягощающего сердечно-сосудистые риски. Терапия тестостероном, назначенная по показаниям, оказывает существенное положительное влияние не только на сексуальную функцию мужчины, но и на массу тела, углеводный и липидный обмен, костный метаболизм и эмоциональную составляющую мужского здоровья. Улучшение многих метаболических параметров у мужчин с верифицированным гипогонадизмом происходит на фоне достаточно длительной терапии тестостероном. Гипогонадизм и висцеральное ожирение сегодня рассматриваются в качестве компонентов метаболического синдрома, взаимно отягощают друг друга и требуют комплексного терапевтического подхода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; ожирение; абдоминальное ожирение; метаболический синдром; тестостерон; кардиометаболический риск

HYPOGONADISM AND VISCERAL OBESITY IN MEN ARE FULL-FLEDGED COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME

© Ekaterina A. Troshina¹, Petr A. Terekhov²

¹National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

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

Hypogonadism in men can cause the development of obesity, primarily abdominal, associated with high cardio-metabolic risks. Chronic obesity, in turn, almost inevitably leads to the manifestation of hypogonadism, which requires treatment and aggravates cardiovascular risks. Testosterone therapy, prescribed according to indications, has a significant positive effect not only on a man's sexual function, but also on body weight, carbohydrate and lipid metabolism, bone metabolism and the emotional component of men's health. The improvement of many metabolic parameters in men with verified hypogonadism occurs against the background of fairly long-term testosterone therapy. Hypogonadism and visceral obesity are now considered as components of the metabolic syndrome, mutually burden each other and require a comprehensive therapeutic approach.

KEYWORDS: hypogonadism; obesity; abdominal obesity; metabolic syndrome; testosterone; cardio-metabolic risk.

Гипогонадизм у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни. Гипогонадизм связан с метаболическим синдромом (ожирением, сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией), в последние годы гипогонадизм рассматривают и в качестве самостоятельного компонента метаболического синдрома [1].

Ожирение — хроническое заболевание, вызываемое генетическими, метаболическими, поведенческими факторами, а также факторами окружающей среды, связанное с повышением частоты осложнений и смертностью. Ожирение относится к числу пяти основных факторов риска смерти и служит причиной развития СД 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), неалкогольной жировой болезни печени, остеоартроза, некоторых онкологических заболеваний, бесплодия. На лечение за-

болеваний, ассоциированных с ожирением, приходится около 70% затрат на здравоохранение [2].

Ожирение представляет собой патологическое накопление жировой ткани в организме, в свою очередь, жировая ткань — это не только одна из разновидностей соединительной ткани, но и продуцент биологически активных субстанций, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действиями, способных влиять на гипоталамические центры голода, насыщения, регуляции гонадотропной функции, что позволяет рассматривать ее в качестве эндокринного органа. Доказано, что жировая ткань гормонозависима. Норма процентного содержания жировой ткани у здоровых мужчин составляет около 15–20%. Процентный состав жира более 20% у мужчин считается признаком ожирения. Распределение жира в организме отличается у отдельных лиц и может быть сопряжено с развитием ССЗ, доказано, что абдоминальный тип ожирения (характеризует

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



наличие висцерального ожирения), чаще характерный для мужчин, ассоциирован с высокими кардиометаболическими рисками. Доминирующая роль абдоминального ожирения объясняется его более выраженной патогенностью, при этом ожирение выступает не только как самостоятельный агрессивный фактор, но часто сопряжено с другими компонентами метаболического синдрома — инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, микроальбуминурией, атерогенной дислипидемией, что приводит к накоплению нарушений, являющихся основой формирования патологических состояний.

Фенотип абдоминального ожирения является частью метаболического синдрома. Поскольку андрогены оказывают важное влияние на метаболизм как глюкозы, так и липидов, а также на гомеостаз жиров, дисбаланс андрогенов при ожирении может играть определенную роль в патофизиологии метаболического синдрома, а сам гипогонадизм — быть компонентом метаболического синдрома [1].

По данным исследований, проведенных в последнее десятилетие, убедительно доказано следующее:

- распространенность гипогонадизма у мужчин **увеличивается с возрастом**;
- гипогонадизм связан с метаболическим синдромом (ожирением, сахарным диабетом 2 типа и гипертензией), частота которого также **увеличивается с возрастом**;
- в настоящее время симптоматический гипогонадизм часто остается недиагностированным и нелеченым.
- В отсутствие лечения гипогонадизм может оказать негативное влияние на сексуальную функцию, состав тела, кардиометаболический профиль, общее здоровье и качество жизни мужчины;
- терапия тестостероном облегчает многие симптомы дефицита тестостерона у мужчин с гипогонадизмом, способствуя улучшению физического здоровья, психического здоровья, сексуальной функции и качества жизни.

Важно, что пониженный уровень тестостерона в крови и резистентность к инсулину, как правило, восстанавливаются после значительной потери веса, а длительное лечение тестостероном у мужчин с ожирением и гипогонадизмом связано с уменьшением преимущественно висцерального жира и значительным улучшением состояния резистентности к инсулину. Существуют убедительные доказательства того, что снижение уровня тестостерона может быть причиной избытка висцерального жира, который, в свою очередь, представляет собой ключевое событие в патофизиологии резистентности к инсулину, основной патологии метаболического синдрома. Более того, избыток инсулина, сопровождающий резистентность к инсулину, отрицательно влияет на синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в печени; таким образом, возникает порочный круг, оправдывающий сильную связь между абдоминальным ожирением, резистентностью к инсулину и гиперинсулинемией, а также гипотестостеронемией у мужчин с ожирением.

Масса современных экспериментальных данных свидетельствует о том, что низкий уровень эндогенного тестостерона может быть ведущим этиологическим

фактором ожирения, резистентности к инсулину и возникновения множества сердечно-сосудистых факторов риска у мужчин [1, 3].

При ожирении у мужчин нередко развивается так называемый функциональный гипогонадизм (в отличие от классического органического гипогонадизма, при функциональном гипогонадизме не обнаруживаются никаких анатомических или генетических отклонений, а клинические проявления собственно гипогонадизма протекают мягче). Более того, гипогонадизм, ассоциированный с ожирением, может быть обратимым при условии снижения массы тела. По клинической картине гипогонадизм у мужчин с ожирением схож с возрастным гипогонадизмом (снижение уровня тестостерона по мере старения, иначе называемый «гипогонадизмом с поздним началом»). Однако чаще всего, кроме собственно старения, гипогонадизм вызывается другими факторами (ожирением и прочими сопутствующими заболеваниями), поэтому логичным термином для определения указанного состояния является все же функциональный гипогонадизм.

Ключевым основанием для постановки диагноза гипогонадизма является наличие сниженного уровня тестостерона. При этом дефицит тестостерона, определяемый как низкий уровень общего тестостерона, в сочетании с физическими, когнитивными и сексуальными признаками и/или симптомами, является достаточно распространенным явлением у взрослых мужчин. Как было сказано выше, функциональный гипогонадизм определяется как пограничный низкий уровень тестостерона, вторичный по отношению к старению и/или сопутствующим заболеваниям, таким как диабет, ожирение и/или метаболический синдром. Взаимосвязь между синдромом гипогонадизма и метаболическими нарушениями является многофакторной и двунаправленной и связана с нарушением гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

У мужчин, страдающих ожирением, уровни концентрации общего и свободного тестостерона в крови прогрессивно снижаются с увеличением массы тела, и это снижение ассоциировано с прогрессирующим снижением концентраций ГСПГ [4]. У большинства мужчин, страдающих ожирением, сперматогенез и фертильность не нарушены, тем не менее описано, что эти параметры снижены у пациентов с морбидным ожирением [4, 5].

Чаще всего при ожирении развивается нормогонадотропный гипогонадизм. С другой стороны, у мужчин с ожирением и высокими значениями индекса массы тела (ИМТ) может наблюдаться и снижение секреции лютеинизирующего гормона [6].

При длительном ожирении, как правило, имеют место глубокие изменения в секреции, транспорте, метаболизме и действии андрогенов. Важно, что для мужчин, страдающих ожирением, характерно прогрессирующее снижение уровня тестостерона с увеличением массы тела. Убедительно показано, что у лиц с ожирением существуют возможности нормализации уровня тестостерона на фоне снижения массы тела, в т.ч. с помощью изменений в рационе питания, таких как ограничение калорийности и реструктуризация макронутриентов. Физическая активность и качество сна также ассоциированы с уровнем тестостерона. Важно отметить, что

при исходном гипогонадизме в организме создаются предпосылки для развития ожирения, в свою очередь усугубляющего течение гипогонадизма, затрудняющего его эффективную терапию, влияющего практически на все параметры метаболизма. Принимая во внимание вышеуказанное, можно заключить, что лечение гипогонадизма у мужчины требует мультидисциплинарного подхода.

Доказано, что как наличие ожирения, так и наличие гипогонадизма уменьшает продолжительность жизни у мужчин. Были проведены эпидемиологические исследования, в которых рассчитана будущая потеря лет жизни человека с учетом избыточной массы тела. Показано, что некурящие мужчины с ИМТ > 25 после 40 лет теряют 3,1 года жизни в сравнении с лицами, имеющими нормальную массу тела. При ИМТ > 30 некурящие мужчины теряют 5,8 года жизни. Низкий уровень тестостерона, в свою очередь, является предиктором увеличения общей и сердечно-сосудистой смертности [7].

Какие же гормональные взаимодействия могут участвовать в патогенезе метаболических осложнений гипогонадизма у лиц с ожирением?

Известно, что уровень эстрогенов при мужском ожирении увеличивается пропорционально массе тела [8], тем не менее, учитывая появляющиеся данные о регулирующем действии эстрогенов на жировую ткань, необходимо провести гораздо более убедительные исследования, подтверждающие концепцию о том, что повышенная скорость выработки эстрогенов может быть ответственна за различные зависящие от пола изменения секреции и метаболизма андрогенов при ожирении.

Существует гипотеза о роли глюкокортикоидов в развитии ожирения, поскольку фенотип абдоминального ожирения и синдромы эндогенного или экзогенного гиперкортицизма имеют ряд общих черт, с особым акцентом на все особенности метаболического синдрома. Появляющийся массив данных указывает на то, что это может быть частично связано с состоянием функционального гиперкортицизма, обусловленного незначительными изменениями оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники-гонады (ГНГ) в сочетании с изменениями метаболизма кортизола во вненадпочечниковых тканях [9]. Эти эффекты сопряжены с действием многих других гормонов, включая повышение уровня инсулина, изменение регуляции катехоламинов, снижение уровня гормона роста и снижение доступности свободных андрогенов у мужчин. Ожирение само по себе характеризуется повышенным уровнем метаболического клиренса кортизола, вероятно, из-за множества факторов, включая незначительные нарушения его транспорта, функции и метаболизма, причем более высокое количество глюкокортикоидных рецепторов находится в брюшной полости, чем в подкожных адипоцитах, что приводит к усилению внутриклеточного действия кортизола и метаболизма именно в абдоминальном жире [10–12].

Таким образом, как нейроэндокринная дисрегуляция оси ГНГ, так и периферические изменения метаболизма кортизола могут играть определенную роль в патофизиологии абдоминального фенотипа ожирения. Помимо этого, известно, что и количество свободного лептина увеличивается с увеличением ИМТ, что позволяет предположить, что лептин-связывающие белки насыщаются

при наличии ожирения [13]. В дополнение к метаболическому действию лептина существуют также убедительные доказательства тесного физиологического взаимодействия между лептином и осью ГНГ. Фактически эстрогены индуцируют выработку лептина, тогда как андрогены подавляют его, что и дает объяснение половому диморфизму уровней лептина. Кроме того, лептин участвует и в регуляции оси ГНГ как на центральном, так и на гонадном уровнях, фактически регулируя секрецию гонадотропина, причем этот эффект зависит от высокой экспрессии рецепторов лептина в гипоталамусе [14–16].

Участвует ли лептин в регуляции оси ГНГ при простом ожирении, изучено слабо. Фактически у людей, страдающих ожирением, концентрация лептина повышена, а не снижена, и экспрессия мРНК лептина в жировых клетках значительно коррелирует с избыточной массой тела и количеством жировой ткани. Многие исследования показали, что концентрация лептина и половых гормонов в крови у людей тесно связана [16]. Подтверждением прямой регуляции лептином выработки андрогенов гонадами у мужчин является тот факт, что у мужчин с гипогонадизмом наблюдается пониженный уровень лептина, который восстанавливается до нормы с помощью заместительной терапии тестостероном, являющимся важным регулятором лептина у мужчин. Существует значительная отрицательная взаимосвязь между повышенным уровнем лептина и сниженной концентрацией тестостерона. Представляется вероятным, что избыток циркулирующего лептина может вносить важный вклад в развитие феномена снижения уровня тестостерона у мужчин, страдающих ожирением, вероятно, действуя непосредственно на уровне клеток Лейдига [17].

В свою очередь, концентрация грелина в плазме крови ниже у пациентов с ожирением по сравнению с людьми с нормальной массой тела [18]. Среди факторов, которые могут регулировать экспрессию рецептора грелина, важную роль также играет тестостерон. Показано, что терапия тестостероном у мужчин с гипогонадизмом восстанавливает значения грелина до пределов нормы, независимо от изменений массы тела и чувствительности к инсулину [19].

Ожирение само по себе оказывает очевидные эффекты на секрецию и метаболизм андрогенов. Эти эффекты тесно связаны со способностью андрогенов регулировать активность как липопротеинлипазы, так и холестерина, которые соответственно контролируют как липогенез, так и липолиз совместно с рядом других гормонов и факторов [20]. Инсулин, глюкокортикоиды, катехоламины, интерлейкин-6, интерлейкин-1 и другие факторы действуют в координации с половыми гормонами, по-разному модулируя активность липопротеидов в различных жировых депо.

Половые гормоны, в свою очередь, являются важными детерминантами метаболизма, дифференцировки и морфологии жировой ткани через специфические рецепторы, распределение и характеристики которых варьируются в зависимости от различной локализации жира. Показано, что рецепторы андрогенов (РА) присутствуют в очень низкой концентрации в адипоцитах человека, при этом высокие уровни РА были описаны в преадипоцитах, а количество РА в преадипоцитах, полученных из брюшной полости, выше, чем в адипоцитах

из подкожно-жировых отложений [21]. Эти различия в распределении РА между различными жировыми депо являются основанием для объяснения процессов дифференцировки и метаболических реакций, наблюдаемых между внутрибрюшной и подкожной жировой тканями. Так, у мужчин с ожирением введение тестостерона сопровождается снижением поглощения липопротеидов низкой плотности и свободных жирных кислот в брюшной полости, но не в подкожной жировой ткани. В физиологических же условиях конечным эффектом андрогенов является мобилизация липидов, что *противодействует увеличению висцерального жира*.

У мужчин с гипогонадизмом низкий уровень тестостерона ухудшает липолиз в адипоцитах и способствует *увеличению жировых отложений*, прежде всего висцеральных [21, 22].

Как уже было сказано выше, сниженный уровень тестостерона практически всегда сопровождает ожирение у мужчин. Резистентность к инсулину, связанная с ожирением, также связана с повышенным высвобождением свободных жирных кислот и подавляет секрецию липопротеидов низкой плотности, тем самым способствуя увеличению жировых отложений. Поскольку у мужчин ожирение связано с прогрессирующим снижением уровня как общего, так и свободного тестостерона, то баланс между липолизом и липогенезом изменяется в пользу последнего, что приводит к увеличению висцеральной жировой ткани, демонстрирующей высокие концентрации рецепторов к андрогенам.

Терапия тестостероном у мужчин с ожирением и гипогонадизмом уже через 3–6 мес приводит к значительному снижению резистентности к инсулину, кроме того, лечение тестостероном ведет к снижению общего холестерина и триглицеридов, гликемии натощак, гликированного гемоглобина и диастолического артериального давления [23, 24]. Как обсуждалось ранее, все эти данные убедительно подтверждают концепцию о том, что, по крайней мере, у мужчин, страдающих ожирением, пониженный тестостерон может рассматриваться как некий эквивалент метаболического синдрома, участвующий в патофизиологии резистентности к инсулину, связанной с фенотипом абдоминального ожирения. Исходя из всего изложенного, Европейская ассоциация урологов (EAU) в 2020 г. включила висцеральное ожирение, наряду с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа, в перечень клинических проявлений синдрома гипогонадизма у мужчин [23].

ПЕРЕЧЕНЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН

- Уменьшение объема яичек.
- Мужской фактор бесплодия.
- Уменьшение роста волос.
- Гинекомастия.
- Снижение тощей массы и мышечной силы.
- **Висцеральное ожирение.**
- Метаболический синдром.
- Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа.
- Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) до остеопении или остеопороза.
- Умеренная анемия.

- Уменьшение либидо и сексуальной активности.
- Эректильная дисфункция.
- Приливы и отсутствие ночных эрекций.
- Ночное потоотделение.
- Изменение настроения, усталость и агрессивность.
- Нарушения сна.
- Депрессия.
- Нарушения когнитивной функции.

Важно подчеркнуть, что мужчины с ожирением и гипогонадизмом, получающие тестостерон по поводу гипогонадизма, демонстрируют глобальное улучшение профиля факторов риска сахарного диабета 2 типа и ССЗ, причем из пяти «классических» компонентов метаболического синдрома увеличенная окружность талии и повышенные уровни триглицеридов являются наиболее важными детерминантами гипогонадизма. Эти два фактора наиболее тесно связаны с инсулинорезистентностью, что подчеркивает роль инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома и гипогонадизма при абдоминальном ожирении [24, 25]. Метаболические последствия дефицита тестостерона очевидны и включают:

- снижение чувствительности к инсулину, инсулинорезистентность;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- повышение уровня триглицеридов;
- повышение уровня липопротеидов низкой плотности;
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности.

Лечение тестостероном мужчин с гипогонадизмом, ассоциированным с абдоминальным ожирением и нарушением углеводного обмена, оказывает положительное влияние на уровень глюкозы в крови, параметры гомеостаза и количество висцерального жира. Однако следует помнить, что начальные симптомы гипогонадизма очень неспецифические: на начальных этапах проявлениями синдрома у пациента будет лишь утрата либидо, прибавка массы тела, лабильность настроения, могут быть и нарушения углеводного обмена, а более специфические проявления, в т.ч. эректильная дисфункция и т.д., развиваются при *значимом* снижении уровня тестостерона. Важно не ждать проявления развернутой клинической картины, а определять уровень тестостерона при наличии наиболее часто встречающихся клинических проявлений гипогонадизма, в первую очередь абдоминального ожирения [26–28].

Требование скрининга на гипогонадизм и показания для его коррекции содержатся и в актуальных российских клинических рекомендациях по лечению ожирения у взрослых, по дефициту тестостерона у мужчин с сахарным диабетом, в рекомендациях по сахарному диабету 2 типа у взрослых и др. Во всех рекомендациях указано, что при наличии клинических симптомов и лабораторно диагностированного гипогонадизма у мужчин с ожирением, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется к рассмотрению тестостерон-заместительная терапия [29–31]. На какие же уровни тестостерона следует ориентироваться?

В качестве порогового значения, позволяющего разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, рекомендуется считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови. При уровне общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л рекомендуется

определить уровень ГСПГ для расчета уровня свободного тестостерона, нижняя граница нормы которого составляет 225–250 пмоль/л (большинством исследователей предложена величина 243 пмоль/л) [31].

При трактовке результатов следует иметь в виду указанные ниже факторы, способные оказывать влияние на уровень ГСПГ, такие как ожирение, нарушения функции щитовидной железы, патология почек и печени, прием целого ряда медикаментов и др.

На сегодняшний день имеется общее согласие ряда ведущих медицинских ассоциаций, что при значениях общего тестостерона более 12 нмоль/л (350 нг/дл) заместительная терапия не требуется, в то время как на основании данных о молодых мужчинах, при уровнях менее 8 нмоль/л (230 нг/дл) обычно имеется польза от заместительной терапии [32].

В некоторых лабораториях нижняя граница нормы для уровня общего тестостерона у здоровых молодых мужчин установлена на уровне 280–300 нг/дл (9,8–10,4 нмоль/л), исходя из чего врачам следует использовать нижнюю границу нормы для здоровых молодых мужчин, принятую в их лаборатории.

Предлагается измерять концентрации свободного или биодоступного тестостерона, если уровни общего тестостерона находятся в пределах нижней границы нормы и если предполагается изменение уровней ГСПГ [31, 33].

В случае если уровень общего сывороточного тестостерона составляет от 8 до 12 нмоль/л (230–350 нг/дл), следует либо провести повторный анализ на общий тестостерон, либо определить уровень ГСПГ с дальнейшим расчетом, либо определить уровень свободного тестостерона методом равновесного диализа.

Общий тестостерон может измеряться при помощи радиоиммунного анализа, количественного иммунного анализа или жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии. Автоматизированные методы определения общего тестостерона доступны в большинстве стационаров и обычно достаточны для разграничения эугонадных мужчин от мужчин с гипогонадизмом. В противоположность этому, поскольку точные и надежные методы определения уровней свободного или биодоступного тестостерона обычно не доступны в локальных лабораториях, рекомендуется данные анализы проводить в надежной референсной лаборатории.

При подтверждении наличия гипогонадизма у мужчины инициируется терапия препаратами тестостерона. В том случае если гипогонадизм сопряжен с ожирением и (или) нарушением углеводного обмена, также назначается соответствующее лечение данных заболеваний. Тактика врача на «старте» инициации лечения гипогонадизма может быть описана в виде следующего алгоритма (рис. 1) [30–32].

Гипогонадизм: диагностика

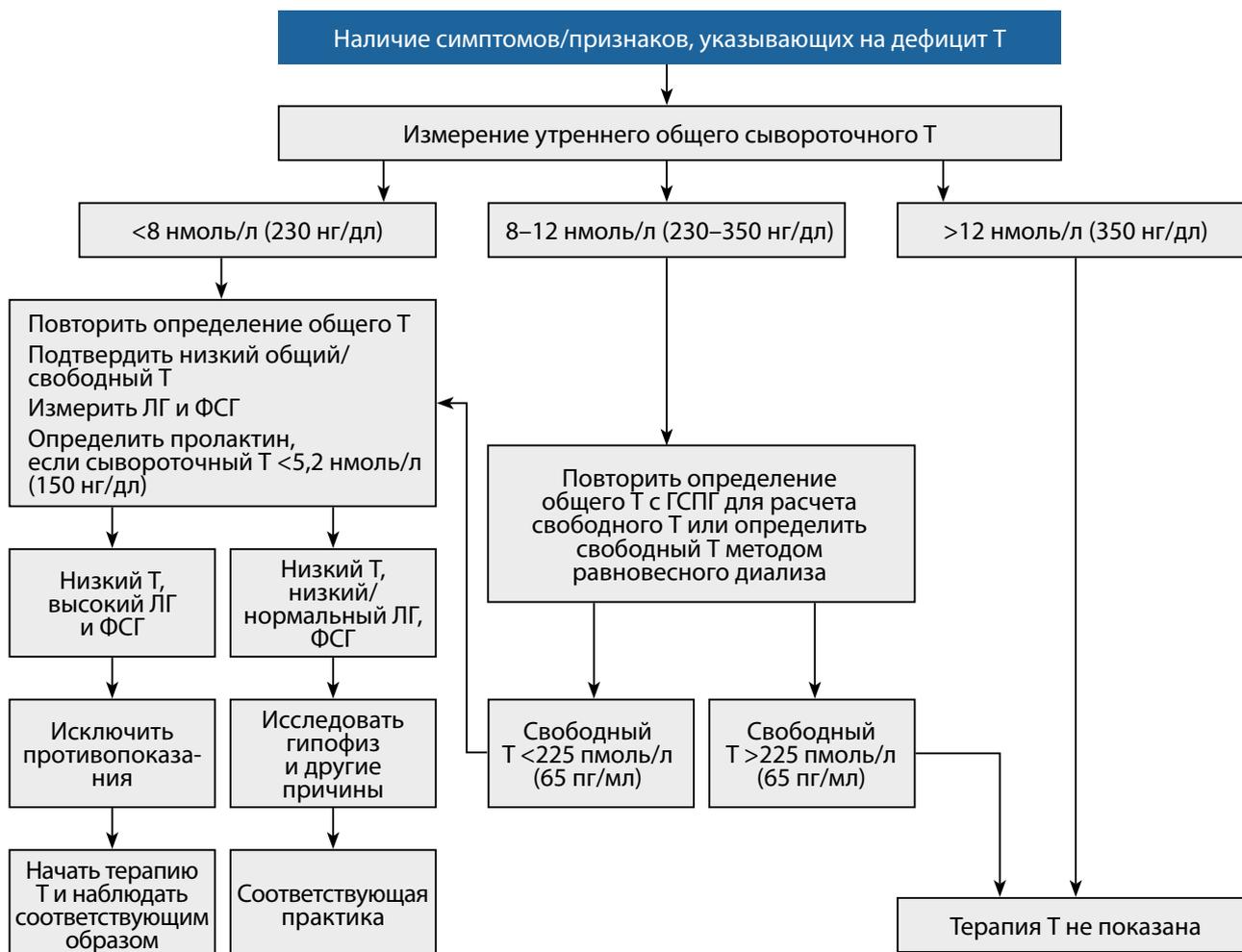


Рисунок 1. Алгоритм принятия решения о назначении терапии гипогонадизма

Figure 1. Algorithm of decision-making on the start of hypogonadism therapy

Применение тестостеронсодержащих препаратов показано только для заместительной гормональной терапии у мужчин с низким уровнем секреции этого гормона. Терапия, назначенная *по показаниям*, демонстрирует множество позитивных эффектов на кардиометаболический профиль и общее состояние пациента. Так, доказано, что терапия тестостероном сопровождается снижением общей смертности (по сравнению с отсутствием лечения), показано, что общая смертность составила 10,3% среди применявших тестостерон мужчин и 20,7% при отсутствии лечения ($P < 0,0001$), что соответствует уровню смертности в 3,4 и 5,7 смертей на 100 пациенто-лет соответственно. Причем после поправки на возраст, ИМТ, уровень тестостерона, заболеваемость, сахарный диабет и ишемическую болезнь сердца терапия тестостероном была независимо связана со сниженным риском смерти (относительный риск 0,61; 95% доверительный интервал 0,42–0,88; $P = 0,008$). Метаанализ 16 рандомизированных контролируемых клинических исследований, опубликованных с 1964 по 2019 гг., включавший 1373 мужчины с возрастным гипогонадизмом, разделенных на группу лиц, получавших тестостерон, и плацебо-группу, убедительно показал, что терапия тестостероном значительно улучшает метаболический профиль мужчин с возрастным гипогонадизмом [32, 34].

Эффекты от терапии реализуются в разные временные периоды, сроки развития отдельных метаболических эффектов тестостерона значительно различаются [35–39]. На эти различия также влияют геномные и негеномные эффекты, полиморфизм андрогенных рецепторов и внутриклеточный метаболизм стероидов. Терапия тестостероном мужчин с гипогонадизмом в любом возрасте связана с улучшением состава тела, в том числе, с увеличением безжировой массы и силы мышц, а также со снижением массы жировой ткани. Четко показано положительное влияние терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом на МПКТ. На фоне терапии тестостероном МПКТ у мужчин с гипогонадизмом может быть повышена до уровня, характерного для мужчин с эугонадизмом. Исследования по заместительной терапии тестостероном неизменно показывают улучшение сексуальной функции, в т.ч. у пожилых мужчин с сексуальной дисфункцией и исходно низкими уровнями тестостерона. Терапия тестостероном существенно увеличивает позитивные и снижает негативные аспекты настроения.

Имеются обнадеживающие данные относительно преимуществ терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Так, при анализе метаболических эффектов

терапии тестостероном, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях, было показано, что терапия тестостероном связана со значительным улучшением показателей глюкозы крови натощак, снижением инсулинорезистентности, уровня триглицеридов и окружности талии, повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. В целом ряде исследований продемонстрировано положительное влияние терапии тестостероном на показатели качества жизни у мужчин с гипогонадизмом [38, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, индивидуализируя терапию пациенту с ожирением и гипогонадизмом, который явился его следствием, или с гипогонадизмом и ожирением, которое оказалось следствием дефицита тестостерона, следует руководствоваться правилом: терапия препаратами тестостерона назначается только в случае лабораторно подтвержденного гипогонадизма и при отсутствии регламентированных в инструкциях к лекарственным средствам противопоказаний для их использования. Терапия тестостероном может приводить к снижению массы тела и улучшению показателей углеводного обмена, но не должна использоваться в качестве средства выбора лечения ожирения у эугонадных мужчин. Эффективное снижение массы тела у мужчин с ожирением может привести к самостоятельному восстановлению нормального уровня тестостерона, однако это потребует длительного времени, поэтому при выявлении у таких мужчин низкого уровня тестостерона есть смысл не откладывать терапию гипогонадизма, что, в свою очередь, будет способствовать более быстрому снижению массы тела. Улучшение многих метаболических параметров у мужчин с верифицированным гипогонадизмом происходит лишь на фоне достаточно длительной терапии тестостероном.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках Государственного задания N 122012100180-0 «Механизмы дезадаптации двухуровневой системы регуляции аппетита при экзогенно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции» (2022–2024 гг.).

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку публикации и одобрили финальную версию статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril*. 2006;85(5):1319–1340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.10.054>
2. Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева Е.Н., и др. *Ожирение у женщин* / Под ред. Г.А. Мельниченко, Н.К. Никифоровского. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2017. — 272 с. [Troshina EA, Pokusaeva VN, Andreeva EN, et al. *Ozhirenie u zhenshhin*. Ed by Mel'nichenko GA, Nikiforovskogo NK. Moscow: ООО «Izdatel'stvo «Medicinskoie informacionnoe agentstvo»; 2017. — 272 p. (In Russ.)].
3. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone for secondary prevention in men with ischaemic heart disease? *QJM*. 2003;96(7):521–529. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg086>
4. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, et al. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(4):929–931. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-71-4-929>

5. Роживанов РВ., Бобков Д.Н., Курбатов Д.Г. Патогенетические факторы патозооспермии и нарушения антиоксидантной активности эякулята у молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №3. — С. 76-80. [Rozhivanov RV, Bobkov DN, Kurbatov DG. Pathogenetic factors of disorders in spermatogenesis and antioxidative activity of an ejaculate in young men with post pubertal visceral obesity and normal andrological anamnesis. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):76-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10054>
6. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(5):1140-1146. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.76.5.8496304>
7. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, et al. Endogenous testosterone levels and cardiovascular risk: meta-analysis of observational studies. *J Sex Med*. 2018;15(9):1260-1271. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.06.012>
8. Longcope C, Kato T, Horton R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J Clin Invest*. 1969;48(12):2191-2201. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI106185>
9. Pasquali R, Vicennati V. The abdominal obesity phenotype and insulin resistance are associated with abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *Horm Metab Res*. 2000;32(11-12):521-525. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-978680>
10. Bjorntorp P. *Centralization of body fat P*. In: *International textbook of obesity*. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2001. P. 213-224.
11. Rosmond R, Bouchard C, Bjorntorp P. Allelic variants in the GABA(A)alpha6 receptor subunit gene (GABRA6) is associated with abdominal obesity and cortisol secretion. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Jul;26(7):938-41. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jio.0802022>. PMID: 12080446.
12. Rebuffé-Scrive M, Lundholm K, Bjorntorp P. Glucocorticoid hormone binding to human adipose tissue. *Eur J Clin Invest*. 1985;15(5):267-271. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1985.tb00182.x>
13. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, et al. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes*. 1996;45(11):1638-1643. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.45.11.1638>
14. Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology*. 2004;145(6):2613-2620. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-0032>
15. Vettor R, De Pergola G, Pagano C, et al. Gender differences in serum leptin in obese people: relationships with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(12):1016-1024. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.2270773.x>
16. Wabitsch M, Blum WF, Mucbe R, et al. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest*. 1997;100(4):808-813. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119595>
17. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2636-2641. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2190>
18. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707-709. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.707>
19. Pagotto U, Gambineri A, Pelusi C, et al. Testosterone replacement therapy restores normal ghrelin in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4139-4143. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030554>
20. Cryer A. Tissue lipoprotein lipase activity and its action in lipoprotein metabolism. *Int J Biochem*. 1981;13(5):525-541. doi: [https://doi.org/10.1016/0020-711x\(81\)90177-4](https://doi.org/10.1016/0020-711x(81)90177-4)
21. Mårin P, Odén B, Bjorntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):239-243. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.80.1.7829619>
22. Rosmond R, Bouchard C, Bjorntorp P. Allelic variants in the GABA(A) alpha6 receptor subunit gene (GABRA6) is associated with abdominal obesity and cortisol secretion. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):938-941. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jio.0802022>
23. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):R99-116. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0262>
24. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011;8(1):272-283. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x>
25. *Болезни жировой ткани* / Под ред. И.И. Дедова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — 224 с. [*Bolezni zhirovoy tkani*. Ed. by Dedov II. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 224 p. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/9704-5367-4-BOL-1-224>
26. Alexandersen P, Christiansen C. The aging male: testosterone deficiency and testosterone replacement. An up-date. *Atherosclerosis*. 2004;173(2):157-169. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00242-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00242-9)
27. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male*. 2003;6(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1080/tam.6.1.1.7>
28. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4335-4343. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0401>
29. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015;18(1):5-15. doi: <https://doi.org/10.3109/13685538.2015.1004049>
30. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Дефицит тестостерона (гипогонадизм) у мужчин с сахарным диабетом*. М.; 2019. [Rossijskaja associacija jendokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii. Deficit testosterona (gipogonadizm) u muzhchin s saharnym diabetom*. Moscow; 2019. (In Russ.)]. Доступно по: <https://cr.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 11.05.2023.
31. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2536-2559. [Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2848] doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354>
32. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):507-514. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0601>
33. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Gooren LJ. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(2):131-143. doi: <https://doi.org/10.2174/157339912799424573>
34. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2050-2058. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2591>
35. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):381-394. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02350.x>
36. Boloña ER, Uruga MV, Haddad RM, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):20-28. doi: <https://doi.org/10.4065/82.1.20>
37. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, et al. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract*. 2009;15(4):289-305. doi: <https://doi.org/10.1097/01.pra.01365-2265.2005.02350.x>
38. Behre HM, Tammela TLJ, Arver S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 mo. *Aging Male*. 2012;15(4):198-207. doi: <https://doi.org/10.3109/13685538.2012.699562>
39. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):639-650. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1251>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [**Ekaterina A. Troshina**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru
Терехов Петр Александрович [Petr A. Terekhov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3492-8344>;
eLibrary SPIN: 7059-6794; e-mail: peterekhov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Терехов П.А. Гипогонадизм и висцеральное ожирение у мужчин — полноправные компоненты метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №1. — С. 84-91.
doi: <https://doi.org/10.14341/omet12980>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Terekhov PA.. Hypogonadism and visceral obesity in men are full-fledged components of the metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2023;20(1):84-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12980>

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 подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).
6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).
7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

Интернет-сайт журнала «Ожирение и Метаболизм»:
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

Журнал «Ожирение и Метаболизм» рекомендован ВАК для публикации результатов научных работ.

**Оформить подписку на журнал можно
в любом почтовом отделении связи.
Индекс издания – 18351**

**Рукописи для публикации в журнале следует подавать в редакцию через сайт
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>**

