

Можирение и метаболизм

189

*Научные
исследования*

237

*Научные
обзоры*

269

*Клинический
случай*



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

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

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

Сдано в набор 11.07.2023 г.
Подписано в печать 30.10.2023 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:
Гурвич Иосиф Михайлович «На веранде»

© ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 2023

Ожирение и метаболизм

Том 20, №3 Июль-Сентябрь 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)
Зубеев П.С. (Нижний Новгород, Россия)
Марова Е.И. (Москва, Россия)
Мицич Д. (Белград, Сербия)
Никитин Ю.А. (Новосибирск, Россия)
Норкус А. (Каунас, Литва)
Смирнова Е.Н. (Пермь, Россия)

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 3 July-September 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

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:

Gurvich Joseph Mikhailovich "On the veranda"

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
КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ МЕНОПАУЗЕ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ У КРЫС WISTAR Н.В. Тимкина, А.В. Симаненкова, А.А. Байрамов, М.А. Кокина, Н.Ю. Семенова, А.З. Гагиев, Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринева	BONE REMODELING IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND SURGICAL MENOPAUSE IN WISTAR RATS Timkina N.V., Simanenkova A.V., Bayramov A.A., Kokina M.A., Semenova N.Y., Gagiev A.Z., Karonova T.L., Grineva E.N.
189	201
ВЛИЯНИЕ ПРИЗНАКОВ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ГРУППЕ МУЖЧИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ РОССИЙСКОГО СЕВЕРА И.В. Аверьянова	THE INFLUENCE OF INSULIN RESISTANCE VARIABLES ON HEART RATE VARIABILITY INDICES IN MATURE MEN UNDER RUSSIA'S NORTH CONDITIONS Averyanova I.V.
201	
THE EFFECT OF INTENSE EXERCISE ON MUSCLE POWER AND FUNCTIONAL ABILITIES OF OBESE PEOPLE Nour El Yakine Lakhdar, Driss Lamri, Moulay Laarbi Ouahidi	THE EFFECT OF INTENSE EXERCISE ON MUSCLE POWER AND FUNCTIONAL ABILITIES OF OBESE PEOPLE Lakhdar N.E.Y, Lamri D., Ouahidi M.L.
208	
ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНОВОЙ ТЕРАПИИ И ОБРАБОТКИ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИМ АГОНИСТОМ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА И ХОРИОНИЧЕСКИМ ГОНАДОТРОПИНОМ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ У САМЦОВ КРЫС С ОЖИРЕНИЕМ К.В. Деркач, И.Ю. Морина, Л.В. Баянова, А.А. Бахтыков, Е.А. Диденко, В.Н. Сорокоумов, И.В. Романова, А.О. Шпаков	INFLUENCE OF METFORMIN THERAPY AND TREATMENT WITH AN ALLOSTERIC LUTEINIZING HORMONE AGONIST AND CHORIONIC GONADOTROPIN ON SPERMATOGENESIS IN MALE RATS WITH OBESITY Derkach K.V., Morina I.Y., Bayunova L.V., Bakhtyukov A.A., Didehko E.A., Sorokoumov V.N., Romanova I.V., Shpakov A.O.
217	
СОДЕРЖАНИЕ АДИПОКИНОВ И МИОКИНОВ В КРОВИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНОТИПОМ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ RS662 ГЕНА ПАРАОКСОНАЗЫ-1 А.В. Шестопалов, В.В. Давыдов, Г.Ц. Туманян, Е.Д. Теплякова, Т.П. Шкурат, Е.В. Машкина, М.А. Шкурат, А.М. Гапонов, О.В. Борисенко, С.А. Румянцев	THE CONTENT OF ADIPOKINES AND MYOKINES IN THE BLOOD OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIFFERENT GENOTYPES ACCORDING TO THE POLYMORPHISM RS662 OF THE PARAOXONASE-1 GENE Shestopalov A.V., Davydov V.V., Tumanyan G.T., Teplyakova E.D., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Shkurat M.A., Gaponov A.M., Borisenko O.V., Roumiantsev S.A.
227	
ОБЗОР	REVIEW
ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ А.С. Пушкарева, Н.В. Мазурина, К.А. Комшилова, Е.В. Ершова	INFLUENCE OF SURGICAL TREATMENT OF OBESITY ON THE COURSE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE Pushkareva A.S., Mazurina N.V., Komshilova K.A., Ershov E.V.
237	
СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА Е.Г. Учасова, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик, О.В. Груздева	ADIPOSE TISSUE-DERIVED MESENCHYMAL STEM: A ROLE IN THE PATHOGENESIS OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS Uchasova E.G., Dyleva Y.A., Belik E.V., Gruzdeva O.V.
245	
ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ Л.К. Дзеранова, С.Ю. Воротникова, А.С. Шутова, Е.А. Пигарова, М.И. Евлоева	DRUG-INDUCED HYPERPROLACTINEMIA: MECHANISM OF DEVELOPMENT, FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT Dzeranova L.K., Vorotnikova S.Y., Shutova A.S., Pigarova E.A., Yevloyeva M.I.
251	
О РОЛИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ В ФОРМИРОВАНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ИНДУКЦИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА Н.Н. Мусина, Я.С. Славкина, Д.А. Петрухина, А.П. Зима, Т.С. Прохоренко, Т.В. Саприна	THE ROLE OF DYSMETABOLIC IRON OVERLOAD SYNDROME IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS INDUCTION Musina N.N., Slavkina Y.S., Petrukhina D.A., Zima A.P., Prokhorenko T.S., Saprina T.V.
259	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	CASE REPORT
НЕОЧЕВИДНОСТЬ ПРИЧИН ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА НА ПРИМЕРЕ РЕАЛЬНОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ А.С. Шутова, Е.А. Федина, А.Г. Кузьмин, Е.А. Пигарова, Е.Г. Пржиялковская, Е.Е. Литвинова, Н.А. Шутова, Л.К. Дзеранова	THE IMPLICIT REASON OF SECONDARY OSTEOPOROSIS: REAL CLINICAL CASE Shutova A.S., Fedina E.A., Kuzmin A.G., Pigarova E.A., Przhialkovskaya E.G., Litvinova E.E., Shutova N.A., Dzeranova L.K.
269	

КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ МЕНОПАУЗЕ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ У КРЫС WISTAR



© Н.В. Тимкина^{1,2*}, А.В. Симаненкова^{1,2}, А.А. Байрамов¹, М.А. Кокина¹, Н.Ю. Семенова^{1,3}, А.З. Гагиев², Т.Л. Каронова^{1,2}, Е.Н. Гринева¹

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

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Российский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Остеопороз — хроническое метаболическое заболевание скелета, характеризующееся высокой частотой низкотравматичных переломов вследствие снижения плотности костной ткани и нарушения ее микроархитектоники. Постменопаузальный остеопороз занимает около 80% в структуре остеопороза у женщин после 50 лет. Сахарный диабет (СД) не только является фактором риска низкотравматичных переломов, но и ухудшает репаративные процессы в костной ткани. Встречаемость и СД 2 типа, и остеопороза возрастает в период менопаузы, поэтому изучение костного обмена в условиях экспериментального СД и менопаузы без вмешательства внешних факторов представляется важным.

Цель. Изучение маркеров костного обмена и параметров гистоморфометрии костной ткани в условиях хирургической менопаузы и экспериментального СД.

Материалы и методы. В начале эксперимента половине самок крыс стока Wistar проводилась двусторонняя овариэктомия (ОЭ). Затем в течение 4 нед и далее на протяжении всего эксперимента животные находились на диете с повышенным содержанием насыщенных жиров. Для моделирования СД вводился раствор никотинамида и стрептозотоцина. Были сформированы следующие группы: «Контроль» (самки без каких-либо вмешательств, получавшие стандартный корм, n=5), «ОЭ» (самки после ОЭ, n=5), «СД» (самки с моделированным СД, n=4), «ОЭ+СД» (самки после ОЭ с СД, n=4). Период наблюдения составил 8 нед. В конце эксперимента производился забор крови с последующим определением маркеров костного ремоделирования и фосфорно-кальциевого обмена (остеокальцин, остеопротегерин (ОПГ), лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL), склеростин, фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23), кальций общий, фосфор неорганический). После эвтаназии проводилось гистоморфометрическое исследование костей.

Результаты. Уровень фосфора был значимо ниже как в группе «ОЭ» (1,63 [1,58; 1,65] ммоль/л), так и в группе «СД» (2,81 [2,57; 2,83] ммоль/л) по сравнению с группой «Контроль» (3,12 [2,55; 3,24] ммоль/л), $p < 0,001$. Данный показатель был значимо выше в группе «ОЭ+СД» (2,79 [2,46; 2,81] ммоль/л) по сравнению с группой «ОЭ» (2,79 [2,46; 2,81] ммоль/л), $p = 0,025$. Уровень остеокальцина был достоверно ниже в группе «СД» (8,11 [7,84; 9,19] нг/мл) по сравнению с группой «Контроль» (16,97 [14,07; 17,07] нг/мл), $p = 0,005$. Найдена слабая отрицательная корреляционная связь ($r = -0,5$; $p < 0,05$) между уровнем глюкозы и уровнем остеокальцина. Выявлены более низкая концентрация RANKL в группе «ОЭ+СД» (278,1 [273,1; 289,7] пг/мл) по сравнению с группой «ОЭ» (400,6 [394,5; 415,1] пг/мл) и более высокое соотношение ОПГ/RANKL (0,03 [0,02; 0,04] и 0,01 [0,004; 0,014] соответственно), $p = 0,05$. В группе «ОЭ» получен более низкий уровень ОПГ (5,1 [1,5; 5,6] пмоль/л) и соотношения ОПГ/RANKL (0,01 [0,003; 0,014]), чем в группе «Контроль» (12,3 [8,8; 14,2] пмоль/л и 0,34 [0,33; 0,4], $p = 0,025$ и $p = 0,07$ соответственно).

Площадь костных балок в зоне эпифиза была наибольшей в группе «Контроль» (42 [39; 45]%), различия достоверны по сравнению с группой «ОЭ» (29 [25; 33]%, $p = 0,011$) и группой «ОЭ+СД» (30 [23; 25]%, $p = 0,016$). Площадь костных балок в зоне метаэпифиза также была наибольшей в группе «Контроль» (49 [46; 52]%) по сравнению с группами «ОЭ» (35 [25; 39]%), «СД» (31 [26; 34]%), «ОЭ+СД» (35 [33; 38]%), $p < 0,001$. В толщине костных балок различий между группами не было.

Заключение. СД может значимо угнетать костное ремоделирование у животных без хирургической менопаузы, что выражается в более низком уровне остеокальцина. Костный обмен при СД и менопаузе характеризуется более низким уровнем RANKL и более высоким соотношением ОПГ/RANKL, чем у животных без СД. Влияние ОЭ на костный обмен характеризуется большим снижением площади костных балок, чем при изолированном СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; менопауза; остеопороз; костное ремоделирование.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



BONE REMODELING IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND SURGICAL MENOPAUSE IN WISTAR RATS

© Natalya V. Timkina^{1,2*}, Anna V. Simanenkova^{1,2}, Alekber A. Bayramov¹, Maria A. Kokina¹, Natalya Yu. Semenova^{1,3}, Alexandr Z. Gagiev², Tatiana L. Karonova^{1,2}, Elena N. Grineva¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Osteoporosis is metabolic skeletal disease characterized with low bone mass, bone microarchitecture disturbance that together lead to high prevalence of fragility fractures. Postmenopausal osteoporosis accounts for about 80% of the osteoporosis structure in women over 50 years. Diabetes mellitus (DM) is an independent risk factor for low-traumatic fractures. The incidence of both type 2 DM and osteoporosis increases during menopause. Therefore, the study of bone metabolism in experimental diabetes and surgical menopause seems important.

THE AIM of the study was to investigate bone metabolism parameters during menopause and experimental type 2 DM.

MATERIALS AND METHODS: The half of female Wistar rats had been subjected to bilateral ovariectomy at the beginning of the experiment. Diabetes mellitus (DM) was modelled using a high-fat diet and streptozotocin+nicotinamide. Four weeks after the following groups were formed: «Control» (females without any interventions receiving standard chew, n=5) «OE» (females after ovariectomy n=5), «DM» (females with DM, n=4), «OE+DM» (females after ovariectomy with DM, n=4). The observation period lasted 8 weeks. Bone turnover and calcium-phosphorus metabolism markers (osteocalcin, osteoprotegerin (OPG), nuclear factor-kappa-beta receptor activator ligand (RANKL), sclerostin, fibroblast growth factor-23 (FGF-23), calcium, phosphorus) were measured in the end of experiment. Bone histomorphometry was performed after euthanasia.

RESULTS: Phosphorus level was significantly lower both in the «OE» group (1.63 [1.58; 1.65] mmol/L) and in the «DM» group (2.81 [2.57; 2.83] mmol/l) compared to the «Control» group (3.12 [2.55; 3.24] mmol/l) ($p < 0.001$). This marker was significantly higher in the «OE+DM» group (2.79 [2.46; 2.81] mmol/l) in comparison to the «OE» group (2.79 [2.46; 2.81] mmol/l), $p = 0.025$. Osteocalcin level was significantly lower in the «DM» group (8.1 [7.8; 9.2] ng/ml) compared to the «Control» group (16.97 [14.07; 17.07] ng/ml), $p = 0.005$. A weak negative correlation ($r = -0.5$, $p < 0.05$) was found between glucose and osteocalcin levels ($p = 0.03$). RANKL level was significantly lower in the «OE+DM» group (278.1 [273.1; 289.7] pg/ml) compared to the «OE» group (400.6 [394.5; 415.1] pg/ml), besides the OPG/RANKL ratio was higher in this group (0.03 [0.02; 0.035] and 0.01 [0.004; 0.014], respectively), $p = 0.05$. In the «OE» group lower OPG level (5.1 [1.5; 5.6] pmol/L) and OPG/RANKL ratio (0.01 [0.003; 0.014]) were obtained in comparison to the «Control» group (12.3 [8.8; 14.2] pmol/l and 0.34 [0.33; 0.4], $p = 0.025$ and $p = 0.07$, respectively). The area of bone trabeculae in the epiphyseal zone was the largest in the «Control» group (42 [39; 45]) %; the difference was significant compared to the «OE» group (29 [25; 33] %, $p = 0.011$) and the «OE+DM» group (30 [23; 25] %, $p = 0.016$). The area of bone trabeculae in the metaepiphyseal zone was also the largest in the «Control» group (49 [46; 52] %) compared to the «OE» (35 [25; 39] %), «DM» (31 [26; 34] %), «OE+DM» (35 [33; 38] %), $p < 0.001$. There was no difference in the thickness of the bone trabeculae among the groups.

CONCLUSION: DM induction can significantly inhibit bone remodeling in animals without menopause, which is reflected in a lower osteocalcin level. Bone turnover during DM and surgical menopause is characterized by lower RANKL levels and higher OPG/RANKL ratio. The effect of ovariectomy on bone metabolism was manifested in more extensive decrease in bone trabeculae area than in DM.

KEYWORDS: diabetes mellitus; menopause; osteoporosis; bone remodeling.

ОБОСНОВАНИЕ

Остеопороз — хроническое метаболическое заболевание скелета, характеризующееся высокой частотой низкотравматических переломов вследствие потери костной ткани и нарушения ее микроархитектоники. [1]. По данным ВОЗ, численность больных остеопорозом может достигать 500 млн человек по всему миру, что составляет 6,3% мужчин старше 50 лет и 21,2% женщин в том же возрастном диапазоне [2]. Постменопаузальный остеопороз занимает 80% в структуре причин остеопороза у женщин [3]. Снижение уровня эстрогенов в период менопаузы приводит к уменьшению абсорбции кальция в кишечнике и кальциурии, а также к повышению активности остеокластов [4]. Потеря костной массы за первые 5–7 лет постменопаузы может достигать 12% [5]. Трабекулярная кость особенно подвержена поражению при менопаузальном остеопорозе, что проявляется прогрессирующим истон-

чением и разрежением костных трабекул. Изменения кортикального слоя характеризуются нарастанием его порозности и снижением толщины кости [6].

Согласно оценкам Международной федерации диабета, на 2021 г. 537 млн человек страдают сахарным диабетом (СД), 90% из которых имеют СД2 (СД2). Распространенность СД2 среди мужчин и женщин существенно не отличается и увеличивается с возрастом. Среди женщин в возрасте 50–54 лет около 16% страдают СД2, тогда как к 75 годам распространенность достигает 24% [7]. При СД2 существенно увеличивается риск переломов [8, 9], несмотря на нормальную или повышенную минеральную плотность костной ткани (МПКТ) [10]. Причинами этого могут быть хроническая гипергликемия и оксидативный стресс, подавление активности как остеобластов, так и остеокластов, а также снижение инкретинового эффекта. В различных клинических исследованиях показано, что при СД2 риск переломов значимо не изменяется

и не зависит от МПКТ, частоты падений и индекса массы тела [11, 12], но увеличивается с длительностью СД2 [13].

Дополнительно сахароснижающие препараты могут оказывать разнонаправленное влияние на параметры костного ремоделирования. В частности, современные сахароснижающие препараты, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, несмотря на снижение массы тела, могут положительно влиять на костный обмен [14, 15]. Другая группа сахароснижающих препаратов, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, напротив, по результатам некоторых исследований, могут оказывать негативное воздействие на костное ремоделирование [16, 17].

Таким образом, представляется актуальным изучение особенностей костного ремоделирования при сочетании СД2 и менопаузы без вмешательства каких-либо внешних факторов, в том числе сахароснижающей терапии. Экспериментальное исследование в данной области позволяет также оценить гистоморфометрические показатели костной ткани.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить параметры фосфорно-кальциевого обмена, маркеры костного ремоделирования и показатели гистоморфометрии костной ткани при сочетании экспериментальной менопаузы и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Время исследования. Декабрь 2019 г. — сентябрь 2022 г.

Дизайн исследования

В качестве экспериментальной модели использовались самки крыс стока Wistar массой 250–300 г. Акклиматизационный период составлял 14 дней с ежедневным осмотром животных на предмет состояния кожи, слизистых, поведения, двигательной активности, а также с еженедельным взвешиванием. После акклиматизационного периода в клетке содержалось от 2 до 5 крыс, потребление корма и воды было неограниченным. Также поддерживался постоянный температурный (22–25°) и световой (свет с 8 до 20 ч) режимы и влажность воздуха (50–70%). Вес крыс измерялся 1 раз в 2 дня.

Изначально все животные получали стандартный корм (ЗАО «Тосненский комбикормовый завод»). Моделирование менопаузы проводилось путем двусторонней овариэктомии (ОЭ) под анестезией золетилом (тилетамина гидрохлорид 30 мг/кг и золазепам гидрохлорид 30 мг/кг) и ксилазина гидрохлоридом 6 мг/кг. После обработки операционного поля раствором бетадина производился надрез кожи в области поясницы, тупым путем разделялись мышцы, острым путем — париетальная брюшина. После проникновения в брюшную полость захватывались сальник, яичник с яйцеводом и рог матки. Рог матки вместе с окружающей его жировой тканью

перевязывался и отрезался вместе с яичником и яйцеводом. Затем процедура повторялась с другой стороны.

Через 2 нед после ОЭ проводилось моделирование СД. В течение 4 нед и далее на протяжении всего эксперимента животные получали высокожировой корм («Про Корм», «БиоПро», г. Новосибирск с обменной энергией 2690 ккал/кг, жир 22%, протеин 20%). Через 4 нед от начала содержания на высокожировой диете внутривенно вводился раствор панкреатопротектора никотинамида в дозе 230 мг/кг (Nicotimamide, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) и через 15 мин — раствор панкреатотоксина стрептозотоцина в дозе 60 мг/кг (Streptozocin, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США). Данная методика описана ранее и показала свою эффективность [18, 19]. На 2-е и 3-и сутки после введения указанных препаратов определялся уровень глюкозы в случайной точке (не натощак, путем пункции хвостовой вены, при помощи прибора определения кетонемии и гликемии (StatStrip, Nova Biomedical, США)). СД диагностировался при гликемии, равной или более 11,1 ммоль/л, зафиксированной в двух измерениях в разные дни. При пограничных значениях гликемии (более или равной 6,1 ммоль/л и менее 11,1 ммоль/л) проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). В ходе ПГТТ уровень глюкозы определялся исходно, после чего перорально вводился 40% раствор глюкозы в количестве 3 г/кг. Повторное измерение гликемии проводилось на 15, 30 и 60, 120-й минуте теста. СД диагностировался при гликемии, равной или больше 11,1 ммоль/л в любой из точек. При развитии абсолютной инсулиновой недостаточности или в случае, если СД не развивался, животные исключались из эксперимента. Повторное измерение гликемии производилось через 4 нед после процедур.

Получены следующие группы: «Контроль» (самки без каких-либо вмешательств, получавшие стандартный корм, n=5), «ОЭ» (самки после ОЭ, получавшие стандартный корм, n=5), «СД» (самки с СД, получавшие высокожировой корм, n=4), «ОЭ+СД» (самки после ОЭ с СД, получавшие высокожировой корм, n=4). У животных без СД гликемию измеряли на 4, 8, 10, 12, 14 и 16-й неделе исследования, в группах с СД2 — на 2-й и 3-й день после введения стрептозотоцина, далее — в конце 8, 10, 12, 14 и 16-й недели эксперимента. Измерение гликемии проводилось не натощак. Наблюдение за животными продолжалось еще 8 нед, суммарная длительность опыта — 16 нед.

Через 16 нед от начала эксперимента у животных под общей анестезией (методика описана выше) забирали кровь из каудальной вены. В сыворотке крови исследовались следующие показатели: кальций общий, фосфор неорганический, остеокальцин, остеопротегерин (ОПГ), лиганд активатора рецептора ядерного фактора капта-В (RANKL) с вычислением соотношения ОПГ/RANKL, склеростин, фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23). После эвтаназии биоматериал бедренных костей исследовался гистологически.

Самки, которые не подвергались ОЭ, перед забором крови тестировались для установления длительности эстрального цикла, отбирались самки, которые имели устойчивый 4-дневный цикл. Далее для синхронизации цикла животным вводили 17β-эстрадиол 0,5 мг/кг, а через 48 ч — прогестерон 1,0 мг/кг. Искусственная синхронизация повторялась дважды, что соответствовало эструсу и диэструсу 4-дневного цикла [20].

Дизайн представлен на рис. 1.

Основными исходами данного исследования являются изменения концентраций маркеров костного ремоделирования и параметров гистоархитектоники костной ткани.

МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ ИСХОДОВ

Определение гликемии

Концентрация глюкозы венозной крови измерялась путем пункции хвостовой вены при помощи прибора определения кетонемии и гликемии (StatStrip, Nova Biomedical, США).

Определение показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования

Концентрации общего кальция и неорганического фосфора определялись в сыворотке крови на биохимических анализаторах серии AU (набор реагентов Beckman Coulter, США). Уровень остеокальцина (набор реагентов для количественного определения остеокальцина крысы, Immunodiagnostic Systems, Великобритания), ОПГ (набор реагентов для количественного опреде-

ления ОПГ, Biomedica, Австрия), RANKL (ProcartaPlex Rat RANKL Simplex, Thermo Fisher Scientific, США), склеростина (Human Sclerostin ELISA, Biomedica, Австрия), ФРФ-23 (набор для количественного определения фактора роста ФРФ-23, Biomedica, Австрия) оценивались при помощи метода иммуноферментного анализа.

Гистологическое исследование биоматериала бедренной кости

Препараты бедренных костей были зафиксированы в течение 72 ч в 10% забуференном формалине (pH 7,4). Затем в декальцинирующем растворе с Трилоном Б в течение 14 дней проводилась декальцинация. Обезвоживание и пропитывание парафином проводились в автоматическом гистопроцессоре Exelsior (Thermo Fischer Scientific, США) в коммерческой среде IsoPREP (Biovitrum, Россия). Образцы заливались парафином HISTOMIX (Biovitrum, Россия), затем на ротационном микротоме HM325 (Thermo Fisher Scientific, США) изготавливались срезы толщиной 3 мкм. Подготовленные срезы окрашивались гематоксилином-эозином (Biovitrum, Россия) и анализировались с использованием микро-

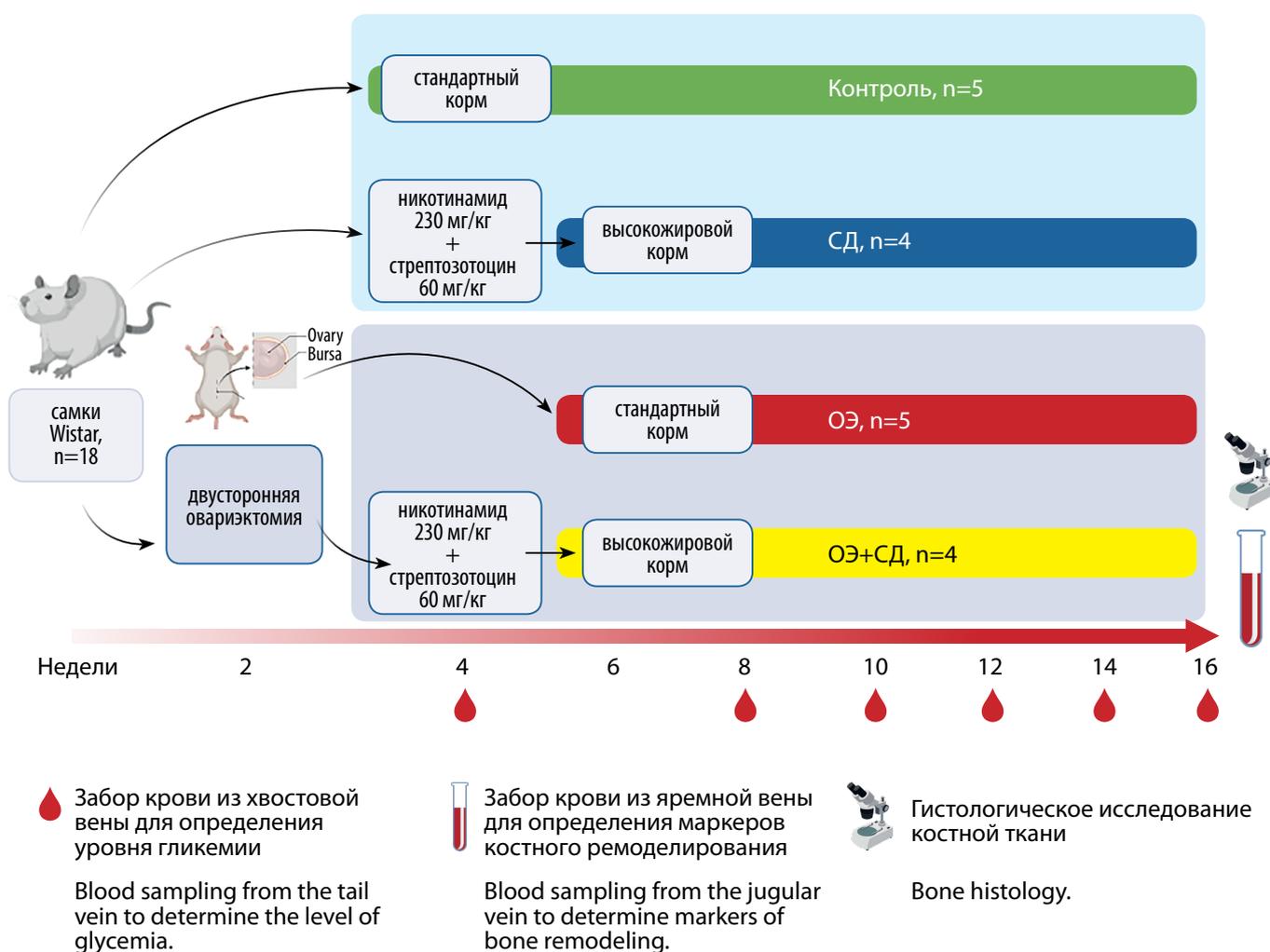


Рисунок 1. Дизайн экспериментального исследования.

Контроль — самки без вмешательства, получавшие стандартный корм; СД — самки без ОЭ с СД; ОЭ — самки после ОЭ; ОЭ+СД — самки после ОЭ с СД.

Figure 1. Study design Control — rats without any intervention.

DM — diabetic rats; OE — ovariectomized rats; OE+DM — ovariectomized diabetic rats.

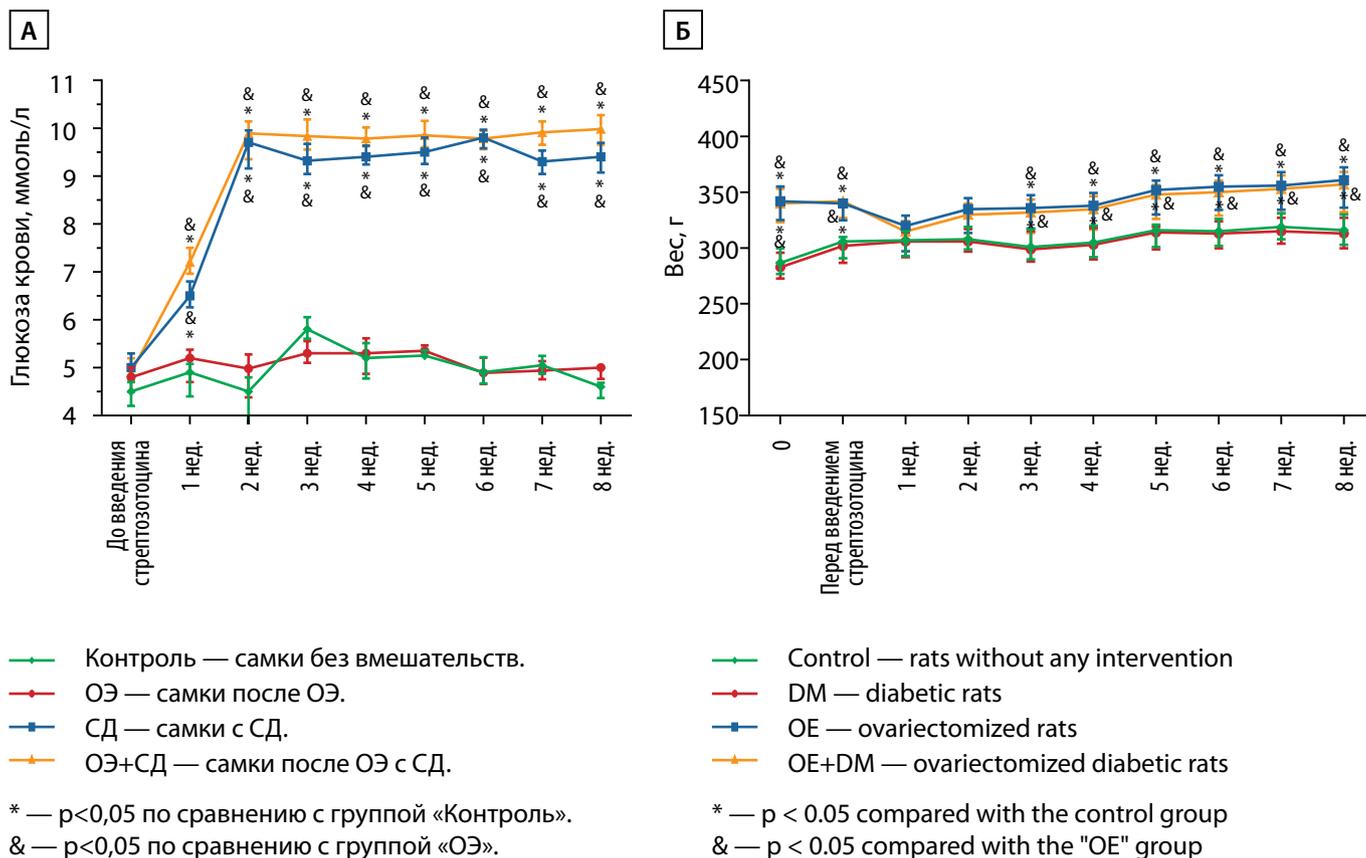


Рисунок 2. Показатели гликемии и веса самок Wistar на протяжении эксперимента.

Figure 2. Glucose and weight during study.

скопа Nikon Ni-E (Nikon, Япония) с программным обеспечением NIS-Elements для анализа изображений.

Оценивалась гистоархитектоника костной ткани: толщина костных трабекул в рх, площадь костных трабекул в зоне эпифиза и в зоне метаэпифиза, выраженная в процентах от общей площади полей зрения. Анализ проводился в 5 полях зрения при увеличении $\times 100$. Было рассчитано среднее значение параметра для каждой выборки, а затем среднее значение параметра для группы.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). Количественные показатели не соответствовали нормальному распределению. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Для сравнения нескольких выборок количественных данных использовался критерий Краскела–Уоллиса с парным сравнением совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. Для исследования корреляции производился расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. Протокол № 19-1ПЗ#V1 от 14.01.2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели уровня гликемии и веса

В группах «СД» и «ОЭ+СД» после введения стрептозотоцина уровень гликемии не отличался и был значительно выше, чем в группах без СД. Гипергликемии в группах «Контроль» и «ОЭ» не отмечалось (рис. 2, А).

Вес животных в группах «СД» и «ОЭ+СД» был значительно выше по сравнению с группами «Контроль» и «ОЭ» на протяжении всего эксперимента, кроме краткого периода после введения стрептозотоцина (рис. 2, Б). Показатели фосфорно-кальциевого обмена

Достоверных отличий в концентрации общего кальция между группами не было. Уровень фосфора был значительно ниже как в группе «ОЭ» (1,63 [1,58; 1,65] ммоль/л), так и в группе «СД» (2,81 [2,57; 2,83] ммоль/л) по сравнению с группой «Контроль» (3,12 [2,55; 3,24] ммоль/л), $p < 0,001$ и $p = 0,014$ соответственно. Однако данный показатель был значительно выше в группе «ОЭ+СД» (2,79 [2,46; 2,81] ммоль/л) по сравнению с группой «ОЭ» (2,79 [2,46; 2,81] ммоль/л), $p = 0,025$. Корреляции между концентрацией фосфора и показателем гликемии (а также между уровнем кальция и уровнем глюкозы) найдено не было. Стоит отметить, что изменение уровня фосфора не сопровождалось изменением концентрации ФРФ-23 (рис. 3).

Параметры костного ремоделирования

Уровень остеокальцина был достоверно ниже в группе «СД» (8,11 [7,84; 9,19] нг/мл) по сравнению с группой «Контроль» (16,97 [14,07; 17,07] нг/мл), $p = 0,005$. Найдена слабая отрицательная корреляция (-0,536) между

уровнем глюкозы и уровнем остеокальцина ($p=0,03$). Статистически значимых отличий в уровне склеростина между группами установлено не было (Рис. 4).

Уровень RANKL был значимо ниже в группе «ОЭ+СД» (278,1 [273,1; 289,7] пг/мл) по сравнению с группой «ОЭ» (400,6 [394,5; 415,1] пг/мл), а соотношение ОПГ/RANKL — выше (0,03 [0,02; 0,035] и 0,01 [0,004; 0,014] соответственно), $p=0,05$. В группе «ОЭ» получен более низкий уровень ОПГ (5,1 [1,5; 5,6] пмоль/л) и соотношения ОПГ/RANKL (0,01 [0,003; 0,014]), чем в группе «Контроль» (12,3 [8,8; 14,2] пмоль/л и 0,34 [0,33; 0,41]), $p=0,025$ и $p=0,07$ соответственно (рис. 5). Корреляции данных показателей с уровнем гликемии не найдено.

Гистологическое исследование костной ткани

В группе «Контроль» в зоне эпифиза бедренной кости трабекулярное строение сохранено, костные балки формируют крупно-петлистую сеть, заполняющую пространство всей эпифизарной зоны. Площадь костных балок равна 42%. Метаэпифизарная пластинка выражена, представлена зрелыми и растущими костными балками, преимущественно с ровными краями, выражены линии цементации. Площадь костных балок в зоне метаэпифиза 49%. Средняя толщина костных балок 100,4 рх. Пространство между балками заполнено клеточным костным мозгом и адипоцитами в равном соотношении.

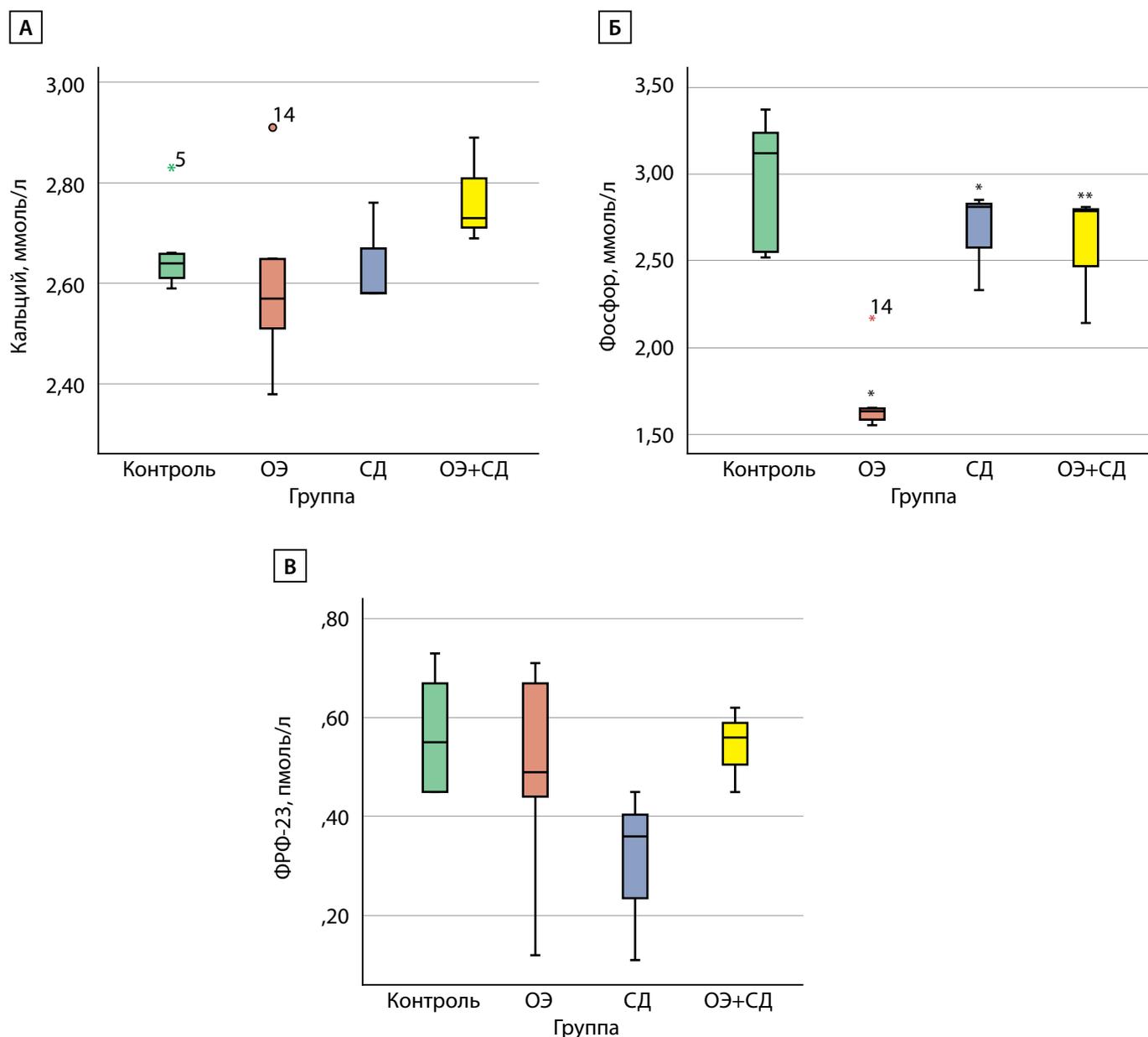


Рисунок 3. Показатели фосфорно-кальциевого обмена крыс Wistar в конце эксперимента:

А) уровень кальция сыворотки, ммоль/л; Б) уровень фосфора сыворотки, ммоль/л; В) уровень ФРФ-23 сыворотки, пмоль/л. Контроль — самки без вмешательства; ОЭ — самки после ОЭ; СД — самки с СД; ОЭ+СД — самки после ОЭ с СД; * — $p<0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; ** — $p<0,05$ по сравнению с группой «ОЭ».

Figure 3. Phosphorus-calcium metabolism in Wistar rats at the end of the experiment

А) Serum calcium level, mmol/l; Б) Serum phosphorus level, mmol/l; В) Serum FGF-23 level, pmol/l. Control — rats without any intervention; DM — diabetic rats; OE — ovariectomized rats; OE+DM — ovariectomized diabetic rats; * — $p<0,05$ compared with the control group; ** — $p<0,05$ compared with the OE group.

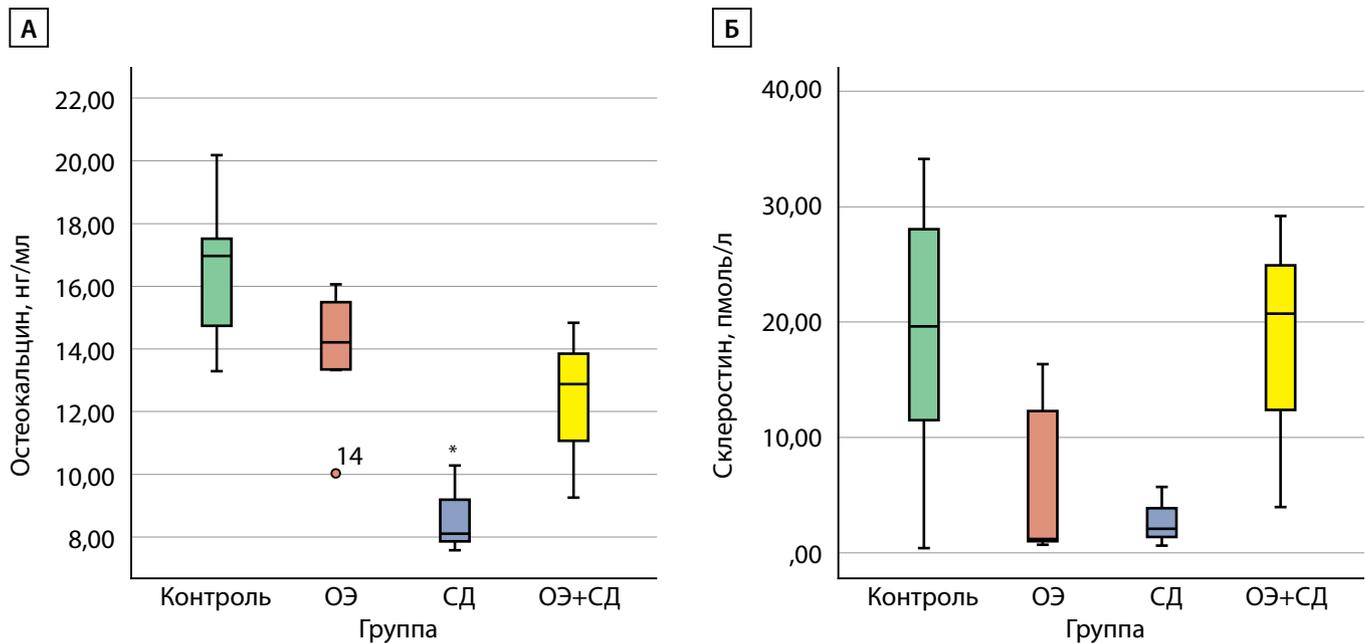


Рисунок 4. Концентрации остеокальцина и склеростина в сыворотке крови крыс Wistar в конце эксперимента: А) концентрация остеокальцина, нг/мл; Б) концентрация склеростина, пмоль/л.

Контроль — самки без вмешательства; ОЭ — самки после ОЭ; СД — самки с СД; ОЭ+СД — самки после ОЭ с СД; * $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль».

Figure 4. Serum levels of osteocalcin and sclerostin in Wistar rats at the end of the experiment А) Concentration of osteocalcin, ng/ml; В) Sclerostin concentration, pmol/l.

Control — rats without any intervention; DM — diabetic rats; OE — ovariectomized rats; OE+DM — ovariectomized diabetic rats; * — $p < 0,05$ compared with the control group.

В группе «ОЭ» в зоне эпифиза бедренной кости трабекулярное строение сохранено, костные балки формируют крупно-петлистую сеть, заполняющую пространство всей эпифизарной зоны. Площадь костных балок по данным морфометрического исследования равна 29,3%. Метаэпифизарная пластинка выражена, представлена зрелыми и растущими костными балками, преимущественно с ровными краями. Площадь костных балок в зоне метаэпифиза 35,2%. Средняя толщина костных балок 99,3 рх. Пространство между балками заполнено клеточным костным мозгом и адипоцитами в равном соотношении.

В группе «СД» в зоне эпифиза бедренной кости трабекулярное строение сохранено, костные балки формируют крупно-петлистую сеть, заполняющую пространство всей эпифизарной зоны. Площадь костных балок равна 37,9%. Метаэпифизарная пластинка выражена, преобладают зрелые костные балки. Площадь костных балок в зоне метаэпифиза 31,1%. Средняя толщина костных балок 89,6 рх. Пространство между балками заполнено клеточным костным мозгом и адипоцитами в равном соотношении.

В группе «ОЭ+СД» в зоне эпифиза бедренной кости трабекулярное строение сохранено, костные балки формируют крупно-петлистую сеть. Площадь костных балок равна 30,4%. Метаэпифизарная пластинка выражена, представлена зрелыми костными балками, встречаются балки с неровными краями и трещинами в костном матриксе, растущие балки практически не встречаются. Площадь костных балок в зоне метаэпифиза 35,4%. Средняя толщина костных балок 80,3 рх. Пространство между балками заполнено клеточным костным мозгом и адипоцитами в равном соотношении.

Площадь костных балок в зоне эпифиза была наибольшей в группе «Контроль» (42% [39; 45]), различия достоверны по сравнению с группой «ОЭ» (29 % [25; 33], $p=0,011$) и группой «ОЭ+СД» (30 % [23; 25], $p=0,016$). Площадь костных балок в зоне метаэпифиза также была наибольшей в группе «Контроль» (49% [46; 52]) по сравнению с группами «ОЭ» (35% [25; 39]), «СД» (31% [26; 34]), «ОЭ+СД» (35% [33; 38]), $p < 0,001$. Различий в толщине костных балок между группами выявлено не было (рис. 6, 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

По литературным данным, костный обмен во время экспериментальной менопаузы характеризуется нарастанием маркеров как костеобразования, так и костной резорбции. Влияние менопаузы на костный обмен было описано в ряде работ. Так, через 8 нед после ОЭ у самок крыс было отмечено нарастание уровней остеокальцина и С-концевого телопептида коллагена I типа (что может свидетельствовать об увеличении скорости костного обмена), а также снижение МПКТ и трабекулярного объема костной ткани [21]. Однако изменения в разных отделах скелета, вероятно, не происходят одновременно. В исследовании N. Sims и соавт. после ОЭ у крыс сначала отмечалось повышение экскреции деоксипиридолина (маркера костной резорбции) с мочой, а затем нарастание уровней остеокальцина и щелочной фосфатазы. По данным гистоморфометрии было зафиксировано увеличение количества остеокластов бедра, а трабекулярный костный объем бедренной кости был значимо ниже на 15-й день после операции. В пояснич-

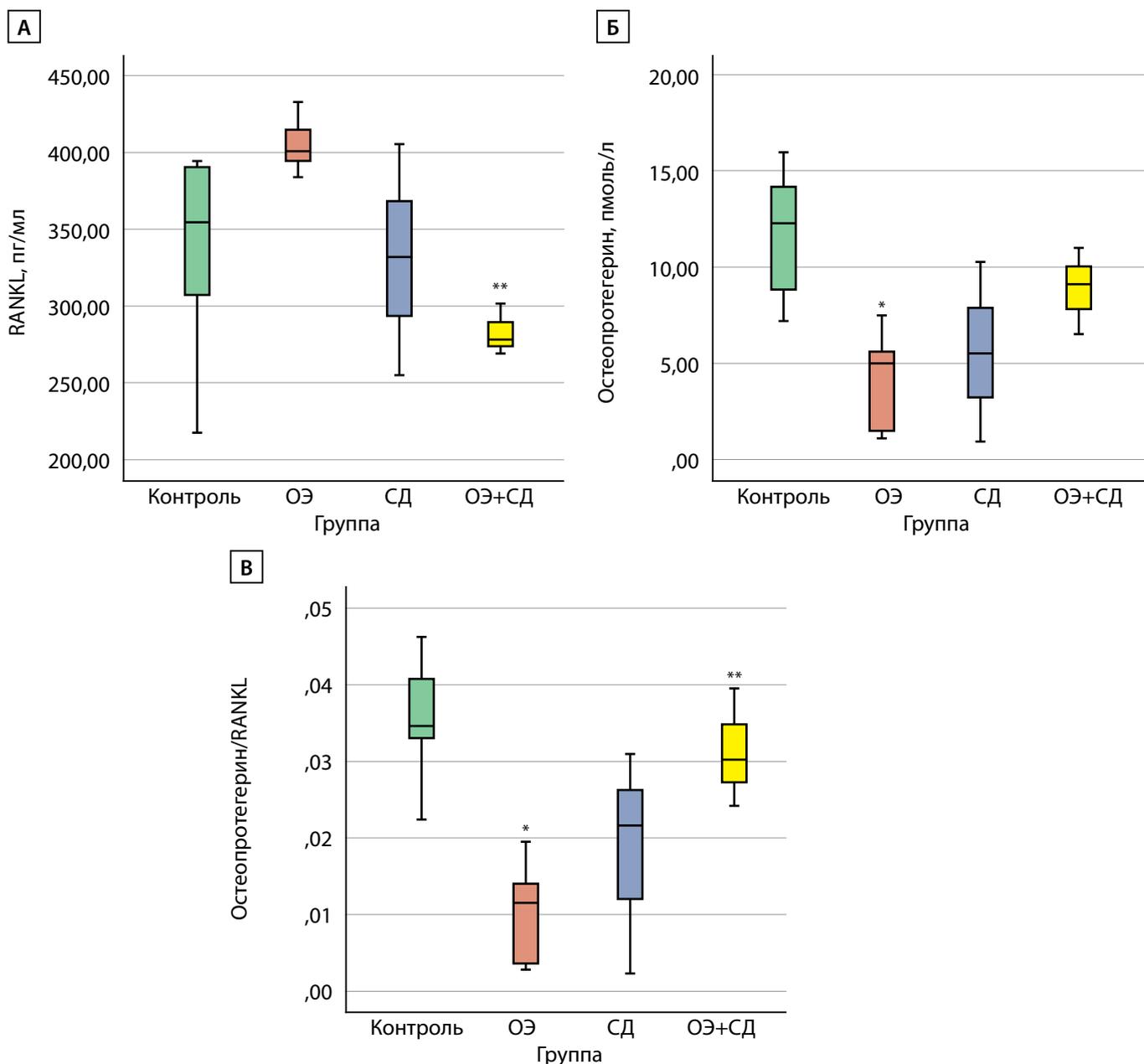


Рисунок 5. Показатели RANKL, остеопротегерина в сыворотке крыс Wistar и соотношение остеопротегерин/RANKL в конце эксперимента.

A) RANKL, пг/мл; Б) остеопротегерин, пмоль/л; В) соотношение остеопротегерин/RANKL.

Контроль — самки без вмешательства; ОЭ — самки после ОЭ; СД — самки с СД; ОЭ+СД — самки после ОЭ с СД; * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; ** — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ОЭ».

Figure 5. Serum RANKL, osteoprotegerin in Wistar rats, and osteoprotegerin/RANKL ratio at the end of the experiment.

A) RANKL, pg/ml, B) Osteoprotegerin, pmol/l C) osteoprotegerin/RANKL ratio.

Control — rats without any intervention; DM — diabetic rats; OE — ovariectomized rats; OE+DM — ovariectomized diabetic rats; * — $p < 0,05$ compared with the control group; ** — $p < 0,05$ compared with the OE group.

ном отделе позвоночника трабекулярный объем не менялся и на 18-й день после операции. Вероятно, после экспериментальной индукции менопаузы активация костной резорбции происходит раньше усиления костного ремоделирования, однако изменения в разных отделах скелета разделены во времени [22].

В нашем исследовании при сравнении животных после ОЭ с группой контроля значимых различий в концентрации кальция получено не было. Уровень фосфора был достоверно ниже в группе «ОЭ» по сравнению с уровнем «Контроль», однако это не сочеталось с изменениями ФРФ-23. Уровни остеокальцина и склеростина также не отличались у крыс с ОЭ по сравнению с животными

контрольной группы. Противоречиво, но у крыс после ОЭ не зафиксировано значимого повышения уровня RANKL по сравнению с крысами без вмешательства. Однако уровень ОПГ и соотношение ОПГ/RANKL были ниже у крыс группы «ОЭ» по сравнению с группой «Контроль». Данные изменения подтверждают активацию костной резорбции после хирургической менопаузы.

При сочетании менопаузы и СД скорость костного обмена имеет свои особенности. Нами найдено несколько экспериментальных моделей, воспроизводящих сочетание менопаузы и СД. Так, в экспериментальном исследовании R. Aeimlара и соавт. параметры костного ремоделирования изучались на модели крыс Goto-Kakizaki.

В качестве группы сравнения выступали крысы Wistar. Половине животных из каждой группы выполнена ОЭ. У крыс с СД, несмотря на моделирование менопаузы, отмечено замедление костного ремоделирования, что сопровождалось снижением ПТГ, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, а также инсулиноподобного фактора роста 1 и интерлейкина-1 β . В то же время у крыс Wistar без СД ОЭ приводила к более высокому метаболизму костной ткани (увеличение количества как остеобластов, так и остеокластов бедра) [23].

В эксперименте S. Kimura и соавт. также находят подтверждение тезис об угнетении костного ремоделирования у крыс с СД после индукции менопаузы. Авторы использовали крыс линии Tgii-Lep^r, у которых в раннем возрасте спонтанно развивается дислипидемия, ожирение и СД2, в качестве группы сравнения выступали крысы линии Sprague-Dawley. Половине крыс из обеих групп была проведена ОЭ. Авторами установлено, что уровень osteocalcina и деоксипиридолина мочи были ниже у крыс Tgii-Lep^r по сравнению с группой контроля, а ОЭ значительно снизила МПКТ только у крыс без СД [24]. В то же время противоречивые данные получены в исследовании S. Herrero и соавт.: при стрептозотоцин-индуциро-

ванном СД2 у крыс Wistar МПКТ снижалась независимо от индукции менопаузы. Данный вывод несколько не согласуется со сведениями о нормальной или повышенной МПКТ при СД2. Дополнительно в ходе исследования было показано, что уровень osteocalcina был значительно выше в группе крыс после ОЭ, а наличие СД2 нивелировало этот эффект. Уровень пиридолина в моче также был существенно выше в группе крыс с моделированной менопаузой, в том числе и среди крыс с СД [25].

В нашем исследовании тип СД может быть вариантом СД2, так как предварительно животные находились на высокожировом корме, а перед введением стрептозотоцина вводился никотинамид (панкреатопротектор); таким образом, абсолютной инсулиновой недостаточности не развивалось. Животные с СД2 и ОЭ не показали значимых отличий в концентрациях кальция, фосфора, ФРФ-23, osteocalcina, склеростина, ОПГ по сравнению с животными группы «ОЭ». Однако установлено, что у животных при сочетании ОЭ и СД уровень RANKL более низкий и, соответственно, значение ОПГ/RANKL более высокое, что говорит о снижении скорости костного обмена при СД в условиях менопаузы.

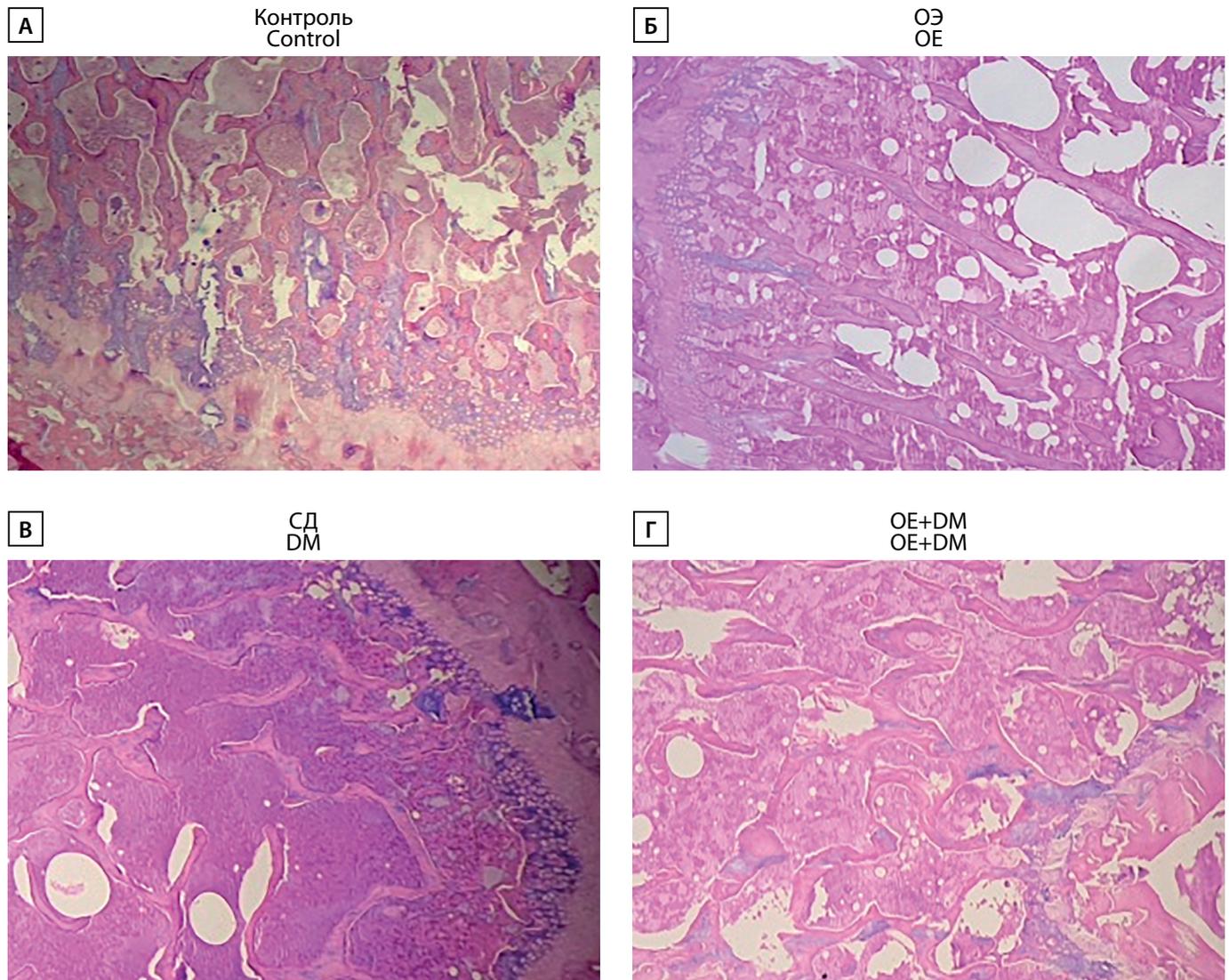


Рисунок 6. Эпифизарная область бедренной кости с костными балками крыс Wistar в группе «Контроль» (А), после овариэктомии (Б), с СД (В), после овариэктомии с СД (Г). Окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 100$.

Figure 6. Epiphyseal region of the femur with bone beams in Wistar rats in the Control group (A), after ovariectomy (B), with DM (C), after ovariectomy with DM (D). Stained with hematoxylin-eosin, uv. $\times 100$.

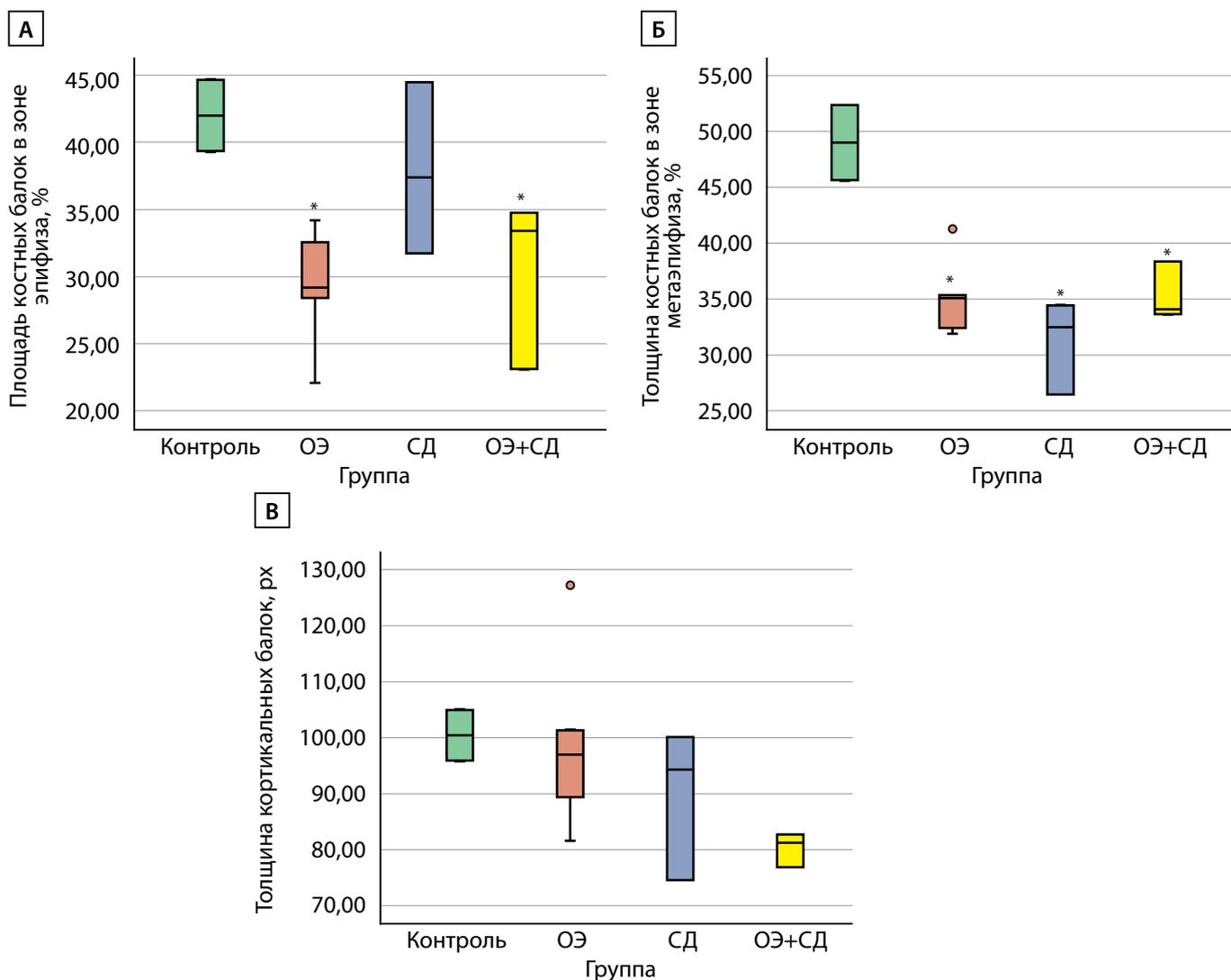


Рисунок 7. Параметры гистоморфометрии костной ткани крыс Wistar.

А) площадь костных балок в зоне эпифиза, %; Б) площадь костных балок в зоне метаэпифиза; В) толщина кортикальных балок, рх. ОЭ — самки после ОЭ; СД — самки с СД; ОЭ+СД — самки после ОЭ с СД; * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль».

Figure 7. Histomorphometry parameters of the bone tissue of Wistar rats.

A) Area of bone trabeculae in the epiphyseal area, % B) Area of osseous trabeculae in the metaepiphyseal area C) Thickness of cortical trabeculae, px.

Control — rats without any intervention; DM — diabetic rats; OE — ovariectomized rats; OE+DM — ovariectomized diabetic rats; * — $p < 0,05$ compared with the control group.

При сравнении животных с СД (без ОЭ) с группой контроля выявлено значимое снижение остеокальцина, что подтверждает замедление костного ремоделирования при СД. При сочетании ОЭ и СД данный эффект не проявился.

Что касается параметров гистоморфометрии в целом, у животных и с менопаузой, и с СД2, и при их сочетании отмечалось снижение площади костных балок без изменения их толщины. Однако повреждение костной ткани в данных группах носит разный характер: при индукции менопаузы площади костных балок как эпифиза, так и метаэпифиза были ниже без значимых различий в толщине костных балок, а при индукции СД была снижена только площадь костных балок.

Ограничения проведенного нами исследования в первую очередь могут быть связаны с небольшим объемом выборки, что зачастую приводило к отсутствию статистической достоверности различий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие СД может значимо угнетать костное ремоделирование у животных в менопаузе, что выражается в более низком уровне остеокальцина. Костный обмен при сочетании СД и менопаузы характеризуется более низким уровнем RANKL и более высоким соотношением ОПГ/RANKL. Влияние ОЭ на костный обмен ассоциировано с большим уменьшением площади костных балок, чем при изолированном СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 122041900088-1 «Персонализированный подход в выборе сахароснижающей терапии у больных СД2, основанный на нейропротективных и остеопротективных свойствах препаратов».

Подана заявка на оформление патента «Способ экспериментально-моделирования сахарного диабета 2 типа в сочетании с менопаузой у самок крыс стока Wistar», регистрационный № 2022133307.

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

Участие авторов. Тимкина Н.В. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), статистическая обработка данных, графическое представление данных, написание рукописи; Симаненкова А.В. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Байрамов А.А. — планирование эксперимента, проведение эксперимента (двусторонняя овариэктомия); Кокина М.А. — планирование экспери-

мента, проведение эксперимента (выполнение иммуноферментного анализа); Семенова Н.Ю. — гистологическое исследование костной ткани: подготовка образцов к исследованию, верификация гистологических изменений, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Гагиев А.З. — проведение эксперимента (осмотр, взвешивание животных, измерение гликемии, индукция экспериментального сахарного диабета, лечение), написание рукописи; Каронова Т.Л. — планирование эксперимента, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Гринева Е.Н. — планирование эксперимента, 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

- Kanis JA. *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level*. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007. Technical Report. World Health Organization Scientific Group.
- Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):82. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00871-9>
- Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya ZE, 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. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
- Armas LA, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(3):475-486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jec.2012.04.006>
- Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res*. 2000;15(10):1965-1973. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.10.1965>
- Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone*. 2007;41(1):111-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.03.019>
- International Diabetes Federation [Internet]. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
- Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia*. 2014;57(10):2057-2065. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3289-6>
- Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, et al. Type 2 diabetes and risk of hip fractures and non-skeletal fall injuries in the elderly: a study from the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRALCO). *J Bone Miner Res*. 2017;32(3):449-460. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3002>
- Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305(21):2184-2192. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.715>
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3404-3410. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0614>
- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):32-38. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7139>
- Majumdar SR, Leslie WD, Lix LM, et al. Longer duration of diabetes strongly impacts fracture risk assessment: The manitoba BMD cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4489-4496. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2569>
- Sanz C, Vázquez P, Blázquez C, et al. Signaling and biological effects of glucagon-like peptide 1 on the differentiation of mesenchymal stem cells from human bone marrow. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(3):E634-E643. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00460.2009>
- Lu N, Sun H, Yu J, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist Liraglutide has anabolic bone effects in ovariectomized rats without diabetes. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132744. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132744>
- Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85(4):962-971. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.356>
- Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):157-166. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3167>
- Bayrasheva VK, Babenko AY, Dobronravov VA, et al. Uninephrectomized high-fat-fed nicotinamide-streptozotocin-induced diabetic rats: A model for the investigation of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016(1):1-18. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8317850>
- Simanenkova A, Minasian S, Karonova T, et al. Comparative evaluation of metformin and liraglutide cardioprotective effect in rats with impaired glucose tolerance. *Sci Rep*. 2021;11(1):6700. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86132-2>
- Маградзе Р.Н., Лисовский А.Д., Зеленер А.О., и др. Оценка терапевтического потенциала гонадотропина и киспептина при экспериментальном ишемическом повреждении яичника // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2022. — Т. 21. — №2. — С. 5-13. [Magradze RN, Lisovsky AD, Zelener AO, et al. Evaluation of the therapeutic potential of gonadotropin and kisspeptin in experimental ischemic ovarian injury. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii*. 2022;21(2):5-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37903/vsgma.2022.2.1>
- Yoon KH, Cho DC, Yu SH, et al. The change of bone metabolism in ovariectomized rats: analyses of microCT scan and biochemical markers of bone turnover. *J Korean Neurosurg Soc*. 2012;51(6):323-327. doi: <https://doi.org/10.3340/jkns.2012.51.6.323>
- Sims NA, Morris HA, Moore RJ, Durbridge TC. Increased bone resorption precedes increased bone formation in the ovariectomized rat. *Calcif Tissue Int*. 1996;59(2):121-127. doi: <https://doi.org/10.1007/s002239900098>
- Aeimlapa R, Wongdee K, Tiyasatulkovit W, et al. Anomalous bone changes in ovariectomized type 2 diabetic rats: inappropriately low bone turnover with bone loss in an estrogen-deficient condition. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;317(4):E646-E657. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00093.2019>
- Kimura S, Sasase T, Ohta T, Matsushita M. Effects of ovariectomy on bone metabolism and bone mineral density in spontaneously diabetic Torii-Lepr(fa) rats. *J Vet Med Sci*. 2011;73(8):1025-1029. doi: <https://doi.org/10.1292/jvms.11-0064>
- Herrero S, Calvo OM, García-Moreno C, et al. Low bone density with normal bone turnover in ovariectomized and streptozotocin-induced diabetic rats. *Calcif Tissue Int*. 1998;62(3):260-265. doi: <https://doi.org/10.1007/s002239900427>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Тимкина Наталья Владимировна [Natalya V. Timkina]**; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, улица Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratov Street, 197341 Saint-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>; Researcher ID: ABG-3536-2021; Scopus Author ID: 57222553770; eLibrary SPIN: 6259-7745; e-mail: n.timkina2014@yandex.ru

Симаненкова Анна Владимировна, к.м.н. [Anna V. Simanenkova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>; eLibrary SPIN 3675-9216; e-mail: annasimanenkova@mail.ru

Байрамов Алекбер Азизага оглы, д.м.н. [Alekber A. Bayramov, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-8722>; eLibrary SPIN: 9802-9988; e-mail: bayramov_AA@almazovcentre.ru

Кокина Мария Александровна [Maria A. Kokina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2882-9406>;
eLibrary SPIN: 3522-6052; e-mail: mapillika@yandex.ru

Семенова Наталья Юрьевна, к.б.н. [Natalya Yu. Semenova, PhD in Biology];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4069-0678>; eLibrary SPIN: 3566-4723; e-mail: natyciel87@gmail.com

Гагиев Александр Зурабович [Alexandr Z. Gagiev]; eLibrary SPIN: 3054-6383; e-mail: aleksandrgagiev@gmail.com

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Grineva, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; eLibrary SPIN: 2703-0841; e-mail: grineva_e@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Тимкина Н.В., Симаненкова А.В., Байрамов А.А., Кокина М.А., Семенова Н.Ю., Гагиев А.З., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Костное ремоделирование при менопаузе в сочетании с сахарным диабетом у крыс Wistar // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 189-200. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12961>

TO CITE THIS ARTICLE:

Timkina NV, Simanenkova AV, Bayramov AA, Kokina MA, Semenova NYu, Gagiev AZ, Karonova TL, Grineva EN. Bone remodeling in experimental diabetes mellitus and surgical menopause in Wistar rats. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):189-200. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12961>

ВЛИЯНИЕ ПРИЗНАКОВ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ГРУППЕ МУЖЧИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ РОССИЙСКОГО СЕВЕРА



© И.В. Аверьянова

Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

Обоснование. Как вегетативный дисбаланс контроля сердечного ритма, оцениваемый по вариабельности сердечного ритма (ВСР), так и признаки резистентности к инсулину достаточно распространены в выборке мужчин-северян. Однако до настоящего времени нет данных, связаны ли отклонения в ВСР в более старших возрастных группах жителей Севера с наличием инсулинорезистентности.

Цель. Проведение сравнительного анализа основных характеристик ВСР у мужчин зрелого возраста, проживающих в условиях Российского Севера, с учетом наличия или отсутствия метаболических признаков инсулинорезистентности.

Материалы и методы. Обследованы 73 мужчины зрелого возраста — постоянные жители Магаданской области из числа европеоидов. Анализируемая группа была дифференцирована на выборку без признаков (индекс НОМА-IR < 2,5 усл. ед.) и с признаками инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR > 2,5 усл. ед.). В работе использовали иммунохемилюминесцентный и ферментативный методы, а также метод оценки ВСР с помощью прибора «Варикард» (Россия).

Результаты. Показано, что у 48% пациентов в анализируемой выборке были зафиксированы признаки инсулинорезистентности, что наблюдалось на фоне увеличения симпатической активности в регуляции сердечного ритма у представителей данной группы. Проведенный анализ основных характеристик кардиоритма у мужчин, различающихся по величине индекса НОМА-IR, позволил выявить ряд показателей, претерпевающих наиболее существенные изменения в зависимости от наличия или отсутствия признаков инсулинорезистентности: MxDMn, pNN50, SDNN, AMo50, SI, TP, HF, LF, масса тела.

Заключение. В целом полученные нами результаты свидетельствуют о достаточно высокой доле лиц с наличием признаков инсулинорезистентности в группе мужчин-северян зрелого возраста. Полученные результаты указывают на то, что обследуемые мужчины с признаками инсулинорезистентности характеризуются наличием вегетативного дисбаланса с относительным доминированием симпатической активности на фоне снижения активации парасимпатического звена вегетативной нервной системы и большими величинами массы тела. При этом взаимоотношения и причинно-следственные связи между признаками инсулинорезистентности, активации симпатического звена вегетативной нервной системы и избыточной массы тела во многом остаются невыясненными. По-видимому, все анализируемые признаки, скорее всего, взаимно дополняют, чем полностью исключают друг друга, при этом триада в виде ожирения, признаков инсулинорезистентности и активации симпатического звена вегетативной нервной системы является предпосылкой для значительных рисков нарушения здоровья. Необходимо отметить, что данное исследование направлено на расширение использования метода оценки вариабельности сердечного ритма с учетом наличия или отсутствия метаболических признаков инсулинорезистентности в выборке мужчин зрелого возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мужчины зрелого возраста; признаки инсулинорезистентности; вариабельность сердечного ритма.

THE INFLUENCE OF INSULIN RESISTANCE VARIABLES ON HEART RATE VARIABILITY INDICES IN MATURE MEN UNDER RUSSIA'S NORTH CONDITIONS

© Inessa V. Averyanova

Scientific Research Center "Arktika", Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

BACKGROUND: Heart rate autonomic regulation can go out of balance which is normally assessed by the heart rate variability (HRV) indices. Similarly, it is relevant to research if and how HRV fluctuations can be influenced by varying signs of insulin resistance since they are quite common in Northern men. At present, there is no evidence of this influence in the North residents of older ages.

AIM: This study aimed to comparatively assess heart rate variability in mature men who do or do not feature metabolic signs of insulin resistance.

MATERIALS AND METHODS: Seventy-three mature aged male residents of Magadan Region, Caucasian by origin, were examined. All the subjects were divided into two groups: Group without insulin resistance signs (HOMA-IR index < 2.5 units) and Group with insulin resistance signs (HOMA-IR index > 2.5 units). We used immunochemiluminescent and enzymatic methods, and heart rate variability was assessed using the Varikard (Russia).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: Our research showed that 48% of all the examinees exhibited signs of insulin resistance along with an increase in the sympathetic activity in heart rate regulation. We also identified the heart rate indicators that had proved to undergo the most significant changes depending on the HOMA-IR index and the presence or absence of signs of insulin resistance: MxDMn, pNN50, SDNN, AMo50, SI, TP, HF, LF, and Body Mass.

CONCLUSION: In general, the results obtained allow for ascertaining the high proportion of male Northerners of mature age with signs of insulin resistance. We also claim that those examinees demonstrate an autonomic imbalance and a moderate dominance of the sympathetic activity with a simultaneous decrease in activation of the parasympathetic link of autonomic nervous system and high body mass variables. At the same time, the correlations and causal associations among signs of insulin resistance, activation of the sympathetic link of autonomic nervous system, and overweight remain unclear. Apparently, all the analyzed features are likely to complement each other rather than completely exclude each other. The triad of obesity, signs of insulin resistance, and activation of the sympathetic link of autonomic nervous system is a driving factor for significant health risks. This study is expected to spread the use of the method of assessing heart rate variability based on insulin resistance signs as well as in reliance on metabolic disorders in general in a sample of mature men.

KEYWORDS: *mature men; signs of insulin resistance; heart rate variability.*

ОБОСНОВАНИЕ

В последнее время, в связи с растущей глобальной эпидемией ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний, растет обеспокоенность тем, что метаболические осложнения, связанные с неинфекционными заболеваниями, обусловлены, в том числе, такими нарушениями, как резистентность к инсулину, и в дальнейшем будут способствовать развитию многих серьезных проблем общественного здравоохранения, что приведет к увеличению преждевременной смертности во всем мире [1]. В настоящее время инсулинорезистентность рассматривается в виде раннего универсального предиктора важнейших возрастозависимых заболеваний, поэтому оценка наличия признаков инсулинорезистентности в условно-здоровой популяции критически важна для выстраивания эффективной стратегии, направленной на оптимальное долголетие и увеличение продолжительности жизни [2]. Чаще всего феномен инсулинорезистентности описывают как пониженную чувствительность и реактивность клеток-мишеней к действию инсулина при его достаточной концентрации, приводящую к снижению одного или нескольких биологических эффектов этого гормона, при этом наличие нарушения углеводного обмена не обязательно [3]. В настоящее время инсулинорезистентность признана основным компонентом сахарного диабета 2 типа по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [4], а также, как известно, играет значительную роль в развитии дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [5].

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является неинвазивным показателем контроля вегетативной нервной системы сердца. Здоровое сердце человека бьется не с постоянной частотой, а скорее, колеблется от удара к удару, создавая паттерны, которые демонстрируют сложность (включая фрактальную изменчивость) и стабильность с течением времени, в совокупности эти изменения от удара к удару и более крупные паттерны называются ВСР, которая отражает и предсказывает степень здорового функционирования организма с точки зрения физиологической способности к саморегулированию, адаптивности и жизнестойкости [6]. Следует отметить, что классическая интерпретация ВСР включает анализ активности парасимпатической и симпатической ветвей вегетативной нервной системы, их

баланс и соотношение, а также анализ ряда других связанных параметров [7]. Показано, что временные, частотные и нелинейные параметры ВСР могут оценивать вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с ожирением, и риск смертности от всех причин [8], а вегетативный дисбаланс, в свою очередь, может предсказывать развитие метаболических рисков и нарушений обмена веществ [9]. В настоящее время растет интерес к пониманию механизмов, связанных с ВСР, ее клинической применимости, а также изменений в ее стандартах, которые могут указывать на ухудшение здоровья. Высокие уровни показателей ВСР, как правило, являются признаками эффективных вегетативных механизмов, которые характеризуют здорового человека, в то время как низкая или сниженная ВСР часто свидетельствует о сбоях в работе вегетативной нервной системы и может свидетельствовать об ухудшении здоровья [10]. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что болезни сердца, диабет и ожирение — три самых дорогостоящих эпидемии — имеют общий механизм, это устойчивый вегетативный дисбаланс (гиперактивность симпатической и/или парасимпатической системы).

Хотя большинство клиницистов игнорируют вегетативный дисбаланс как предиктор развития метаболических нарушений, но все же результаты последних исследований свидетельствуют о его ассоциации с основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение и диабет [11]. В этом концепция нейровисцеральной интеграции применяется в клинических условиях, предполагая, что вегетативный дисбаланс играет первостепенную роль в развитии метаболических рисков, при этом указывается на то, что вегетативный дисбаланс заслуживает рассмотрения исследователями в качестве мишени для раннего вмешательства с целью предотвращения метаболических нарушений [12]. Следует отметить, что как аномальный автономный контроль сердечного ритма, оцениваемый по ВСР, так и признаки резистентности к инсулину достаточно распространены в выборке мужчин-северян, что достаточно наглядно отражено в наших предыдущих исследованиях [13, 14]. Однако до настоящего времени неизвестно, связаны ли отклонения в ВСР в более старших возрастных группах с наличием инсулинорезистентности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из вышесказанного цель данной работы была направлена на анализ основных характеристик ВСП в группе мужчин зрелого возраста, проживающих в условиях Российского Севера с метаболическими нарушениями в виде признаков инсулинорезистентности и без них.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Для поставленной цели в рамках реализации программы научного мониторинга жителей-северян «Арктика. Человек. Адаптация», проводимой на базе НИЦ «Арктика» ДВО РАН (г. Магадан), было проведено комплексное обследование представителей мужского пола — уроженцев Северных территорий.

Время исследования. Исследование было проведено в осенне-зимний период 2022 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Для реализации поставленной цели в исследовании приняли участие 73 жителя-северянина в возрасте от 42 до 60 лет (средний возраст — $53,5 \pm 1,5$ года) — постоянные жители Магаданской области из числа европеоидов.

Критерии включения: 1–2 группа здоровья.

Критерии исключения: прием лекарств, которые могут изменять частоту сердечных сокращений, употребление никотина, алкоголя или любых других запрещенных веществ, диабет, гипертония, заболевания щитовидной железы, любые сердечные расстройства, а также заболевания, потенциально связанные с вегетативными расстройствами в анамнезе.

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

Использовался сплошной способ формирования.

Анализ в подгруппах

На основе полученных данных были сформированы 2 группы: 1-я группа — это 38 мужчин (52%) с НОМА-IR <2,5 усл. ед. (без признаков инсулинорезистентности), средний возраст которых составил $53,2 \pm 1,8$ года, масса тела — $78,3 \pm 1,1$ кг и рост — $174,3 \pm 0,7$ см, во 2-ю группу вошли 35 мужчин (48%), средний возраст составил $54,0 \pm 1,6$ года, массой тела $91,7 \pm 1,1$ кг и ростом — $175,3 \pm 0,4$ см.

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное одновыборочное сравнительное исследование.

МЕТОДЫ

Выявление признаков инсулинорезистентности проводили с помощью метода оценки гомеостатической модели (НОМА-IR) по формуле: $[\text{Инсулин (мкМе/мл)} \times \text{Глюкоза (ммоль/л)}] / 22,5$ [15] с точкой отсе-

чения >2,50 усл. ед. с предварительной оценкой концентрации базального инсулина, который определяли с применением иммунохимического анализатора IMMULITE 2000XPi (Siemens, США) с использованием метода ферментативно-усиленной хемилюминесценции и анализа глюкозы натошак, которую определяли гексокиназным методом на биохимическом анализаторе AU 680 (Beckman Coulter, США). У обследуемых проводили анализ основных показателей ВСП на основе методических рекомендаций группы российских и иностранных экспертов с использованием прибора «Варикард» с дальнейшим анализом variability сердечного ритма на основе программного обеспечения VARICARD-KARDi [16]. В работе анализировались следующие показатели ВСП: ЧСС, уд./мин — частота сердечных сокращений; мода (Mo, мс) — наиболее часто встречающиеся значение R-R интервала; variability кардиоритма — разность между его максимальным и минимальным значениям (MxDMn, мс); число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов (pNN50, мс); квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов (RMSSD, мс); стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (SDNN, мс); амплитуда моды при ширине класса 50 мс (AMo50%, мс); индекс напряжения регуляторных систем (SI, усл. ед.); мощность спектра высокочастотного компонента variability сердечного ритма в диапазоне 0,4–0,15 гц (HF, мс²); мощность спектра низкочастотного компонента ВСП в диапазоне 0,15–0,04 гц (LF, мс²); мощность спектра очень низкочастотного компонента variability ритма сердца в диапазоне 0,04–0,015 гц (VLF, мс²); TP, мс² — суммарная мощность спектра временных значений R-R интервалов сердечного ритма учитывалась без ультранизкочастотных составляющих, определяемая как сумма сложения HF, мс², LF мс², VLF мс². Помимо этого, определялось отношение низкочастотного и высокочастотного компонентов variability сердечного ритма (LF/HF, усл. ед.); индекс централизации (IC, усл. ед.).

Статистический анализ

Результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0. Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро–Уилка. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q₁25%; Q₃75%]. Уровень значимости различий определялся с использованием U-критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0.05; 0.01; 0.001.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения науки Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (заключение № 002/021 от 26.11.2021 г.). У всех обследуемых было получено письменное информированное согласие до включения в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет размера выборки предварительно не проводился. Проведенные исследования показали, что 52% обследованных мужчин ($n=38$) не имели признаков инсулинорезистентности, тогда как у 48% ($n=35$) величина HOMA-IR превышала референсный порог для данного показателя. Следует отметить, что из проанализированных 14 характеристик variability сердечного ритма значимые отличия были выявлены по 8 показателям (табл. 1). Полученные данные указывают на то, что для группы мужчин с HOMA-IR $<2,5$ усл. ед. были характерны значимо более высокие величины MxDMn, pNN50, SDNN, что свидетельствует о возрастании активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Тогда как для группы обследуемых с признаками инсулинорезистентности, напротив, были характерны более низкие значения MxDMn, pNN50, SDNN на фоне высоких значений показателя SI, что является отражением снижения тонуса блуждающего нерва и относительного увеличения сим-

патической активности в регуляции сердечного ритма. Отмечено также снижение абсолютных показателей мощности в диапазонах спектра LF и HF, что также обуславливает более низкие показатели общей мощности спектра (TP) в группе мужчин с признаками инсулинорезистентности. Обращает на себя внимание тот факт, что снижение высокочастотного компонента VCP у обследованных мужчин с HOMA-IR $>2,5$ усл. ед. наблюдалось на фоне значимого снижения и низкочастотного компонента общего спектра. Необходимо подчеркнуть, что выявленные изменения HF- и LF-составляющих общего спектра не сопровождались сдвигами относительно показателя LF/HF, а также IC. Проведенный анализ основных характеристик кардиоритма у мужчин, различающихся по величине HOMA-IR индекса, позволил выявить ряд показателей, претерпевающих наиболее существенные изменения в зависимости от наличия или отсутствия признаков инсулинорезистентности: MxDMn, pNN50, SDNN, AMo50, SI, TP, HF, LF. Нежелательные явления в процессе исследований не выявлены.

Таблица 1. Показатели variability сердечного ритма у лиц с признаками и без признаков инсулинорезистентности

Table 1. Indicators of heart rate variability in individuals with and without signs of insulin resistance

Анализируемые показатели	Анализируемая группа		
	HOMA $<2,5$ усл. ед.	HOMA $>2,5$ усл. ед.	
ЧСС, уд. /мин	70,2 (63,1; 78,3)	72,8 (67,5; 79,2)	$p=0,282$
MxDMn, мс	223,0 (177,5; 302,0)	157,0 (121,5; 236,0)	$p=0,005$
RMSSD, мс	35,4 (26,7; 49,8)	29,2 (25,0; 38,7)	$p=0,152$
pNN50, %	8,1 (3,3; 26,9)	2,7 (1,7; 11,5)	$p=0,045$
SDNN, мс	42,4 (31,8; 60,2)	30,4 (21,0; 44,8)	$p=0,006$
Mo, мс	868,0 (759,5; 940,5)	808,0 (748,5; 890,0)	$p=0,302$
AMo50, мс	52,7 (34,9; 66,8)	67,0 (47,4; 98,6)	$p=0,007$
SI, усл. ед.	135,6 (59,6; 226,0)	297,6 (114,5; 533,8)	$p=0,006$
TP, мс ²	1487,9 (920,5; 2977,8)	1141,8 (613,7; 1952,7)	$p=0,036$
HF, мс ²	373,3 (188,5; 1029,6)	217,9 (136,6; 579,0)	$p=0,025$
LF, мс ²	633,8 (387,2; 1305,4)	490,9 (187,6; 908,9)	$p=0,042$
VLF, мс ²	353,0 (186,5; 457,6)	302,3 (155,1; 470,8)	$p=0,132$
LF/HF, усл. ед.	1,6 (1,0; 2,8)	1,3 (0,9; 3,0)	$p=0,901$
IC, усл. ед.	2,6 (1,6; 3,8)	3,2 (1,5; 4,5)	$p=0,513$

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, Mo — мода, MxDMn — разность между максимальным и минимальным значениям, pNN50 — число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов, RMSSD — квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, SDNN — стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, AMo50% — амплитуда моды при ширине класса 50 мс, SI — индекс напряжения регуляторных систем, HF — мощность спектра высокочастотного компонента variability сердечного ритма в диапазоне 0,4–0,15 гц, LF — мощность спектра низкочастотного компонента VCP в диапазоне 0,15–0,04 гц, VLF — мощность спектра очень низкочастотного компонента variability ритма сердца в диапазоне 0,04–0,015 гц, TP — суммарная мощность спектра временных значений R-R интервалов сердечного ритма, LF/HF — отношение низкочастотного и высокочастотного компонентов variability сердечного ритма, IC — индекс централизации.

Note: HR — heart rate, Mo — mode, MxDMn — the difference between the maximum and minimum values, pNN50 — the number of pairs of cardiointervals with a difference of more than 50 ms in % of the total number of cardiointervals, RMSSD — the square root of the sum of the differences of a consecutive series of cardiointervals, SDNN — the standard deviation of the complete array of cardiointervals, AMo50% — the amplitude of the mode with a class width of 50 ms, SI — voltage index of regulatory systems, HF — spectrum power of the high-frequency component of heart rate variability in the range of 0.4–0.15 Hz, TP — the total power of the spectrum of time values of R-R intervals of the heart rate. LF/HF — ratio of low-frequency and high-frequency components of heart rate variability, IC — centralization index.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление с другими публикациями

В целом полученные нами результаты свидетельствуют о достаточно высокой доле лиц (48%) с наличием признаков инсулинорезистентности в группе жителей-северян мужского пола зрелого возраста, для которых было характерно наличие дисбаланса в сторону большего доминирования симпатического отдела вегетативной нервной системы по сравнению с парасимпатической активностью. Необходимо отметить, что выявленный вегетативный дисбаланс, характеризующийся относительно высокой симпатической активностью и относительно низкой парасимпатической активностью, зафиксированный в группе лиц с признаками инсулинорезистентности, в настоящее время рассматривается в виде одного из предполагаемых механизмов, лежащих в основе повышенного риска неблагоприятных соматических последствий для здоровья, таких как ССЗ, гипертония, диабет, инсульт, а также смертность от всех причин [11], исходя из предпосылок, что большая активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы защищает сердечно-сосудистую систему и связана с общим улучшением самооценки здоровья [17]. Данные, полученные в нашей работе, по большей части согласуются с представленными в литературе результатами исследований других авторов, в которых ВСР коррелирует с ранними признаками резистентности к инсулину [18], при этом механизмы данных ассоциаций до конца не выяснены.

Так, известно, что инсулин способен активировать симпатическую нервную систему (СНС), было показано, что длительная инфузия инсулина вызывала дозозависимое повышение уровня норадреналина приблизительно в полтора-два раза [19]. Однако механизм влияния инсулина на СНС до конца не ясен. Предполагают, что он может активировать СНС путем прямого воздействия на центральную нервную систему, когда инсулин проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, связывается со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и активирует СНС [20]. Также установлено, что возможной причиной гиперактивации СНС могут быть инсулинорезистентность и повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга [3].

Но при этом показано, что, напротив, именно симпатическая иннервация имеет решающее значение для регуляции выделения инсулина и глюкагона поджелудочной железой и контроля гомеостаза глюкозы, в частности, путем защиты от гипогликемии во время голодания и путем повышения уровня глюкозы в крови в периоды повышенной потребности, такие как физическая нагрузка, воспаление или психологический стресс [21]. В то же время существует и обратная гипотеза, что не инсулинорезистентность является причиной гиперактивации СНС, а высокая активность СНС приводит к развитию резистентности к инсулину. В пользу этой гипотезы свидетельствует снижение индекса инсулинорезистентности

на фоне применения альфа-адреноблокаторов. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные каналы почечных нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости [5].

Однако следует указать и на достаточно высокие величины массы тела в группе лиц с НОМА-IR >2,5 усл. ед. (91,7±1,1 против 78,3±1,1 кг в группе мужчин с НОМА-IR <2,5 усл. ед.), что, исходя из эндокринной теории ожирения, является предиктором как развития гиперинсулинемии, так и дальнейшим проявлением инсулинорезистентности [22]. Также необходимо указать на то, что и снижение парасимпатической активности в последнее время связывают с развитием центрального ожирения [23]. Показано, что ожирение связано с патологическим преобладанием симпатического тонуса над парасимпатическим. Что касается сердечно-сосудистой системы, то эта вегетативная дисфункция проявляется в виде снижения ВСР, что было связано с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости [24]. Избыток общего содержания жира в организме связан с измененной функцией автономной нервной системы и симпатической активацией. Измененная вегетативная функция является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий в популяциях с распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Механизм, лежащий в основе связи между возрастанием общего содержания жира в организме и измененной автономной функцией, не выяснен, предполагается, что резистентность к инсулину может быть основополагающим фактором [25]. Патогенез гемодинамических и метаболических последствий ожирения включает множество механизмов, включая дисфункцию автономной нервной системы, характеризующуюся повышенной активацией симпатической и сниженной парасимпатической активностью [26]. Показано, что жировая ткань выделяет ряд гормонов (например, лептин, адипонектин, резистин, висфатин) и маркеров воспаления (например, TNF-α, IL-6). Таким образом, жировая ткань способна непосредственно стимулировать центральную симпатическую нервную систему в гипоталамусе или вызывать состояние слабовыраженного воспаления, которое также может стимулировать симпатическую нервную систему [27].

В целом вышесказанное может свидетельствовать о том, что вегетативная нервная система, возможно, не участвует в развитии резистентности к инсулину и поддерживает патофизиологический механизм, в котором резистентность к инсулину является первичной аномалией при ожирении, приводящей к активации симпатической нервной системы. Этот механизм дополнительно поддерживается физиологическими реакциями вегетативной нервной системы на возрастание концентрации глюкозы и инсулина в крови [27].

Единственное, ясно, что вегетативные сдвиги могут быть обратимыми. Показано значимое увеличение ВСР у лиц с метаболическим синдромом при снижении веса [28]. Вероятно, что сниженная ВСР является компонентом синдрома резистентности к инсулину [24]. Некоторые исследования показали, что ограничение калорийности и физическая активность могут улучшить вегетативную регуляцию и контроль блуждающего нерва сердца за счет снижения симпатической и увеличения парасимпатической активности, предполагая, что потеря веса может замедлить ухудшение функции автономной нервной системы [10].

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем необходимо провести исследование в группах лиц женского пола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты, полученные в нашем исследовании, позволили установить, что к выявленным особенностям состояния вегетативной нервной системы при наличии признаков инсулинорезистентности следует отнести наличие дисбаланса в сторону большего доминирования симпатического отдела вегетативной нервной системы по сравнению с парасимпатической активностью в регуляции сердечного ритма. Так, полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что по мере возрастания НОМА-IR, величины которого превышают нормативный референс, в вегетативной регуляции отмечается снижение преобладания парасимпатического звена вегетативной нервной системы в регуляции сердечного ритма, что наглядно проявляется в значимом уменьшении MxDMp, pNN50, SDNN, TP, HF, LF, наблюдаемом с одновременным возрастомением SI.

В целом полученные в нашей работе результаты указывают на то, что наличие признаков инсулинорезистентности связано с нарушением вегетативного баланса, при котором наблюдается снижение блуждающей модуляции на фоне увеличения симпатической активации в регуляции сердечного ритма. При этом взаимоотношения и причинно-следственные связи между признаками инсулинорезистентности, активации симпатического звена вегетативной нервной системы и избыточной массы тела во многом остаются невыясненными. Анализ полученных результатов оставляет открытым вопрос, является ли возрастание активности симпатического звена вегетативной нервной системы при ИР первичным

или это следствие уже метаболических нарушений, в том числе избыточной массы тела, до конца не установлено. Впрочем, следует отметить, что все признаки, скорее, взаимно дополняют, чем полностью исключают друг друга, при этом совокупность в виде ожирения, признаков инсулинорезистентности и активации симпатического звена вегетативной нервной системы является предпосылкой для значительных рисков здоровья.

Необходимо отметить, что данное исследование направлено на расширение использования метода оценки ВСР с учетом наличия или отсутствия метаболических признаков инсулинорезистентности в выборке мужчин зрелого возраста, проживающих в условиях Российского Севера.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет бюджетного финансирования ФГБУН «Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук в рамках выполнения темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека "северного типа" на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер AAAA-A21-121010690002-2).

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Аверьянова И.В. разработала концепцию, дизайн исследования, получила, проанализировала и интерпретировала полученные результаты. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. *WHO European Regional Obesity Report 2022*. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2022 [cited 29 May 2023]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747.pdf>
- Мартышев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Савицкая Н.Г. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борьбы с возрастзависимыми заболеваниями: обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 59-68. [Martyushev-Poklad AV, Yankevich DS, Petrova MV, Savitskaya NG Two models of insulin resistance development and the strategy to combat age-related diseases: Literature review. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):59-68 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13090>
- Reaven GM The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;83(6):1237-1247. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1237>
- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-553. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-5)
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14(3):173-194. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.14.3.173>
- Uttinger ML. Enhancing heart rate variability. *Integrative Medicine*. Elsevier; 2018;(14):922-929.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35868-2.00096-7>
- Shaffer F, Ginsberg JP An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017;(5):258. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Strüven A, Holzapfel C, Stremmel C, Brunner S Obesity, nutrition and heart rate variability. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):1-13. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22084215>
- Licht CMM, de Geus EJC, Penninx BWJH. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2484-2493. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3104>
- Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian J Phys Ther.* 2020;24(2):91-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.006>
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):122-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>
- Wulsin L, Herman J, Thayer JF. Stress, autonomic imbalance, and the prediction of metabolic risk: A model and a proposal for research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;(86):12-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.010>

13. Аверьянова И.В. Особенности показателей variability сердечного ритма в популяции жителей-северян юношеского, трудоспособного и пожилого возраста // *Успехи геронтологии*. — 2023. — Т. 36. — №1. — С. 36-42. [Averyanova IV. Age-related dynamics of heart rate variability indicators in the population of northerners young men, mature age and elderly men. *The successes of gerontology*. 2023;36(1):36-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.1.004>
14. Аверьянова И.В. Распространенность и частота встречаемости компонентов метаболического синдрома у жителей-северян // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2022. — Т. 67. — №8. — С. 444-450. [Averyanova IV. Occurrence of metabolic syndrome components in Northerners. *Clinical laboratory diagnostics*. 2022;67(8):444-450. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-8-444-450>
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
16. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др., Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // *Вестник аритмологии*. — 2001. — №24. — С. 65-83. [Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Heart rate variability analysis at using different electrocardiographic systems (methodical recommendations). *Vestnik aritmologii*. 2001;(24):65-83. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.vestiar.ru/person.jsp?id=1260>. Ссылка активна на 17.08.2023.
17. Jarczok MN, Kleber ME, Koenig J, et al. Investigating the Associations of Self-Rated Health: Heart rate variability is more strongly associated than inflammatory and other frequently used biomarkers in a cross sectional occupational sample. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117196. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117196>
18. Simova I, Christov I, Bortolan G. A review on electrocardiographic changes in diabetic patients. *Curr Diabetes Rev*. 2015;11(2):102-106. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399811666150113161417>
19. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*. 1981;30(3):219-225. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.30.3.219>
20. Munzel M, Anderson E, Johnson A, Mark AL. Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity. *Clin. Exp. Hypertens*. 1995;17(1-2):39-50. doi: <https://doi.org/10.3109/10641969509087053>
21. Martinez-Sanchez N, Sweeney O, Domingos AI, et al. The sympathetic nervous system in the 21st century: Neuroimmune interactions in metabolic homeostasis and obesity. *Neuron*. 2022;110(21):3597-3626. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.017>
22. Ludwig DS, Ebbeling CB. The carbohydrate-insulin model of obesity: Beyond «Calories In, Calories Out». *JAMA Intern Med*. 2018;178(8):1098-1103. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2933>
23. Vrijkotte TGM, van den Born B-JH, Hoekstra CMCA, et al. Cardiac autonomic nervous system activation and metabolic profile in young children: The ABCD study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138302. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138302>
24. Perugini RA, Li Y, Rosenthal L, Gallagher-Dorval K, et al. Reduced heart rate variability correlates with insulin resistance but not with measures of obesity in population undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(3):237-241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2009.09.012>
25. Hillebrand S, Swenne CA, Gast KB, et al. The role of insulin resistance in the association between body fat and autonomic function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(1):93-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.07.009>
26. Mattos S, Rabello da Cunha M, Barreto Silva MI, et al. Effects of weight loss through lifestyle changes on heart rate variability in overweight and obese patients: A systematic review. *Clin Nutr*. 2022;41(11):2577-2586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.09.009>
27. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am. J. Hypertens*. 1996;9(8):746-752. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(96\)00098-2](https://doi.org/10.1016/0895-7061(96)00098-2)
28. Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *NeuroMolecular Med*. 2008;10(3):169-178. doi: <https://doi.org/10.1007/s12017-008-8022-5>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]:

Аверьянова Инесса Владиславовна, д.б.н. [Inessa V. Averyanova, PhD in biology]; адрес: Россия, 685000, Магадан, пр. Карла Маркса, д. 24 [address: 24, Karl Marx Avenue, 685000 Magadan, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4511-6782>; Researcher ID: AAR-9371-2020; Scopus Author ID: 57009034300; eLibrary SPIN: 9402-0363; e-mail: Inessa1382@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Аверьянова И.В. Влияние признаков инсулинорезистентности на показатели variability сердечного ритма в группе мужчин зрелого возраста, проживающих в условиях Российского Севера // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 201-207. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13004>

TO CITE THIS ARTICLE:

Averyanova IV. The influence of insulin resistance variables on heart rate variability indices in mature men under Russia's North conditions. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):201-207. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13004>

THE EFFECT OF INTENSE EXERCISE ON MUSCLE POWER AND FUNCTIONAL ABILITIES OF OBESE PEOPLE



© Nour El Yakine Lakhdar^{1*}, Driss Lamri², Moulay Laarbi Ouahidi¹

¹Biology and Health Laboratory, Faculty of Science, Kenitra, Morocco

²Regional Training and Education Centre, Rabat-Salé-Kenitra, Morocco

BACKGROUND: Obesity, expressed as a high body mass index (BMI), is associated with a risk of decrease in functional capacity and muscle strength, in particular in weight-bearing joints, but so far, no study has been able to show a sufficiently strong relationship between these factors. two options in conclusion.

AIM: This study was conducted to quantify the effect of intense exercise on the functional capacity and muscle power of obese individuals and the risk of knee osteoarthritis.

MATERIALS AND METHODS: The present research project is characterized as a clinical trial, cross-sectional, and uncontrolled research. All participants had a body mass index from 30.6 kg/m² to 34.9 kg/m² and reported not working out in the last 3 months prior to this experiment. Before their involvement, all participants were informed during an initial interview about the experimental procedure, the nature of the research, and the test protocols. They gave their written and signed informed consent to voluntarily participate in this research and completed two questionnaires. Participants in our study were recruited from sports centers, social clubs, and word of mouth. A total of 78 participants responded to the call articulated in our training protocol which was composed of two main parts. The first one is the «Anthropometric measurements tests» and the second one is the «Functional capacity tests» that were done in a gym. The participants were divided randomly into two experimental. After the end of every phase of the experiment, some members of each group were moved randomly to the other group.

RESULTS: The final results of the intra-class correlation coefficient measurements for a set of tests showed strong reliability among members of each examined group. For the handgrip strength tests of the right and left hands, the results were 0.850 and 0.892, respectively. For the squat jump and countermovement jump tests, the results were 0.966 and 0.932, respectively. The results were 0.896 and 0.945 for walking 6 meters with or without double tasks. Finally, for the TUG and TUP-DT tests, the results were 0.520 and 0.663, respectively. After analyzing and interpreting the data for the functional capacity tests, the following results were obtained: For the 5 sit-stand test, the result was (F (3.87)=4.22; p=0.008, η²=0.127). For the Time up and go test, the result was (F (3.87)=4.56; p=0.019, η²=0.136), and for the 6 m walk, the result was (F (3.87)=3.81; p=0.013, η²=0.116). Finally, the 5X sit-to-stand test at 48 hours was lower than the base value (p=0.024), while the TUG immediately after the post was lower than the base value.

CONCLUSION: In conclusion, the results of this study demonstrate the positive impact of intense exercise on muscle power and functional capacity in obese individuals. These findings suggest that high-intensity physical activity may be an effective means of improving the health and quality of life of obese individuals. Therefore, it is recommended that obese individuals include high-intensity exercise in their regular exercise program to reap these health benefits. However, it is important to emphasize the importance of consulting a healthcare professional before starting a high-intensity exercise program to avoid the risk of injury or health complications.

KEYWORDS: Obesity; exercise; functional abilities; muscle.

ABSTRACT

Obesity has become the first non-infectious “inflammatory” disease in human history. It is a real epidemic, affecting both industrialized and low-resource countries [1]. The Ob-Epi epidemiological survey found that there is a difference in the prevalence of obesity by place of living. For example, from 1997 to 2009, the prevalence of obesity increased by 82% in urban areas compared to 37.9% in rural areas [1]. The last 20 years have been marked by the appearance of a new concept called metabolic syndrome. This condition is characterized by a set of risk factors that may develop cardiovascular disease and/or type 2 diabetes and may include abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, high blood pressure and insulin resistance [2]. Associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease, metabo-

lic syndrome is now considered one of the most important public health problems of our time. Although multifactorial, the causes most often cited to explain the emergence of obesity/metabolic syndrome are a genetic predisposition associated with an “unsuitable” lifestyle where dietary errors occupy a major place [3]. On the one hand, regular exercise has been shown to be an effective strategy in the prevention of cardiovascular risk factors related to obesity and metabolic syndrome [4]. On the other hand, in the majority of clinical studies, re-entry programs in obese patients with cardiovascular risks are often associated with hygieno-dietary measures (calorie restriction, diet modification, smoking cessation) [5]. Thus, lifestyle change through the promotion of physical activity and healthy eating is an effective strategy to combat the emergence of obesity and its cardiovascular complications [6].

*Corresponding author.



Sedentary living is characterized by activities whose energy expenditure is close to that of rest or basic metabolism [7]. These activities include, for example, sitting, reading, lying on a couch, driving a car or working on a computer [8]. Physical inactivity leads to the accumulation of visceral fat and therefore the activation of a network of pathways of inflammation. This promotes the development of atherosclerosis, neurodegeneration and tumor growth. Moderate physical activity helps maintain body weight. Thus, walking or cycling, to go to work, is inversely associated with weight gain after several years, because its effect on weight loss in this case, is modest. To be effective, it must be combined with dietary measures [9].

On a diet alone, the loss of lean mass is in the order of 25% compared to only 12% if physical activity is associated. Since energy expenditure depends mainly on lean mass, it can promote a subsequent recovery of weight. To maintain weight after initial weight loss, the Dietary guidelines suggest that physical activity should be carried out between 60 and 90 minutes a day. This can lead to better adherence to dietary recommendations as it improves self-esteem and well-being [10].

As part of the overall management of obese patients, physical activity participates through both physiological and psychological mechanisms in the initial weight loss. It reduces cardiovascular risk, partly independent of weight variations, and is associated with an increase in quality of life [11].

In Morocco, several clinical observations have shown that lifestyle changes including regular physical activity and the adoption of a healthy diet are effective strategy to combat obesity and its cardiovascular complications.

AIM OF THE STUDY

This study was conducted to quantify the effect of intense exercise on the functional capacity and muscle power of obese individuals and the risk of knee osteoarthritis.

MATERIALS AND METHODS

Site and time of the study

Study site.

This is a cross-sectional descriptive research study that was conducted on a representative sample of obese individuals in the Fes-Meknes region. This means that the study aimed to describe the characteristics of the sample of obese individuals in the region at a specific point in time.

Time of the study.

The study took place from September 06 to November 11, 2021.

Study populations:

Inclusion criteria: Our study focused on obese individuals aged 18 to 40 years.

Exclusion criteria: In our study, participants with uncontrolled cardiovascular diseases, endocrine dysfunction, musculoskeletal impairment preventing them from continuing their training, as well as those with diabetes and/or osteoarticular disorders were excluded. This allowed us to focus

on the effect of intense exercise on functional capacity and muscle power among obese individuals without these conditions

Sampling method from the study population

All participants were randomly selected from different sports clubs and sportive institutions.

Study design

Prospective one-sample comparative.

Description of medical intervention

Our group was subjected to randomization in order to divide it into two distinct groups in a random manner. The first group was designated as Group 1 and the second group was named Group 2. This random allocation method ensures that participants were assigned to each group impartially, without external influence or bias. This helps to minimize potential biases that could affect the study's results.

Our study is structured as follows: the first day (D_0) of medical examination, to establish first contact with the participants, apply the questionnaires and carry out anthropometric measurements; a week (W_1) of familiarization with the tools and the evaluation procedure, in order to ensure good reproducibility of the measures and to free the effects of learning that can occur with the repetition of the test sessions [12]. Each participant went through three familiarization sessions (D_1 , D_2 , and D_3). The sessions began with a standardized dynamic warm-up (15 minutes of lower and upper limb mobility with a stick), followed by familiarization with one of the physical and functional tests, and ended with familiarization with the ground-raised exercises, front slot and horizontal pull with an elastic band. Following the familiarization week, the participants performed a week (W_2) of pre-tests. The objective was to assess the basic condition of the participants. The pre-tests were carried out over three days (D_4 , D_5 and D_6), separated by 48 hours of recovery. The jump and load tests were performed on days D_4 and D_5 , to confirm the performance of the tests, and day D_6 was dedicated to performing the functional tests.

In the third week (W_3), the participants participated in the first week of training. The EG1 followed training protocol A while the EG2 followed training protocol B. Each protocol included two exercise sessions (SW_1 and SW_2), separated by 48 hours. Week 3 ended with the evaluation tests (post-test) which were carried out immediately 24 and 48 hours after the second session. After a two-week withdrawal period (S_4 and S_5), the last week of training (W_6) followed the same configuration as the first, but the order of application of training protocols was reversed. This gave us two treatment groups: T0.5 with all participants who completed Training A and T1.0 with all participants who completed Training B (Figure 1).

The training sessions were composed of a specific exercise that characterized the main program, and complementary exercises that involved the antagonistic muscles of the lower limbs and upper body muscles. The training sessions began with a standardized dynamic warm-up, then the main program was put in place, and finally the session ended with the complementary exercises (Table 1).

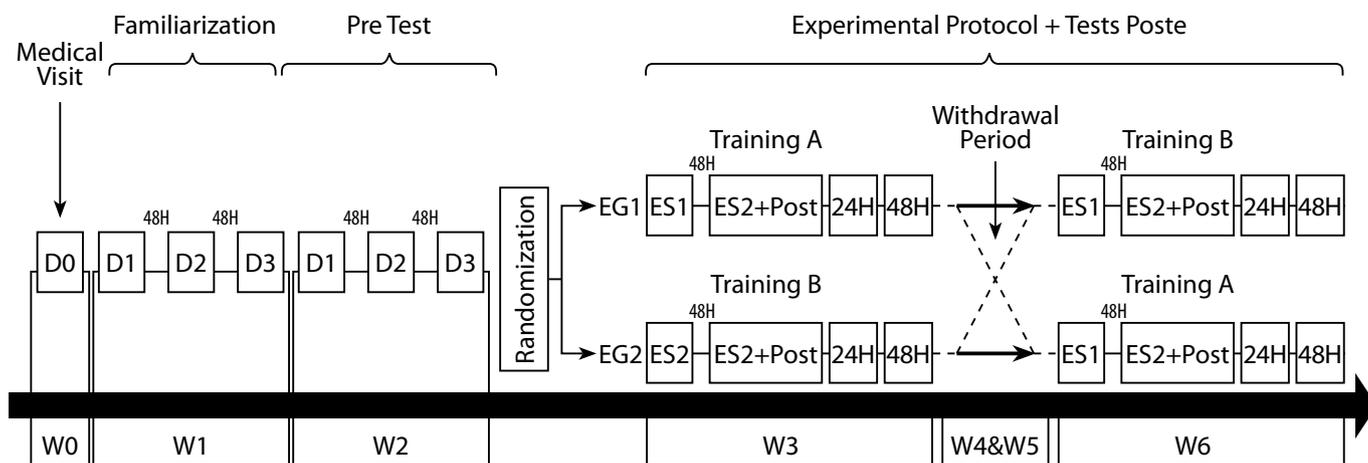


Figure 1. Experimental protocol.

ES — Exercise Session; D — Day; EG — Experimental Group; W — Week end.

Methods

Anthropometric measurements

• **Body mass (BM)**

The body mass was measured using an electronic scale (Balance NRBF701-17) (Accuracy: 0.1 kg). The participants were lightly clothed.

• **Standing waist**

The standing height was measured using a tape measure attached to the wall and a horizontal cursor which was brought into contact with the highest point of the head. The participant was in a standing position, with bare feet and arms together, with his arms facing forward.

• **Body mass index (BMI)**

The BMI was calculated by the ratio of body mass in kilograms (kg) and height per square meter (m):

$$BMI = BM (kg) / (Height (m))^2$$

• **Waist Circumference (WC)**

Waist circumference was measured using a tape measure. The participant remained standing, with the weight distributed between both feet, feet slightly apart. The measurement was taken in a horizontal plane at the narrowest level of the waist, equidistant between the bottom of the ribs and the pelvic bone (iliac crest). The evaluator adjusted the tape measure without compressing the underlying soft tissue. Waist circumference or abdominal circumference was measured to the nearest 0.1 centimeter (cm) at the end of an exhalation

• **Hip Circumference (HC)**

The hip circumference was measured using a tape measure. The participant was standing, upright, with arms

on either side of the body and feet joined. The assessor was seated next to the participant to see at what level the hip circumference is maximum. He placed the tape measure around the hips in a horizontal plane. The tape measure must be adjusted without compressing the soft tissues. The measurement is recorded to the nearest 0.1 cm.

• **Hip Waist Ratio (HWR)**

The hip height ratio was calculated by the ratio of the waist circumference and the hip circumference.

$$WHR = WC (cm) / HC (cm)$$

This calculation allows a valid, rapid, and accurate estimate of the risk of developing cardiovascular disease. Indeed, the higher the abdominal fat concentration, the higher the risk of presenting problems such as high cholesterol, diabetes, high blood pressure or atherosclerosis [13].

• **Physical Abilities Tests**

Sub-maximum load test based on speed. To determine the initial load of the training session, a sub-maximum load test based on speed, adapted from the protocol proposed by [14], was applied. The purpose of this test is to have a basis of work, in order to program the workouts. The participants performed a training session using a weight bar.

The test took place over 2 days: On the first day, the participants began with the standardized warm-up followed by another specific, which consisted of a series of 10 repetitions on the ST Charge test with a load of 10% of the body mass. After the warm-up, the participants had 5 attempts (each separated by a 2-minute interval) to reach the ideal load allowing them to maintain a speed of execution of 0.75 to 1 m.s⁻¹ during 6 repetitions. The initial load of the test was 15% of body mass, which increased or decreased by 5% each

Table 1. Characteristics of study participants

	EG1 (n=39)	EG2 (n=39)	P
Age (years)	39,31±6,13	37,1±7,16	<0,01
Height (m)	1,57±0,9	1,57±0,11	<0,01
Weight (Kg)	86,66±12,24	85,03±12,83	<0,01
BMI (kg/m ²)	30,6±3,18	34,9±4,18	<0,01
WC (m)	85,9±6,8	88±10,9	<0,01
HC (cm)	94±6,7	99±8,2	<0,01
WHR	0,9±0,1	0,9±01	<0,01

Note. Values are expressed as Mean standard deviation; BMI: Body mass index; WC: waist perimeter; HC: PH: hip perimeter; WHR waist/hip ratio

time. After a 15-minute recovery, the participants performed another test in order to achieve, this time, the speed of execution of 0.50 to 0.74 m.s⁻¹, always with the same load adjustment and the same number of attempts and repetitions. The second day of the test was 48 hours later and had the same configurations on the first day, except for the initial load, it was set to the highest standard obtained on the first day, and for the order of the tests, which have been reversed to avoid possible influence of the order of application. In addition, the initial order of testing was randomized.

Bar speed control during the training session was performed by an accelerometer (push training 2.0-Toronto, Canada) that was attached to a bar using the "Push" mobile application. The average propulsion speed of each repetition was recorded, and the maximum load obtained on the two days was defined as the driving load. The participants were instructed not to do exercises between the two days of testing.

• Vertical Jump Test

The jump height during a Counter-Movement Jump (CMJ) or a Squat Jump (SJ) is an index of maximum lower limb power. Following the recommendations of the protocol described by [15], for the JMC, the participants started the test from the standing position, then they made a counter-motion downward (i.e., a bending of the lower limbs) immediately followed by a complete extension of the lower limbs.

For the SJ, the participants left bent knees, then they jumped without performing counter-movement before performing the jump. During the tests, it was asked about jumping as high as possible, keeping their hands on their hips to avoid swinging with their arms.

The maximum knee flexion (during the push phase of the CMJ and at the start of the SJ) was predetermined at 70°, the angular position considered the best performing in vertical jump tests [15]. This was done during the familiarization period using a goniometer (Baseline®, Aurora, IL, EUA). To maintain the same angular position, a rigid bar was placed under the participants' hips and attached to a vertical support graduated every 1 cm. As they jumped, the participants squatted until they felt the bar on their posterior thigh, before performing the concentric action as quickly as possible.

The performance of the jumps was evaluated by the mobile application «My Jump», recorded by a mobile phone at a sampling rate of 240 Hz. This system was developed to calculate jump height from flight time to an accuracy of 0.10–3 s, using the high-speed video recording function of the iPhone. This equipment has previously shown good validity and reliability, even for senior jump height measurements [16]. The order of test application was randomized, and each participant had three attempts (each separated by a 1.5 min interval), to obtain the best jump result.

Functional capacity tests

• Test 5 assist-standing

The sit-to-stand test is designed to assess the strength and power of the lower limb muscles. To begin the test, participants were seated on a chair without armrests and with a backrest, positioned against a wall to keep it stable. Participants' feet were flat on the floor, their backs were against the backrest, and their arms were crossed at chest height. They were asked to stand up five times until they reached a standing position (defined as standing up straight with knees extended), and

then return to the seated position, leaning their backs against the backrest on each repetition. The timer was started when the participant made the movement of trunk flexion, lifting their back from the chair's backrest, and stopped when their back touched the backrest completely, returning to the initial position of the test. Only one attempt was made, and the time for that attempt was recorded.

• Timed Up and Go

Timed Up and Go (TUG) test is a test of coordination and agility for obese people. It aims to measure speed, agility, and dynamic balance. Participants began the test in a seated position in a standard chair against the wall, with their arms crossed at shoulder height and their feet flat on the floor and slightly forward at each other. At the signal of the evaluator, the participant stood up, keeping his arms crossed until the knees were fully extended. He walked in the direction of a beacon placed at a distance of 3 m from the chair, walked around it and then returned to the starting point. The timing started when the participant made the trunk flexion movement and stopped when the participant returned to its initial position. Three attempts were applied with a minimum interval of 30 s. The time of the best attempt has been recorded.

Statistical analysis

The analysis of the results was conducted by two statistical software, SPSS 18.0 (IBM, Inc., Chicago, IL) and Graph Pad Prism (version 6.0, Inc., CA). Before the use of all statistical tests, the normality of the distribution was verified by the Shapiro-Wilk test. Descriptive analysis was performed to present the anthropometric characteristics of the participants. The reliability of the tests was studied by calculating the intra-class correlation coefficient (ICC), using the different attempts obtained on the same day for each of the tests performed (Hopkins, 2000). The pre-training results of the variables manual grip strength, jump height (SJ and CMJ), walking speed (6 m), time to get up from a chair 5 times and time to get up, walk on a distance of 3m, return and sit again on the same chair, were set as the base values (100%). The percentage of post-training results (immediately, 24h and 48h after) was calculated compared to the baseline value.

Ethical expert review

The epidemiological study as part of the thesis work has been approved by the local Ethics Committee Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry (protocol number 145/1974 from 08/11/2022).

RESULTS

Each experimental group consisted of 39 (EG1) and 39 (EG2) participants.

High intra-examiner reliability was observed from the Intra-class Correlation Coefficient (CCI) calculation for the right hand and left hand manual grip force tests (0.950 and 0.952 respectively), SJ and CMJ vertical jump (0.984 and 0.972 respectively) and walks 6 m, without and with double task (0,956 and 0,939 respectively). For timed go up and go (TUG) tests, the CCI was classified as moderate (0.520 and 0.663 respectively) The time effect was observed for the jump height in the SJ test ($F(3,87) = 4.31; p = 0.007, p_2 = 0.129$). The jump height at 48h was greater than 24h ($p = 0.003$) (Figure 2).

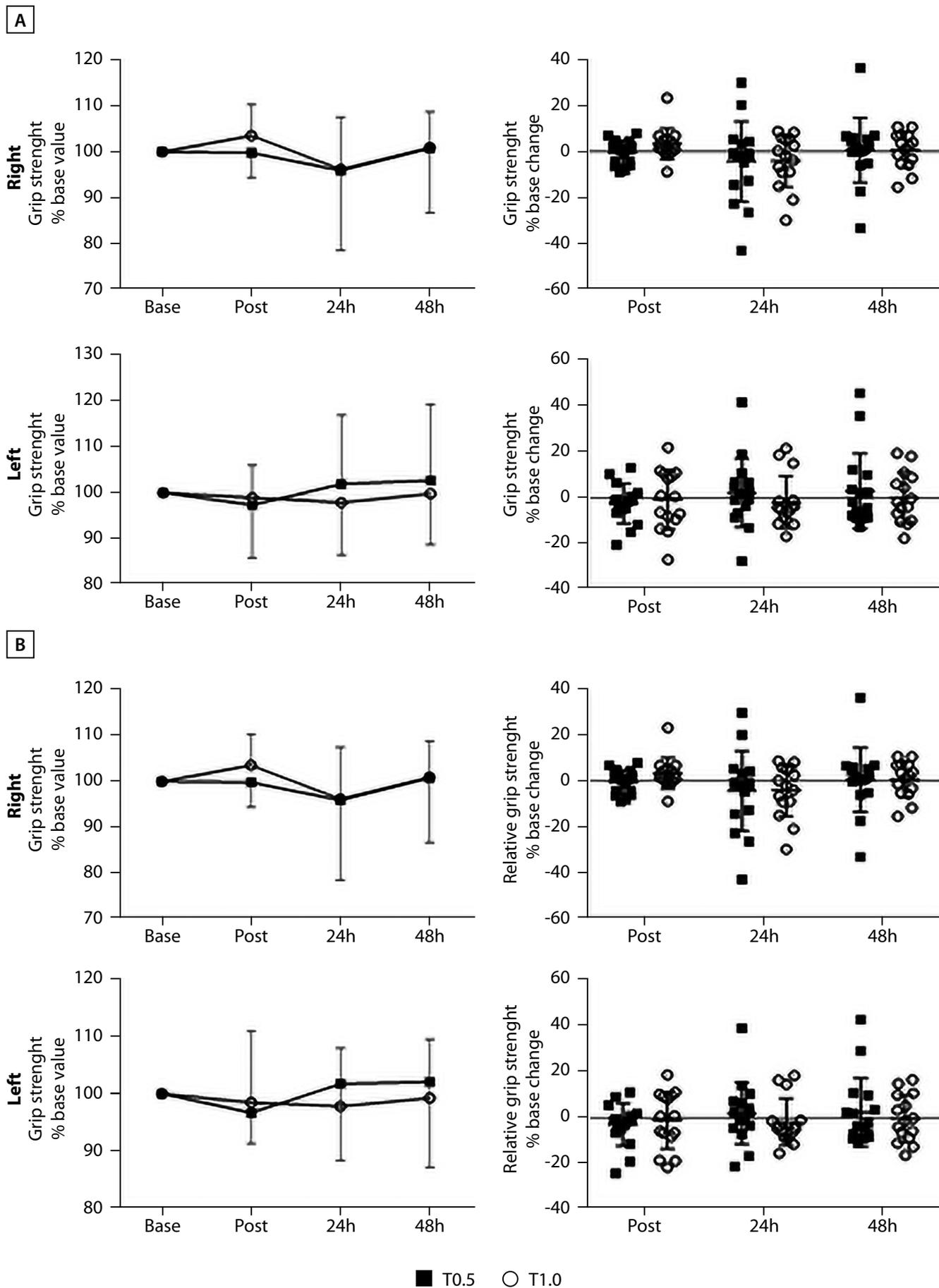


Figure 2. Graphical representation of the effect of time on manual grip force.

Average deviation for the effect of time (images on the left) before (base), immediately (post), 24h and 48h after two training sessions. And the individual reactivity as a percentage change from the base value for each participant (images on the right) of the low speed (T0.5: full square) and high speed (T1.0: empty circle) processing groups. The variables measured were: A) Right and left hand grip force and B) Right and left hand relative grip force.

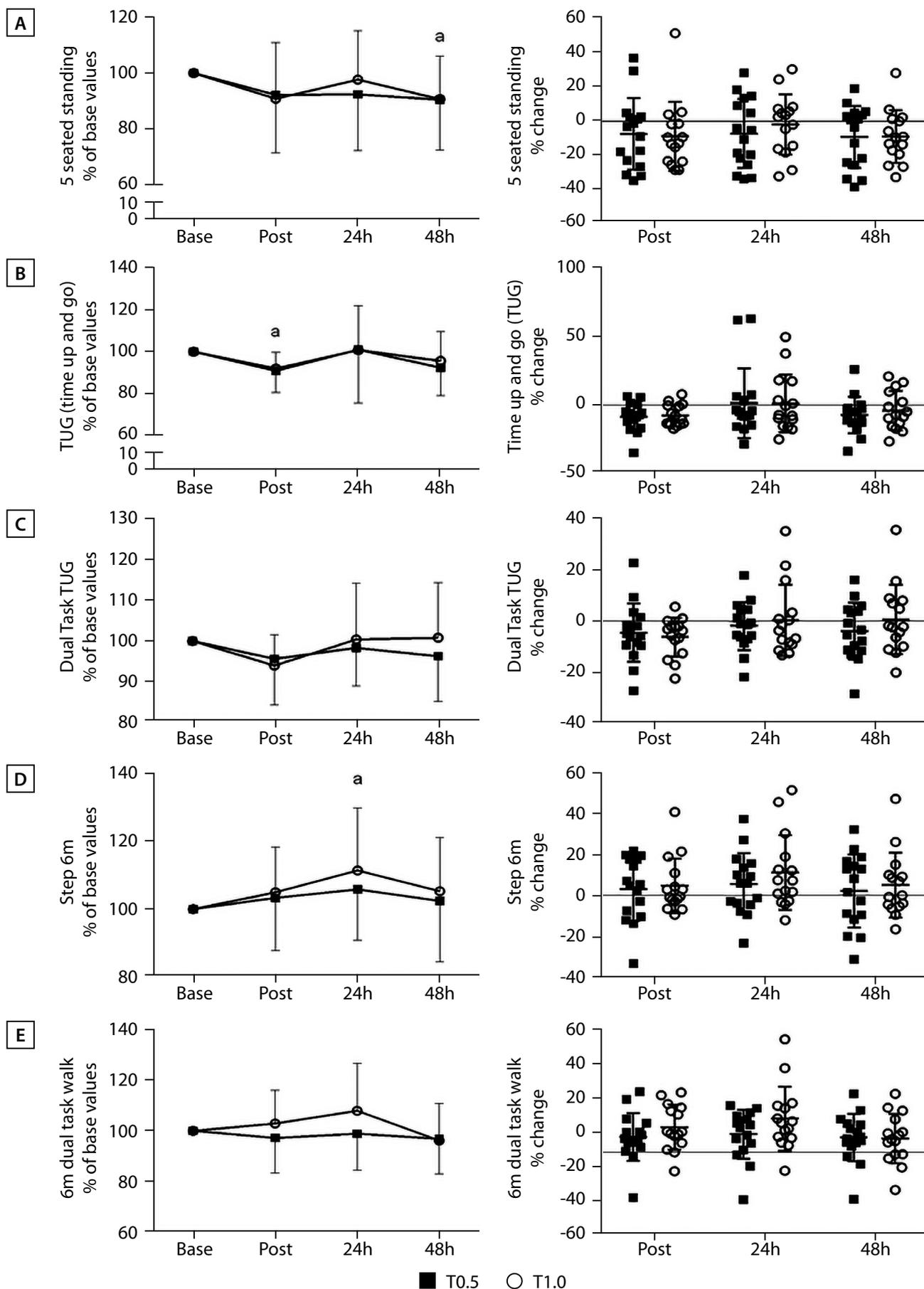


Figure 3. Graphic representation of the effect of time on functional abilities.

Mean ± standard deviation for the effect of time (images on the left) before (baseline), immediately (post), 24h and 48h after the two training sessions. And the individual responsiveness as percent change from baseline for each participant (images on the right) of the low speed (T0.5: filled square) and high speed (T1.0: open circle) treatment groups. The variables measured were: A) 5 sit-stand; B) TUG (time up and go); C) TUG with dual task; D) 6m walk, and E) 6m walk with dual task. For both treatments, difference with respect to: a. the base value, b. post, and c. 24h ($p < 0.05$).

Table 2. Intergroup comparison (Wilcoxon test (*) and Student t for dependent variables (#). mean AND group T_{0.5} vs T_{1.0})

	T _{0.5}	T _{0.1}	P
Absolute Charge (kg)	33.28±17.01	11.03±5.66	P=0.01#
Relative charge m.s ⁻¹	0.50±0.22	0.16±0.06	P<0.01*
Movement speed	0.56±0.06	0.89±0.06	P=0.001#
RPE	4.53±1.27	2.03±1.06	P<0.01*

Note. RPE — rate of perceived exertion

For functional ability tests, the time effect was observed for Test 5 Sit-Stand (F (3.87)=4.22; p=0.008, p₂=0.127), TUG (F (3.87)=4.56; p=0.019, p₂=0.136) and 6 m walk (F (3.87)=3.81; p=0.013, p₂=0.116). Test 5 sitting and standing at 48h was lower than the base value (p=0.024), when the TUG immediately after 01). The CMJ jump did not show a time effect (p>0.05) (Figure 3). (post) was less than the base (base) value (p<0.001). However, the 6 m to 24 m walking test was higher than the base value (p=0.044). The double-task activities did not show time effects (p>0.005).

The absolute and body weight values of the manual grip force also showed no time effect for any of the sides. (p>0.05)

In addition, there was no significant difference (p>0.05) between treatments, as well as for group vs time interaction (p>0.05). A very significant difference was observed for the mean training load, body weight load, load velocity and stress perception *Rate of Perceived Exertion* (RPE) between the two treatment groups (T0.5 and T1.0) at p 0.001. These results are presented in Table 2.

DISCUSSION

Representativeness of Samples

After the analysis and interpretation of the results on a finding that there is an effect of intense exercise on muscle power and functional capacity in people who suffer from obesity, these results cannot be generalized on the all the regions since there are several social, cultural, public parameters which make the situations heterogeneous, taking the nutritional factor of this region Fez Meknes is characterized by an irregular nutritional mode because of the lack of physical activity and the abuse in fast food consumption. The genetic factor is also one of the important factors in the prevalence of obesity.

Comparison with other publications

The main objective of our study was to verify the effect of the acute exercise of two speeds of resistance training on several parameters of muscular power and functional capacity in the obese person. The main results showed the effects of time on the recovery of physical and functional performance of obese people after two training sessions.

An improvement in the height of the SJ jump was observed 48 hours after the training sessions. The performance of a maximum vertical jump can be considered as an indirect indicator of the explosive capabilities of the lower limbs. It is a variable that has been shown to be a good predictor of the functional capacity of the elderly [16]. In our study, positive changes were only observed for the Squat Jump. The height of the Counter Movement Jump did not undergo significant changes during the entire experimental

period. [17] verified an immediate reduction in the counter movement jump performance of 22 seniors (18–40 years old), followed by a rapid recovery 24 hours after a low intensity (70% of 5-RM) and high intensity (95% of 5-RM) resistance training session. A significant reduction in the Counter Movement Jump height of 78 institutionalized obese individuals (34±5 years old), immediately after high volume resistance training, was also demonstrated by Cruvinel-Cabral, R. M. & Oliveira-Silva [18]. The different results observed during the Counter Movement Jump and Squat Jump can give us an idea of the participants' ability to use the elastic energy of the musculotendinous units when jumping [19].

Resistance training at low and high speeds, studied during this experiment, induced an acute fatigue of the ability to stand up from a chair. This functional capacity has been significantly correlated with the strength of the knee extensors [20]. However, in addition to quadriceps, the hamstring and lumbar muscles are among the most active during this test [21]. The current results suggest that the loss of muscle power and the ability to generate the strength of the primary agonist muscle groups involved in the task, may explain the still incomplete recovery of this ability, 48 hours after training in both treatment groups [22].

The fatigue of the lower limbs was also represented by an immediate decrease in the ability to perform the Timed up and go (TG) test, despite the rapid recovery observed for both groups after 24 hours. This test, which involves walking and chair lifting, was significantly correlated with power measured in the counter movement jump (CMJ) relative to body mass [23]. These results are again different from those of [24]. In their study, the performance of participants in the TUG test improved immediately after training, regardless of intensity. Walking speed, also altered by the results of this study, is strongly correlated with the ability to generate force from knee extensors, hip muscles and ankle flexors [25]. Maximum power and speed of contraction at different percentages of maximum force appear to be predominant factors in walking [26]. Positive changes in this functional capacity, 48 hours after low and high speed training, are also observed in the study of Sáez de Asteasu et al. [27]. The authors assessed 65 hospitalized persons aged 18–40. They found an improvement in functional capabilities, including the 6-metre walking speed with and without double task, after 5 consecutive days of progressive resistance training. For the authors, these changes can be explained by the improvement of the structure of movements in the different functional tasks and by the improvement of the health status of the elderly, which was precarious at the beginning of their experience.

Notwithstanding, there were no significant changes observed over time in the performance of the dual-task activities that were investigated in our study. According to Gillain

et al. [28], in a dual-task test, additional cortical activity competes with the component cortical activity. This means that the execution of two actions at the same time not only disturbs postural balance, but also step parameters that are associated with the risk of falling. As such, our results suggest that the fatigue caused by the training protocols in this research did not increase the risk of falling for the participants.

Marques et al.'s study [29] found that grip strength is a reliable indicator of physical disability and mobility limitations, as it reflects overall body strength [30]. However, the study's results did not reveal any significant changes in the pressure forces of participants' right and left hands over time. This lack of alteration may suggest that the training protocols used in our study did not induce central fatigue.

To sum up, our study found that the two training protocols examined did not result in central fatigue. While most participants did not experience a decrease in jump height following the workouts, the muscle fatigue that occurred did impact their functional abilities, and it took at least 24 hours for them to fully recover to their initial values.

Study limitations

During the development of our scientific study, among the obstacles encountered are:

- We encountered difficulties in convincing individuals to participate in our study.
- the follow-up of our participants did not include monitoring their dietary habits before, during and after the training period.
- The lack of previous research studies on the participant that allowed for more in-depth analysis,

Next studies

- Our future work is to develop a well-structured physical activity program for obese patients to avoid harmful health complications.

- We are in the process of developing another study in the eastern regions of Morocco to make a comparative study between the two studies concerning the parameters studied.

CONCLUSION

Obesity-related complications are multiple and depend on several factors. The degree of obesity, its type, duration of its evolution are associated with an increased risk of developing a negative effect on functional capacity and power. In addition, obese people are under the higher risk of being suffering from diseases and disabilities in comparison to non-obese people. Therefore, weight gain prevention remains the best way to lower, or even stop this global epidemic.

The present study demonstrates that obesity represents an increased negative risk on functional capacity and muscle power what should be taken into account when developing measures for the prevention and treatment of the disease.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. No funding.

Conflict of interest. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article.

Contribution of authors. Lakhdar Nour El Yakine: study design, methodology, data collection, statistical analysis, data interpretation, article writing, article editing. Lamri Driss: review, supervision. Ouahidi Moulay Laarbi: review, supervision.

Acknowledgment. We would like to express our heartfelt gratitude to all the participants who generously took part in this study. Your valuable contribution and cooperation were instrumental in making this research possible. We sincerely appreciate your time, effort, and willingness to share your experiences and information with us. Your involvement has greatly enriched our understanding and insights into the subject matter. Thank you for being an integral part of this study and for your invaluable support.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Livingston E, Zylke JW. JAMA Obesity Theme Issue. *JAMA*. 2012;307(9):27. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.262>
- Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new world wide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
- Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al. Clinical Management of Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):1059-1062. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000112379.88385.67>
- Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone*. 2006;8(2):S21-S27. doi: [https://doi.org/10.1016/S1098-3597\(06\)80005-0](https://doi.org/10.1016/S1098-3597(06)80005-0)
- Roberts CK, Ng C, Hama S, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on inflammatory/anti-inflammatory properties of HDL in overweight/obese men with cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol*. 2006;101(6):1727-1732. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00345.2006>
- Tjønnå AE, Lee SJ, Rognum Ø, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome. *Circulation*. 2008;118(4):346-354. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772822>
- Bertrai S, Beyeme-Ondoua J-P, Czernichow S, et al. Sedentary behaviors, physical activity, and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. *Obes Res*. 2005;13(5):936-944. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2005.108>
- Wing RR. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sport Exerc*. 1999;31(5):S547-S552. doi: <https://doi.org/10.1097/00005768-199911001-00010>
- Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain - a systematic review. *Obes Rev*. 2000;1(2):95-111. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2000.00016.x>
- Bollon DL, Poehlman ET. Exercise-training enhances fat — free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18(1):35-40.
- Ross R, Janssen I. Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(5):S521-S527. doi: <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00023>
- Reilly T, Bambaiechi E. Methodological Issues in Studies of Rhythms in Human Performance. *Biol Rhythm Res*. 2003;34(4):321-336. doi: <https://doi.org/10.1076/brhm.34.4.321.26229>
- Pinho CPS, Diniz A da S, de Arruda IKG, et al. Predictive models for estimating visceral fat: The contribution from anthropometric parameters. *PLoS One*. 2017;12(7):e0178958. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178958>
- Brown LE, Weir JP. Asep procedures recommendation i: accurate assessment of muscular strength and power. *J Exerc Physiol Online*. 2001;4(3):1-21.
- Glatthorn JF, Gouge S, Nussbaumer S, et al. Validity and reliability of optojump photoelectric cells for estimating vertical jump height. *J Strength Cond Res*. 2011;25(2):556-560. doi: <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181ccb18d>
- Cruvinel-Cabral RM, Oliveira-Silva I, Medeiros AR, et al. The validity and reliability of the "My Jump App" for measuring jump height of the elderly. *PeerJ*. 2018;6(2):e5804. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.5804>

17. Orssatto LBR, Moura BM, Bezerra ES, et al. Influence of strength training intensity on subsequent recovery in elderly. *Exp Gerontol.* 2018;106(2):232-239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.03.011>
18. Marques DL, Neiva HP, Faíl LB, et al. Acute effects of low and high-volume resistance training on hemodynamic, metabolic and neuromuscular parameters in older adults. *Exp Gerontol.* 2019;125(2):110685. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110685>
19. Fernandes A de A, Marins JCB. Teste de força de preensão manual: análise metodológica e dados normativos em atletas. *Fisioter em Mov.* 2011;24(3):567-578. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-51502011000300021>
20. Bassey EJ, Fiatarone MA, O'Neill EF, et al. Leg extensor power and functional performance in very old men and women. *Clin Sci.* 1992;82(3):321-327. doi: <https://doi.org/10.1042/cs0820321>
21. Rodrigues-de-Paula Goulart F, Valls-Solé J. Patterned electromyographic activity in the sit-to-stand movement. *Clin Neurophysiol.* 1999;110(9):1634-1640. doi: [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00109-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00109-1)
22. Byrne C, Faure C, Keene DJ, Lamb SE. Ageing, muscle power and physical function: a systematic review and implications for pragmatic training interventions. *Sport Med.* 2016;46(9):1311-1332. doi: <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0489-x>
23. Maden-Wilkinson TM, McPhee JS, Jones DA, Degens H. Age-Related Loss of Muscle Mass, Strength, and Power and Their Association With Mobility in Recreationally-Active Older Adults in the United Kingdom. *J Aging Phys Act.* 2015;23(3):352-360. doi: <https://doi.org/10.1123/japa.2013-0219>
24. Orssatto LBR, Moura BM, Bezerra ES, et al. Influence of strength training intensity on subsequent recovery in elderly. *Exp Gerontol.* 2018;106(3):232-239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.03.011>
25. Bassey EJ, Fiatarone MA, O'Neill EF, et al. Leg extensor power and functional performance in very old men and women. *Clin Sci.* 1992;82(3):321-327. doi: <https://doi.org/10.1042/cs0820321>
26. Clemençon M, Hautier C, Collet C, et al. *Fonction musculaire et performances fonctionnelles de la personne âgée.* Lyon 1; Science et Technique des Activités physiques et Sportives; 2014.
27. Sáez de Astear ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, et al. Physical Exercise Improves Function in Acutely Hospitalized Older Patients: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(7):866-873. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.04.001>
28. Gillain S, Warzee E, Lekeu F, et al. The value of instrumental gait analysis in elderly healthy, MCI or Alzheimer's disease subjects and a comparison with other clinical tests used in single and dual-task conditions. *Ann Phys Rehabil Med.* 2009;52(6):453-474. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2008.10.004>
29. Marques DL, Neiva HP, Faíl LB, et al. Acute effects of low and high-volume resistance training on hemodynamic, metabolic and neuromuscular parameters in older adults. *Exp Gerontol.* 2019;125(6):110685. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110685>
30. Pijnappels M, van der Burg JCE, Reeves ND, van Dieën JH. Identification of elderly fallers by muscle strength measures. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102(5):585-592. doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0613-6>

AUTHORS INFO:

***Nour El Yakine Lakhdar**, MD, PhD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3594-9710>; <https://ResearchID.co/lakhdarnour>; e-mail: nourel yakine.lakhdar@uit.ac.ma

Driss Lamri, Professor, MD; Scopus Author ID: 57192170798; e-mail: lamridriss11@gmail.com

Moulay Laarbi Ouahidi, MD, PhD, Professor; Scopus Author ID: 6504514097; e-mail: ouahidilarbi@yahoo.fr

*Corresponding author

TO CITE THIS ARTICLE:

Nour El Yakine Lakhdar, Driss Lamri, Moulay Laarbi Ouahidi. The effect of intense exercise on muscle power and functional abilities of obese people. *Obesity and metabolism.* 2023;20(3):208-216. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12811>

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНОВОЙ ТЕРАПИИ И ОБРАБОТКИ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИМ АГОНИСТОМ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА И ХОРИОНИЧЕСКИМ ГОНАДОТРОПИНОМ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ У САМЦОВ КРЫС С ОЖИРЕНИЕМ



© К.В. Деркач^{1*}, И.Ю. Морина¹, Л.В. Баюнова¹, А.А. Бахтыуков¹, Е.А. Диденко^{1,2}, В.Н. Сорокоумов^{1,2}, И.В. Романова¹, А.О. Шпаков¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

²Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. У мужчин ожирение сопровождается комплексом метаболических и гормональных расстройств, что приводит к андрогенному дефициту и нарушению сперматогенеза. Для коррекции репродуктивных дисфункций могут быть использованы антидиабетические препараты, включая метформин (МФ), и агонисты рецептора лютеинизирующего гормона (ЛГР), активирующие тестикулярный стероидогенез. Однако при диета-индуцированном ожирении (ДИО) эффективность и механизмы их действия мало изучены.

Цель. Оценить восстанавливающий эффект МФ, хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и аллостерического ЛГР-агониста ТПОЗ, различающихся по природе и механизмам действия, на уровни тестостерона, сперматогенез и морфологию семенных канальцев у самцов крыс с ДИО.

Материалы и методы. Ожирение у самцов крыс Wistar вызывали 23-недельной диетой, обогащенной насыщенными жирами. Обработку МФ проводили в течение 5 нед в дозе 120 мг/кг/сут (перорально), обработку ХГЧ и ТПОЗ — в течение 5 сут в суточных дозах 20 МЕ/крысу (п/к) и 15 мг/кг (в/б) соответственно. С помощью микроскопии и гистохимического анализа оценивали число и подвижность сперматозоидов (СП), число их дефектных форм и морфологию семенных канальцев, с помощью иммуноферментного анализа — уровни тестостерона и других гормонов в крови.

Результаты. МФ, ХГЧ и ТПОЗ в различной степени повышали сниженные у ДИО-крыс количество СП и долю их подвижных форм, в том числе с поступательным движением, нормализовали толщину эпителия семенных канальцев и количество в них сперматогониев и пахитеновых сперматоцитов, но не снижали повышенную при ДИО долю дефектных СП. В случае МФ это было ассоциировано с вызываемыми этим препаратом нормализацией массы тела, толерантности к глюкозе, уровней инсулина и лептина у ДИО-крыс. Положительное влияние ХГЧ и ТПОЗ на сперматогенез было обусловлено их стимулирующим эффектом на продукцию тестостерона.

Заключение. Применение длительной МФ-терапии и краткосрочных курсов ЛГР-агонистов нормализует нарушенный при ДИО сперматогенез, что указывает на перспективы их использования для улучшения мужской фертильности при ожирении, причем в случае МФ ключевое значение имеет нормализация метаболического и гормонального статуса, а в случае ЛГР-агонистов — их стероидогенный эффект.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; сперматогенез; метформин; рецептор лютеинизирующего гормона; хорионический гонадотропин; аллостерический агонист; тестостерон.

INFLUENCE OF METFORMIN THERAPY AND TREATMENT WITH AN ALLOSTERIC LUTEINIZING HORMONE AGONIST AND CHORIONIC GONADOTROPIN ON SPERMATOGENESIS IN MALE RATS WITH OBESITY

© Kira V. Derkach^{1*}, Irina Yu. Morina¹, Lyubov V. Bayunova¹, Andrey A. Bakhtyukov¹, Egor A. Didehko^{1,2}, Viktor N. Sorokoumov^{1,2}, Irina V. Romanova¹, Alexander O. Shpakov¹

¹I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

²Institute of Chemistry, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: In men, obesity is accompanied by a complex of metabolic and hormonal disorders, which leads to androgen deficiency and impaired spermatogenesis. Antidiabetic drugs, including metformin (MF), and luteinizing hormone receptor (LHR) agonists, which activate testicular steroidogenesis, can be used to correct reproductive dysfunctions. However, in diet-induced obesity (DIO), their effectiveness and mechanisms of action are poorly understood.

AIM: In men, obesity is accompanied by a complex of metabolic and hormonal disorders, which leads to androgen deficiency and impaired spermatogenesis. Antidiabetic drugs, including metformin (MF), and luteinizing hormone receptor (LHR) agonists, which activate testicular steroidogenesis, can be used to correct reproductive dysfunctions. However, in diet-induced obesity (DIO), their effectiveness and mechanisms of action are poorly understood.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS: Obesity in male Wistar rats was induced by a 23-week diet enriched with saturated fats. MF treatment was carried out for 5 weeks at a dose of 120 mg/kg/day (orally), and the treatment with hCG and TP03 was carried out for 5 days at daily doses of 20 IU/rat (s.c.) and 15 mg/kg (i.p.), respectively. Using microscopy and histochemical analysis, the number and motility of spermatozoa (SP), the number of their defective forms and the morphology of the seminiferous tubules were assessed, and the levels of testosterone and other hormones in the blood were measured using ELISA.

RESULTS: MF, hCG, and TP03 to varying degrees increased the number of SP and the proportion of their mobile forms, including those with forward movement, which were reduced in DIO rats, and also normalized the thickness of the epithelium of the seminiferous tubules and the number of spermatogonia and pachytene spermatocytes in them, but did not reduce the proportion of defective forms of SP, increased in DIO. In the case of MF, this was associated with the drug-induced normalization of body weight, glucose tolerance, and the insulin and leptin levels in DIO rats. The positive effect of hCG and TP03 on spermatogenesis was due to their stimulating effect on testosterone production.

CONCLUSION: The use of long-term MF therapy and short-term courses of LHR-agonists normalizes impaired spermatogenesis in DIO, which indicates the prospects for their use to improve male fertility in obesity, and in the case of MF therapy, normalization of the metabolic and hormonal status is of great importance, while in the case of LHR-agonists the most important factor is their steroidogenic effect.

KEYWORDS: obesity; spermatogenesis; metformin; luteinizing hormone receptor; human chorionic gonadotropin; allosteric agonist; testosterone.

ОБОСНОВАНИЕ

Нарушение сперматогенеза у мужчин часто ассоциировано с такими метаболическими расстройствами, как сахарный диабет 2 типа (СД2), метаболический синдром и ожирение [1, 2]. Андрогенная недостаточность и снижение репродуктивного потенциала при этих метаболических расстройствах являются следствием нарушений гормональной регуляции и функциональной активности компонентов гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной (ГТТ) оси, что обусловлено инсулиновой и лептиновой резистентностью, воспалением, аутоиммунными процессами, гиперпродукцией активных форм кислорода, липотоксичностью, накоплением конечных продуктов гликирования, эндотелиальными дисфункциями [1, 2]. При отчетливо выраженном ожирении (индекс массы тела 40 кг/м² и выше) признаки гипогонадизма и снижение фертильности отмечали в среднем у 75% мужчин, что в три раза превосходит этот показатель в остальной популяции [3].

Для коррекции сперматогенной функции при ожирении и ассоциированных с ним метаболических расстройствах могут быть использованы подходы, направленные на нормализацию массы тела, снижение доли жировой ткани, улучшение глюкозного гомеостаза и инсулиновой чувствительности. Среди таких подходов — низкокалорийная диета, бариатрические операции, умеренные физические нагрузки, применение аналогов глюкагоноподобного пептида-1 и ряда других антидиабетических препаратов [1]. Перспективными являются фармакологические подходы, направленные на компенсацию андрогенной недостаточности, одного из основных факторов снижения сперматогенной функции.

Для компенсации сниженного при ожирении уровня андрогенов в клинической практике обычно используют заместительную терапию препаратами тестостерона, и это не только нормализует андрогенный статус, но также снижает массу тела, повышает чувствительность тканей-мишеней, включая компоненты ГТТ, к инсулину и лептину, и в ряде случаев приводит к улучшению сперматогенной функции [3, 4]. Однако такая терапия имеет ряд серьезных побочных эффектов, что обусловлено запуском отрицательных обратных связей в ГТТ-оси и, как следствие, подавлением продукции эндогенных гонадотропинов — лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего

гормонов (ФСГ), регулирующих стероидогенез и сперматогенез, а также с риском развития андроген-зависимых опухолей. Следствием длительной терапии андрогенами может стать подавление сперматогенеза и снижение фертильности, что является результатом, обратным тому, которого предполагалось достичь [5]. В качестве альтернативных подходов для нормализации сперматогенеза рассматривают применение гонадотропинов, селективных модуляторов эстрогеновых и андрогеновых рецепторов и ингибиторов фермента ароматазы. Это позволяет, с одной стороны, стимулировать продукцию андрогенов в семенниках, что необходимо для нормального созревания сперматозоидов, а с другой — ослабить конверсию андрогенов в эстрогены, осуществляемую ароматазой, чья активность при ожирении повышается [5]. Однако каждый из этих подходов также имеет существенные недостатки и ограничения. Так, высокие дозы гонадотропинов с ЛГ-активностью, обычно используемые в клинической практике, как и препараты тестостерона, снижают активность ГТТ-оси, вызывают гинекомастию, головную боль, усталость [6]. Перспективным может стать применение низкомолекулярных агонистов рецептора ЛГ (ЛГР), действующих на его трансмембранный аллостерический сайт. Как показано нами для производных тиено[2,3-d]-пиримидина, такие агонисты умеренно стимулируют тестикулярный стероидогенез и слабо влияют на уровни гонадотропинов в крови и экспрессию ЛГР в семенниках [7]. Разработанные нами тиено[2,3-d]-пиримидиновые производные, в том числе TP03, эффективны у самцов крыс с тяжелой формой СД2, восстанавливая уровни тестостерона и улучшая некоторые показатели сперматогенеза [7]. При этом эффективность и механизмы влияния гонадотропинов на сперматогенез при диета-индуцированном ожирении (ДИО) в настоящее время мало изучены, что ограничивает их применение в клинической практике для коррекции гипогонадотропных состояний у мужчин с ожирением, вызванным преимущественно неправильным питанием и малоподвижным образом жизни, а в отношении аллостерических ЛГР-агонистов такие данные вовсе отсутствуют.

Среди антидиабетических препаратов наибольший интерес для восстановления сперматогенеза при ожирении представляет метформин (МФ), препарат первой линии выбора для лечения СД2. При этом сведения о влиянии МФ

на функции семенников при ожирении немногочисленны и противоречивы. Одни авторы указывают на положительное влияние МФ на сперматогенез, в то время как другие не разделяют эту точку зрения [8–10]. Одними из причин таких противоречивых оценок являются использование различных стратегий применения МФ, различия в паттерне метаболическими и гормональными дисфункциями, обусловленные различиями в этиологии и патогенезе ожирения, а также наличие сопутствующих патологий.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние МФ-терапии и обработки хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) и аллостерическим ЛГР-агонистом ТПОЗ на сперматогенез у самцов крыс с ДИО. ДИО вызывали 23-недельной высокожировой диетой (ВЖД), обогащенной насыщенными жирами. МФ-терапию проводили в суточной дозе 120 мг/кг (перорально, 5 нед), в то время как обработку ХГЧ и ТПОЗ проводили в течение 5 сут, используя суточные дозы 20 МЕ/крысу (п/к) для ХГЧ и 15 мг/кг (в/б) для ТПОЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения исследования. Исследование проводилось на базе лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук», Санкт-Петербург.

Время исследования. Создание модели ДИО на животных, их лечение и изучение оцениваемых показателей (с учетом предварительного периода до начала ДИО) заняло 5 мес, с июня по октябрь 2022 г., изучение образцов тканей для оценки генной экспрессии и морфологический анализ срезов семенников заняли период с ноября 2022 по март 2023 гг.

Исследуемые популяции

Использовали одну популяцию самцов крыс Wistar, которым на начало эксперимента было 2 мес.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Животные были из разных пометов, которые в дальнейшем случайным образом были распределены по группам, но так, чтобы в одной клетке не было крыс из одного помета. Число животных в каждой клетке — 6. Критериями исключения были значительные (более 10%) отклонения массы от средневзвешенных значений, а также любые, в том числе незначительные, повреждения, выявляемые при визуальном осмотре.

Методы и дизайн исследования

Для исследований использовали самцов крыс Wistar, часть из которых (группа «Контроль») получала стандартный гранулированный сухой корм, в то время как другая часть (группа «Ожирение») начиная с двухмесячного возраста для развития ожирения в дополнение к стандартному корму получала смесь, обогащенную насыщенными жирами. ВЖД включала 52,4% свиного сала, 41,7% обе-

жиренного творога, 5% печеночного паштета, 0,5% метионина, 0,2% пекарских дрожжей и 0,2% хлорида натрия. Продолжительность ВЖД составила 23 нед. По окончании эксперимента животных декапитировали под наркозом, для чего использовали хлоральгидрат (доза 400 мг/кг), после чего у животных были изъяты ткани семенников для исследования морфологии семенных канальцев и оценки спермограммы. В ходе эксперимента у животных забирали кровь из хвостовой вены для оценки уровней глюкозы и гормонов, используя местную анестезию хвоста с помощью 2% раствора лидокаина (2–4 мг/кг). Все процедуры по работе с животными осуществляли в соответствии с требованиями Этического комитета ИЭФБ РАН, European Communities Council Directive 1986 (86/609/EEC) и Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.

На 18-й неделе ВЖД для оценки толерантности к глюкозе проводили интраперитонеальный глюкозотолерантный тест (ИГТТ, 2 г/кг глюкозы, в/б) и отбирали животных с уровнем глюкозы в крови более 7,1 мМ через 120 мин после глюкозной нагрузки, что указывает на развитие у них нарушений толерантности к глюкозе, а также массой тела, повышенной не менее чем на 7% в сравнении со средневзвешенным значением этого показателя в контрольной группе, что указывает на признаки отчетливо выраженного ожирения. На основе отобранных по указанным выше критериям животных случайным образом формировали группы с ожирением (ДИО), которые в дальнейшем подвергали лечению МФ и агонистами ЛГР. На этом же этапе у животных оценивали уровни тестостерона в крови.

Далее в течение 5 нед осуществляли лечение части самцов крыс с ожирением с помощью МФ («ДИО+МФ», 120 мг/кг/сут, перорально). За 5 дней до окончания эксперимента другую часть животных с ожирением обрабатывали ЛГР-агонистами — ТПОЗ («ДИО+ТП», 5 дней, 20 МЕ/крысу, п/к) и ХГЧ («ДИО+ХГ», 5 дней, 15 мг/кг, в/б). Синтез и физико-химическую характеристику ТПОЗ осуществляли, как описано ранее [7]. Согласно данным масс-спектрометрии высокого разрешения, выполненной с использованием масс-спектрометра Bruker micrOTOF (Bruker, Германия), целевое соединение ТПОЗ ($C_{24}H_{24}N_6O_2S_2$) имело молекулярную массу 515.1301 (расчитанная молекулярная масса для иона $[M+Na]^+$ составила 515.1294). ХГЧ был производства ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия).

За неделю до окончания эксперимента (за 2 дня до обработки части животных с помощью ТПОЗ или ХГЧ) проводили повторный ИГТТ, оценивая уровни глюкозы в крови до и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин, а уровни инсулина и лептина — до и через 120 мин после инъекции глюкозы. Для измерения уровня глюкозы использовали тест-полоски One-Touch Select Ultra (США). Для измерения концентрации инсулина, лептина и тестостерона использовали ИФА-наборы Rat Insulin ELISA (Merckodia AB, Швеция), ELISA Kit for Leptin (Cloud-Clone Corp., США) и «Тестостерон-ИФА» («Алкор-Био», Россия) и спектрофотометр Anthos Absorbance Reader 2020 (Австрия). В общей сложности исследовали пять групп (в каждой по 6 животных): контроль («К»), ожирение без обработки («ОЖ»), с лечением МФ («ОЖ-М»), с обработкой ТПОЗ («ОЖ-ТП») или ХГЧ («ОЖ-ХГ»). Перед началом обработки ЛГР-агонистами, в 1, 3 и 5-й дни обработки (через 3 ч после введения) в крови животных оценивали содержание

тестостерона, измеряя уровень гормона в эти же временные точки в группах без обработки ХГЧ и ТПОЗ.

Для исследования спермы у самцов крыс из каудальной части эпидидимиса извлекали 5 мг сперматозоидов (СП), помещали их в 195 мкл среды Quinn's Advantage TM Medium With HEPES (In Vitro Fertilization Inc., Cooper Surgical Company, США), инкубировали (30 мин, 37 °С), как описано ранее [11]. В счетную камеру Маклера добавляли 10 мкл разбавленной семенной жидкости, подсчитывали количество клеток с помощью микроскопа MICMED-5 (x400, «ЛЮМО», Россия) и результаты представляли, как число клеток на 1 г эпидидимиса. Количество подвижных СП и СП с поступательным движением рассчитывали как процент от общего их числа, принятого за 100%. Морфологию СП изучали после окрашивания мазка азуром и эозином с использованием набора реагентов «Спермо-Дифф-200» («Синтакон», Россия), рассчитывая количество дефектных СП с извитым хвостом или дефектами головки на каждые 100 СП. Для визуализации использовали микроскоп Axio Lab.A1 MAT (Carl Zeiss, Германия) со встроенной камерой (x1000), используя программу Axio-Vision 4.8.

Для морфологического анализа семенников их фиксировали в течение 48 ч (+4 °С) в 4% параформальдегиде (Sigma, США), промывали 0,9% Na-фосфатным буфером (PBS), погружали в PBS, содержащий 30% сахарозу (+4 °С), замораживали на сухом льду в среде Tissue-Tek® (Sacura Finetek Europe, Нидерланды). Серии поперечных срезов из различных уровней яичка (6 мкм) готовили с помощью криостата Leica CM-1520 (Leica Microsystems, Германия) и монтировали на стеклах SuperFrost/plus (Menzel, Германия). Срезы из разных групп помещали на одно стекло, сушили в течение ночи и использовали для гистохимического анализа, который проводили, как описано в работе [12]. Образцы анализировали с помощью микроскопа Carl Zeiss Imager A1 (Германия). С помощью объектива x40 на одной и той же площади срезов, соответствующих различным уровням яичка, подсчитывали количество сперматогониев и пахитеновых сперматоцитов, как описано ранее [7]. С помощью объектива x20 и программного обеспечения Carl Zeiss (Axio Vision 4.7.2, Германия) делали микрофотографии и оценивали толщину семенного эпителия (мкм).

Таблица 1. Масса тела, уровни глюкозы, инсулина и лептина в тесте с глюкозной нагрузкой, концентрация тестостерона в крови самцов крыс с ДИО и влияние на эти показатели МФ-терапии

	Контроль (n=6)	ДИО (n=18)	ДИО+МФ (n=6)
Масса тела, г	392,8±10,0	444,9±6,2 ^a	419,5±7,8
Глюкоза (баз.), мМ*	5,8±0,3	6,6±0,2	5,6±0,2
Глюкоза (глюк.), мМ**	6,2±0,4	9,2±0,3 ^a	7,4±0,3 ^b
AUC ₀₋₁₂₀ (глюкоза), усл. ед.	1152±55	1849±46 ^a	1401±49 ^b
Инсулин (баз.), нг/мл*	0,86±0,11	1,58±0,10 ^a	1,22±0,20
Инсулин (глюк.), нг/мл**	1,10±0,18	2,62±0,23 ^a	1,49±0,21 ^b
Лептин (баз.), нг/мл*	1,54±0,25	2,43±0,16 ^a	1,74±0,44
Лептин (глюк.), нг/мл**	3,88±0,90	10,64±0,77 ^a	6,39±1,04 ^b
Тестостерон (10.00), нМ	7,79±1,09	4,30±0,37 ^a	6,21±0,43 ^b
Тестостерон (16.00), нМ	9,30±1,06	5,27±0,36 ^a	7,62±0,73 ^b

Примечания. Различия по сравнению с группами «К» (°) и «ОЖ» (°) статистически значимы при $p < 0,05$. Значения AUC₀₋₁₂₀ — интегрированная площадь под кривой «концентрация глюкозы (мМ)–время (мин)», включающая временной промежуток 120 мин и 5 измерений (0, 15, 30, 60 и 120 мин после глюкозной нагрузки); * — базовые уровни глюкозы, инсулина и лептина в крови (натощак), ** — уровни глюкозы, инсулина и лептина в крови через 120 мин после глюкозной нагрузки в ИГТТ.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 22 (IBM, США). Множественные сравнения проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и многомерного анализа общей линейной модели с апостериорным тестом Бонферрони. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$, результаты представлены в виде $M \pm SEM$.

Этическая экспертиза

Проведение научно-исследовательской работы одобрено локальным этическим комитетом Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (протокол заседания № 2-4/2022 от 24.02.2022 г.) и осуществлялось в соответствии с рекомендациями ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными животными и кроликами», European Communities Council Directive 1986 (86/609/EEC) и Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В сравнении с контрольными животными крысы с ДИО имели повышенные массу тела, нарушенную толерантность к глюкозе, на что указывают значимо более высокие, чем в контрольной группе, значения интегрированной площади под кривой зависимости уровня глюкозы от времени в течение 120 мин после глюкозной нагрузки (AUC₀₋₁₂₀), а также повышенные уровни инсулина и лептина, как базовые, так и стимулированные глюкозой, что свидетельствует о развитии у животных системной гиперинсулинемии и гиперлептинемии (табл. 1). При этом уровни тестостерона у крыс с ожирением были значимо ниже, чем в контроле. Лечение ДИО-крыс МФ в различной степени нормализовало оцениваемые показатели, в том числе значимо снижало значение AUC₀₋₁₂₀ для глюкозной кривой и уровни инсулина и лептина через 120 мин после нагрузки глюкозой, а также восстанавливало уровни тестостерона, на что указывает повышение

Таблица 2. Концентрация тестостерона в крови ДИО-крыс и влияние на нее длительной МФ-терапии и пятидневной обработки ЛГР-агонистами, ТПОЗ и ХГЧ

Группа	Концентрация тестостерона в крови, нМ				AUC ₁₋₅ , отн. ед.
	До введения	1-й день	3-й день	5-й день	
«К»	9,29±0,71	10,31±0,70	9,56±1,07	8,98±1,27	38,4±3,4
«ДИО»	4,43±0,50 ^a	5,67±0,86 ^a	5,01±0,80 ^a	4,48±0,59 ^a	20,2±1,8 ^a
«ДИО+МФ»	6,76±0,70 ^b	7,02±0,80 ^a	7,51±0,74	6,96±0,70 ^b	29,0±2,4 ^b
«ДИО+ТП»	4,95±0,48 ^a	25,42±3,54 ^{a,b}	22,58±1,29 ^{a,b}	21,80±2,27 ^{a,b}	92,4±5,8 ^{a,b}
«ДИО+ХГ»	4,77±0,68 ^a	59,25±5,92 ^{a,b,c}	28,94±3,95 ^{a,b}	43,09±2,31 ^{a,b,c}	160,2±13,2 ^{a,b,c}

Примечания. Различия по сравнению с группами «К» (^a) и «ОЖ» (^b), а также между группами «ДИО+ТП» и «ДИО+ХГ» (^c) статистически значимы при $p < 0,05$. Значения AUC₁₋₅ — интегрированная площадь под кривой «концентрация тестостерона (нМ)–время (дни)», включающая временной промежуток 5 дней и 3 измерения (1, 3 и 5-й дни обработки агонистами ЛГР).

значения AUC₁₋₅ для кривой «концентрация тестостерона (нМ)–время (дни)» (табл. 1). Обработка крыс ЛГР-агонистами существенно не влияла на массу тела (данные не представлены), но повышала уровень тестостерона в крови в течение всех 5 дней обработки, о чем свидетельствует повышение значений AUC₁₋₅ как в сравнении с контролем, так и с группой «ДИО» (табл. 2). Динамика и выраженность стероидогенного эффекта ТПОЗ и ХГЧ различались. Гонадотропин был наиболее активен в первый день обработки, на 3-й день его стероидогенный эффект снижился и частично восстанавливался на 5-й день.

Соответствующий эффект ТПОЗ был стабилен в течение всего периода обработки (табл. 2). На 5-й день ТПОЗ и ХГЧ повышали уровень тестостерона в крови на 243 и 346% в сравнении с контрольной группой и на 387 и 862% в сравнении с группой ДИО без введения препаратов.

При анализе спермограмм было показано, что у ДИО-крыс снижалось как общее число СП, так количество их подвижных форм, включая СП с поступательным движением (рис. 1). Отмечали также повышение количества

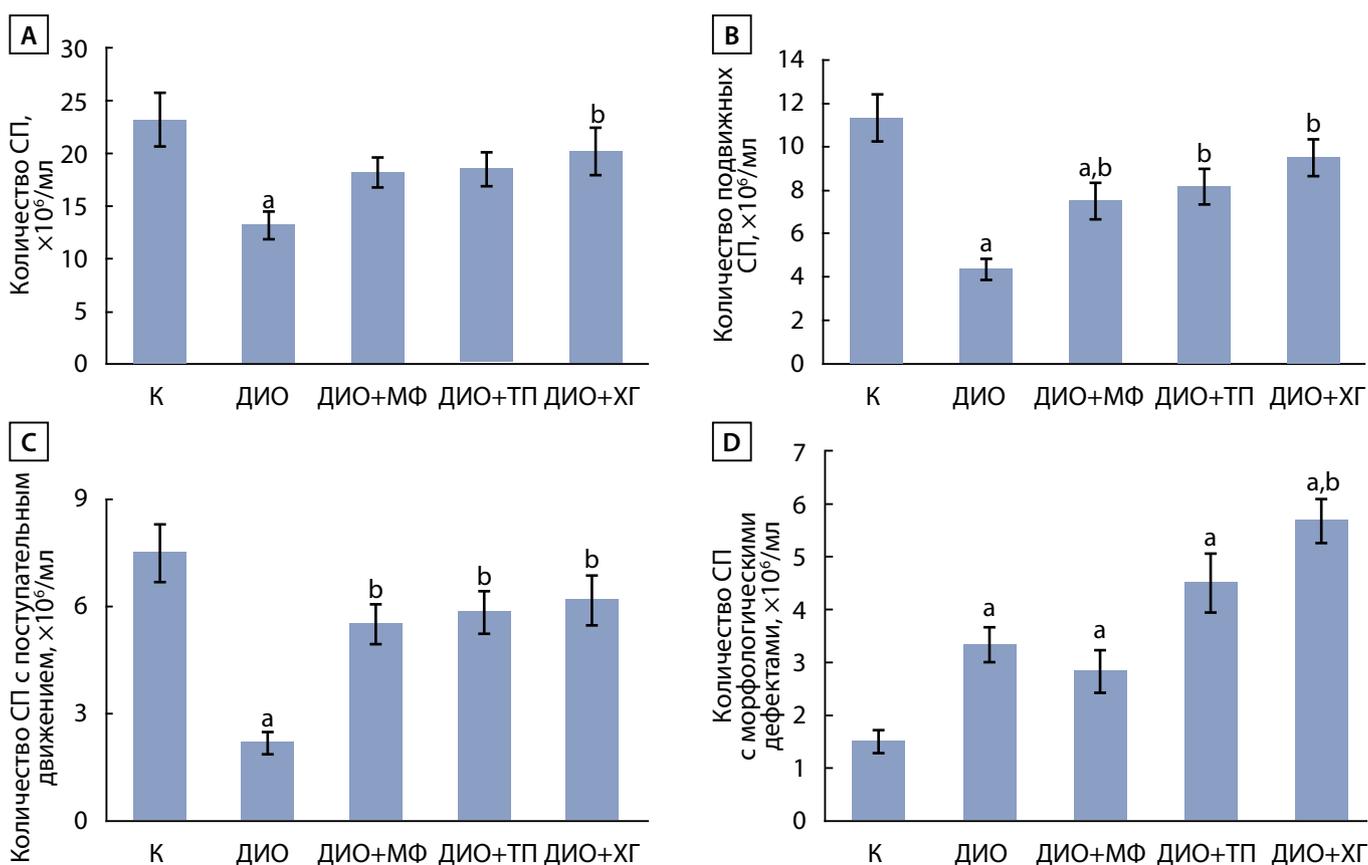


Рисунок 1. Показатели спермограммы у самцов крыс с ДИО и влияние на них пятидневного лечения МФ и пятидневной обработки ЛГР-агонистами ХГЧ и ТПОЗ.

A — количество СП, ×10⁶/мл; B — количество подвижных СП, ×10⁶/мл; C — количество СП с поступательным движением, ×10⁶/мл; D — количество СП с морфологическими дефектами хвоста или головки, ×10⁶/мл. Различия по сравнению с контролем (^a) и группой «ДИО» (^b) статистически значимы при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее±SEM (n=6).

Figure 1. Sperm parameters in male rats with DIO and the effects of five-week MF treatment and five-day treatment with LHR-agonists, hCG and TPO3, on them.

A is the amount of SPs, ×10⁶/ml; B is the number of mobile SPs, ×10⁶/ml; C is the number of SPs with progressive movement, ×10⁶/ml; D is the number of SPs with morphological defects of the tail or head, ×10⁶/ml. The differences as compared to the control (^a) and DIO groups (^b) are significant at $p < 0,05$. The data are presented as mean±SEM (n=6).

Таблица 3. Доля подвижных и дефектных сперматозоидов (в процентах) у самцов крыс с ДИО и влияние на них лечения МФ и обработки ХГЧ и ТПО3

Группа	Доля подвижных СП, %	Доля СП с поступательным движением, %	Доля СП с морфологическими дефектами, %
«К»	49,5±2,0	32,5±1,3	6,6±0,8
«ДИО»	34,7±5,2 ^a	18,0±3,7 ^a	27,3±4,7 ^a
«ДИО+МФ»	40,9±2,3 ^a	30,5±2,4	16,2±2,7 ^a
«ДИО+ТП»	44,4±3,6	32,0±3,1 ^b	25,8±4,7 ^a
«ДИО+ХГ»	47,9±2,7	30,8±2,6 ^b	29,5±3,3 ^a

Примечание. Различия по сравнению с контролем (^a) и группой «ДИО» (^b) статистически значимы при $p < 0.05$. Данные представлены как среднее ± SEM (n=6).

дефектных форм СП с извитым хвостом или дефектами головки (рис. 1). Эти же изменения обнаруживаются при пересчете удельной доли подвижных и дефектных СП в общем пуле клеток (табл. 3). Морфометрический анализ извитых семенных канальцев у ДИО-крыс показал значимое уменьшение толщины выстилающего их эпителия, а также снижение числа сперматогониев и пахитеновых сперматоцитов (рис. 2, 3). Эти данные свидетельствуют о нарушенном процессе сперматогенеза у ДИО-крыс и об изменении у них ультраструктурной организации сперматогенного эпителия.

Лечение МФ на протяжении 5 нед приводило к повышению числа подвижных эпидидимальных СП, в том числе с поступательным движением, причем отмечалась тенденция к повышению общего числа СП (рис. 1). Наряду с этим при морфометрическом анализе семенников отмечали повышение толщины сперматогенного эпителия и количества пахитеновых сперматоцитов в сравнении с группой «ДИО» (рис. 2, 3). При этом число сперматогониев существенно не менялось и оставалось ниже, чем в контрольной группе (рис. 2). ЛГР-агонисты повышали

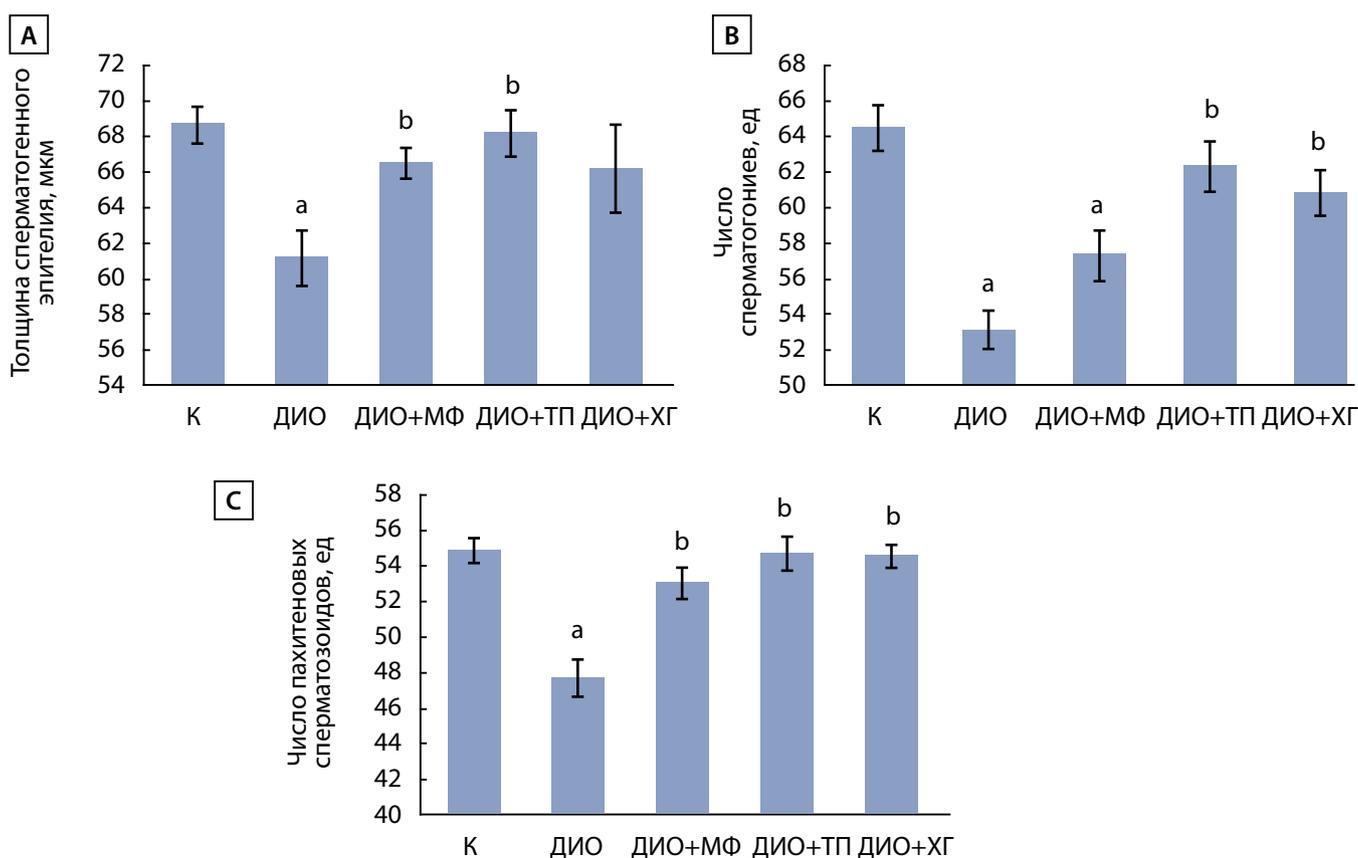


Рисунок 2. Влияние пятинедельного лечения МФ и пятидневной обработки агонистами ЛГР (ТП03, ХГЧ) на толщину эпителия семенных канальцев и на количество в них сперматогоний и пахитеновых сперматоцитов у крыс с ДИО.

А — толщина сперматогенного эпителия, мкм; В — число сперматогониев, ед.; С — число пахитеновых сперматоцитов, ед. Различия по сравнению с контролем (^a) и с группой «ДИО» (^b) статистически значимы при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее ± SEM (n=6).

Figure 2. The effect of five-week treatment with MF and five-day treatment with LHR agonists (TP03, hCG) on the thickness of the epithelium of the seminiferous tubules and on the number of spermatogonia and pachytene spermatocytes in DIO rats.

A is the thickness of the spermatogenic epithelium, µm; B is the number of spermatogonia, units; C is the number of pachytene spermatocytes, units. The differences as compared with the control (^a) and DIO groups (^b) are significant at $p < 0,05$. The data are presented as mean ± SEM (n=6).

число подвижных СП, в том числе с поступательным движением, хотя доля подвижных СП в сравнении с группой «ДИО» значимо не менялась (рис. 1, табл. 3). В группе «ДИО+ХГ» также отмечали повышение общего числа СП, сопоставимое с таковым в контроле (рис. 1). Существенного влияния на долю дефектных форм СП оба

ЛГР-агониста не оказывали. Отмечали лишь небольшое повышение числа дефектных форм в группе «ДИО+ХГ», что обусловлено значительным повышением общего числа СП (рис. 1, табл. 3). ТПОЗ и ХГЧ нормализовали процесс созревания сперматозоидов в семенных канальцах, о чем свидетельствует повышение в сравнении

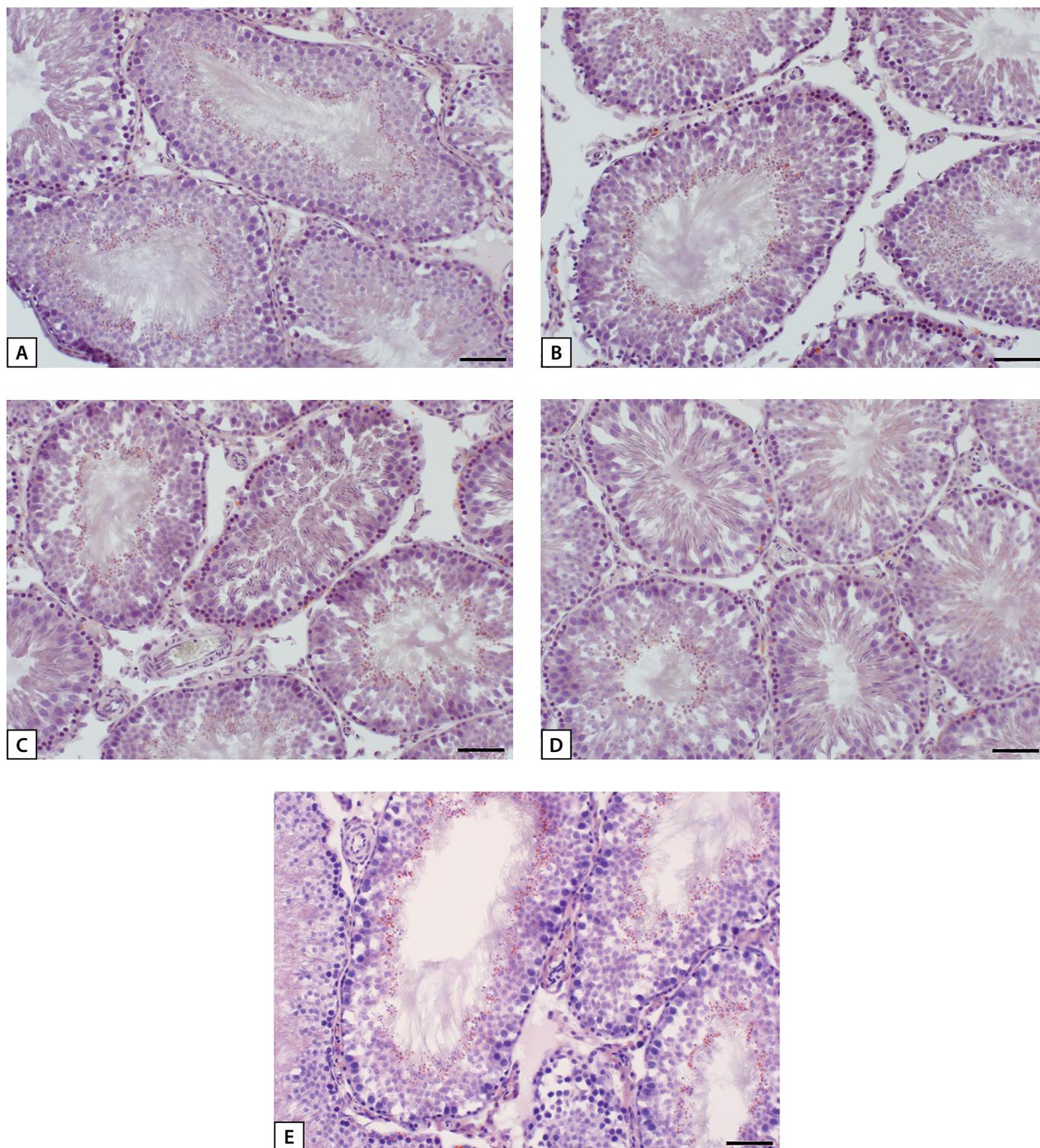


Рисунок 3. Морфометрический анализ гистологических срезов извитых семенных канальцев у самцов крыс с ДИО без обработки и с обработкой МФ, ТПОЗ и ХГЧ.

А — «К», В — «ДИО», С — «ДИО+МФ», D — «ДИО+ТП», E — «ДИО+ХГ». Масштаб: 100 мкм.

Figure 3. Morphometric analysis of histological sections of convoluted seminiferous tubules in male rats with DIO without and with treatment with MF, TP03 or hCG.

A — «C», B — «DIO», C — «DIO + MF», D — «DIO + TP», E — «DIO + CG». Scale: 100 μ m.

с группой «ДИО» числа сперматогониев и пахитеновых сперматоцитов в них (рис. 2, рис. 3). ТПОЗ в значительной степени повышал толщину сперматогенного эпителия ($p < 0,05$ в сравнении с «ДИО»), в то время как ХГЧ был в этом отношении менее эффективен, но также частично восстанавливал этот показатель, который не отличался от такового в контроле (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами показано, что у самцов крыс, получавших в течение длительного времени ВЖД (23 нед), были не только повышены масса тела и жировой ткани, нарушен глюкозный гомеостаз и снижена чувствительность к инсулину и лептину, но также снижен уровень тестостерона и ослаблен сперматогенез. На нарушение сперматогенной функции указывает как снижение общего числа СП и их подвижных форм, а также увеличение числа СП с дефектами хвоста и головки, так и изменения толщины эпителия семенных канальцев, сопровождающиеся снижением в них числа незрелых форм СП. Эти данные в совокупности свидетельствуют о снижении активности компонентов ГТТ-оси, в том числе ее тестикулярного звена, а также об ослаблении репродуктивных функций у ДИО-крыс. В целом они согласуются с результатами других авторов, которые показали ослабление тестикулярного стероидогенеза и сперматогенеза у самцов крыс с ДИО, в том числе вызванным ВЖД [9, 13]. Наряду со снижением числа сперматозоидов и повышением доли их дефектных форм, при ожирении ими были продемонстрированы изменения ультраструктуры семенных канальцев, повышение экспрессии и активности факторов апоптоза и воспаления и развитие окислительного стресса в семенниках, а также повышение чувствительности сперматогенных клеток к эстрогенам вследствие повышения экспрессии в них эстрогеновых рецепторов, что негативно влияет на дифференцировку и созревание СП [13]. Важнейшими патогенетическими факторами, ведущими к нарушению сперматогенеза при ожирении, а также при СД2 с ожирением являются инсулиновая и лептиновая резистентность и ассоциированные с ними нарушения глюкозного гомеостаза, включая длительную гипергликемию и накопление конечных продуктов гликирования [1, 2]. В этой связи необходимо отметить, что пептиды инсулинового суперсемейства (инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1) и лептин не только играют важную роль в контроле функций гипоталамических нейронов, экспрессирующих гонадолиберин, рилизинг-фактор ЛГ и ФСГ, но и непосредственно участвуют в регуляции процессов сперматогенеза и тестикулярного стероидогенеза [14, 15].

В соответствии с вышесказанным применение препаратов, которые повышают чувствительность к инсулину, нормализуют глюкозный гомеостаз, снижают массу тела и жировой ткани и тем самым препятствуют развитию апоптоза, воспаления и окислительного стресса в различных тканях, может быть полезным для улучшения репродуктивного потенциала при ожирении. Одним из таких препаратов, который давно и успешно применяется для лечения СД2 и патологического ожирения, является МФ. Имеются клинические и экспериментальные данные о способности МФ восстанавливать фолликулогенез

и овариальный стероидогенез при различных метаболических и гормональных расстройствах, но информация в отношении эффективности МФ для восстановления сперматогенеза при различных формах ожирения и ассоциированном с ними гипогонадизме немногочисленна и противоречива [8]. В настоящем исследовании нами показано восстанавливающее действие МФ на тестикулярный стероидогенез, а также на показатели сперматогенеза, среди которых повышение количества и доли подвижных СП, в том числе с прямолинейным поступательным движением, повышение числа пахитеновых сперматоцитов и восстановление толщины эпителия семенных канальцев. В процентном отношении в группе «ДИО+МФ» снижалось число дефектных СП, хотя в количественном выражении оно не отличалось от группы «ДИО» и оставалось выше, чем в контроле. В работе других авторов положительный эффект на сперматогенез был достигнут в ходе восьминедельного лечения МФ (100 мг/кг/сут) самцов крыс Sprague-Dawley, которые в те же сроки получали ВЖД [9]. В семенниках крыс с лечением МФ показано ослабление проапоптотических и провоспалительных процессов, что приводило к повышению количества сперматогониев, доли подвижных СП, количества клеток Лейдига и Сертоли, а также снижало долю семенных канальцев с признаками атрофии и деструкции. Необходимо, однако, отметить, что функции МФ в этом случае состояли в предотвращении нарушений сперматогенеза, а не в коррекции уже развившихся нарушений, поскольку по времени начало потребления животными насыщенных жиров совпадало с началом МФ терапии [9]. При изучении влияния восьминедельной МФ терапии на мышей C57BL/6 с ожирением, индуцированным обогащенной насыщенными жирами и холестерином диетой, также отмечали улучшение сперматогенеза, в основе чего был антиоксидантный эффект препарата и обусловленное этим улучшение тестикулярного стероидогенеза [10]. Наряду с ДИО, МФ с различной эффективностью восстанавливал сперматогенез у грызунов с СД2 и ожирением, как это было показано нами при лечении МФ (120 мг/кг/сут) крыс с СД2, индуцированным ВЖД и низкой дозой стрептозотоцина [7, 11]. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о перспективах применения МФ терапии для восстановления сниженного при ожирении репродуктивного потенциала у мужчин, что существенно расширяет спектр показаний к клиническому использованию МФ.

В качестве активаторов сперматогенеза при ожирении могут быть использованы препараты гонадотропинов с ЛГ-активностью (ХГЧ, рекомбинантный ЛГ), в том числе в комбинации с препаратами ФСГ. Препараты ХГЧ, действуя на высокоаффинный ортостерический сайт ЛГР, усиливают тестикулярный стероидогенез и нормализуют тестостерон-опосредуемую регуляцию дифференцировки и созревания сперматозоидов [16]. Однако клинические данные об эффективности гонадотропинов для коррекции сперматогенеза ограничиваются в основном изучением их влияния на мужчин с гипогонадизмом, имеющих сильно выраженный андрогенный дефицит, в то время как для пациентов с ожирением эффективность терапии гонадотропинами практически не изучена. Более того, для нормализации сперматогенеза у пациентов с ожирением, страдающих гипогонадотропным

гипогонадизмом и(или) синдромом Кальмана, рекомендуют терапию ингибиторами ароматазы, кломифена цитратом [17] и агонистами гонадолиберина [18]. В экспериментальных исследованиях имеются немногочисленные данные о восстанавливающем сперматогенезе эффекте ХГЧ у крыс с СД2 в условиях значительных нарушений инсулинпродуцирующей функции поджелудочной железы и развития сильно выраженных метаболических и гормональных нарушений, характерных для диабетической патологии [7, 11, 19], в то время как до настоящего исследования информация о влиянии гонадотропинов с ЛГ-активностью на сперматогенез при ДИО отсутствовала. Нами продемонстрирован отчетливо выраженный восстанавливающий эффект пятидневной обработки ХГЧ на число зрелых СП и их предшественников — сперматогониев, а также на подвижность СП у самцов ДИО-крыс, хотя и не было выявлено снижения доли дефектных форм СП. Кроме того, мы показали улучшение показателей сперматогенеза при пятидневной обработке ДИО-крыс с помощью ТПОЗ, разработанного нами аллостерического ЛГР-агониста, что было ассоциировано с его стимулирующим влиянием на продукцию тестостерона. Это является первым свидетельством восстанавливающего эффекта низкомолекулярного аллостерического регулятора ЛГР на сперматогенную функцию. Ранее нами было показано, что ТПОЗ и его структурный гомолог ТПО4 улучшают сперматогенез у самцов крыс с СД2 [7, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые показано, что антидиабетический препарат МФ и активаторы ЛГР — ХГЧ и аллостерический агонист ТПОЗ, различающиеся по природе и механизмам действия, улучшают показатели сперматогенеза у самцов крыс с ДИО, повышая сниженные при ожирении общее количество СП, долю их подвижных форм, в том числе с поступательным движением, нормализуя толщину эпителия семенных канальцев и количество в них сперматогониев и пахитеновых сперматозоидов. При

этом влияния на повышенную при ДИО долю дефектных форм СП ни один из препаратов не оказывал. Восстанавливающие сперматогенез эффекты в случае МФ были ассоциированы с нормализацией метаболических и гормональных показателей и частичным восстановлением андрогенного статуса, в случае ЛГР-агонистов — с выраженным их стимулирующим эффектом на продукцию тестостерона. Совокупность полученных данных свидетельствует о перспективах применения как МФ-терапии, так и курсов ортостерических (ХГЧ) и аллостерических (тиено[2,3-d]-пиримидиновые производные) агонистов ЛГР для нормализации сперматогенеза и восстановления мужской фертильности при ожирении, обусловленном избыточным потреблением высококалорийной пищи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 19-75-20122.

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

Участие авторов. Шпаков А.О., Деркач К.В. — идея, концепция и дизайн исследования, анализ литературных данных, подготовка статьи к публикации, внесение существенных правок в рукопись; Морина И.Ю., Бахтыков А.А., Романова И.В. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи, подготовка статьи к публикации; Баюнова Л.В., Диденко Е.А., Сорокоумов В.Н. — получение и анализ данных, 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. ЯМР-исследования проведены с использованием оборудования ресурсного центра СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования», масс-спектры высокого разрешения получены на оборудовании ресурсного центра СПбГУ «Методы анализа состава вещества».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8194. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158194>
- Salvio G, Ciarloni A, Cutini M, et al. Metabolic syndrome and male fertility: Beyond heart consequences of a complex cardiometabolic endocrinopathy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5497. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23105497>
- Barone B, Napolitano L, Abate M, et al. The Role of testosterone in the Elderly: What do we know? *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3535. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23073535>
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-1744. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00229>
- Khodamoradi K, Khosravizadeh Z, Parmar M, et al. Exogenous testosterone replacement therapy versus raising endogenous testosterone levels: current and future prospects. *F&S Rev.* 2021;2(1):32-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xfmr.2020.11.001>
- Crosnoe-Shiple LE, Elkelany OO, Rahnama CD, Kim ED. Treatment of hypogonadotropic male hypogonadism: Case-based scenarios. *World J Nephrol.* 2015;4(2):245-253. doi: <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i2.245>
- Bakhtyukov AA, Derkach KV, Sorokoumov VN, et al. The effects of separate and combined treatment of male rats with type 2 diabetes with metformin and orthosteric and allosteric agonists of luteinizing hormone receptor on steroidogenesis and spermatogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):198. doi: [10.3390/ijms23010198](https://doi.org/10.3390/ijms23010198)
- Shpakov AO. Improvement effect of metformin on female and male reproduction in endocrine pathologies and its mechanisms. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(1):42. doi: <https://doi.org/10.3390/ph14010042>
- Yan WJ, Mu Y, Yu N, et al. Protective effects of metformin on reproductive function in obese male rats induced by high-fat diet. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(7):1097-1104. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0506-2>
- Liu CY, Chang TC, Lin SH, et al. Metformin ameliorates testicular function and spermatogenesis in male mice with high-fat and high-cholesterol diet-induced obesity. *Nutrients.* 2020;12(7):1932. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12071932>
- Derkach KV, Bakhtyukov AA, Romanova IV, et al. The effect of metformin treatment on the basal and gonadotropin-stimulated steroidogenesis in male rats with type 2 diabetes mellitus. *Andrologia.* 2020;52(11):e13816. doi: <https://doi.org/10.1111/and.13816>
- Shokoohi M, Shoorei H, Soltani M, et al. Protective effects of the hydroalcoholic extract of *Fumaria parviflora* on testicular injury induced by torsion/detorsion in adult rats. *Andrologia.* 2018;50(7):e13047. doi: <https://doi.org/10.1111/and.13047>

13. Jia Y-F, Feng Q, Ge Z-Y, et al. Obesity impairs male fertility through long-term effects on spermatogenesis. *BMC Urol.* 2018;18(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0360-5>
14. Shpakov OA, Ryzhov RJ, Bakhtuykov AA, Derkach VK. *The regulation of the male hypothalamic-pituitary-gonadal axis and testosterone production by adipokines.* In: *Advances in Testosterone Action.* Vol 18. IntechOpen; 2018:42. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.76321>
15. Ghaderpour S, Ghiasi R, Heydari H, Keyhanmanesh R. The relation between obesity, kisspeptin, leptin, and male fertility. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2021;43(2):235-247. doi: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2021-0058>
16. Fink J, Schoenfeld BJ, Hackney AC, et al. Human chorionic gonadotropin treatment: a viable option for management of secondary hypogonadism and male infertility. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2021;16(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1080/17446651.2021.1863783>
17. Aydogdu A, Swerdloff RS. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2016;21(3):255-266. doi: <https://doi.org/10.1080/14728214.2016.1226799>
18. Mao JF, Liu ZX, Nie M, et al. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy is associated with earlier spermatogenesis compared to combined gonadotropin therapy in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Asian J Androl.* 2017;19(6):680-685. doi: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.193568>
19. Paz G, Homonnai ZT, Harell A, Kraicer PF. Improvement in the fertility of streptozotocin-diabetic male rats following treatment with insulin and human chorionic gonadotropin. *Isr J Med Sci.* 1978;14(10):1073-8

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Деркач Кира Викторовна**, к.б.н. [Kira V. Derkach, PhD in biology]; адрес: Россия, 194223, Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 44 [address: 44 Thorez Avenue, 194223 Saint-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6555-9540>; Researcher ID: AAN-1060-2020; Scopus Author ID: 6603743572; eLibrary SPIN: 6925-1558; e-mail: derkach_k@list.ru

Морина Ирина Юрьевна, к.б.н. [Irina Yu. Morina, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2252-0088>; eLibrary SPIN: 3489-8842; e-mail: irinamorina@mail.ru

Баюнова Любовь Владимировна, к.б.н. [Lyubov V. Bayunova, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5543-8657>; eLibrary SPIN: 2833-2978; e-mail: bayunoval@mail.com

Бахтукоев Андрей Андреевич, к.б.н. [Andrey A. Bakhtuykov, PhD in biology]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2060-2020>; eLibrary SPIN: 7073-0586; e-mail: bahtuykov@gmail.com

Диденко Егор Александрович [Egor A. Didenko]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5217-0624>; e-mail: didenkoegor58@mail.ru

Сорокоумов Виктор Николаевич, к.х.н. [Viktor N. Sorokoumov, PhD in chemistry]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4917-2175>; eLibrary SPIN: 1042-8142; e-mail: sorokoumov@gmail.com

Романова Ирина Владимировна, д.б.н. [Irina V. Romanova, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-0631>; eLibrary SPIN: 8891-8186; e-mail: irinaromanova@mail.ru

Шпаков Александр Олегович, д.б.н., профессор [Alexander O. Shpakov, PhD in biology, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-3162>; eLibrary SPIN: 6335-8311; e-mail: alex_shpakov@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Деркач К.В., Морина И.Ю., Баюнова Л.В., Бахтукоев А.А., Диденко Е.А., Сорокоумов В.Н., Романова И.В., Шпаков А.О. Влияние метформиновой терапии и обработки аллостерическим агонистом лютеинизирующего гормона и хорионическим гонадотропином на сперматогенез у самцов крыс с ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 217-226. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13018>

TO CITE THIS ARTICLE:

Derkach KV, Morina IYu, Bayunova LV, Bakhtuykov AA, Didenko EA, Sorokoumov VN, Romanova IV, Shpakov AO. Influence of metformin therapy and treatment with an allosteric luteinizing hormone agonist and chorionic gonadotropin on spermatogenesis in male rats with obesity. *Obesity and metabolism.* 2023;20(3):217-226. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13018>

СОДЕРЖАНИЕ АДИПОКИНОВ И МИОКИНОВ В КРОВИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНОТИПОМ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ rs662 ГЕНА ПАРАОКСОНАЗЫ-1



© А.В. Шестопалов^{1,2,3}, В.В. Давыдов^{1,2*}, Г.Ц. Туманян⁴, Е.Д. Теплякова⁴, Т.П. Шкурят⁵, Е.В. Машкина⁵, М.А. Шкурят^{5,6}, А.М. Гапонов⁷, О.В. Борисенко¹, С.А. Румянцев^{1,2}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

⁴Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁵Южный Федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁶ООО «Наука», Ростов-на-Дону, Россия

⁷Научно-исследовательский институт Общей реаниматологии им. В.А. Неговского, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Среди многочисленных причин ожирения особое место занимают генетические факторы. Очевидная роль среди них принадлежит генетическому полиморфизму ферментов метаболизма липидов, и в том числе параоксоназе-1 (PON-1). До настоящего времени остается неясным характер взаимоотношения полиморфизма *PON-1* и состояния эндокринной функции мезенхимальных тканей. Его изучение позволит пролить свет на тонкие механизмы развития ожирения в детском и подростковом возрасте.

ЦЕЛЬ. Изучение взаимосвязи полиморфизма *PON-1* (rs662) с характером сдвигов в содержании адипокинов, миокинов и показателей липидного обмена в крови у детей и подростков разного пола с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У 100 здоровых детей и подростков разного пола и 89 их сверстников с ожирением было проведено генетическое исследование по оценке однонуклеотидного полиморфизма гена *PON-1* (rs662). В сыворотке крови проводилось определение общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности, триацилглицеролов, глюкозы и активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы) фотометрическими методами, а также лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипсина, миостатина, FGF21, остеокина, онкостатина и инсулина методом мультиплексного ИФА, аспросина — иммуноферментным методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У гомозигот по аллели Arg192/Arg ограничивается развитие осложнений ожирения у мальчиков и предупреждается их возникновение у девочек. При других вариантах генотипа *PON-1* (генотипы Gln192/Gln и Gln192/Arg) в организме девочек формируются защитные механизмы, направленные на предупреждение осложнений при ожирении и их выраженности. У мальчиков с генотипом Gln192/Gln при ожирении выявляются более выраженные сдвиги со стороны показателей липидного обмена, проявления альтерации и увеличение массы жировой ткани, а у детей и подростков с гетерозиготным генотипом Gln192/Arg, усиливаются процессы атерогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полиморфизм гена параоксоназы (rs662) вносит вклад в появление гендерных различий в изменении содержания в крови адипокинов и миокинов при ожирении в детском и подростковом возрасте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; дети и подростки; однонуклеотидный полиморфизм; параоксоназа; адипокины; миокины.

THE CONTENT OF ADIPOKINES AND MYOKINES IN THE BLOOD OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIFFERENT GENOTYPES ACCORDING TO THE POLYMORPHISM rs662 OF THE PARAOXONASE-1 GENE

© Alexander V. Shestopalov^{1,2,3}, Vadim V. Davydov^{1,2*}, Genrik T. Tumanyan⁴, Elena D. Teplyakova⁴, Tatiana P. Shkurat⁵, Elena V. Mashkina⁵, Mikhail A. Shkurat^{5,6}, Andrey M. Gaponov⁷, Olga V. Borisenko¹, Sergey A. Roumiantsev^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

⁴Rostov State Medical University, Rostov-na-Donu, Russia

⁵Southern Federal University, Rostov-na-Donu, Russia

⁶Limited Liability company "Nauka", Rostov-na-Donu, Russia

⁷Research Institute of General Reanimatology named after V.A.Negovsky, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

BACKGROUND. Among the many causes of obesity, genetic factors occupy a special place. An obvious role among them belongs to the genetic polymorphism of lipid metabolism enzymes, including paraoxonase-1 (PON-1). Until now, the character

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Received: 19.06.2023. Accepted: 25.08.2023.

Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20. – №3. – С. 227-236

doi: <https://doi.org/10.14341/omet13006>

Obesity and metabolism. 2023;20(3):227-236



of the relationship between *PON-1* polymorphism and the state of the endocrine function of mesenchymal tissues remains unclear. Its study will clarify the subtle mechanisms of the development of obesity in childhood and adolescence.

AIM. The aim of the study was to investigate the relationship between *PON-1* polymorphism (rs662) and changes in the content of adipokines, myokines, and blood lipid metabolism in children and adolescents of different sexes with obesity.

MATERIALS AND METHODS. In 100 healthy children and adolescents of different sexes and 89 of their peers with obesity, a genetic study was conducted to assess the single nucleotide polymorphism of the *PAO-1* (rs662) genes. In blood serum, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, triacylglycerols, glucose and aminotransferase activity (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase) were determined by photometric methods, as well as leptin, adiponectin, resistin, apelin, irisin, adipisin, myostatin, FGF21, osteocrine, oncostatin and insulin — by multiplex ELISA, and asprosin — by ELISA ones.

RESULTS. The patients with the homozygous Arg192/Arg allele, the development of complications of obesity in boys is limited and their occurrence in girls is prevented. In other variants of *PON-1* polymorphism (Gln192/Gln and Gln192/Arg genotypes), protective mechanisms are formed in the body of girls aimed at preventing complications in obesity. In boys with the Gln192/Gln genotype, obesity reveals more pronounced shifts in lipid metabolism, manifestations of alteration and an increase in the mass of adipose tissue, and in boys-carriers of the heterozygous Gln192/Arg allele, atherogenesis processes increase.

CONCLUSION. Polymorphism of the paraoxonase-1 gene (rs662) contributes to the appearance of gender differences in changes in the content of adipokines and myokines in the blood during obesity in childhood and adolescence.

KEYWORDS: obesity; children and adolescents; single nucleotide polymorphism; paraoxonase; adipokines; myokines.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время отмечается существенный рост ожирения у детей и подростков в развитых странах [1, 2]. Это формирует негативную тенденцию к повышению заболеваемости патологией сердечно-сосудистой системы в зрелом и пожилом возрасте и, как следствие того, увеличению инвалидизации и смертности населения от их осложнений [3, 4]. Среди многочисленных причин ожирения особое место занимают генетические факторы. К настоящему времени установлено более 100 генов, которые связаны с ожирением [5–7]. Очевидная роль среди них принадлежит генетическому полиморфизму ферментов, участвующих в метаболизме липидов, к числу которых относятся печеночная триацилглицероллипаза и липопротеинлипаза, а также параоксоназа-1 (*PON-1*) имеющие тканеспецифическую локализацию в организме [6, 8–11]. Экспрессия различных вариантов гена *PON-1* (полиморфизм rs662) сопровождается изменением активности параоксоназы в крови [12].

Этот фермент синтезируется в печени, откуда поступает в кровь. В крови его активность существенно выше, чем в тканях. Здесь он циркулирует в связанном с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) состоянии. Фермент проявляет лактоназную, пероксидазную и арилэстеразную активность. Он принимает участие в распаде перекисей липидов, в том числе содержащихся в составе ЛПВП. Параоксоназа катализирует гидролиз триацилглицеролов (ТАГ) в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). С подобными свойствами связаны его антиоксидантный эффект, а также противовоспалительное и антисклеротическое действие [12, 13].

Ген параоксоназы содержится в длинном плече 7 хромосомы. Ген *PON-1* активируется под влиянием PPAR-γ. Его полиморфизм rs662 оказывает существенное влияние на ферментативную активность. Установлены следующие варианты генотипа: гомозиготные Gln192Gln и Arg192Arg, а также гетерозиготный — Gln192Arg. Замена Gln192 на Arg в полипептидной цепи сопровождается повышением каталитической активности фермента. Генотип Gln192Arg является маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклеротических поражений [10, 12].

Вместе с тем до настоящего времени все еще остается неясным характер взаимоотношения полиморфизма *PON-1* с показателями липидного обмена и эндокринной функцией мезенхимальных тканей в детском и подростковом возрасте. Их всестороннее изучение позволит разработать новые подходы к оценке прогноза, диагностике и профилактике ожирения на раннем этапе его развития.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь полиморфизма *PON-1* (rs662) с характером сдвигов в содержании адипокинов, миокинов и показателей липидного обмена в крови у детей и подростков разного пола с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследования проводились в 2019–2020 гг. В них были включены дети и подростки, которые обратились в Детскую городскую поликлинику №1 г. Ростова-на-Дону с целью очередной плановой диспансеризации.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Обследованы дети и подростки с алиментарно-конституциональным ожирением разной степени, находившиеся на диспансерном учете с установленным диагнозом. Группой сравнения были здоровые дети и подростки без ожирения.

Критерии включения в обе группы: возраст от 10 до 18 лет, отсутствие приема антибиотиков, пробиотических и пребиотических препаратов в течение 3 мес до включения в исследование.

Критерии исключения из обеих групп: тяжелые соматические заболевания (хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность), заболевания желудочно-кишечного тракта (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), любое заболевание в острой форме. Дополнительным критерием включения в группу наблюдения была величина SDS ИМТ >2,0, установленный диагноз — алиментарно-конституциональное ожирение I–III степени.

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

Выборка участников исследования была случайной.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное.

Описание медицинского вмешательства

У обследованных детей и подростков проводилось генетическое исследование по оценке однонуклеотидного полиморфизма гена *PON-1* (rs662), анализ крови.

Методы

Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов крови с помощью метода термокоагуляции с использованием набора реактивов Lytech (Россия). Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма гена *PON-1* (Gln192 Arg) изучалось с использованием SNP-Express reagent kit Lytech (Россия) с помощью ПЦР. Продукты амплификации фракционировались при помощи горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле. Обследуемые подразделялись на три подгруппы в зависимости от выявленного генотипа по полиморфизму *PON-1* (rs662).

Биохимические показатели (общий холестерол (ОХЛ), холестерол ЛПВП (ХЛ-ЛПВП), холестерол ЛПНП (ХЛ-ЛПНП), холестерол ЛПОНП (ХЛ-ЛПОНП), ТАГ) исследовались фотометрическим методом на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония) наборами реагентов «Ольвекс Диагностикум» (Россия). Количественный анализ лептина, адипонектина, резистина, апелина, ирисина, адипсина, миоистатина, FGF21, остеокина, онкостатина и инсулина выполнялся методом мультиплексного ИФА на анализаторе Magpix (BioRad, США) согласно рекомендациям фирмы производителя с использованием наборов фирмы Milliplex: Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1 и Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2. Концентрация аспросина определялась методом ИФА при помощи тест-системы ELISA KitForAsprosin (Cloud-Clone, США).

Индекс НОМА рассчитывался по формуле:

гликемия натощак (ммоль/л) × инсулин (мкЕд/мл)/22,5.

Критерием инсулинорезистентности служило повышение индекса НОМА более 2,7. Атерогенность сыворотки крови оценивалась согласно рекомендациям Нацио-

нальной программы по холестерину NCEP ATPIII.

В сыворотке крови определялась также активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовалась статистическая программа R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Сравнение частоты встречаемости разных генотипов *PON-1* проводили с использованием точного критерия Фишера.

Нормальность распределения полученных результатов исследования при помощи теста Шапиро–Уилка. Ввиду отсутствия нормального распределения данные были представлены в виде медианы [Q1; Q4]. Сравнительный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение научно-исследовательской работы было одобрено ЛНЭК ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (протокол №186 от 26.06.2019). Получено информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было исследовано 189 детей и подростков: 89 с ожирением и 100 здоровых (табл. 1). Проведенные исследования показали, что у здоровых детей выявляется полиморфизм гена *PON-1*, примерно в одинаковой мере у мальчиков и у девочек (табл. 1). При этом обращает на себя внимание тот факт, что реже других встречается гомозиготный вариант генотипа Arg192/Arg ($p < 0,05$). Аналогичная ситуация характерна и для детей и подростков с ожирением. Но у мальчиков с ожирением подобная форма генотипа встречается значительно чаще, чем у девочек.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, при разных аллельных вариантах гена *PON-1* у здоровых мальчиков не выявляется различий в содержании адипокинов и миокинов в крови, а также величины SDS ИМТ.

Таблица 1. Результаты генотипирования однонуклеотидного полиморфизма гена *PON-1* у здоровых и больных ожирением детей и подростков

Table 1. Results of genotyping of single nucleotide polymorphism of the *PON-1* in healthy and obese children and adolescents

Генотип	Контроль (здоровые) (n=100)		P	Ожирение (n=89)		P
	мальчики (n=61)	девочки (n=39)		мальчики (n=38)	девочки (n=51)	
Gln192/Gln	50,8%	43,6%	$p > 0,05$	21,05%	49,0%	0,008
Gln192/Arg	39,3%	48,7%	$p > 0,05$	57,9%*	45,1%	$p > 0,05$
Arg192/Arg	9,8%†	7,7%†	$p > 0,05$	21,05%†	5,9%†	0,049

Примечание. p — сравнение частоты встречаемости данного генотипа у мальчиков и девочек в исследуемой группе (контроль или ожирение); * — статистически значимые различия распространения данного генотипа с распространением генотипа Gln192/Gln в исследуемой группе ($p < 0,05$); † — статистически значимые различия распространения данного генотипа с распространением генотипа Gln192/Arg в исследуемой группе детей и подростков ($p < 0,05$).

Note. p — comparison of the occurrence of this genotype in boys and girls in the examined group (control or obesity); * — statistically significant differences in the distribution of this genotype compared to the distribution of the Gln192/Gln genotype in the study group ($p < 0,05$); † — statistically significant differences in the distribution of this genotype compared to the distribution of the Gln192/Arg genotype in the examined group of children and adolescents ($p < 0,05$).

Таблица 2. Результаты обследования здоровых и больных с ожирением мальчиков различными генотипами *PON-1*
Table 2. Results of examination of healthy and obese boys with different *PON-1* genotypes

Группа	Контроль (здоровые)			Ожирение			
	Генотип	Gln192/Gln n 31	Gln192/Arg n 24	Arg192/Arg n 6	Gln192/Gln n 8	Gln192/Arg n 22	Arg192/Arg n 8
SDS ИМТ		0,8 [0,39; 1,2]	0,9 [0,7; 1,4]	0,9 [0,4; 1,8]	2,9 [2,5; 3,2] P1<0,001 P6=0,003	2,6 [2,4; 2,9] P2<0,001	2,76 [2,43; 3,3] P3=0,002
Адипокины							
Лептин (пг/мл)		2,3 [1,5; 4,6]	2,1 [1,2; 2,9]	3,2 [1,8; 3,6]	18,8 [14,9; 1,9] P1<0,001 P6=0,018	19,0 [15,0; 19] P2<0,001	21,0 [19; 24,1] P3<0,001
Адипонектин (мкг/мл)		21,6 [16,7; 39,3]	25,4 [16,4; 48,9]	21,4 [16,4; 35,5]	16,7 [14,2; 23,7] P6=0,004	223 [16,7; 29,7]	34,5 [17,9; 43,0]
Резистин (нг/мл)		25,3 [15,9; 65,0]	67,6 [20,0; 12,4]	62,2 [20; 104,9]	56,3 [28,9; 136,4] P1=0,012	39,8 [27,5; 53,9]	67,4 [35,6; 117,2]
Апелин (пг/мл)		36 [17; 58]	36 [21; 44]	34 [23,8; 42]	21,7 [16; 45,7] P6<0,001	19,2 [16,3; 117]	18,9 [16; 32,2]
Аспросин (нг/мл)		0,29 [0; 0,64]	0,5 [0; 0,71]	1,76 [0,39; 2]	0,3 [0,04; 0,6]	0,11 [0; 0,5]	0,31 [0; 0,39]
Миокины							
FGF21 (нг/мл)		15 [10; 19]	14,5 [10; 18,7]	8 [5,2; 16]	18,8 [18,4; 44] P1=0,04 P6=0,046	18,4 [9,5; 30]	19,8 [9,5; 45]
Ирисин (нг/мл)		244 [114,5; 244]	140,5 [87,5; 244]	152 [98; 233]	208,4 [92,5; 336,4]	215,5 [101,2; 293,4] P2=0,012	187,1 [122; 256,5]
Адипсин (мкг/мл)		2,6 [2,2; 3,9]	2,3 [1,5; 3,8]	3,5 [2,0; 5,0]	4,4 [4,4; 5,4] P1=0,002 P4=0,015 P6=0,039	3,3 [2,9; 4,3] P2=0,043	3,5 [2,2; 4,6]
Миостатин (нг/мл)		488 [262,5; 488]	337 [288; 488]	488 [374,7; 488]	362,1 [236,1; 488,3]	361,1 [267,3; 488,3]	374,2 [339,4; 462,8]
Онкостатин (пг/мл)		11 [7,5; 16,5]	11,5 [7; 23,2]	10 [8,5; 13,7]	10 [7,3; 16,5]	9,5 [7; 18,7]	8 [6; 12,3]
Остеокрин (нг/мл)		93 [61; 108]	86,5 [65; 97]	69 [48,7; 101]	68,9 [53; 94] P6=0,002	70,6 [52; 111]	99,3 [66; 177]
Данные клинических лабораторных исследований							
Глюкоза (ммоль/л)		3,4 [2,9; 3,8]	3,5 [3,1; 3,9]	3,2 [3; 3,7]	4,4 [3,4; 4,7] P1<0,001	4,5 [4,2; 4,8] P2<0,001	3,96 [3,1; 4,2]
Инсулин (нг/мл)		11,2 [9; 16,9]	12,9 [9,6; 19,1]	9,5 [8,4; 14,1]	33,5 [22,6; 39,2] P1<0,001	28,2 [18,3; 45,6] P2<0,001	24,7 [20,6; 36,6] P3=0,006
Индекс НОМА		1,7 [1,3; 2,4]	2 [1,4; 2,8]	1,4 [0,96; 2,2]	5,9 [4,6; 7,4] P1<0,001	5,6 [3,5; 8,5] P2<0,001	3,9 [3,3; 5,1] P3=0,041
АЛТ (Е/л)		13,8 [10,5; 17,7]	13,7 [9,9; 17,6]	12,6 [12,1; 20,1]	23,4 [13,7; 26,9] P1=0,043	20 [13,4; 26,9] P2=0,022	29,1 [20; 34,6]
АСТ (Е/л)		22,4 [19,6; 27,2]	24,8 [22,15; 26,8]	27,2 [22,1; 32,7]	25,2 [22,3; 28,9]	25,8 [23,6; 29,4]	29,8 [23,7; 32,9]
ОХЛ (ммоль/л)		3,9 [3,3; 4,6]	3,9 [3,6; 4,3]	4,6 [4,1; 5,2]	3,9 [3,4; 4,1] P5=0,018	3,9 [3,7; 4,4]	4,6 [3,97; 5,0]
ХЛ-ЛПВП (ммоль/л)		1,3 [1,0; 1,4]	1,4 [1,2; 1,5]	1,3 [1,2; 1,4]	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [0,99; 1,2] P2=0,01	1,2 [1,1; 1,2]
ХЛ-ЛПНП (ммоль/л)		2,4 [1,9; 2,8]	2,2 [2,0; 2,7]	3,0 [2,2; 3,6]	2,0 [1,7; 2,3] P5=0,014	2,0 [1,8; 2,4]	2,7 [2,2; 2,9]
ХЛ-ЛПОНП (ммоль/л)		0,4 [0,2; 0,5]	0,3 [0,2; 0,6]	0,4 [0,2; 0,6]	0,5 [0,5; 0,7] P1=0,01	0,6 [0,5; 0,8] P2=0,002	0,6 [0,6; 1,0] P3=0,039
ТАГ (ммоль/л)		0,8 [0,5; 1,1]	0,6 [0,5; 1,1]	0,9 [0,5; 1,2]	1,1 [1,0; 1,4] P1=0,009	1,3 [1,0; 1,6] P2=0,002	1,3 [1,1; 1,9] P3=0,038
Коэфф. атерогенности		2,2 [1,7; 2,6]	1,8 [1,6; 2,2]	2,4 [1,96; 3,0]	2,2 [1,8; 2,7]	2,4 [2,1; 3,2] P2=0,003	2,8 [2,3; 3,0]

Примечание. Статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$):

P1 — у мальчиков с ожирением к группе здоровых мальчиков с генотипом Gln192/Gln; P2 — у мальчиков с ожирением к группе здоровых мальчиков с генотипом Gln192/Arg; P3 — у мальчиков с ожирением к группе здоровых мальчиков с генотипом Arg192/Arg; P4 — у мальчиков с ожирением с генотипом Gln192/Gln к мальчи́кам с ожирением с генотипом Gln192/Arg; P5 — у мальчиков с ожирением с генотипом Gln192/Gln к мальчи́кам с ожирением с генотипом Arg192/Arg; P6 — у мальчиков с ожирением с генотипом Gln192/Gln к девочкам с ожирением с генотипом Gln192/Gln.

Note. The table contains statistically significant p values ($p < 0.05$) between the compared groups:

P1 — obese Gln192/Gln boys compared to healthy Gln192/Gln boys; P2 — obese Gln192/Arg boys compared to healthy Gln192/Arg boys; P3 — obese Arg192/Arg boys compared to healthy Arg192/Arg boys; P4 — obese Gln192/Gln boys compared to obese Gln192/Arg boys; P5 — obese Gln192/Gln boys compared to obese Arg192/Arg boys; P6 — obese Gln192/Gln boys compared to obese Gln192/Gln girls.

У здоровых девочек с различным генотипом по полиморфизму rs662 *PON-1* обнаруживаются характерные изменения со стороны отдельных исследованных показателей в крови. У девочек носителей генотипа Gln192/Arg в крови имеет место повышение уровня ХЛ-ЛПНП на 24%, а также онкостатина и ОХЛ на 50 и 13% соответственно по сравнению с их уровнем в крови у здоровых девочек с гомозиготным генотипом Gln192/Gln. При этом у девочек с гомозиготным генотипом Arg192/Arg в крови выявляется трехкратное повышение содержания аполипопротеина В, а также ХЛ-ЛПНП на 38% по сравнению с таковыми в крови у здоровых девочек с гомозиготным генотипом Gln192/Gln (табл. 3).

Представленные данные указывают на то, что генетический полиморфизм *PON-1* у здоровых мальчиков не сопровождается изменением в крови уровня исследованных адипокинов и миокинов. В то же время у девочек эти показатели оказываются более лабильными при наличии изоформ *PON-1*, в особенности у носителей генотипа Gln192/Arg. У девочек — гомозигот по аллели Arg192 имеет место существенное повышение концентрации аполипопротеина В в крови. Принимая во внимание роль этого адипокина в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, а также его кардиопротекторные и нейропротекторные свойства, влияние на пролиферацию клеток и участие в ангиогенезе [14, 15], можно допустить появление у них особенностей в процессе развития ожирения [16, 17].

Изучение уровня исследованных адипокинов и миокинов в крови у детей с ожирением позволило выявить их характерные изменения при разных генотипах гена параоксоназы, которые к тому же носили зависимый от пола характер. У мальчиков с ожирением при всех вариантах генотипа по исследуемому полиморфизму *PON-1* происходит выраженное повышение уровня лептина по сравнению с таковым у контрольной группы обследуемых. Одновременно с этим у мальчиков с ожирением с гомозиготным генотипом Gln192/Gln выявляется повышение содержания резистина, FGF21 и адипсина на 120%, 25% и 69% соответственно по сравнению с их уровнем в крови у обследуемых контрольной группы (табл. 2). В то же время у мальчиков с гетерозиготным генотипом Gln192/Arg при ожирении имеет место увеличение содержания ирисина и адипсина на 53% и 43% соответственно по сравнению с таковыми в крови здоровых мальчиков с данным вариантом генотипа *PON-1*.

При этом величина повышения адипсина в крови у мальчиков с ожирением носителями генотипа Gln192/Gln достоверно превышает таковую у мальчиков с ожирением с гетерозиготным генотипом Gln192/Arg.

На фоне изменения уровня адипокинов и миокинов у мальчиков с ожирением с генотипами Gln192/Gln и Gln192/Arg имеет место повышение инсулина, а также глюкозы, активности АЛТ, ХЛ-ЛПОНП и ТАГ в крови (табл. 2). При этом индекс НОМА у них более чем в 2 раза превышает его величину у мальчиков соответствующих контрольных групп. В меньшей мере, по сравнению с ними, индекс НОМА возрастает у мальчиков с ожирением, носителей генотипа Arg192/Arg. Однако у них резко повышается уровень ХЛ-ЛПОНП и ТАГ в крови. Это дает основание для предположения о том, что у мальчиков, гомозигот по аллели Arg192, происходит повышение скорости утилизации глюкозы в белых адипоцитах в метаболических путях, связанных с синтезом ТАГ.

У мальчиков с ожирением, носителей генотипа Gln192/Arg выявляется также снижение на 21% уровня ХЛ-ЛПВП в крови и 2,8-кратное повышение коэффициента атерогенности, по сравнению с их величинами у здоровых детей с этим же вариантом генотипа *PON-1*.

Проведенные исследования показали, что при ожирении, не зависимо от генотипа по исследуемому полиморфизму гена параоксоназы, у мальчиков происходит выраженное повышение уровня лептина, инсулина, ХЛ-ЛПОНП, ТАГ и величины индекса НОМА. Сдвиги со стороны большинства исследованных показателей у мальчиков с ожирением вне зависимости от генотипа *PON-1* имеют одинаковую направленность. Вместе с тем, у носителей генотипа Gln192/Gln и Gln192/Arg при ожирении выявляются некоторые особенности в изменении их величины. У мальчиков с гомозиготным генотипом (Gln192/Gln) не выявляется повышения уровня ирисина и ХЛ-ЛПВП, тогда как у мальчиков с гетерозиготным генотипом (Gln192/Arg) — не происходит увеличения содержания в крови резистина и FGF21. При этом у гомозигот по аллели Gln192 уровень адипсина на 30% выше, чем у мальчиков с ожирением, имеющих гетерозиготный генотип. Выраженность сдвигов со стороны адипокинов и миокинов в крови при ожирении существенно меньше у мальчиков, гомозигот Arg192.

Оценивая результаты проведенных исследований можно прийти к заключению о том, что у мальчиков с ожирением наиболее резистентными к изменению уровня исследованных адипокинов и миокинов, являются больные с генотипом Arg192/Arg. У мальчиков с генотипами Gln192/Gln и Gln192/Arg при ожирении выявляются некоторые особенности в содержании адипокинов и миокинов в крови. Характер сдвигов с их стороны позволяет предположить, что заболевание у них происходит по типу гипертрофии адипоцитов [16, 17]. При этом, у них происходит повышение уровня ХЛ-ЛПОНП, ТАГ и активности АЛТ. Появление подобных сдвигов может указывать на то, что у мальчиков с генотипами Gln192/Gln и Gln192/Arg при ожирении происходит усиление процессов альтерации и стимуляции атерогенеза. Последнее наиболее ярко проявляется у мальчиков гетерозиготным генотипом Gln192/Arg.

Несмотря на существование обнаруженных нами особенностей в изменении уровня адипокинов, миокинов и показателей липидного обмена в крови у мальчиков с ожирением с разными вариантами генотипа по исследуемому полиморфизму *PON-1*, у них у всех имеет место одинаково выраженное повышение величины SDS ИМТ. Это может косвенно указывать на отсутствие существенного эффекта полиморфизма *PON-1* на развитие ожирения у мальчиков. Однако при этом у носителей генотипа Gln192/Arg, в отличие от мальчиков с гомозиготными вариантами генотипа, при ожирении резко повышается предрасположенность к атерогенезу, на что указывает характерное увеличение в их крови коэффициента атерогенности (табл. 2). Подобный факт находится в полном соответствии с данными литературы [12].

Таким образом, полиморфизм гена параоксоназы не вносит существенного вклада в развитие ожирения у мальчиков. Однако для гетерозиготного состояния полиморфизма (Gln192/Arg) характерно усиление атерогенеза.

Таблица 3. Результаты обследования здоровых и больных ожирением девочек с различными генотипами *PON-1*Table 3. Results of examination of healthy and obese girls with different *PON-1* genotypes

Группа	Контроль (здоровые)			Ожирение			
	Генотип	Gln192/Gln n 17	Gln192/Arg n 19	Arg192/Arg n 3	Gln192/Gln n 25	Gln192/Arg n 23	Arg192/Arg n 3
SDS ИМТ		0,84 [0,3; 1,1]	0,4 [0,07; 0,9]	0,92 [0,8; 0,9]	2,38 [2,14; 2,61] P1<0,001 P7=0,003	2,37 [2,13; 2,61] P2<0,001	2,3 [2,3; 2,5] P3=0,046
Адипокины							
Лептин (пг/мл)		5,0 [3,2; 5,3]	5,5 [2,8; 7,1]	4,9 [3,3; 5,4]	13,7 [8,9; 18,3] P1<0,001 P7=0,018	16,0 [13,1; 18,1] P2<0,001	20,3 [1,2; 20,4]
Адипонектин мкг/мл		21,7 [16,7; 40,7]	27,5 [20,2; 48,0]	43,8 [31,1; 45,9]	39,3 [20,9; 47,8] P8=0,004	25,4 [16,7; 47,8]	24,6 [23,2; 31,9]
Резистин (нг/мл)		96 [29; 113]	112 [46; 151]	68 [66,5; 104]	46 [29,2; 100]	40,5 [26; 69,6] P2=0,010	77 [45; 117]
Апелин (пг/мл)		35,9 [21,1; 43,9] P5=0,049	31,6 [21,1; 58,2]	185,3 [114,4; 197,3]	191,6 [141,7; 316] P1<0,001 P6=0,014 P7<0,001	132 [114; 161,2] P2<0,001 P8<0,001	288 [203; 288] P3=0,006 P9=0,013
Аспросин (нг/мл)		0,57 [0; 1,0]	0,6 [0,2; 0,98]	0,4 [0,2; 0,4]	0 [0; 0,4] P1=0,031	0,16 [0; 0,5] P2=0,017	0,23 [0,1; 0,4]
Миокины							
FGF21 (нг/мл)		11 [5,2; 14,5]	5,7 [5,2; 14,5]	5,7 [5,7; 14,9]	10,9 [5,7; 20] P7=0,046	20 [10; 55] P2=0,008	11 [9,5; 16]
Ирисин (нг/мл)		77 [52,4; 96]	96 [52,4; 117]	115 [89; 121]	244 [198; 406] P1<0,001	244 [189; 321] P2<0,001	246 [245; 353]
Адипсин мкг/мл		2,5 [1,5; 4,2]	2,4 [2,1; 3,78]	1,7 [1,6; 1,8]	3,7 [2,4; 4,4] P7=0,039	3,1 [2,4; 4,4]	2,8 [2,1; 3,6]
Миостатин (нг/мл)		480 [288; 488]	488 [480; 488]	488 [487; 488]	454 [288; 488]	420 [303; 488] P2=0,035	387 [374; 442]
Онкостатин (пг/мл)		10,8 [8,4; 12] P4=0,018	16,2 [10,1; 21]	12,3 [10,9; 14]	13 [10; 21] P1=0,026	15 [11,5; 24]	13 [11,5; 18]
Остеокрин (нг/мл)		78,7 [64,2; 94]	71,9 [58,9; 98]	98,4 [61; 110]	101 [80; 123] P1=0,009 P7=0,002	90 [79; 111]	110 [97; 125]
Данные клинических лабораторных исследований							
Глюкоза (ммоль/л)		3,8 [3,2; 4,2]	3,3 [3,2; 3,6]	3,6 [3,5; 3,7]	4,0 [3,5; 4,5]	4,14 [3,6; 4,3] P2=0,021 P8=0,009	4,15 [3,6; 4,2]
Инсулин (нг/мл)		15,3 [13,6; 18,8]	13,4 [11,3; 18,1]	25,1 [19,3; 28,2]	28,07 [19,8; 35,9] P1<0,001	24,7 [19,8; 30,9] P2=0,002	19,4 [17,7; 22,9]
Индекс НОМА		2,5 [2,3; 3,3]	2,2 [1,5; 3,1]	4,2 [3,2; 4,5]	5,4 [3,3; 6,6] P1<0,001	4,0 [3,5; 5,5] P2<0,001	3,6 [3,3; 3,6]
АЛТ (Е/л)		12,5 [10,8; 14,3]	14,2 [11,2; 19,3]	12,8 [9,9; 13,4]	13 [11,8; 17,8]	15,1 [11,7; 16,7] P8=0,041	14,1 [13,7; 15,9]
АСТ (Е/л)		20,1 [18,5; 23,4]	23,3 [18,8; 29]	20,3 [17,9; 22]	22,6 [20,1; 27]	20 [18,7; 23] P8<0,001	20,8 [19; 22,3]
ОХЛ (ммоль/л)		3,9 [3,4; 4,5] P4=0,041	4,4 [3,9; 5,0]	4,4 [4,3; 4,9]	3,89 [3,5; 4,3]	3,97 [3,6; 4,2] P2=0,016	4,21 [4,2; 4,8]
ХЛ-ЛПВП (ммоль/л)		1,2 [1,1; 1,3]	1,5 [1,2; 1,7]	4,4 [4,3; 4,9]	1,2 [0,9; 1,5]	1,2 [1,1; 1,3] P2=0,004	1,3 [1,3; 1,4]
ХЛ-ЛПНП (ммоль/л)		1,9 [1,8; 2,4] P4=0,036 P5=0,044	2,4 [2,3; 2,8]	2,5 [2,5; 3,1]	2,2 [1,8; 2,4]	2,1 [1,8; 2,4] P2=0,018	2,4 [2,3; 3,0]
ХЛ-ЛПОНП (ммоль/л)		0,5 [0,4; 0,6]	0,4 [0,2; 0,6]	0,3 [0,3; 0,4]	0,6 [0,4; 0,7]	0,5 [0,5; 0,8] P2=0,026	0,47 [0,4; 0,5]
ТАГ (ммоль/л)		0,9 [0,8; 1,2]	0,8 [0,4; 1,2]	0,7 [0,6; 0,8]	1,1 [0,8; 1,4]	1,0 [0,9; 1,7] P2=0,023	0,96 [0,8; 1,0]
Коэфф. атерогенности		1,9 [1,8; 2,8]	2,1 [1,5; 2,6]	2,0 [1,9; 2,5]	2,3 [1,6; 3,0]	2,5 [2,0; 2,7]	2,1 [1,9; 2,6]

Примечание. Статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$):

P1 — у девочек с ожирением к группе здоровых девочек с генотипом Gln192/Gln; P2 — у девочек с ожирением к группе здоровых девочек с генотипом Gln192/Arg; P3 — у девочек с ожирением к группе здоровых девочек с генотипом Arg192/Arg; P4 — у здоровых девочек с генотипом Gln192/Gln к группе здоровых девочек с генотипом Gln192/Arg; P5 — у здоровых девочек с генотипом Gln192/Gln к группе здоровых девочек с генотипом Arg192/Arg; P6 — у девочек с ожирением с генотипом Gln192/Gln к девочкам с ожирением с генотипом Arg192/Arg; P7 — у мальчиков с ожирением с генотипом Gln192/Gln к девочкам с ожирением с генотипом Gln192/Arg; P8 — у мальчиков с ожирением с генотипом Gln192/Arg к девочкам с ожирением с генотипом Gln192/Arg; P9 — у мальчиков с ожирением с генотипом Arg192/Arg к девочкам с ожирением с генотипом Arg192/Arg.

Comments. The table contains statistically significant p values ($p < 0.05$) between the compared groups:

P1 — obese Gln192/Gln girls compared to healthy Gln192/Gln girls; P2 — obese Gln192/Arg girls compared to healthy Gln192/Arg girls; P3 — obese Arg192/Arg girls compared to healthy Arg192/Arg girls; P4 — healthy Gln192/Gln girls compared to healthy Gln192/Arg girls; P5 — healthy Gln192/Gln girls compared to healthy Arg192/Arg girls; P6 — obese Gln192/Gln girls compared to obese Arg192/Arg girls; P7 — obese Gln192/Gln girls compared to obese Gln192/Arg girls; P8 — obese Gln192/Arg girls compared to obese Gln192/Arg boys; P9 — obese Arg192/Arg girls compared to obese Arg192/Arg boys.

При ожирении у девочек, носителей генотипа Gln192/Gln и Gln192/Arg, в крови появляются однонаправленные сдвиги, связанные с повышением содержания адипокинов — лептина и апелина, и снижением уровня аспросина. Одновременно у них возрастает содержание ирисина, а также инсулина и происходит повышение индекса HOMA (таблица 3). В дополнение к тому у девочек с ожирением с генотипом Gln192/Gln дополнительно выявляются повышение уровня онкостатина и остеокалина в крови на 20% и 28% соответственно, по сравнению с таковыми у здоровых девочек с аналогичным генотипом. У девочек с ожирением, имеющих гетерозиготный генотип *PON-1* (Gln192/Arg), в отличие от девочек с генотипом Gln192/Gln, в крови выявляется снижение уровня резистина на 36% и миостатина на 13%, а также повышение FGF21 на 269%, по сравнению с их величинами в крови девочек контрольной группы с таким же генотипом.

Описанные сдвиги у девочек с ожирением с генотипом Gln192/Arg, в отличие от девочек с ожирением с гомозиготным состоянием аллеля Gln192, дополняются снижением содержания ОХЛ, ХЛ-ЛПВП и ХЛ-ЛПНП на 11%, 20%, 13%, а также повышением уровня ХЛ-ЛПОНП и ТАГ на 24% и 25% соответственно, по сравнению с их контрольными величинами.

У девочек с ожирением, носителей генотипа Arg192/Arg не выявляется статистически значимого роста уровня лептина и снижения аспросина, а также изменения содержания исследованных миокинов в крови. В тоже время у них обнаруживается 1,5-кратное повышение апелина по сравнению с его уровнем у здоровых девочек с тем же генотипом. При этом его содержание в крови превышает на 49% таковое у девочек с ожирением с гомозиготным генотипом Gln192/Gln.

Результаты проведенных исследований указывают на то, что изменения со стороны продукции адипокинов и миокинов при ожирении существенно реже встречаются у девочек, гомозигот по аллелю Arg192. У девочек с другими генотипами по rs662 *PON-1* происходят выраженные изменения в содержании адипокинов и миокинов в крови. Характерными их проявлениями служат повышение уровня лептина, апелина, ирисина, инсулина и величины индекса HOMA, а также снижение содержания аспросина в крови. Все эти сдвиги приобретают защитную роль в организме при ожирении. Так, повышение уровня лептина играет важное значение в усилении катаболизма липидов и ограничении липогенеза в жировой ткани [18], рост содержания апелина — приводит к снижению липотоксичности и возникновению кардиопротективного и нейропротективного действия [14, 15], а увеличение уровня ирисина ограничивает нарушение энергетического баланса в организме при ожирении, увеличивает чувствительность тканей к инсулину, снижая тем самым инсулинорезистентность, способствует пролиферации β -клеток островков Лангерганса, предупреждает прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, тормозит продукцию провоспалительных цитокинов жировой ткани, выступает в роли медиатора коммуникации метаболизма между различными тканями организма и др. [19–22]. Вместе с тем следует особо заметить, что данный миокин секретируется не только клетками мышечной, но и жировой ткани [19, 23]. Поэтому важную роль в повышении его содержания в кро-

ви подростков при ожирении может иметь увеличение у них массы жировой ткани. По сведениям ряда авторов, экспрессия гена апелина возрастает в процессе дифференцировки клеток [23, 24]. В этой связи, повышение уровня апелина в крови может косвенно указывать на стимуляцию пролиферации белых адипоцитов в жировой ткани у девочек с данными вариантами генотипа по rs662 *PON-1* при ожирении. В качестве еще одного дополнительного защитного сдвига при ожирении у них происходит снижение секреции аспросина, следствием чего становится понижение аппетита и ограничение инсулинорезистентности.

Полученные данные указывают на то, что развитие ожирения у девочек с генотипами Gln192/Gln и Gln192/Arg сопровождается формированием характерных защитных механизмов, ограничивающих липотоксичность, вызывающих усиление браунинга, ограничивающих развитие воспалительных процессов в организме и направленных на защиту мозга и сердечно-сосудистой системы в условиях изменения метаболизма при ожирении. Однако проявления этих механизмов у девочек с гомозиготным и гетерозиготным генотипами (Gln192/Gln и Gln192/Arg) имеют некоторые особенности.

Таким образом, полиморфизм *PON-1* оказывает выраженное влияние на развитие ожирения у девочек. При этом, носительницы гомозиготного генотипа Arg192/Arg оказываются устойчивыми к изменению уровня исследованных адипокинов и миокинов в крови. Более того у них отсутствуют проявления инсулинорезистентности, в отличие от носителей других генотипов по rs662 гена параоксоназы. Это свидетельствует об их меньшей подверженности негативным сдвигам при ожирении. У девочек с ожирением носителей генотипа Gln192/Gln и Gln192/Arg в крови появляются характерные сдвиги со стороны исследованных адипокинов и миокинов, которые отражают возникновение у них защитных механизмов, направленных на ограничение осложнений при данном заболевании. При этом у них не выявляется различий в величине показателя SDS ИМТ и уровне инсулинорезистентности.

Анализ результатов проведенных исследований указывает на существование гендерных особенностей влияния полиморфизма гена параоксоназы на уровень адипокинов и миокинов в крови при ожирении. Так у мальчиков с генотипом Gln192/Gln при ожирении достоверно возрастает уровень лептина и адипина, и наоборот, снижается содержание адипонектина, FGF21 и апелина, по сравнению с их величинами у девочек с ожирением с тем же генотипом. Все эти различия у мальчиков с ожирением, носителей генотипа Gln192/Gln, дополняются повышением величины SDS ИМТ, по сравнению с таковой у девочек с ожирением, носителей данного генотипа ($p < 0,003$). Как уже обсуждалось ранее, это может быть связано с формированием в организме девочек защитных механизмов, направленных на ограничение вероятности возникновения осложнений при ожирении и его выраженности. Все это не характерно для мальчиков, у которых при ожирении возникают сдвиги, отражающие развитие процессов альтерации в организме. Одним из проявлений того может служить возникновение у них гиперферментемии АЛТ. Более того, повышение уровня лептина и резистина у мальчиков с ожирением

с генотипом Gln192/Gln, а также снижение содержания адипонектина в крови, по сравнению с таковым у девочек, соответствующей контрольной группы, способствует ограничению активности PON-1 и, тем самым, уменьшению защитных эффектов этого фермента на липидный метаболизм, состояние липопротеинов крови (ЛПВП) и антиоксидантную активность [10, 12, 25]. Все это вносит дополнительный вклад в усиление процессов атеросклероза в организме при ожирении.

У мальчиков носителей генотипа Gln192/Gln и Gln192/Arg при ожирении имеет место только существенное снижение уровня аполипопротеина В в крови, по сравнению с таковым у девочек. Однако в большей мере подобный сдвиг проявляется у гомозигот по аллели Arg192. Существенное гендерных различий в продукции аполипопротеина В имеет важное значение в предопределении механизма развития ожирения и возникновении его осложнений. За счет этого у мальчиков при ожирении возрастает проявление липотоксичности, атеросклероза и атерогенеза. Поэтому у мальчиков с гетерозиготным генотипом Gln192/Arg при ожирении активность аминотрансфераз в крови (АЛТ и АСТ) превышает таковую у девочек с ожирением, имеющих аналогичный генотип. Помимо этого у них возрастает величина коэффициента атерогенности ($p < 0,003$), что не характерно для девочек с ожирением.

Оценивая результаты проведенных исследований можно прийти к выводу о том, что полиморфизм гена *PON-1* вносит определенный вклад в появление гендерных особенностей в изменении продукции адипокинов и миокинов в крови при развитии ожирения у детей и подростков. Более устойчивы к формированию сдвигов со стороны адипокинов и миокинов в крови при ожирении девочки с генотипом Arg192/Arg. У них в меньшей мере, чем у мальчиков повышается масса жировой ткани и не формируется инсулинорезистентность. Мальчики с этим генотипом менее устойчивы к развитию сдвигов со стороны адипокинов и миокинов, но у них не выявляется усиления альтернативных процессов и стимуляции атерогенеза.

Все это указывает на то, что у детей и подростков с генотипом Arg192/Arg ограничивается развитие осложненного ожирения у мальчиков и предупреждается их возникновение у девочек. Оценивая возможные причины данного феномена, следует заметить, что появление в генотипе двух аллелей, кодирующих полипептидную цепь фермента с аргинином в 192 положении, способствует повышению активности параоксоназы [12]. Принимая во внимание современные представления о роли этого фермента в липидном обмене, метаболизме липопротеинов крови и регуляции скорости свободнорадикальных процессов в них, становится понятной причина обнаруженного феномена [12, 13]. Вместе с тем следует особо отметить, что данный генотип встречается значительно реже других (табл. 1).

При других вариантах генотипа по полиморфизму rs662 *PON-1* (генотипы Gln192/Gln и Gln192/Arg) в организме девочек формируются защитные механизмы, направленные на предупреждение осложнений при ожирении, а также их выраженности. У мальчиков с генотипом Gln192/Gln при ожирении выявляются более выраженные сдвиги со стороны показателей липидного обмена, формируются предпосылки для снижения активности PON-1, имеют место проявления атеросклероза и увеличение массы

жировой ткани, оцениваемой по величине SDS ИМТ. Характерной особенностью мальчиков с ожирением, имеющих гетерозиготный генотип Gln192/Arg, является усиление процессов атерогенеза в организме.

Таким образом, полиморфизм гена параоксоназы (rs662) вносит вклад в появление гендерных различий в развитии ожирения в детском и подростковом возрасте. Это необходимо принимать во внимание в процессе лечения соответствующего возрастного контингента больных ожирением с целью оценки вероятного прогноза течения заболевания и возникновения его осложнений.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования явилось небольшое количество обследованных детей и подростков с генотипом Arg192/Arg, что связано с его редким распространением в популяции.

Направления дальнейших исследований

Результаты проведенных исследований указывают на перспективность дальнейшего изучения особенностей регуляции эндокринной функции мезенхимальных тканей в процессе развития ожирения у детей и подростков с генетическим полиморфизмом гена параоксоназы (rs662), особенно у гомозигот по аллели Arg192/Arg.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетический полиморфизм *PON-1* у здоровых мальчиков не сопровождается изменением в крови уровня исследованных адипокинов и миокинов. У девочек эти показатели оказываются более лабильными, в особенности при гетерозиготном состоянии полиморфизма Gln192/Arg.

Полиморфизм гена *PON-1* сопровождается появлением гендерных особенностей в изменении продукции адипокинов и миокинов в крови при развитии ожирения у детей и подростков. Более устойчивы к формированию сдвигов со стороны адипокинов и миокинов в крови при ожирении девочки с генотипом Arg192/Arg. У них в меньшей мере, чем у мальчиков растет масса жировой ткани и не возникает инсулинорезистентность. При других генотипах по исследованному полиморфизму *PON-1*, в организме девочек формируются защитные механизмы, направленные на предупреждение осложнений при ожирении и ограничению их выраженности, а у мальчиков — выраженные сдвиги со стороны показателей липидного обмена, увеличение массы жировой ткани и проявления атеросклероза, а у носителей генотипа Gln192/Arg еще и усиление процессов атерогенеза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из Федерального бюджета на осуществление Государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно-технологического развития от 20 апреля 2022 года № 075-15-2022-310.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Шестопалов А.В., Румянцев С.А. — разработка концепции и дизайна исследования; Давыдов В.В., Шкурат Т.П., Теплякова Е.Д., Машкина Е.В. — анализ полученных данных и написание текста статьи;

Туманян Г.Ц., Шкурат М.А., Гапонов А.М., Борисенко О.В. — сбор и обработка материала. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Di Cesare M, Soric M, Bovet P, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* 2019; 17(1):212. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-8>
- Le S, Törmäkangas T, Wang X, et al. Bidirectional associations between adiposity and physical activity: a longitudinal study from pre-puberty to early adulthood. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14(12):6368-6379. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1135852>
- Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann J-H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism.* 2019; (92):147-152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.001>
- Chai LK, Farletti R, Fathi L, Littlewood R. A rapid review of the impact of family-based digital interventions for obesity prevention and treatment on obesity-related outcomes in primary school-aged children. *Nutrients.* 2022; 14(22):4837. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14224837>
- Adiyeva M, Aukenov N, Nurzhanova A et al. The effect of AGTR1, AGT, LPL, ADRB2 gene polymorphisms on central obesity in adolescents of the Kazakh population. *Bratisl Lek Listy.* 2023; 124(1):53-58. doi: https://doi.org/10.4149/BLL_2023_008
- Kulaeva ED, Volchik VV, Bocharova OV, et al. Association of SNPs in lipid metabolism gene single nucleotide polymorphism with the risk of obesity in children. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2021; 25(6):419-425. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2020.0343>
- Chermon D, Birk R. Drinking habits and physical activity interact and attenuate obesity predisposition of *TMEM18* polymorphisms carriers. *Nutrients.* 2023; 15(2):266. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15020266>
- Al-Serri A, Al-Bustan S, Al-Sabah SK, et al. Association between the lipoprotein lipase rs1534649 gene polymorphism in intron one with Body Mass Index and High Density Lipoprotein-Cholesterol. *Saudi J Biol Sci.* 2021; 28(8):4717-4722. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.085>
- Wang Wei, Tian Hu, Huilong Luo, et al. The cross-sectional study of hepatic lipase SNPs and plasma lipid levels. *Food Sci Nutr.* 2020; 8(2):1162-1172. doi: <https://doi.org/10.1002/fsn3.1403>
- Tisato V, Romani A, Tavanti E, et al. Crosstalk between adipokines and paraoxonase 1: A new potential axis linking oxidative stress and inflammation. *Antioxidants (Basel).* 2019; 8(8):287. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox8080287>
- Fülöp P, Harangi M, Seres I, Paragh G. Paraoxonase-1 and adipokines: Potential links between obesity and atherosclerosis. *Chem Biol Interact.* 2016; 259(PtB):388-393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.04.003>
- Levy D, Reichert CO, Bydlowski SP. Paraoxonases activities and polymorphisms in elderly and old-age diseases: An overview. *Antioxidants.* 2019; 8(5):118. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox8050118>
- Боровкова Е.И., Антипова Н.В., Корнеев Т.В. и др. Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека // *Вестник РАМН.* — 2017. — Т. 72. — №1. — С. 5-10. [Borovkova EI, Antipova NV, Korneenko TV, et al. Paraoxonase: The universal factor of antioxidant defense in human body. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2017; 72(1):5-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn764>
- Louis B, Nail V, Nachar O, et al. Design and preclinical evaluation of a novel apelin-based PET radiotracer targeting APJ receptor for molecular imaging of angiogenesis. *Angiogenesis.* 2023; 26(3):463-475. doi: <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09875-8>
- Zhang Y, Jiang W, Sun W, et al. Neuroprotective roles of Apelin-13 in neurological diseases. *Neurochem Res.* 2023; 48(6):1648-1662. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03869-0>
- Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, et al. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016; (7):30-37. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>
- Шестопалов А.В., Давыдов В.В., Туманян Г.Ц. и др. Влияние гендерного фактора на эндокринную функцию мезенхимальных тканей у детей и подростков // *Молекулярная медицина.* — 2023. — Т. 21. — №2. — С. 52–59. [Shestopalov AV, Davydov VV, Tumanyan GT, et al. The gender factor effect for the edocrine function of mesenchymal tissues in children and adolescent. *Molekulyarnaya meditsina.* 2023; 21(2):52-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-02-08>
- Pereira S, Cline DL, Glavas MM, et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocr Rev.* 2021; 42(1):1-28. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa027>
- Васюкова О.В., Касьянова Ю.В., Окорокров П.Л., Безлепкина О.Б. Миокины и адипомиокины: медиаторы воспаления или уникальные молекулы таргетной терапии ожирения? // *Проблемы Эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №4. — С.36-45. [Vasyukova OV, Kasyanova YuV, Okorokov PL, Bezlepkina OB. Myokines and adipomyokines: inflammatory mediators or unique molecules of targeted therapy for obesity? *Problems of Endocrinology.* 2021; 67(4):36-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12779>
- Ahmed TM, Nassar M, Mohamed HAA, et al. Evaluation of serum levels of Irisin as a marker of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023; 6(3):e403. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.403>
- Shen S, Liao Q, Chen X et al. The role of irisin in metabolic flexibility: Beyond adipose tissue browning. *Drug Discov Today.* 2022; 27(8):2261-2267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.03.019>
- Касьянова Ю.В., Васюкова О.В., Окорокров П.Л., и др. Миокиновый профиль у подростков с ожирением при аэробных физических нагрузках // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 102-110. [Kasyanova YuV, Vasyukova OV, Okorokov PL, et al. Myokines in obese adolescents with aerobic exercise. *Problems of Endocrinology.* 2022; 68(4):102-110. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13138>
- Li C, Cheng H, Adhikari BK et al. The Role of Apelin-APJ System in Diabetes and Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; (13):820002. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.820002>
- Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф. Апельин: биологические и патофизиологические эффекты // *Фарматека.* — 2018. — №11. — С. 34-38. [Dolgikh YuA, Verbovoy AF. Apelin: biological and pathophysiological effects. *Pharmateka.* 2018; (11):34-38. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.11.34-38>
- Seres I, Bajnok L, Harangi M et al. Alteration of PON1 activity in adult and childhood obesity and its relation to adipokine levels. *Adv Exp Med Biol.* 2010; (660):129-142. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-60761-350-3_12

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Давыдов Вадим Вячеславович**, д.м.н., профессор [Vadim V. Davydov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1, Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-3347-1832; Researcher ID: ISU-9984-2023; Scopus Author ID: 7201850174; eLibrary SPIN: 9691-5297; e-mail: vaddavydov@mail.ru

Шестопалов Александр Вячеславович, д.м.н., профессор [Alexander V. Shestopalov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1428-7706>; eLibrary SPIN: 3730-9726; e-mail: al-shest@yandex.ru

Туманян Генрик Цолакович [Genrik Ts. Tumanyan]; ORCID 0000-0002-4428-4477;

eLibrary SPIN: 9651-7919; e-mail: henrik1995@mail.ru

Теплякова Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор [Elena D. Teplyakova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-7026>; eLibrary SPIN: 5864-9883; e-mail: mzro@aaanet.ru

Шкурат Татьяна Павловна, д.б.н., профессор [Tatiana P. Shkurat, MD, PhD in biology, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-7374>; eLibrary SPIN: 5620-2091; e-mail: tshkurat@yandex.ru

Машкина Елена Владимировна, д.б.н., профессор [Elena V. Mashkina, MD, PhD in biology, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4424-9508>; eLibrary SPIN: 3010-1500; e-mail: lenmash@mail.ru

Шкурат Михаил Алексеевич [Mikhail A. Shkurat]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9383-4607>;

eLibrary SPIN: 4921-2480; e-mail: MikhailAlexeevichShkurat@yandex.ru

Гапонов Андрей Михайлович, к.м.н. [Andrey M. Gaponov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3429-1294>;

eLibrary SPIN: 9116-3337; e-mail: zorba@yandex.ru

Борисенко Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Borisenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-6045>;

eLibrary SPIN: 4781-2264; e-mail: borisenko_olga07@mail.ru

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор [Sergey A. Roumiantsev, MD, PhD, Professor, Corresponding

member of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-0222>; eLibrary SPIN: 1433-2016;

e-mail: s_roumiantsev@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестопалов А.В., Давыдов В.В., Туманян Г.Ц., Теплякова Е.Д., Шкурат Т.П., Машкина Е.В., Шкурат М.А., Гапонов А.М., Борисенко О.В., Румянцев С.А. Содержание адипокинов и миокинов в крови детей и подростков с различным генотипом по полиморфизму rs662 гена параоксоназы-1 // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 227-236. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13006>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestopalov AV, Davydov VV, Tumanyan GT, Teplyakova ED, Shkurat TP, Mashkina EV, Shkurat MA, Gaponov AM, Borisenko OV, Roumiantsev SA. The content of adipokines and myokines in the blood of children and adolescents with different genotypes according to the polymorphism rs662 of the paraoxonase-1 gene. *Obesity and metabolism*. 2023; 20 (3):227-236. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13006>

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ



© А.С. Пушкарева*, Н.В. Мазурина, К.А. Комшилова, Е.В. Ершова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой заболевание печени с характерным накоплением жировых включений в гепатоцитах и включает спектр поражений печени от стеатоза до цирроза. Ввиду роста заболеваемости ожирением и связанной с ним НАЖБП проводится поиск оптимальных методов лечения.

Авторами проведен анализ опубликованных клинических исследований по влиянию бариатрических операций на морфологические изменения в печени. Поиск литературы проводился по ключевым словам «неалкогольная жировая болезнь печени», «ожирение», «бариатрическая хирургия» в базах Pubmed и eLibrary.ru за период с 1990 по 2022 гг.

Рассмотрены как положительные эффекты хирургического лечения ожирения в виде уменьшения степеней стеатоза и стеатогепатита, так и неблагоприятные последствия в виде усугубления цирроза у пациентов после перенесенной операции.

Несмотря на очевидную эффективность бариатрических операций в отношении компонентов метаболического синдрома, связанных с ожирением, до сих пор не существует однозначного мнения об их эффективности в отношении НАЖБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; ожирение; бариатрическая операция.

INFLUENCE OF SURGICAL TREATMENT OF OBESITY ON THE COURSE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Anastasiya S. Pushkareva, Natalya V. Mazurina, Kseniya A. Komshilova, Ekaterina V. Ershova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a liver disease with a characteristic accumulation of fatty inclusions in hepatocytes and includes a spectrum of liver lesions from steatosis to cirrhosis. In view of the increasing incidence of obesity and associated NAFLD, a search is underway for optimal treatments.

The authors analyzed published clinical studies on the effect of bariatric surgery on morphological changes in the liver. The literature was searched for the keywords «non-alcoholic fatty liver disease», «obesity», «bariatric surgery» in Pubmed databases and eLibrary.ru for the period from 1990 to 2022.

Both the positive effects of surgical treatment of obesity in the form of a decrease in steatosis, steatohepatitis of the liver, and adverse effects in the form of aggravation of cirrhosis in patients after surgery are considered.

Despite the obvious effectiveness of bariatric surgery in relation to the components of the metabolic syndrome associated with obesity, there is still no unambiguous opinion about their effectiveness in relation to NAFLD.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease; obesity; bariatric surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения, сопровождающееся накоплением липидов в гепатоцитах и объединяющее различные морфологические изменения ткани печени, такие как стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз [1].

Распространенность НАЖБП по результатам ультразвуковой диагностики в общей популяции составляет 25% [2]. Самой частой формой является стеатоз — от 20 до 35% [3–6], неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) встречается реже — от 1,5 до 6,45% [2].

В 2007 г. с целью анализа распространенности НАЖБП и ее форм в Российской Федерации было проведено

эпидемиологическое исследование DIREG_L_01903. По результатам проведенной работы были обследованы 30 754 пациента проспективно (56% женщин и 44% мужчин), которые обратились к участковому терапевту поликлиники. После лабораторно-инструментального обследования пациентов НАЖБП была выявлена у 27% обследованных, 80,3% из них имели стеатоз, 16,8% — НАСГ и 2,9% — цирроз печени [7].

Развитие НАЖБП у большинства пациентов ассоциировано с наличием таких метаболических факторов риска, как ожирение, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия [8, 9]. У больных, страдающих ожирением, НАЖБП встречается чаще, чем в общей популяции, и составляет 37–93%, ввиду чего индекс массы тела считают независимым фактором риска развития жировой инфильтрации печени [10, 11].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



При сравнении распространенности стеатоза и стеатогепатита по данным аутопсии у лиц без ожирения показатели ниже и составляют 15 и 3% соответственно, у пациентов с ожирением 1 и 2 степени — 85%, у пациентов, страдающих морбидным ожирением, — 40% [12]. Не исключено влияние на индекс массы тела и НАЖБП пола, возраста и этнической принадлежности, а также полиморфизма ряда генов [13–16].

Распространенность НАЖБП среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа составляет 50–75% [17–19]. Существуя одновременно, эти заболевания усугубляют течение друг друга, препятствуя достижению целевых показателей гликемии и приводя к осложнениям НАЖБП [20].

В свою очередь, повышенный синтез липопротеидов очень низкой плотности и накопление триглицеридов в печени ассоциированы с высокой концентрацией свободных жирных кислот в печени и приводят к развитию атерогенной дислипидемии [20], при которой распространенность НАЖБП достигает 50% [21, 22].

НАЖБП характеризуется хроническим прогрессирующим течением: в течение 10 лет у 20–40% наблюдается прогрессирование фиброза и развитие цирроза печени [23]. Течение заболевания зависит от стадии НАЖБП: доброкачественное и медленно прогрессирующее — при стеатозе, быстрое прогрессирование при НАСГ — у каждого третьего пациента с НАСГ отмечается его прогрессирование до стадии цирроза [24–26]. Отдельного внимания заслуживает статистика гепатоцеллюлярной карциномы при циррозе печени, который развивается на фоне стеатогепатита в 3% случаев [27, 28].

Показатели смертности при НАЖБП выше, чем у лиц в общей популяции, прежде всего за счет развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, а также повышения риска сердечно-сосудистых осложнений [29, 30], в развитие которых НАЖБП вносит свой вклад независимо от многочисленных факторов риска их возникновения [31].

ЛЕЧЕНИЕ НАЖБП

Массовая урбанизация и изменившийся образ жизни привели к высокой распространенности метаболического синдрома и непосредственно связанной с ним НАЖБП, в связи с чем появилась необходимость поиска персонализированного лечения и профилактики данного состояния.

Основной точкой приложения при лечении НАЖБП является ожирение. Снижение массы тела как минимум на 5–10% от исходной приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей и снижению рисков развития ассоциированных с ожирением заболеваний [32, 33].

Основными направлениями при снижении массы тела согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) являются: модификация образа жизни в виде снижения калорийности рациона с дефицитом в 500–600 ккал, ограничение жиров в рационе до 25–30% от суточной калорийности, расширение физической активности [34, 35].

Особое внимание уделяется увеличению физической активности. Согласно результатам исследования Noutard J.A. и соавт., на фоне ежедневных аэробных фи-

зических нагрузок происходит снижение инсулинорезистентности даже при отсутствии снижения массы тела [36].

В процессе лечения постепенное снижение массы тела (на 0,5–1,0 кг в неделю) благоприятно сказывается на динамике биохимических показателей крови и гистологической картине печени [37]. В случае отсутствия эффекта от немедикаментозных способов предполагается применение лекарственных препаратов. Однако в настоящее время на фармакологическом рынке нет лекарственных препаратов, зарегистрированных непосредственно для лечения НАЖБП, ввиду отсутствия доказательной базы для их использования. Тем не менее с точки зрения патогенетического лечения рассматривают: бигуаниды, тиазолидиндионы, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, эссенциальные фосфолипиды, а также гипополипидемическую терапию [20].

Наряду с консервативными методами лечения особое место занимает бариатрическая хирургия. По данным Лызловой С.М. с соавторами, оперативное вмешательство позволяет достичь и удержать сниженную массу тела в долгосрочной перспективе, что приводит к улучшению качества и продолжительности жизни пациентов [38].

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В мире существуют различные варианты бариатрических операций, которые можно разделить на рестриктивные и комбинированные, сочетающие в себе рестриктивный и шунтирующий (мальабсорбтивный) компонент [39].

К рестриктивным операциям относят продольную резекцию желудка, в ходе которой проводят формирование из желудка узкой трубки по малой кривизне после удаления его фундального отдела [39].

Гастропликация — еще один вид рестриктивной бариатрической операции, направленный на создание «желудочной трубки» небольшого диаметра за счет наложения нескольких рядов швов по большой кривизне желудка. Данный метод является обратимым хирургическим вмешательством и перспективным вариантом гастропластики [39].

К наиболее распространенным в мире бариатрическим операциям, наряду с продольной резекцией желудка, относится гастрешунтирование, в ходе которого кроме резекции желудка из пассажа пищи выключается большая часть желудка, двенадцатиперстная и начальный отдел тонкой кишки. В то время как при билиопанкреатическом шунтировании, комбинированной операции с преимущественно мальабсорбтивным механизмом действия, исключается из пищеварения двенадцатиперстная, тощая и большая часть подвздошной кишки, что приводит к мальабсорбции и выраженному дефициту нутриентов [38–40].

Бариатрическая хирургия изначально была направлена на снижение массы тела путем создания условий для уменьшения поступления и усвоения пищи [39]. Потенциальный эффект применения бариатрической хирургии для лечения НАЖБП исследуется еще с 1990 г. В XX в. Ranlov I., Hardt E. сообщили об улучшении клинической картины, лабораторных функциональных проб,

а также морфологического состояния печени в виде уменьшения стеатоза по данным биопсии печени у пациентов после проведенной вертикальной гастропластики и желудочного шунтирования с 73% до 40% [41].

Помимо влияния на анатомию желудочно-кишечного тракта и, вследствие этого — на изменение всасывания пищи, хирургическое лечение ожирения приводит к уменьшению инсулинорезистентности, увеличению секреции глюкагоноподобного пептида-1, восстановлению циркадного ритма секреции лептина, изменению секреции грелина, холецистокинина, пептида YY и адипоцитокінов [42–44]. В опытах на животных моделях отечественные авторы (Корнюшин О.В., Торопова Я.Г., Берко О.М. и др.) продемонстрировали влияние бариатрических операций (гастрошунтирования, продольной резекции желудка и илеотранспозиции) на морфогенез в печени — гранулярность гепатоцитов была максимально выражена в группе крыс с сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой (крысы без диабета) и крысами после бариатрических вмешательств [45].

Влияние бариатрических операций на морфологические изменения в печени описали D. Froylich и соавт. в 2015 г. Гистологические параметры (по данным пункционной биопсии печени) оценивали до операции и после достижения значительной потери массы тела, в среднем — через 1,5 года. После гастрошунтирования (14 пациентов) процент потери избыточной массы тела составил $32\% \pm 11,8\%$, после продольной резекции желудка (9 пациентов) — $25\% \pm 6,8\%$. Авторы продемонстрировали регресс НАЖБП и НАСГ у прооперированных пациентов в виде уменьшения выраженности стеатоза и активности НАСГ по шкале оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS), у 80% наблюдалось существенное улучшение функции печени (снижение уровня АЛТ), при этом ни у одного из пациентов не наблюдалось ухудшения морфологических изменений печени по данным NAS. Учитывая малочисленность обеих групп, авторы считают необходимым проведение рандомизированных исследований для сравнительной характеристики обеих хирургических техник [46].

Используя мультифакториальный анализ, N.E. Aguilar-Olivos и соавт. делают вывод, что из всех бариатрических процедур ГШ способствует наиболее значимым клиническим (снижению массы тела, улучшению углеводного, липидного обмена, артериальной гипертензии, снижению печеночных трансаминаз) и гистологическим улучшениям со стороны печени, что наиболее вероятно связано с существенной и стабильной на протяжении 5 лет потерей массы тела. Из 23 статей по ГШ, включенных в обзор, в 11 обсуждались вопросы ее влияния на стеатоз печени: регрессия отмечена более чем у 75% пациентов; в 14 других продемонстрированы существенные улучшения гистологических маркеров НАСГ; в 18 статьях обсуждалось влияние ГШ на фиброз, из них в 16 речь идет об уменьшении степени фиброза, в 1 — не наблюдали изменений степени фиброза, в 1 — сообщается об ухудшении фиброза [47].

Похожие результаты приводит в своей работе A.A. Taitano и соавт. в 2015 г.: до хирургического лечения ожирения из 160 пациентов при первичной биопсии печени стеатоз был выявлен в 77% случаев, стеатогепатит и фиброз 2–3 степени — в 27%, цирроз — у одного пациента (0,6%). При повторной биопсии печени через 31 ± 26 мес.

после бариатрической операции было отмечено уменьшение стеатоза у 75% больных, стеатогепатита — у 90%, фиброза любой степени — у 53% [48]. Авторы предлагают рассматривать бариатрическую хирургию как метод лечения НАЖБП у пациентов с тяжелым ожирением.

T. Aldoheyan и соавт. в 2017 г. предоставили результаты 3-месячного наблюдения за пациентами после продольной резекции желудка, биопсии были проведены исходно (во время операции) и через 3 мес после нее. В исследование было включено 27 пациентов (9 мужчин и 18 женщин), средний возраст которых составил 35 ± 8 лет. На фоне снижения индекса массы тела с $44,6 \pm 7,8$ до $34,2 \pm 6,3$ кг/м² через 3 мес после операции ($p < 0,001$) при гистологическом исследовании отмечено уменьшение стеатоза (средний балл 2) у 12 из 18 пациентов ($p = 0,025$), фиброза (средний балл 1) в соответствии со шкалой оценки фиброза при НАЖБП — у 17 пациентов ($p = 0,012$) и активности НАЖБП: по шкале NAS снижение с 4 (3–5) до 2 (1–3) баллов ($p = 0,004$) [49].

P. Major и соавт. в 2017 г. оценивали влияние бариатрической хирургии (в объеме продольной резекции желудка или гастрошунтирования) на состояние печени и углеводный обмен у 20 пациентов с морбидным ожирением. Формы неалкогольной жировой болезни печени не верифицировались, однако все пациенты по данным ультразвукового исследования в соответствии с ультразвуковой шкалой Sheriff-Saadeh достигли значительного улучшения, а уровни АЛТ и АСТ статистически значительно снизились (до 27,7 ЕД/л и 54,4 ЕД/л соответственно). Средний ИМТ через год после проведения операции составил 36,42 кг/м² (до операции средний ИМТ 49,16 кг/м²). Из 20 пациентов с нарушением углеводного обмена исходно у 16 пациентов (80%) удалось добиться нормализации углеводного обмена. По заключению авторов, бариатрические операции помимо существенной потери массы тела способствуют регрессу НАЖБП и улучшению функционального состояния печени [50].

F. Nickel и соавт. в 2017 г. представили результаты динамического наблюдения в течение 1 года за 100 пациентами после наиболее распространенных бариатрических вмешательств: продольной резекции желудка (59 пациентов) и гастрошунтирования (41 пациент). После проведенного хирургического лечения у пациентов снизились показатели ЛПВП через 1 мес после операции, а затем значительно увеличились через 12 мес после операции. Показатели триглицеридов, АСТ, АЛТ и ГГТ существенно не изменились через 1 мес, но значительно уменьшились через 12 мес после операции. Абсолютные значения соотношения АСТ/АЛТ (коэффициент Де Ритиса), балльная оценка фиброза НАЖБП (по данным эластографии), индекс APRI (отношение уровней АСТ и тромбоцитов) и баллы по шкале BARD (учитывает коэффициент Де Ритиса, сахарный диабет и ИМТ) значительно улучшились после 12 мес, причем индекс APRI значительно улучшился уже через 1 мес. Обращает на себя внимание, что у 48% пациентов перед операцией была стадия фиброза печени F3 или F4, после бариатрической операции этот процент уменьшился до 16,5% через 12 мес. Средняя стадия фиброза уменьшилась от F3 до F1 [51].

F.D.M. Chaim и соавт. в 2020 г. представили данные исследования, в котором проводилась оценка морфологического состояния печени путем ее биопсии

у 895 пациентов с ожирением до и после бариатрического лечения, а именно шунтирования желудка по Ру. Биопсия проводилась дважды: первый раз — во время бариатрической операции, второй раз — через 21 ± 22 мес. Во всей оцениваемой группе первоначально 479 (53,52%) человек имели нормальные гистологические данные, 143 (15,98%)

имели стеатоз печени; 270 (30,16%) имели изменения, характерные для НАСГ, а у 3 (0,34%) пациентов был цирроз печени (рис. 1). На втором этапе исследования авторы сравнили данные 30 пациентов до и после шунтирования желудка. По данным биопсии печени до операции у 50% пациентов диагностировали НАЖБП, 33,33% НАСГ

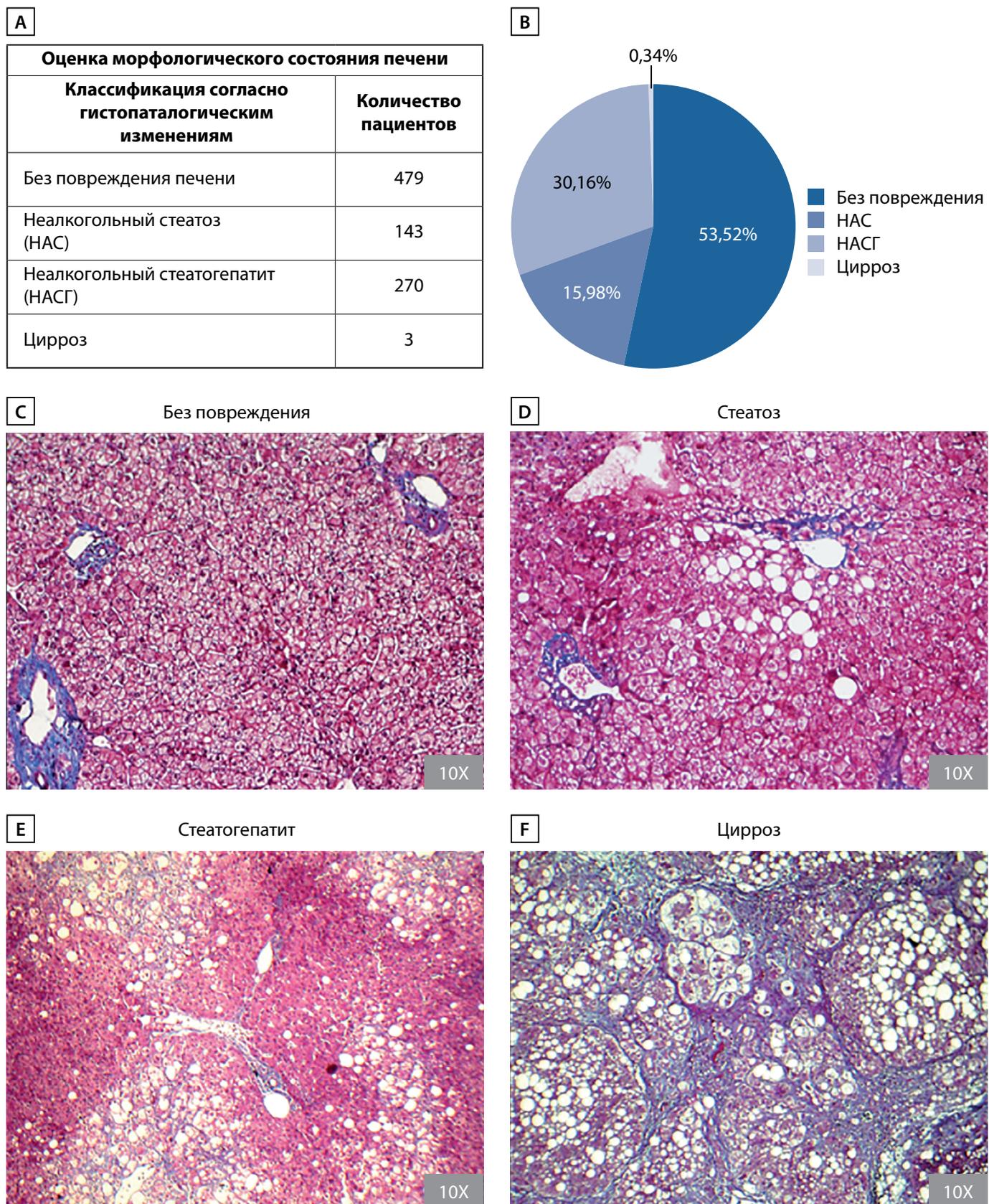


Рисунок 1. Оценка морфологического состояния печени (адаптировано из Chaim, F.D.M. и соавт., 2020 [52]).

Figure 1. Histologic appearance of the liver (adapted from Chaim, F.D.M. and coauthors, 2020) [52].

и 16,67% стеатоз печени. После хирургического лечения только 16,67% пациентов имели НАЖБП, из них 10% НАСГ и 6,67% стеатоз печени. В биоптатах печени после бариатрической операции помимо уменьшения стеатоза печени и баллонной дистрофии гепатоцитов было отмечено значительное уменьшение отложения коллагеновых волокон, что подтверждало регресс НАЖБП у большинства пациентов с ожирением после бариатрической операции. В качестве дополнительного метода оценки состояния печени после проведенного лечения использовался метод иммуногистохимии с определением альфа-актина гладких мышц, α -SMA и специфического маркера клеточной поверхности для макрофагов на клетках Купфера EMR1. α -SMA экспрессируется звездчатыми клетками печени, отражает их активацию в миофибробластоподобных клетках и имеет прямое отношение к фиброгенезу печени. В данном исследовании были выявлены ранние стадии фиброза печени у пациентов с ожирением на момент бариатрической операции и после нее, положительное окрашивание на α -SMA отмечалось в обеих временных точках, но в послеоперационном периоде интенсивность окрашивания была меньшей, по сравнению с интенсивностью окрашивания до операции. Аналогичным образом положительную реакцию в обеих группах, но было ниже в послеоперационном периоде, чем до операции. Клетки Купфера играют центральную роль в прогрессировании стеатоза до НАСГ и фиброза печени. Таким образом, иммуногистохимический анализ позволил подтвердить гистологическую регрессию НАЖБП, которая имела место в большинстве случаев (рис. 1) [52].

МЕТААНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ ДО И ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

В 2008 г. R. Mumtadi и соавт. провели метаанализ результатов исследований с морфологическим контролем состояния ткани печени до и после бариатрических операций. Было рассмотрено 131 исследование, из которых 15 были отобраны для анализа (766 парных биопсий печени). Наиболее распространенная бариатрическая операция — гастрощунтирование по Ру. Промежуток времени между биопсиями составлял от 2 до 111 мес. Средний возраст пациентов на момент бариатрической операции был в диапазоне от 35,6 до 49 лет, средний ИМТ до гастрощунтирования — от 43,9 до 56 кг/м², а средний ИМТ после операции — от 28,6 до 39 кг/м². Последующие биопсии печени для оценки гистологических изменений НАЖБП после снижения массы тела проводились в 9 из 15 исследований. В соответствии с классификацией Brunt стеатоз первоначально присутствовал в 637 из 766 образцов ткани печени (83,15%), после бариатрической операции доля пациентов с улучшением или разрешением стеатоза печени в совокупности составила 91,6%. НАСГ был исходно диагностирован у 299 из 555 пациентов (53,87%), доля пациентов с улучшением гистологической картины НАСГ составила 81,3%, при этом полное разрешение гистопатологических изменений при повторной биопсии было зафиксировано в 69,5% случаев. Только 5 исследований с повторной пункционной биопсией (всего 121 парная биопсия) были включены в анализ по оценке динамики степени фиброза

печени. Фиброз той или иной степени выраженности был отмечен в 300 из 460 случаев (65,21%) биопсии. Исследования с клиновидной биопсией были исключены из анализа. Уменьшение степени фиброза после бариатрических операций наблюдалось в 65,5% случаев [53].

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА СТЕПЕНЬ ФИБРОЗА ПРИ НАЖБП

Имеются данные о том, что после бариатрических операций патологические нарушения структуры печени могут претерпевать не только положительные, но неблагоприятные изменения.

По данным проведенного исследования Silverman E.M. в 1995 г. из 106 повторных биопсий, выполненных в срок от 2 до 61 мес после гастрощунтирования, у 65 пациентов было отмечено снижение степени выраженности стеатоза печени, у 18 пациентов без стеатоза до операции и у 5 пациентов с минимальным стеатозом не было изменений после проведения гастрощунтирования, у трех пациентов после операции было отмечено увеличение выраженности стеатоза и у одного пациента — увеличение фиброза [54].

J.G. Kral и соавт. в 2004 г. оценили влияние билиопанкреатического шунтирования на состояние печени у пациентов с ожирением. Проводили анализ изменений по данным биопсии печени у 104 пациентов до и спустя 41±25 мес после бариатрической операции. Было зафиксировано изменение степени фиброза печени после билиопанкреатического шунтирования: у 34 пациентов не было отмечено динамики, фиброз уменьшился у 28 пациентов и усугубился у 42 пациентов. В этой же статье приведены данные о развитии цирроза после операции в 3 случаях из 104 пациентов [55].

В исследовании A. Csendes и соавт. 2006 г. из 557 пациентов после гастрощунтирования 16 были повторно оперированы по поводу послеоперационных вентральных грыж, что сопровождалось выполнением биопсии печени. При гистологическом исследовании после повторной биопсии было отмечено ухудшение в одном случае (6,7%) — при изначально умеренном стеатозе отмечалось развитие перипортального фиброза; у одного пациента с исходным циррозом сохранились явления цирроза [56].

В 2009 г. P. Mathurin и соавт. опубликовали результаты наблюдения за 381 пациентом в период с 1994 по 2005 г. Были проанализированы данные биопсии печени через 1 год и через 5 лет после бариатрической операции (гастрощунтирование, билиопанкреатическое шунтирование, бандажирование желудка). Фиброз печени оценивали полуколичественно по 5-балльной шкале: F0 — фиброз отсутствует; F1 — фиброз портальных трактов без септ; F2 — портальный фиброз с редкими септами; F3 — множественные порто-портальные и порто-центральные септы без цирроза; и F4, сформированный цирроз с ложными дольками. Усугубление фиброза наблюдалось в течение 1-го года, через пять лет после операции степень фиброза значительно увеличивалась, но у 95,7% пациентов сохранилась степень фиброза, соответствующая оценке F1, более чем в 90% случаев произошло изменение со степени F0 до F1. Эти данные позволяют предположить, что потеря веса, вызванная бариатрической хирургией, может быть связана с ухудшением фиброза. Однако, поскольку

пациенты с прогрессированием фиброза через 5 лет имели более высокие ИМТ и активность НАЖБП по NAS с более выраженной инсулинорезистентностью, усугубление фиброза могло быть связано с более тяжелым естественным течением НАЖБП и меньшей эффективностью бариатрической операции, а не с влиянием самого хирургического вмешательства. При этом различий между видами оперативных вмешательств по степени влияния на состояние печени обнаружено не было [57].

В 2010 г. N.C. Chavez-Tapia и соавт. опубликовали мета-анализ рандомизированных клинических исследований по влиянию бариатрических операций на НАСГ. Число наблюдений в каждом из исследований варьировало от 7 до 381 человека, период наблюдения за ними — от 1 до 5 лет. В 11 исследованиях отмечается улучшение функционального состояния печени по биохимическим показателям крови. Что касается результатов гистологических исследований, то в 18 работах сообщается о значительной регрессии стеатоза, в 11 — об улучшении гистологических маркеров воспаления, в 8 работах — об ухудшении гистологических показателей у небольшого числа пациентов, в том числе усиление фиброза печени [58].

Описанные в литературе случаи, когда у бариатрических пациентов после операции ухудшалось состояние печени, в т.ч. по данным гистологического исследования, требуют дальнейшего изучения с целью обоснования показаний к бариатрическим операциям и выявления молекулярных и метаболических механизмов, участвующих в этом процессе. Патогенетические механизмы, отвечающие за ухудшение морфологической картины при НАЖБП после бариатрических операций, в частности за прогрессирование фиброза, еще предстоит определить, вероятно, это может быть связано с быстрой потерей массы тела, наличием белковой недостаточности, отсутствием гепатотрофных факторов и эффектом высоких уровней мобилизованных циркулирующих свободных жирных кислот после операции, а также изменениями в кишечной микрофлоре и синдромом интенсивного бактериального роста [52].

ВЫВОДЫ

В связи с отмечающимся неуклонным ростом распространенности среди населения ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа проблема диагностики и лечения НАЖБП будет приобретать еще большую актуальность. Несмотря на совершенствование лабораторной диагностики и инструментальных визуализирующих методов исследования, пункционная биопсия остается «золотым стандартом» определения состояния печени. Патогенетически обоснованным методом лечения НАЖБП является снижение массы тела. В настоящее время не существует однозначного мнения о влиянии бариатрических операций на течение НАЖБП, несмотря на их очевидную эффективность в отношении ряда компонентов метаболического синдрома. В связи с этим поиск оптимальных неинвазивных маркеров морфологического состояния печени после перенесенных бариатрических вмешательств остается перспективным направлением и диктует необходимость в проведении дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Пушкарева А.С. — анализ литературных данных, написание основного текста и редактирование статьи; Мазурина Н.В. — редактирование основного текста статьи, внесение правок; Комшилова К.А., Ершова Е.В. — финальное редактирование текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021. — Т. 1. — №1. — С. 4-52. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
3. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis*. 2007;11(1):1-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.02.009>
4. Leite NC, Salles GF, Araujo ALE, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29(1):113-119. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x>
5. Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45(10):1929-1934. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1005661516165>
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
7. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого много центрального проспективного исследования DIREGL 019030) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2014. — Т.24. — №4. — С.32-38. [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiological characteristics of nonalcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective study of DIREGL 019030). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32-38. (In Russ.)].
8. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(11):1021-1032. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12502>
9. VanWagner LB, Rinella ME. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatol Reports*. 2016;15(2):75-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s11901-016-0295-9>
10. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: Current and potential future treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(2):75-85. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00164>

11. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):137-141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.06.015>
12. Festi D, Colecchia A, Sacco T, et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev*. 2004;5(1):27-42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2004.00126.x>
13. Petersen KF, Dufour S, Feng J, et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(48):18273-18277. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0608537103>
14. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1082-1089. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907295>
15. Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future. *Dig Liver Dis*. 2009;41(9):615-625. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.01.004>
16. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40(12):1461-1465. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.257>
17. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 335-342. [Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):335-343. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9372>
18. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2009;57(7):205-210.
19. Fan N, Zhang L, Xia Z, et al. Sex-specific association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3805372>
20. Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 313-319. [Kiseleva EV, Demidova TY. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjunction and phasing. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):313-319. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12758>
21. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т. 12. — №4. — С. 424-429. [Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(4):424-429. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429>
22. Wu K-T, Kuo P-L, Su S-B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol*. 2016;10(2):420-425.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.026>
23. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*. 2004;40(4):820-826. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.20410>
24. Hashimoto E, Yatsuji S, Kameda H, et al. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2005;33(2):72-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2005.09.007>
25. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-121. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.014>
26. Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, et al. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis. *Liver Int*. 2007;28(4):519-524. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01614.x>
27. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1972-1978. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.23527>
28. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobar M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44(S19):89-95. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2262-x>
29. Misra VL, Khushab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(1):50-55. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-009-0008-4>
30. Stefan N, Kantartzis K, Häring H-U. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocr Rev*. 2008;29(7):939-960. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0009>
31. Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски // *Consilium Medicum*. — 2017. — Т. 19 — (8.2. Гастроэнтерология) — С. 74-76. [Shirokova EN. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks. *Consilium Medicum*. 2017;19(8.2. Gastroenterology):74-76. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.8.2.74-76
32. Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53(5):1504-1514. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.24242>
33. Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: The good and the bad. *Clin Nutr*. 2014;33(2):186-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.11.003>
34. Asrih M, Jornayvaz FR. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
35. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
36. Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 2004;96(1):101-106. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00707.2003>
37. Kopp C, Kopp H-P, Steiner S, et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2003;11(8):950-956. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2003.131>
38. Лызлова С.М., Фишман М.Б., Райхельсон К.Л. Потенциальное влияние бариатрических операций на течение неалкогольной болезни печени у пациентов с морбидным ожирением // *Евразийский союз ученых. Медицинские науки*. — 2015. — Т. 3. — №12. — С. 91-93. [Lyzlova SM, Fishman MB, Rajhel'son KL. Potencial'noe vlijanie bariatricheskikh operacij na techenie nealkogol'noj bolezni pecheni u pacientov s morbidnym ozhireniem. *Evrazijskij sojuz uchenyh. Medicinskie nauki*. 2015;3(12):91-93. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335>
39. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
40. Корнюшин О.В., Торопова Я.Г., Неймарк А.Е., и др. Механизмы влияния бариатрических операций на течение неалкогольной жировой болезни печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2017. — Т. 146. — №10. — С. 61-73. [Kornjushin OV, Toropova JaG, Nejmark AE, et al. Mehanizmy vlijanija bariatricheskikh operacij na techenie nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;146(10):61-73. (In Russ.)].
41. Ranløv I, Hardt F. Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity. *Digestion*. 1990;47(4):208-214. doi: <https://doi.org/10.1159/000200499>
42. Craig CM, Liu L-F, Deacon CF, et al. Critical role for GLP-1 in symptomatic post-bariatric hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2017;60(3):531-540. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4179-x>
43. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB. *Physiol Rev*. 2017;97(1):411-463. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2014>
44. Costa Justus JF, Ligocki Campos AC, Figueroa ALC, et al. Early effect of bariatric surgery on the circadian rhythms of adipokines in morbidly obese women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(1):16-22. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2015.0051>

45. Корнюшин О.В., Торопова Я.Г., Берко О.М., и др. Морфологические изменения печени у крыс с моделью стеатоза печени и декомпенсированного диабета 2 типа после выполнения различных типов бариатрических операций // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2019. — Т. 168. — №8. — С. 72–76. [Kornyushin OV, Toropova YG, Berko OM, et al. Morphological changes in the liver in rats for liver diseases and decompensated type 2 diabetes after performing various types of bariatric operations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(8):72-76. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-168-8-72-76>
46. Froylich D, Corcelles R, Daigle C, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on nonalcoholic fatty liver disease: a comparative study. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(1):127-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.04.004>
47. Aguilar-Olivos NE, Almeda-Valdes P, Aguilar-Salinas CA, et al. The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Metabolism*. 2016;65(8):1196-1207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.004>
48. Taitano AA, Markow M, Finan JE, et al. Bariatric surgery improves histological features of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(3):429-437. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2678-y>
49. Aldoheyan T, Hassanain M, Al-Mulhim A, et al. The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease. *Surg Endosc*. 2017;31(3):1142-1147. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5082-8>
50. Major P, Pędzwiatr M, Rubinkiewicz M, et al. Impact of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease. *Pol Przegl Chir*. 2017;89(2):1-4 doi: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0009.6003>
51. Nickel F, Tapking C, Benner L, et al. Bariatric surgery as an efficient treatment for non-alcoholic fatty liver disease in a prospective study with 1-year follow-up. *Obes Surg*. 2018;28(5):1342-1350. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-3012-z>
52. Chaim FDM, Pascoal LB, Chaim FHM, et al. Histological grading evaluation of non-alcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a retrospective and longitudinal observational cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):8496. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65556-2>
53. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1396-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.08.012>
54. Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol*. 1995;104(1):23-31. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/104.1.23>
55. Kral JG, Thung SN, Biron S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*. 2004;135(1):48-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2003.10.003>
56. Csendes A, Smok G, Burgos AM. Histological findings in the liver before and after gastric bypass. *Obes Surg*. 2006;16(5):607-611. doi: <https://doi.org/10.1381/096089206776944904>
57. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137(2):532-540. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.052>
58. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;6(12):1396-1402. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007340.pub2>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Пушкарева Анастасия Станиславовна [Anastasiya S. Pushkareva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-5019>; eLibrary SPIN: 1996-5308; e-mail: npushkareva96@mail.ru

Мазурина Наталия Валентиновна, к.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; Researcher ID: S-2312-2016; eLibrary SPIN: 9067-3062;
e-mail: natalyamazurina@mail.ru

Комшилова Ксения Андреевна, к.м.н. [Kseniya A. Komshilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>;
eLibrary SPIN: 2880-9644; e-mail: kom-ksusha@rambler.ru

Ершова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; eLibrary SPIN: 6728-3764; e-mail: yu99pol06@rambler.ru

*Автор, ответственный за переписку / *Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пушкарева А.С., Мазурина Н.В., Комшилова К.А., Ершова Е.В. Влияние хирургического лечения ожирения на течение неалкогольной жировой болезни печени // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 237-244. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12978>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pushkareva AS, Mazurina NV, Komshilova KA, Ershova EV. Influence of surgical treatment of obesity on the course of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):237-244. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12978>

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© Е.Г. Учасова*, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик, О.В. Груздева

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

Мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани, представляют собой взрослые стволовые клетки, наделенные мультипотентными способностями и иммуномодулирующими свойствами, как и мезенхимальные стволовые клетки другого происхождения. Многочисленные исследования показывают, что стволовые клетки жировой ткани участвуют в патологическом процессе могут проявлять провоспалительные свойства и привлекать воспалительные иммунные клетки по соседству. Впоследствии воспаление создает микросреду, приводящую к дисфункции жировой ткани. Примерами такого процесса являются ожирение и сахарный диабет 2 типа, при котором нарушается адипогенез и иницируется резистентность к инсулину. Цель этого обзора состоит в том, чтобы понять роль стволовых клеток жировой ткани в патогенезе ожирения и сахарного диабета 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *стволовые клетки жировой ткани; воспаление; ожирение; сахарный диабет 2 типа.*

ADIPOSE TISSUE-DERIVED MESENCHYMAL STEM: A ROLE IN THE PATHOGENESIS OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Evgenia G. Uchasova*, Yulia A. Dyleva, Ekaterina V. Belik, Olga V. Gruzdeva

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

Adipose tissue-derived mesenchymal stem are adult stem cells endowed with multipotent abilities and immunomodulatory properties, like mesenchymal stem cells of other origins. Numerous studies show that adipose tissue stem cells are involved in the pathological process and can exhibit pro-inflammatory properties and attract inflammatory immune cells in the neighborhood. Subsequently, inflammation creates a microenvironment leading to adipose tissue dysfunction. Examples of such a process are obesity and type 2 diabetes mellitus, in which adipogenesis is disrupted and insulin resistance is initiated. The aim of this review is to understand the role of adipose tissue stem cells in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: *adipose tissue stem cells; inflammation; obesity; type 2 diabetes mellitus.*

ВВЕДЕНИЕ

Жировая ткань (ЖТ) является основным местом хранения энергии у человека [1]. В настоящее время известно, что ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) возникают вследствие дисфункции ЖТ. Эндокринные и иммунные функции ЖТ влияют на метаболизм, чувствительность к инсулину и способствуют локальному и системному воспалению [2, 3]. Дифференциальное накопление жира в конкретных анатомических депо является решающим фактором, определяющим клинические исходы ожирения и других метаболических заболеваний. На сегодняшний день в научной литературе есть предположение, что депо-специфические стволовые/стромальные клетки ЖТ (СКЖТ) могут играть ключевую роль в определении различных патофизиологических ролей каждого депо путем модулирования профиля экспрессии генов депо и его адипогенного и иммуномодулирующего потенциала [3].

Всемирная организация здравоохранения определяет ожирение как патологическое или чрезмерное накопление жира, представляющее риск для здоровья [4].

Ожирение развивается из-за дисбаланса между потреблением и расходом энергии организмом и тесно связано с факторами окружающей среды, такими как высококалорийное потребление пищи и малоподвижный образ жизни [3, 5]. В то же время увеличение числа больных ожирением вызывает тревогу, поскольку является фактором риска таких метаболических заболеваний, как СД2 и сердечно-сосудистые заболевания [6, 7].

СД2 в настоящее время приобрел статус глобальной пандемии, особенно в развитых странах мира. В 2016 г. ВОЗ сообщила, что около 8,5% населения мира болеют СД2 [7]. В России число больных СД2 достигает около 4 млн, однако, по результатам эпидемиологического исследования NATION, около половины людей не знают о своем диагнозе [7]. Наиболее значимым модифицируемым фактором риска СД2 является ожирение, поэтому в последнее время появляются исследования, в которых изучается роль ЖТ в развитии СД2. Растущее количество научных работ свидетельствует о том, что дисфункция ЖТ характеризуется нарушением передачи сигналов инсулина, резистентностью к инсулину, гипертрофией адипоцитов и инфильтрацией макрофагов [8].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Таким образом, глубокое понимание вклада депо-специфических СКЖТ в дифференциальные свойства и патогенность различных жировых депо может помочь понять роль СКЖТ в патогенезе СД2 и ожирения и иметь значение для разработки новых терапевтических подходов к лечению этих заболеваний

СТРОМАЛЬНО-СОСУДИСТАЯ ФРАКЦИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

ЖТ состоит из двух основных клеточных фракций: зрелых адипоцитов и стромально-сосудистых клеток, известных как стромально-васкулярная фракция (СВФ). После ферментативного расщепления ЖТ и центрифугирования адипоциты всплывают на поверхность, а клетки СВФ оседают на дне пробирки [9, 10].

СВФ жировой ткани очень гетерогенна и может быть подразделена на 2 части: гемопоэтическая и стромальная [10]. Гемопоэтическая часть включает клетки, которые экспрессируют CD45, к ним относятся лимфоциты (естественные киллеры, хелперные и регуляторные Т-клетки и В-клетки), эозинофилы, нейтрофилы, гемопоэтические предшественники, тучные клетки и макрофаги [9, 11]. Процент макрофагов варьируется в зависимости от наличия патофизиологических состояний, например, ожирение характеризуется моноцитарной/макрофагальной инфильтрацией ЖТ [9, 12].

Стромальная часть жировой СВФ состоит из мезенхимальных и эндотелиальных клеток, связанных с кровеносными сосудами. L. Zimmerlin и соавт. [12] выделили следующие четыре клеточные субпопуляции в стромальном компартменте СВФ, используя проточную цитометрию:

1. перидциты/мезенхимальные стволовые клетки (МСК; CD146+/CD34-/CD31-);
2. предшественники адипоцитов/преадипоциты (CD146-/CD34+/CD31-);
3. эндотелиальные клетки-предшественники (CD31+/CD34+);
4. зрелые эндотелиальные клетки (CD31+/CD34-).

Все клетки стромального компартмента отрицательны по пангематопоэтическому маркеру CD45. В жировой ткани МСК дают начало эндотелиальным предшественникам и преадипоцитам, которые дифференцируются соответственно в эндотелиальные клетки и адипоциты. Таким образом, МСК ЖТ могут поддерживать или увеличивать количество адипоцитов, тем самым модулируя емкость запаса липидов ЖТ, а также ее способность к гомеостазу или регенерации посредством адипогенеза [13]. Культура СВФ генерирует популяцию прикрепившихся клеток, характеризующихся экспрессией мезенхимальных маркеров, включая CD44, CD73, CD90 и CD105, но отрицательных по CD45 и CD31 [14,15]. Эти клетки могут дифференцироваться *in vitro* в зрелые клетки мезодермального происхождения, такие как адипоциты, остеобласты и хондроциты [14]. МСК могут способствовать адипогенезу непосредственно через дифференцировку в эндотелиальные клетки [16], взаимодействуя с эндотелиальными клетками, вызывая образование сосудов [17], или путем секреции ангиогенных факторов, таких как васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста фиброб-

ластов (FGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [18]. Ангиогенный потенциал СКЖТ имеет важное терапевтическое значение. СКЖТ секретируют различные типы химических медиаторов, включая цитокины и факторы роста, обладающие паракриной активностью, которые стимулируют локальную выживаемость и пролиферацию клеток, ангиогенез, дифференцировку локальных стволовых клеток и снижают апоптоз [19, 20]. Более того, СКЖТ могут подавлять смешанную лимфоцитарную реакцию, а их низкая иммуногенность может обеспечить их безопасное использование в аллогенных трансплантатах как часть клеточной регенеративной терапии [21].

Таким образом, способность СКЖТ к дифференцировке и их трофические эффекты напрямую способствуют гомеостазу ЖТ, обновлению клеток, восстановлению тканей и тканевому иммуногенному балансу.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ОЖИРЕНИЕ

На сегодняшний день появляются экспериментальные работы, в которых показано, что ожирение оказывает влияние на дифференцировку стволовых клеток ЖТ. Так, в работе T.P. Frazier и соавт. было показано, что высокий ИМТ у людей с ожирением обратно коррелирует с экспрессией мРНК щелочной фосфатазы и связан со сниженной способностью к остеогенезу СКЖТ *in vitro* [22]. В другом исследовании СКЖТ выделенные из подкожной и висцеральной ЖТ хуже дифференцировались в сторону остеогенного направления, чем СКЖТ у людей без ожирения [23]. Эти наблюдения указывают на то, что остеогенная дифференцировка нарушается при ожирении, что согласуется с работами, в которых показано, что у больных ожирением нарушен процесс восстановления кости и заживления переломов [24].

Однако результаты, касающиеся дифференцировки СКЖТ в адипогенном направлении при ожирении, неоднозначны. Показано, что СКЖТ у лиц с ожирением имеют пониженную способность дифференцироваться в адипоциты *in vitro* по сравнению с людьми с нормальным весом тела, что оценивается по внутриклеточному накоплению липидов и/или экспрессии адипогенных генов [25]. P. Isakson и соавт. предположили, что воспалительное состояние в ЖТ при ожирении может быть причиной нарушения дифференцировки адипоцитов [26]. Действительно, воспалительные цитокины являются антиадипогенными, и возможно, что СКЖТ от пациентов с ожирением несут «память» о подавлении дифференцировки в воспалительной среде *in vivo*, что проявляется нарушением адипогенеза *in vitro*. Провоспалительные макрофаги выделяют факторы, нарушающие адипогенез человека из СКЖТ *in vitro* [27], и существует отрицательная корреляционная зависимость между адипогенной способностью СКЖТ при ожирении и активацией воспалительных генов [9]. Однако в других исследованиях сообщалось, что СКЖТ от доноров с ожирением демонстрировали более высокую экспрессию адипогенных генов, предполагая, что СКЖТ с ожирением более активны в адипогенезе [28]. Так, в исследовании X.Y. Zhu показано, что СКЖТ, выделенные из экспериментальной модели свиней с ожирением (при диете с высоким содержанием жиров), проявляли повышенный адипогенный потенциал по сравнению с таковыми у худых свиней в начале

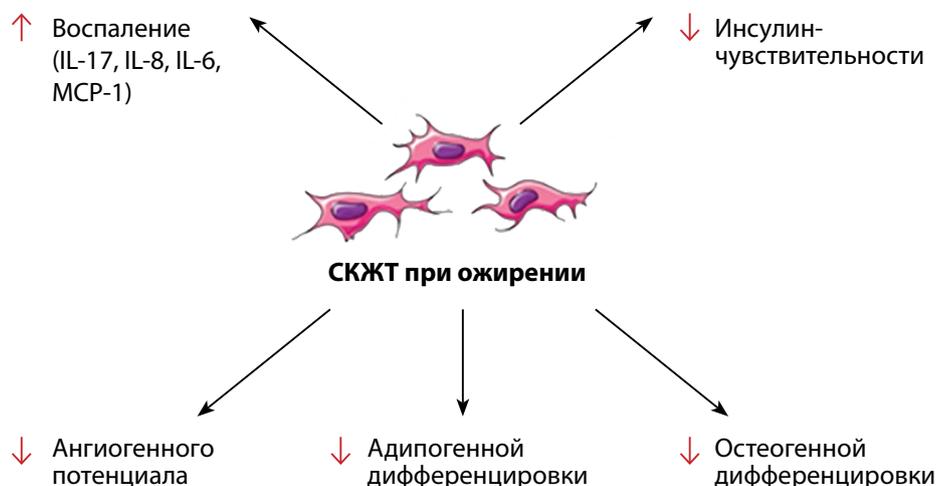


Рисунок 1. Вклад стволовых клеток жировой ткани в развитие ожирения.
Figure 1. The contribution of adipose tissue stem cells to the development of obesity.

развития ожирения [9]. Расхождения между исследованиями о разном влиянии воспаления на адипогенный потенциал МСК могут быть связаны с различиями в методах выделения стволовых клеток и дифференцировки, методах, используемых для оценки адипогенеза, а также введением в исследование пациентов с разными стадиями развития ожирения.

Проангиогенный потенциал СКЖТ также изменяется при ожирении. СКЖТ у людей с ожирением имеют более высокую экспрессию антиангиогенного фактора тромбоспондина (TSP-1), чем СКЖТ у худых людей [26]. Показано, что СКЖТ, полученные у пациентов с ожирением, демонстрируют сниженную способность образовывать капиллярноподобные структуры [27]. Кроме того, внеклеточные везикулы из МСК с ожирением демонстрировали более низкие уровни факторов, связанных с ангиогенезом, и, следовательно, сниженный ангиогенный потенциал по сравнению с везикулами, полученными из СКЖТ людей с нормальным телосложением [29].

Ожирение также изменяет иммуномодулирующие свойства стволовых клеток и их способность секретировать медиаторы. Так, в экспериментальной работе K.R. Silva и соавт. показано, что у пациентов с морбидным ожирением СКЖТ секретируют большие концентрации провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-8 [30]. Эти данные согласуются с результатами других групп, показывающих, что МСК лиц с ожирением демонстрируют активацию воспалительных генов, включая IL-6, IL-8, IL-10 и MCP-1, по сравнению с СКЖТ пациентов без ожирения [31, 32]. В дополнение к повышенной экспрессии маркеров воспаления СКЖТ пациентов с ожирением имели повышенную способность к миграции и фагоцитозу по сравнению с СКЖТ лиц с худощавым телосложением. Кроме того, СКЖТ людей с ожирением демонстрируют сниженную способность активировать макрофаги M2 (макрофаги альтернативного пути) и подавлять пролиферацию лимфоцитов [31]. Таким образом, провоспалительные факторы напрямую нарушают дифференцировочный потенциал СКЖТ и изменяют их регенеративную способность.

Ожирение также влияет на пролиферативную способность МСК. Более того, СКЖТ у пациентов с ожирением

более чувствительны к апоптозу, чем МСК, полученные у здоровых людей [32]. При изучении молекулярных механизмов, лежащих в основе аномалий СКЖТ при ожирении, было отмечено, что нарушение пролиферации и жизнеспособности клеток связано с геномной дестабилизацией и нарушением регуляции белков, контролирующих рост и старение клеток. Ожирение влияет на активность теломеразы, что, в свою очередь, приводит к укорочению теломер, дестабилизации генома и клеточному старению МСК [32].

В совокупности эти данные показывают, что ожирение и другие иммунные метаболические патологии нарушают функциональность СКЖТ, способствуя провоспалительному ответу. Воспаление, в свою очередь, ухудшает адипогенную способность СКЖТ, это может снижать способность генерировать новые адипоциты в различных депо ЖТ, что в конечном итоге приводит к эктопическому накоплению жира. В целом данные большого количества исследований показывают, что СКЖТ являются ключевыми регуляторами иммунного ответа при ожирении.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

СД2 представляет собой сложное аутоиммунное заболевание, характеризующееся потерей функции β -клеток [33]. Известно, что патогенез СД2 связан с системным вялотекущим хроническим воспалением. Переедание сначала приводит к гипертрофическому увеличению ЖТ, что, в свою очередь, вызывает дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, способствуя инфильтрации ЖТ иммунными клетками. Далее воспалительные цитокины и хемокины ЖТ высвобождаются в кровоток и воздействуют на различные ткани и клетки, включая ЖТ, печень, мышцы и β -клетки, что в конечном итоге приводит к ухудшению функции β -клеток [34].

По данным различных авторов было показано, что среди пациентов с СД2 нарушена способность к дифференцировке как в адипогенном, так и остеогенном направлениях [35, 36]. В экспериментальном исследовании F.H. Van Tienen и соавт. было обнаружено, что СКЖТ лиц

с СД2 имеют низкие уровни адипогенных генов по сравнению с донорами без диабета [35]. Более того, было обнаружено, что внутриклеточные везикулы МСК переносят и высвобождают не только белки, но и нуклеиновые кислоты, такие как мРНК и некодирующие малые регуляторные РНК, в частности микроРНК (миРНК), которые обладают способностью вызывать плейотропные эффекты на клетках-мишенях [36]. миРНК, в том числе миР-17-5р, миР-24-3р и миР-145-5р, играют существенную роль в патогенезе СД2, влияя на функциональную способность β -клеток, пролиферативную активность, резистентность к инсулину и уровень глюкозы, главным образом посредством фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/АКТ-серин/треонинкиназы (АКТ)-пути [37]. В работе N.C. Cheng и соавт. показано, что у пациентов с СД2 нарушена дифференцировка и пролиферация СКЖТ. Кроме того, в СКЖТ, полученных у пациентов СД2, наблюдалась повышенная экспрессия плюрипотентных маркеров Sox-2, Oct-4 и Nanog [38]. Кроме того, СКЖТ пациенты с СД2 демонстрируют более низкую экспрессию мембранных белков, характерных для стволовых клеток: CD73, CD90 и CD105 [39].

Основываясь на том факте, что остеогенез и адипогенез МСК находятся во взаимной зависимости из-за взаимной репрессии факторов транскрипции RUNX2 (главный регулятор остеогенеза) и PPAR γ (главный регулятор адипогенеза) [40], есть предположение, что подавление адипогенеза может быть результатом активации остеогенеза СКЖТ при СД2. Однако данные об остеогенном потенциале СКЖТ при СД2 весьма противоречивы. Так, в исследовании A. Skubis-Sikora и соавт. было показано, что остеобластная дифференцировка СКЖТ у лиц с СД2 протекала быстрее, чем в группе здоровых добровольцев [40]. СКЖТ (подкожная жировая ткань из брюшной области) пациентов с диабетом имеет более высокий потенциал остеогенеза (увеличение уровня экспрессии генов остеогенеза *BGLAP*, *SPP1*, *ALP*) по сравнению с МСК пациентов без СД2. В другом исследовании были получены противоположные данные, а именно: при диабете наблюдалось снижение остеогенной дифференцировки (уровня экспрессии генов остеогенеза *Notch1*, *Hes1*, *Hey1*, *Runx2* и *Opn*) [41–43]. Стоит отметить, что данное исследование выполнено на экспериментальных животных (мышях), и, возможно, различия в дифференцировке связаны с видовой специфичностью.

Таким образом, инсулинорезистентность при СД2 влияет на дифференцировку СКЖТ, скорее всего, приводит к увеличению остеогенного и снижению адипогенного потенциала, что, в свою очередь, ведет к нарушению образования новых жировых депо и усугублению течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время все большее внимание исследователей привлекают СКЖТ и их роль в патогенезе различных заболеваний. Было высказано предположение, что хроническая воспалительная среда частично ответственна за дисфункцию МСК, вызванную такими заболеваниями, как ожирение и СД2, поскольку провоспалительные цитокины оказывают сильное негативное влияние на пролиферацию, активацию и регенеративную способность МСК. Более того, клеточные события, происходящие в окружающих жировых тканях, такие как метаболическое перепрограммирование, окислительный стресс и гипоксия, запускают раннее старение, апоптоз и нарушают иммуномодулирующую активность СКЖТ. Тем не менее понимание роли стволовых клеток может иметь значение для разработки новых терапевтических подходов к лечению метаболических заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 (период выполнения 2022–2026 гг.) «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: Учасова Е.Г. — концепция статьи, поиск и анализ научной литературы, написание статьи, внесение существенных правок, Дылева Ю.А. — концепция статьи, поиск и анализ научной литературы, написание статьи; Белик Е.В. — концепция статьи, поиск и анализ научной литературы, написание статьи; Груздева О.В. — концепция статьи, написание статьи, окончательная правка, утверждение конечного варианта статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Silva KR, Baptista LS. Adipose-derived stromal/stem cells from different adipose depots in obesity development. *World J Stem Cells*. 2019;11(3):147-166. doi: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v11.i3.147>
2. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol*. 2012;205(2):194-208. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x>
3. de Ferranti S, Mozaffarian D. The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. *Clin Chem*. 2008;54(6):945-955. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.100156>
4. *Глобальный отчет по диабету*. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [*Global report on diabetes*. Geneva: World Health Organization; 2018. License CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)].
5. Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev*. 2004;5(3):145-151. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00144.x>
6. Pestel J, Chehimi M, Bonhomme M, et al. IL-17A contributes to propagation of inflammation but does not impair adipogenesis and/or insulin response, in adipose tissue of obese individuals. *Cytokine*. 2020;126(3):154865. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154865>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>

8. Agareva M, Stafeev I, Michurina S, et al. Type 2 diabetes mellitus facilitates shift of adipose-derived stem cells ex vivo differentiation toward osteogenesis among patients with obesity. *Life*. 2022;12(5):688. doi: <https://doi.org/10.3390/life12050688>
9. Zhu X-Y, Ma S, Eirin A, et al. Functional plasticity of adipose-derived stromal cells during development of obesity. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(7):893-900. doi: <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0240>
10. Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(8):407-415. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.05.011>
11. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev*. 2008;65(8):S7-S12. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00331.x>
12. Zimmerlin L, Donnemeyer VS, Rubin JP, Donnemeyer AD. Mesenchymal markers on human adipose stem/progenitor cells. *Cytometry A*. 2013;83(1):134-140. doi: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22227>
13. Mitchell JB, McIntosh K, Zvonic S, et al. Immunophenotype of human adipose-derived cells: Temporal changes in stromal-associated and stem cell-associated markers. *Stem Cells*. 2006;24(2):376-385. doi: <https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0234>
14. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International So. *Cytotherapy*. 2013;15(6):641-648. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.02.006>
15. Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells - a review. *Biotechnol Adv*. 2018 36(4):1111-1126. doi: [10.1016/j.biotechadv.2018.03.011](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.03.011)
16. Mohamed-Ahmed S, Fristad I, Lie SA, et al. Adipose-derived and bone marrow mesenchymal stem cells: a donor-matched comparison. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):168. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0914-1>
17. Dubey N, Mishra V, Dubey R, et al. Revisiting the advances in isolation, characterization and secretome of adipose-derived stromal/stem cells. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2200. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19082200>
18. Krawczenko A, Klimczak A. Adipose tissue-derived mesenchymal stem/stromal cells and their contribution to angiogenic processes in tissue regeneration. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2425. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052425>
19. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia*. 2016;59(6):1075-1088. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3933-4>
20. Nakagami H, Maeda K, Morishita R, et al. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(12):2542-2547. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000190701.92007.6d>
21. Dykstra JA, Facile T, Patrick RJ, et al. Concise review: Fat and furious: harnessing the full potential of adipose-derived stromal vascular fraction. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(4):1096-1108. doi: <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0337>
22. Frazier TP, Gimble JM, Devay JW, et al. Body mass index affects proliferation and osteogenic differentiation of human subcutaneous adipose tissue-derived stem cells. *BMC Cell Biol*. 2013;14(1):34. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-34>
23. Oliva-Olivera W, Gea AL, Lhamyani S, et al. Differences in the osteogenic differentiation capacity of omental adipose-derived stem cells in obese patients with and without metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2015;156(12):4492-4501. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1413>
24. Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, et al. Adipocyte accumulation in the bone marrow during obesity and aging impairs stem cell-based hematopoietic and bone regeneration. *Cell Stem Cell*. 2017;20(6):771-784.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.02.009>
25. Wu C-L, Diekman BO, Jain D, Guilak F. Diet-induced obesity alters the differentiation potential of stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and infrapatellar fat pad: the effects of free fatty acids. *Int J Obes*. 2013;37(8):1079-1087. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.171>
26. Isakson P, Hammarstedt A, Gustafson B, Smith U. Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal obesity. *Diabetes*. 2009;58(7):1550-1557. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-1770>
27. Pérez LM, Suárez J, Bernal A, et al. Obesity-driven alterations in adipose-derived stem cells are partially restored by weight loss. *Obesity*. 2016;24(3):661-669. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21405>
28. Oñate B, Vilahur G, Ferrer-Lorente R, et al. The subcutaneous adipose tissue reservoir of functionally active stem cells is reduced in obese patients. *FASEB J*. 2012;26(10):4327-4336. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.12-207217>
29. Togliatto G, Dentelli P, Gili M, et al. Obesity reduces the pro-angiogenic potential of adipose tissue stem cell-derived extracellular vesicles (EVs) by impairing miR-126 content: impact on clinical applications. *Int J Obes*. 2016;40(1):102-111. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.123>
30. Silva KR, Liechocki S, Carneiro JR, et al. Stromal-vascular fraction content and adipose stem cell behavior are altered in morbid obese and post bariatric surgery ex-obese women. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):72. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0029-x>
31. Serena C, Keiran N, Ceperuelo-Mallafre V, et al. Obesity and type 2 diabetes alters the immune properties of human adipose derived stem cells. *Stem Cells*. 2016;34(10):2559-2573. doi: <https://doi.org/10.1002/stem.2429>
32. Pérez LM, de Lucas B, Lunyak VV, Gálvez BG. Adipose stem cells from obese patients show specific differences in the metabolic regulators vitamin D and Gas5. *Mol Genet Metab Reports*. 2017;12(10):51-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymgmr.2017.05.008>
33. Frank BH. Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1249-1257. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0442>
34. Keane KN, Calton EK, Carlessi R, et al. The bioenergetics of inflammation: insights into obesity and type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(7):904-912. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.45>
35. van Tienen FHJ, van der Kallen CJH, Lindsey PJ, et al. Preadipocytes of type 2 diabetes subjects display an intrinsic gene expression profile of decreased differentiation capacity. *Int J Obes*. 2011;35(9):1154-1164. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.275>
36. Ge Q, Zhang H, Hou J, et al. VEGF secreted by mesenchymal stem cells mediates the differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells via paracrine mechanisms. *Mol Med Rep*. 2017;35(9):1154-1164. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8059>
37. Bonventre J V. Microvesicles from mesenchymal stromal cells protect against acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):927-928. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2009030322>
38. Cheng N-C, Lin W-J, Ling T-Y, Young T-H. Sustained release of adipose-derived stem cells by thermosensitive chitosan/gelatin hydrogel for therapeutic angiogenesis. *Acta Biomater*. 2017;51(5):258-267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.01.060>
39. Skubis-Sikora A, Sikora B, Witkowska A, et al. Osteogenesis of adipose-derived stem cells from patients with glucose metabolism disorders. *Mol Med*. 2020;26(1):67. doi: <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00192-0>
40. Madonna R, Renna FV, Cellini C, et al. Age-dependent impairment of number and angiogenic potential of adipose tissue-derived progenitor cells. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(2):126-133. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02384.x>
41. Dzhoyashvili NA, Efimenko AY, Kochegura TN, et al. Disturbed angiogenic activity of adipose-derived stromal cells obtained from patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *J Transl Med*. 2014;12(1):337. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0337-4>
42. Rauch A, Haakonsson AK, Madsen JGS, et al. Osteogenesis depends on commissioning of a network of stem cell transcription factors that act as repressors of adipogenesis. *Nat Genet*. 2019;51(4):716-727. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0359-1>
43. Wang L, Liu T, Liang R, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate β cell dysfunction of human type 2 diabetic islets by reversing β cell dedifferentiation. *EBioMedicine*. 2020;51(1):102615. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.102615>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Учасова Евгения Геннадьевна**, к.м.н. [**Evgenia G. Uchasova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6 [address: 6, Sosnovyy Bul'var, 650002 Kemerovo, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4321-8977>; eLibrary SPIN: 1539-5332; e-mail: evg.uchasova@yandex.ru

Дылева Юлия Александровна, к.м.н. [Yulia A. Dyleva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>; e-mail: dyleva87@yandex.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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Груздева О.В. Стволовые клетки жировой ткани: роль в патогенезе ожирения и сахарного диабета 2 типа // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 245-250. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12985>

TO CITE THIS ARTICLE:

Uchasova EG, Dyleva YuA, Belik EV, Gruzdeva OV. Adipose tissue — derived mesenchymal stem: a role in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):245-250. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12985>

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ



© Л.К. Дзеранова, С.Ю. Воротникова, А.С. Шутова, Е.А. Пигарова, М.И. Евлоева*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Одной из причин неопухолевой гиперпролактинемии является прием ряда лекарственных препаратов. С гиперпролактинемией как побочным эффектом медикаментозной терапии в своей практической деятельности встречаются врачи различных специальностей: кардиологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, неврологи, но чаще всего она наблюдается в практике врача-психиатра при лечении пациентов психотропными препаратами. За последние несколько лет отмечается повышение частоты назначений антидепрессантов и нейролептиков в связи с постковидным синдромом, тревожностью и стрессом, вызванными пандемией новой коронавирусной инфекции. Также существует предрасположенность к развитию гиперпролактинемии на фоне приема нейролептиков из-за генетических особенностей пациентов. В настоящее время в мире не существует установленного общего алгоритма диагностики и лечения лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии. В статье на основе обзора зарубежной и отечественной литературы подробно обсуждаются механизмы развития и различные подходы к коррекции ятрогенной (лекарственной) гиперпролактинемии, проводится оценка пролактогенной активности нейролептиков, предлагаются алгоритмы мониторинга пролактина и коррекции гиперпролактинемии с использованием агонистов дофамина. Часто тактику ведения таких пациентов необходимо обсуждать командой врачей-специалистов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролактин; лекарственная гиперпролактинемия; агонисты дофамина; нейролептики; антидепрессанты.

DRUG-INDUCED HYPERPROLACTINEMIA: MECHANISM OF DEVELOPMENT, FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

© Larisa K. Dzeranova, Svetlana Y. Vorotnikova, Alexandra S. Shutova, Ekaterina A. Pigarova, Madina I. Yevloyeva*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

One of the causes of non-tumor related hyperprolactinemia is taking a medications. Physicians of various specialties, such as cardiologists, gastroenterologists, endocrinologists, and neurologists, encounter hyperprolactinemia as a side effect of drug therapy in their practice, but it is most often observed in the practice of a psychiatrist when treating patients with psychotropic medications. Over the past few years, there has been an increase in the frequency of prescriptions of antidepressants and neuroleptics due to post-COVID-19 syndrome, anxiety and stress caused by the pandemic of a new coronavirus infection. There is also a predisposition to the development of hyperprolactinemia on the background of taking neuroleptics due to genetic features of patients. Currently, there is no established common algorithm for diagnosis and treatment of drug-induced hyperprolactinemia in the world. Based on a review of foreign and domestic literature, the article discusses in detail the mechanisms of development and various approaches to the correction of iatrogenic (drug-induced) hyperprolactinemia, assesses the prolactogenic activity of neuroleptics, and proposes algorithms for prolactin monitoring and correction of hyperprolactinemia using dopamine agonists. Often the tactics of management of such patients need to be discussed by a team of specialized physicians.

KEYWORDS: prolactin; drug-induced hyperprolactinemia; dopamine agonists; antipsychotics; antidepressants.

ВВЕДЕНИЕ

Пролактин — полипептидный гормон с молекулярной массой 23 кДа, секретруемый лактотрофами передней доли гипофиза [1] в циркадном ритме с частотой от 4 до 14 импульсов с увеличением их амплитуды в период сна и снижением после пробуждения [2]. Свои эффекты пролактин реализует через рецепторы, принадлежащие к суперсемейству цитокиновых рецепторов 1 типа [3]. Основная роль пролактина заключается в стимуляции лактации путем пролиферации и дифференцировки клеток молочной железы [4, 5]. Дофамин — основной фактор, ингибирующий секрецию пролактина через систему D₂-рецепторов (D₂R), локализованных на мембранах лактотрофов. После связывания с рецеп-

торами дофамин интернализуется и увеличивает лизосомальную деградацию пролактина в секреторных гранулах, тем самым уменьшая объем секретруемого пролактина [6–8].

Гиперпролактинемия — стойкое избыточное повышение уровня пролактина в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии — это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого являются нарушения репродуктивной системы [9]. Повышение уровня пролактина на фоне приема медикаментозной терапии в большинстве случаев варьирует в пределах 25–100 нг/мл, однако некоторые препараты, такие как метоклопрамид, рисперидон и фенотиазины, способны повышать уровни пролактина до 200 нг/мл и более.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Гиперпролактинемия встречается как побочный эффект терапии различными лекарственными препаратами, отмена или замена которых не всегда представляется возможной, особенно в практике врачей-психиатров (~30–70% случаев) [10], и нередко остается недиагностированной ввиду отсутствия выраженной клинической симптоматики, продолжая оказывать системное негативное влияние на организм и ухудшая качество жизни пациента. Тактика ведения данной когорты пациентов, целесообразность и подходы в лечении ятрогенной гиперпролактинемии в настоящее время четко не определены, отсутствует единый алгоритм диагностики и обследования перед началом специфической терапии или на фоне ее приема [11]. В данной статье мы более подробно рассмотрим механизм развития гиперпролактинемии на фоне приема различных групп медикаментозных препаратов.

НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ/АПП).

Нейролептики — основная группа препаратов, используемых более 70 лет в клинической практике для лечения многих психических заболеваний: шизофрении, шизоаффективных и биполярных расстройств и др. С течением времени отмечается повсеместный рост назначения АПП: они широко используются не только в психиатрической практике, но и при лечении соматических больных, страдающих заболеваниями с психосоматическим компонентом, тревожными и депрессивными состояниями [12]. Особенность терапии нейролептиками — практически пожизненный прием препаратов. Мишенью для реализации эффектов нейролептиков являются дофаминовые рецепторы. Повышение уровня пролактина обусловлено блокированием нейролептиками дофаминовых рецепторов тубероинфундибулярного пути гипоталамуса (tuberoinfundibular dopamine/TIDA), при этом различный аффинитет к дофаминовым рецепторам определяет вариации в пролактогенной активности [6–8].

Минимальный процент «блокирования» дофаминовых рецепторов, необходимый для развития гиперпролактинемии, составляет около 72% [13], а у лиц старше 50 лет — 50% [14].

В среднем после перорального приема АПП пролактин постепенно увеличивается в течение недели, а затем остается на одном уровне. После отмены нейролептика нормализация гормона наблюдается через 48–96 ч [15]. Наиболее выраженным пролактогенным эффектом обладают амисульприд, сульпирид, рисперидон, галоперидол, минимальным — сертиндол, арипипразол [16–19].

Амисульприд значительно увеличивает уровень пролактина у большинства пациентов при использовании даже в минимальной дозировке — 50 мг в сутки [8]. Под влиянием рисперидона уровень пролактина нарастает быстро и остается повышенным в течение всего периода приема. По данным литературы, повышение уровня пролактина при приеме рисперидона регистрируется в среднем у 68% пациентов и у 100% женщин. Оланзапин, клозапин и зипрасидон имеют высокий аффинитет к D_2R и низкую скорость диссоциации [20], в ряде случаев также могут вызывать развитие гиперпролактинемии. Так, при терапии оланзапином риск повышения уровня пролактина зависит от дозы: 15 мг — 38%; 10 мг — 24%;

5 мг — 13% [8]. Клозапин, оланзапин быстро повышают уровень пролактина в 1,5–2,5 раза в течение 2–4 ч после приема, до исходного уровня показатель гормона снижается в течение 8 ч, что подтверждает гипотезу о временном связывании с дофаминовыми рецепторами [21].

Исследования уровня пролактина при терапии сертиндолом малочисленны. Так, по данным Azorin J. и соавт., не отмечено повышения уровня пролактина при краткосрочной или длительной терапии [8, 22]. Зипрасидон — препарат с низкой пролактогенной активностью, что делает его во многих случаях препаратом выбора у пациентов с высоким риском развития гиперпролактинемии.

Отличным от других препаратов механизмом действия обладает арипипразол. Существует несколько гипотез в отношении механизма действия арипипразола, среди которых наиболее широкое распространение получила идея о парциальном агонизме с D_2R [23]. Он является частичным агонистом D_2R , серотониновых рецепторов типа 5-HT_{1A} и антагонистом D_3R и 5-HT₂ рецепторов [24, 25]. Как частичный агонист D_2R , он модулирует нейротрансмиссию в дофаминергических путях (в основном мезолимбическом и мезокортикальном), что важно, так как, согласно дофаминовой теории шизофрении, гиперактивность мезолимбического пути может провоцировать развитие позитивной симптоматики (галлюцинации, бред), а гиподисфункция дофаминергической нейротрансмиссии в мезокортикальном пути — негативные симптомы и когнитивные нарушения. Арипипразол стабилизирует дофаминергическую трансмиссию: при переизбытке дофамина в мезолимбической системе он понижает ее за счет частичного агонизма к D_2R , ослабляя проявления психоза, а при его дефиците — стимулирует ее в мезокортикальном пути [23]. Для достижения клинического эффекта процент вовлеченных дофаминовых рецепторов должен составлять 90% [26].

У лиц старшей возрастной группы побочные эффекты на фоне длительного приема могут возникнуть вследствие изменения метаболизма препаратов [14]. В исследовании Юнилайнен О.А. рассматривался вопрос гендерной и возрастной особенности лекарственной гиперпролактинемии: ее распространенность среди 244 пациентов (140 женщин и 104 мужчин) составила 53% среди всех обследованных (64% у женщин, 38% у мужчин), макропролактинемия отмечалась только у 5 из 89 женщин. Средний возраст пациентов с гиперпролактинемией составил 32±6,8 [27–38] лет и не отличался от аналогичного показателя в группе с нормопрولاктинемией — 34±6,7 года [12].

В исследовании Halbrich U. и соавт. [27] распространенность гиперпролактинемии была несколько выше у женщин в постменопаузе, чем у мужчин того же возраста, однако женщины репродуктивного возраста характеризовались более частым повышением пролактина (65,6%) по сравнению как с мужчинами (42,4%), так и с женщинами в постменопаузе (45,1%) [6]. В исследовании Pigato G. и соавт. из 225 пациентов, получавших АПП, уровень пролактина был значительно выше у молодых, чем у пожилых пациенток, а также у женщин в пременопаузе (53%) по сравнению с женщинами после менопаузы (32%) [28].

Показано, что предрасположенность к развитию синдрома гиперпролактинемии на фоне приема нейролептиков связана с генетическими особенностями. В недавнем исследовании обнаружен аллель, регулирующий

Таблица 1. Уровень пролактина на фоне терапии антидепрессантами [2, 35, 36].

Table 1. Prolactin level during antidepressant therapy [2, 35, 36].

Название препарата	Доза и длительность приема	Уровень пролактина
Амитриптилин	150–200 мг/сут в течение 3–7 нед	Нормопролактинемия
	200–300 мг/сут	Двукратное повышение у 2 пациентов из 9 после длительного лечения
Имипрамин	150–250 мг/сут в течение 3–7 нед	Нормопролактинемия
Клопирамин	50–150 мг/сут	Повышение уровня пролактина, его нормализация спустя 3 мес после отмены препарата
Флуоксетин	Длительный прием любой допустимой дозы (исследование за четырехлетний период)	Нормопролактинемия
Сертралин	50 мг/сут	
Пароксетин	30 мг/сут	
Циталопрам	20 мг внутривенно в течение 30 минут	Двукратное повышение пролактина через 80 минут после начала инфузии
	20 мг перорально в течение 4 нед	Двукратное повышение пролактина
Венлафаксин	75 мг однократно	Повышение пролактина у 2/3 пациентов
	12,5 или 25 мг однократно	повышение пролактина у 1/6 пациентов
	50 мг однократно	повышение пролактина у 1/3 пациентов

экстрагипофизарную продукцию пролактина, ассоциированную с гиперпролактинемией у пациентов с шизофренией, получавших АПП [29]. В исследовании Fedorenko O. и соавт. [30] в когорте российских пациентов показано, что аллель *rs2734849*Т* гена белка 1, содержащего анкириновый повтор и киназный домен (*ANKK1*), участвующий в транскрипции гена D_2R , снижает риск «нейролептик-индуцированной» гиперпролактинемии при шизофрении, так как модулирует плотность экспрессии дофаминовых рецепторов, что говорит в пользу протективного эффекта, тогда как носительство аллеля *rs2734849*С* являлось относительным фактором риска повышения пролактина. Результаты этого исследования подтвердили участие гена *ANKK1* в патогенезе индуцированной нейролептиками гиперпролактинемии, хотя молекулярные механизмы окончательно не ясны [31].

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Гиперпролактинемия наблюдается на фоне приема трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин), ингибиторов моноаминоксидазы и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС: флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, венлафаксин) и др. [2].

Серотонин (5-гидрокситриптамин/5-НТ) — один из нейромедиаторов центральной нервной системы (ЦНС), синтезируемый из триптофана. Серотонинергические нейроны сгруппированы в 9 ядрах ствола мозга (в варолиевом мосту и ядрах шва) и осуществляют свое действие через рецепторы 5-НТ₁ и 5-НТ₂. Рецепторы типа 5-НТ_{1А} преимущественно локализованы в гиппокампе, миндалинах, прозрачной перегородке и располагаются на пре- и постсинаптической мембране [32, 33]. Пресинаптические 5-НТ_{1А}-рецепторы по принципу обратной связи регулируют интенсивность высвобождения се-

ротонина из пресинаптических нейрональных терминалей. Посредством стимуляции постсинаптических 5-НТ_{1А}-рецепторов реализуется ряд важных физиологических функций серотонина: регуляция настроения, обсессивно-компульсивные реакции, контроль аппетита, терморегуляция. Именно этот вид рецепторов вовлечен в реализацию антидепрессивного эффекта СИОЗС. Серотонинергический механизм играет важную роль в процессах высвобождения пролактина. Введение серотонина или мелатонина в III желудочек мозга приводит к гиперпролактинемии, в то время как угнетение синтеза серотонина парахлорфенилаланином блокирует высвобождение пролактина в ответ на физиологическую стимуляцию. Системное введение серотонина дозозависимо стимулирует секрецию пролактина.

Известно, что серотонин влияет на уровень пролактина посредством действия пептидных гормонов, среди которых наиболее изучен путь, опосредованный вазоинтестинальным пептидом (ВИП): гормон действует как через гипоталамические афферентные нейроны, так и через прямые паракринные и аутокринные механизмы, воздействуя на рецепторы лактотрофных клеток и усиливая активность аденилатциклазы и транскрипции гена пролактина. Окситоцин, по-видимому, участвует в высвобождении пролактина, индуцированном ВИП, и, возможно, посредством ингибирования TIDA, однако в целом его пролактогенная активность низкая [34].

Использование СИОЗС может приводить к избыточному содержанию серотонина, что сопровождается явлениями гиперпролактинемии. Ниже представлены изменения уровня пролактина на фоне приема антидепрессантов в различных дозах (таблица 1).

По результатам исследования Soker F. и соавт., пролактогенные эффекты антидепрессантов трудно прогнозировать, клинические проявления редки, в связи с чем контроль уровня пролактина не рекомендуется [4].

ЭСТРОГЕНЫ

Эстрогены способствуют секреции пролактина через различные механизмы: повышение митотической активности лактотрофов, усиление транскрипции и трансляции гена пролактина посредством связывания с β -рецепторами эстрогена, косвенное моделирование синтеза пролактина посредством усиления экспрессии генов ВИП, стимулирующее действие на высвобождение пролактина за счет ингибирования синтеза гипоталамического дофамина и снижения числа D-рецепторов гипофиза [2]. Высокие уровни эстрогенов во время беременности вызывают гиперплазию лактотрофов и гиперпролактинемия. Некоторые исследования показали, что эстрогенсодержащие оральные контрацептивы способствуют развитию гиперпролактинемии у 12–30% женщин. Прием эстрогенов в течение 1 нед вызывал у женщин с гипогонадизмом трехкратное повышение уровня пролактина в плазме, а через 2 нед после отмены препарата концентрация пролактина значительно не отличалась от исходных величин [37].

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Из широко применяемых антигипертензивных средств только верапамил и α -метилдопа повышают уровень пролактина. Верапамил — антиаритмический препарат IV класса, представитель группы недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов. При обследовании больных, принимавших верапамил в амбулаторных условиях, уровень пролактина оказался повышенным у 8,5% пациентов. В литературе описаны случаи галактореи вследствие гиперпролактинемии у пациентов, получавших верапамил [2, 12], а пероральный прием препарата в течение 1 нед в дозе 240 мг здоровыми добровольцами, вызывал значительное повышение базального уровня пролактина ($c 17,3 \pm 1,8$ нг/мл до $30,9 \pm 4,3$ нг/мл, $p < 0,005$) [38]. Полагают, что верапамил вызывает гиперпролактинемия, блокируя выработку дофамина гипоталамусом, обусловленную ингибированием поступления кальция в TIDA. Метилдопа вызывает умеренную гиперпролактинемия, вероятно, за счет ингибирования фермента декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, ответственного за превращение L-DOPA в дофамин, и, действуя как ложный нейротрансмиттер, снижает синтез дофамина. Однократный прием 750–1000 мг препарата значительно повышает уровень пролактина, при этом пиковая концентрация достигается через 4–6 ч после приема. Длительное лечение ассоциировано с 3–4-кратным повышением базального уровня гормона [2, 39].

ПРОКИНЕТИКИ И ПРОТИВОРВОТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Два прокинетики, наиболее часто применяемые при желудочно-кишечной патологии, вызывают гиперпролактинемия за счет своего антагонистического влияния на дофаминовые рецепторы: метоклопрамид, который блокирует дофаминовые, а в более высоких дозах и серотониновые рецепторы в хеморецепторной триггерной зоне ЦНС, и домперидон. Данные препараты вызывают гиперпролактинемия более чем у 50% пациентов [40].

Метоклопрамид — препарат, применяемый при тошноте, рвоте, желудочно-кишечной форме автоном-

ной диабетической нейропатии и гастроэзофагеальном рефлюксе. Концентрация пролактина в сыворотке крови резко и практически шестикратно увеличивается после перорального приема 10 мг препарата с нормализацией уровня пролактина через 12 ч [2].

Домперидон применяют при нарушениях моторики желудочно-кишечного тракта и для профилактики желудочно-кишечных симптомов, связанных с лечением болезни Паркинсона. Побочные эффекты со стороны органов эндокринной системы наблюдаются менее чем у 1% пациентов, получающих домперидон, и включают такие клинические проявления, как галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла. Домперидон в дозе 10 мг внутривенно, как и метоклопрамид, вызывает резкое повышение концентрации пролактина у здоровых людей, с достижением более высоких уровней у женщин. Однако при длительном приеме домперидона уровень пролактина имеет тенденцию к снижению, но без полной нормализации [2].

ОПИАТЫ И АМФЕТАМИН

Опиоиды нашли широкое применение не только для купирования болевого синдрома у онкологических больных, но и для лечения хронической боли при различных заболеваниях, что обуславливает активное их назначение [41]. Эпидемиологические исследования 2000-х годов показывают устойчивую, высокую распространенность злоупотребления опиоидами, отпускаемыми по рецепту [42]. Полагают, что эндогенные опиоиды и опиатные агонисты подавляют активность TIDA за счет активации опиатных рецепторов, что, в свою очередь, приводит к гиперсекреции пролактина в условиях стресса [34]. Опиоиды могут косвенно стимулировать секрецию пролактина путем ингибирования высвобождения дофамина. Морфин и его аналоги увеличивают высвобождение пролактина как на короткое, так и на продолжительное время. При длительном приеме метадона отмечают нормальные базальные уровни пролактина, однако транзиторная гиперпролактинемия наблюдается через 2–4 ч после приема препарата. Амфетамин является стимулятором серотонинергической системы, что способствует развитию гиперпролактинемии.

ГИСТАМИН

Гистамин оказывает стимулирующее влияние на секрецию пролактина посредством активации H_2 -рецепторов. Полагают, что именно нейроны TIDA являются основными мишенями центральных гистаминергических влияний. Кроме того, гистамин через пресинаптический H_3 -гистаминовый рецептор способен модулировать высвобождение вазопрессина, норадреналина, серотонина, эндогенных опиоидов и дофамина, каждый из которых вовлечен в контроль секреции пролактина. Подавление синтеза и высвобождения гистамина путем активации центральных пресинаптических H_3 -рецепторов уменьшает стресс-индуцированную продукцию пролактина [34].

На рисунке 1 суммирована вышеизложенная информация о механизмах действия лекарственных препаратов.

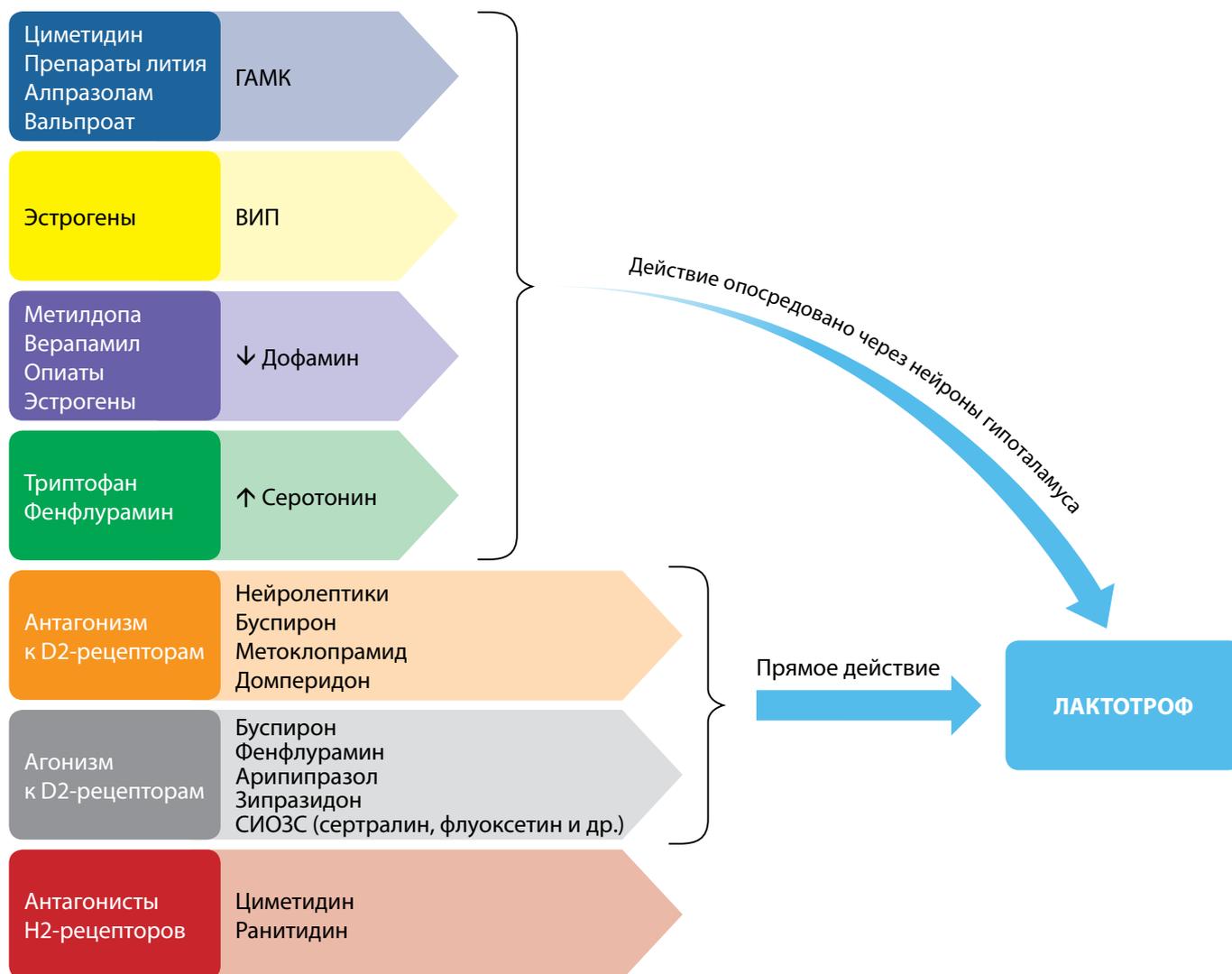


Рисунок 1. Схематическое изображение механизмов развития медикаментозной гиперпролактинемии.
Figure 1. Schematic representation of the mechanisms of development of drug-induced hyperprolactinemia.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Лекарственная гиперпролактинемия может протекать бессимптомно или сопровождаться рядом клинических проявлений: гипогонадизмом (за счет подавления секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и снижения чувствительности рецепторов гипофиза к нему, как следствие — снижения уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов), проявляющимся нарушением менструального цикла — олигоменореей, аменореей — у женщин, бесплодием; галактореей, гинекомастией и остеопорозом [5, 15, 43] (вследствие повышения активности остеокластов на фоне активизации в остеобластах цитокинов и снижения уровня мРНК остеопротегерина, ингибирования пролиферации остеобластов) [1].

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время не существует единого алгоритма диагностики лекарственной гиперпролактинемии. Обсуждается необходимость исследования уровня пролактина перед инициацией медикаментозной терапии: некоторые специалисты предлагают определять исходный уровень пролактина у пациентов с более высоким

риском развития гиперпролактинемии, ассоциированным с возрастом, полом, группой препарата, его дозой; другие не считают необходимым проведение скрининга, ряд исследователей отмечают целесообразность оценки пролактина у всех пациентов. При этом перед началом терапии рекомендовано подробно изучить исходную психосексуальную функцию и регулярность менструального цикла у женщин [44-46]. Проведение предварительного скрининга позволяет в дальнейшем разрешить вопрос дифференцировки возможных причин гиперпролактинемии и способствует выбору оптимального диагностического пути и методов лечения [43, 47].

При уровне пролактина крови менее 2000 мМЕ/л (~95 нг/мл) вероятнее всего предположить связь гиперпролактинемии с приемом АПП [48]. В случае подтверждения взаимосвязи гиперпролактинемии с началом терапии АПП при отсутствии структурных изменений гипофиза повторное обследование считается нецелесообразным. Часть исследователей рекомендуют проводить повторный анализ уровня пролактина через 72 ч после временного прекращения приема АПП [49].

В случаях, когда ассоциацию между гиперпролактинемией и инициацией АПП установить не удастся, требуется расширенный комплекс обследования: оценка

функции печени, почек, тиреоидного статуса, проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга, особенно в случаях наличия клинических симптомов компрессионного синдрома вследствие аденомы гипофиза, таких как головные боли, изменение полей зрения, или повышение уровня пролактина более 2500 мМЕ/д [44, 50].

ЛЕЧЕНИЕ

В случае возникновения гиперпролактинемии перед клиницистом встает необходимость взвесить пользу от антипсихотической терапии, прогнозируемую продолжительность лечения, а также риск рецидива в случае снижения дозы или замены препарата.

В настоящее время нет единого мнения о необходимости лечения бессимптомной гиперпролактинемии, вызванной АПП. Ряд исследователей сообщают об эффективности снижения дозы или замены лекарственного препарата в случаях повышения уровня пролактина, другие рекомендуют обозначить четкие пороговые значения инициации лечения гиперпролактинемии [11].

Возможно выделить несколько основных подходов коррекции терапии.

1. Замена АПП или снижение его дозы. Однако период подбора оптимальной дозы нового препарата сопровождается значительным риском рецидива психоза. Решение о переходе на альтернативный препарат должно приниматься персонализированно. В случае невозможности замены препарата может быть эффективным снижение его дозы.
2. Присоединение арипипразола. В настоящее время рассматривается вопрос о безопасности и эффективности добавления к проводимой антипсихотической терапии арипипразола. В некоторых исследованиях показан положительный эффект использования данного препарата для снижения уровня пролактина у пациентов, получающих АПП. Обоснование использования арипипразола связано с его двойным эффектом — агонист/антагонист — в отношении дофаминовых рецепторов, что «смягчает» действие других АПП на лактотрофы. Мета-анализ пяти рандомизированных контролируемых исследований показал, что процент нормализации уровня пролактина составляет 79%. Значимых ухудшений симптомов психических заболеваний при дополнительном лечении арипипразолом не выявлено, однако указывается на увеличение седативного эффекта, интенсивности головной, бессонницу при дозе препарата более 15 мг в сутки [4].
3. Присоединение к терапии препаратов — агонистов дофаминовых рецепторов. Назначение агонистов дофаминовых рецепторов, таких как каберголин, бромокриптин, является эффективной альтернативой для купирования симптоматики гиперпролактинемии у пациентов при невозможности замены или снижения дозы АПП. Лечение следует проводить под динамическим контролем. Терапию инициируют с минимальной дозы (каберголин 0,5 мг/нед, бромокриптин 2,5 мг/сут) при невозможности замены нейролептиков. Так, в исследовании с участием шести пациентов с гиперпролактинемией (4 женщины и 2 мужчин в возрасте 26–37 лет), получавших различ-

ные атипичные нейролептики, при назначении каберголина (средняя недельная доза около 1 мг) в течение 1-го месяца после начала отмечалась нормализация уровня пролактина, эффект сохранялся около 18 мес. Психотические или поведенческие симптомы при этом не ухудшались [43]. В другом исследовании у 84 пациентов терапия каберголином в дозе от 0,25 до 3 мг в неделю проводила к нормализации уровня пролактина у 95% больных с выраженным уменьшением симптоматики гиперпролактинемии [12].

4. Назначение половых стероидов. У женщин, получающих антипсихотическое лечение, комбинированные пероральные контрацептивы предотвращают симптомы дефицита эстрогенов, включая, возможно, потерю минеральной плотности костной ткани [2].
5. Дополнительным вариантом лечения гиперпролактинемии может быть присоединение к терапии метформина — сахароснижающего препарата из группы бигуанидов. В одном из исследований на фоне комбинированного лечения продемонстрировано снижение уровня пролактина, однако механизм не изучен до конца. Выдвинута гипотеза об активации метформином протеинкиназы, которая, в свою очередь, приводит к супрессии эстрогеновых рецепторов и, таким образом, способствует снижению секреции пролактина [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные зарубежных и отечественных авторов подтверждают высокую частоту развития гиперпролактинемии на фоне приема лекарственных препаратов, особенно в практике врача-психиатра. Часто гиперпролактинемия протекает без клинической симптоматики, что способствует длительному системному влиянию на организм. Целесообразна разработка единых стандартов диагностики, мониторинга и лечения таких пациентов, что будет способствовать принятию оптимального решения о подборе дозы психофармакотерапии, замене препарата, присоединении к терапии арипипразола или агонистов D₂-рецепторов, своевременному скринингу осложнений и их профилактике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с ведущей редакцией журнала «Ожирение и метаболизм» Дзерановой Л.К., членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Пигаровой Е.А.

Участие авторов. Дзеранова Л.К. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Вороникова С.Ю. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Шутова А.С. — сбор данных, коррекция текста; Пигарова Е.А. — анализ полученных данных, коррекция текста; Евлоева М.И. — анализ и интерпретация данных, написание текста.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- di Filippo L, Doga M, Resmini E, Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary*. 2020;23(3):314-321. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01041-3>
- Sherman L, Fisher A, Klass E, Markowitz S. Pharmacologic Causes of Hyperprolactinemia. *Semin Reprod Med*. 1984;2(01):31-45. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1067944>
- Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in prl receptor knockout mice. *Endocr Rev*. 1998;19(3):225-268. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0334>
- Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2010;24(7):563-574. doi: <https://doi.org/10.2165/11533140-000000000-00000>
- O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2008;22(5):70-75. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881107088439>
- Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(3):69-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00128-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00128-2)
- Bushe C, Sniadecki J, Bradley A, Poole Hoffmann V. Comparison of metabolic and prolactin variables from a six-month randomised trial of olanzapine and quetiapine in schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2010;24(7):1001-1009. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881108101783>
- Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. — 2017. — №1. — С. 63-69. [Gorobets L.N., Mazo G.E. Hyperprolactinemia during application of second-generation antipsychotics: the principles of prevention, diagnosis and correction. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2017;(1):63-69. (In Russ.)].
- Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Гиперпролактинемия*. М.: Министерство здравоохранения; 2021. [Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Giperprolaktinemiia*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniia; 2021. (In Russ.)].
- Alosaimi FD, Fallata EO, Abalhasan M, et al. Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medications. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018;22(4):274-281. doi: <https://doi.org/10.1080/13651501.2018.1425459>
- Grigg J, Worsley R, Thew C, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(22):3279-3297. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4730-6>
- Юнилайнен О.А. *Гиперпролактинемия, ассоциированная с приёмом нейролептиков: клинические подходы и возможности терапии*: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2015. [Junilainen OA. *Giperprolaktinemiia, assotsirovannaia s priemom neuroleptikov: klinicheskie podkhody i vozmozhnosti terapii* [dissertation]. Moscow; 2015. (In Russ.)].
- Geers LM, Pozhidaev IV, Ivanova SA, et al. Association between 8 P-glycoprotein (MDR1/ABCB1) gene polymorphisms and antipsychotic drug-induced hyperprolactinaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(9):1827-1835. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.14288>
- González-Rodríguez A, Labad J, Seeman M V. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in aging populations: Prevalence, implications, prevention and management. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2020;(101):109941. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109941>
- Spitzer M. Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy. *Obstet Gynecol*. 1998;91(5):693-695. doi: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00066-0](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00066-0)
- Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics-a review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2010;25(4):281-297. doi: <https://doi.org/10.1002/hup.1116>
- Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2011;45(10):830-837. doi: <https://doi.org/10.3109/00048674.2011.589044>
- Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2014. — Т.114. — №10. — С. 122-130. [Gorobets LN, Mazo G. Neuroendocrine dysfunctions during psychopharmacological treatment: clinical presentations, diagnosis, risk factors and treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(10):122-130. (In Russ.)].
- Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К., и др. *Эпидемиологические характеристики гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков*. В кн.: *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. Казань: Издательский дом «Лотос»; 2014. Гл. 4. С. 12-23. [Junilainen OA, Starostina EG, Dzeranova LK, et al. *Jepidemiologicheskie harakteristiki giperprolaktinemii, assotsirovannoj s priemom nejroleptikov*. In: *Sovremennaja terapija v psichiatrii i nevrologii*. Kazan': Izdatel'skij dom «Lotos»; 2014. Vol. 4. P. 12-23. (In Russ.)].
- Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR, Zorn SH. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol*. 2001;425(3):197-201. doi: [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01188-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01188-8)
- Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):133-135. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.133>
- Azorin J-M, Strub N, Loft H. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(1):49-56. doi: <https://doi.org/10.1097/01.yic.0000177020.26311.a7>
- Mailman R, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: Partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des*. 2010;16(5):488-501. doi: <https://doi.org/10.2174/138161210790361461>
- Костюкова Е.Г. Арипипразол как средство аугментации при неэффективности терапии антидепрессантами у больных с большим депрессивным расстройством // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2010. — Т. 20. — №3. — С. 100-105. [Kostiukova EG. Aripiprazole as an augmentation agent in ineffective antidepressant medication of patients with major depressive disorder. *Sotsial'naia i klinicheskaia psikiatriia*. 2010;20(3):100-105. (In Russ.)].
- Tuplin EW, Holahan MR. Aripiprazole, a drug that displays partial agonism and functional selectivity. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(8):1192. doi: <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170413115754>
- Дж. А. Либерман. Частичные агонисты дофамина - новый класс антипсихотиков // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2007. — Т. 17. — №1 — С. 61-66. [JA Liberman. Chastichnye agonisty dofamina - novyi klass antipsikhotikov. *Sotsial'naia i klinicheskaia psikiatriia*. 2007;17(1):61-66. (In Russ.)].
- Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;(28):53-67. doi: [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00112-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00112-9)
- Pigato G, Piazzon GVM, Di Florio A, et al. Early hyperprolactinaemia in acute psychiatric inpatients: A cross-sectional study. *J Psychopathol*. 2015;(21):226-230.
- Ivanova SA, Osmanova DZ, Boiko AS, et al. Prolactin gene polymorphism (– 1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Schizophr Res*. 2017;182:110-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.029>
- Fedorenko OY, Loonen AJM, Vyalova NM, et al. Hyperprolactinemia and CYP2D6, DRD2 and HTR2C genes polymorphism in patients with schizophrenia. *Physiol Pharmacol*. 2017;(21):25-33.
- Fedorenko OY, Paderina DZ, Loonen AJM, et al. Association of ANKK1 polymorphism with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2020;35(4). doi: <https://doi.org/10.1002/hup.2737>
- Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry*. 2003;53(3):193-203. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01643-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01643-8)
- Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology, 4th Ed.* American Psychiatric Association Publishing; 2009.

34. Ступак И.И., Лакно И.В. Регуляторные механизмы реализации биологических эффектов пролактина (обзор литературы) // *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина*. — 2006. — Т. 12. — №720. — С. 156-161. [Stupak II, Lakhno IV. Regulatory mechanisms of prolactin biological effects realization (review). *Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta imeni V.N. Karazina*. 2006;12(720):156-161. (In Russ.)].
35. Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry*. 1995;152(1):122-125. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.152.1.122>
36. Gordon C, Whale R, Cowen PJ. Sertraline treatment does not increase plasma prolactin levels in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;137(2):201-202. doi: <https://doi.org/10.1007/s002130050610>
37. Ахкубекова Н.К. Взаимодействие эстрогенов, прогестерона и дофамина в регуляции секреции пролактина // *Проблемы Эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — С. 46-48. [Akhkubekova NK. Interactions of estrogens, progesterone, and dopamine in regulation of prolactin secretion. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):46-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955646-48>
38. Kamal TJ, Molitch ME. Effects of calcium channel blockade with verapamil on the prolactin response to TRH, L-Dopa, and bromocriptine. *Am J Med Sci*. 1992;304(5):289-293. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-199211000-00004>
39. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-1057. doi: <https://doi.org/10.4065/80.8.1050>
40. Лычкова А.Э., Пузиков А.М. Пролактин и серотонин // *Вестник РАМН*. — 2014. — Т. 69. — №1-2. — С. 38-45. [Lychkova AE, Puzikov AM. Prolactin i serotonin. *Vestnik RAMN*. 2014;69(1-2):38-45. (In Russ.)].
41. Hoffmann NG, Olofsson O, Salen B, Wickstrom L. Prevalence of abuse and dependency in chronic pain patients. *Int J Addict*. 1995;30(8):919-927. doi: <https://doi.org/10.3109/10826089509055820>
42. Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, et al. Monitoring the Future national survey results on adolescent drug use 1975-2021: Overview, key findings on adolescent drug use. *Inst Soc Res*. 2022.
43. Coronas R, Cobo J, Gimenez-Palop O, et al. Safety of cabergoline in the management of pituitary prolactin-induced symptoms with patients treated with atypical neuroleptics. *Curr Drug Saf*. 2012;7(2):92-98. doi: <https://doi.org/10.2174/157488612802715753>
44. Miyamoto BE, Galecki M, Francois D. Guidelines for antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Psychiatr Ann*. 2015;45(5):266-272. doi: <https://doi.org/10.3928/00485713-20150501-09>
45. Yilanli M. 5 Strategies for managing antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Curr Psychiatry*. 2018;17(10):52-53.
46. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol*. 2017;45(1):25-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.02.003>
47. Holt RIG, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(2):141-147. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03814.x>
48. Walters J, Jones I. Clinical questions and uncertainty — prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychopharmacol*. 2008;22(S2):82-89. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881107086516>
49. Miyamoto BE, Galecki M, Francois D. Guidelines for antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Psychiatr Ann*. 2015;45(5):266-272. doi: <https://doi.org/10.3928/00485713-20150501-09>
50. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Drugs*. 2004;64(20):2291-2314. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-200464200-0000>
51. Gao J, Liu Y, Han G, et al. Metformin inhibits growth and prolactin secretion of pituitary prolactinoma cells and xenografts. *J Cell Mol Med*. 2018;22(12):6368-6379. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13963>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Евлоева Мадина Иссаевна, аспирант [Madina I. Yevloyeva, MD, postgraduate student]; адрес: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117036 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-9872>; eLibrary SPIN: 4887-5455; e-mail: madevis_6@mail.ru

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Шутова Александра Сергеевна, аспирант [Aleksandra S. Shutova, MD, postgraduate student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; eLibrary SPIN: 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., Шутова А.С., Пигарова Е.А., Евлоева М.И. Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия: механизм развития, особенности диагностики и лечения // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 251-258. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13036>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Vorotnikova SY, Shutova AS, Pigarova EA, Yevloyeva MI. Drug-induced hyperprolactinemia: mechanism of development, features of diagnosis and treatment. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):251-258. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13036>

О РОЛИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ В ФОРМИРОВАНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ИНДУКЦИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА



© Н.Н. Мусина^{1*}, Я.С. Славкина¹, Д.А. Петрухина¹, А.П. Зима¹, Т.С. Прохоренко², Т.В. Саприна¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Томский региональный центр крови, Томск, Россия

Железо оказывает влияние на формирование и клиническое течение таких хронических метаболических заболеваний, как ожирение, атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа. Высокая прооксидантная активность железа физиологически контролируется механизмами, регулирующими поступление, циркуляцию и потерю данного металла организмом. Эти механизмы включают взаимодействие железа с ферритином, трансферрином, гепсидином, инсулином, а также адипокинами и провоспалительными молекулами. Дисбаланс регулирующих обмен железа факторов приводит к развитию системного и паренхиматозного сидероза. Перегрузка железом обладает повреждающим эффектом в отношении основных тканей, участвующих в обмене липидов и глюкозы, — β -клеток поджелудочной железы, печени, мышечной и жировой тканей, а также в отношении органов, подверженных поражению в условиях хронической гипергликемии, — головного мозга, сетчатки и почек. Гиперферритинемия приводит к снижению секреции инсулина, формированию инсулинорезистентности и усилению глюконеогенеза в печени. Молекулярные механизмы данных эффектов железа разнообразны, и их изучение может способствовать ранней диагностике и профилактике нарушений углеводного обмена, а также расширению представлений о патогенезе других заболеваний, ассоциированных, как и сахарный диабет 2 типа, с питанием, старением и уровнем железа. В обзоре литературы приведены данные мировых исследований, посвященных взаимному влиянию метаболизма глюкозы и перегрузки железом, а также обсуждаются различия между наследственными и приобретенными нарушениями обмена железа с позиции их влияния на углеводный обмен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; гипергликемия; дисметаболический синдром перегрузки железом; неалкогольная жировая болезнь печени; гепсидин; ферропортин.

THE ROLE OF DYSMETABOLIC IRON OVERLOAD SYNDROME IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS INDUCTION

© Nadezhda N. Musina^{1*}, Yana S. Slavkina¹, Daria A. Petrukhina¹, Anastasiia P. Zima¹, Tatiana S. Prokhorenko², Tatiana V. Saprina¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Regional Blood Center, Tomsk, Russia

Iron affects the pathogenesis and clinical course of several chronic metabolic diseases such as obesity, atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. High pro-oxidant iron activity is physiologically controlled by mechanisms regulating entry, recycling, and loss of body iron. These mechanisms include the interplay of iron with ferritin, transferrin, hepcidin, insulin, as well as with adipokines and proinflammatory molecules. An imbalance of these regulatory mechanisms results in both systemic and parenchymal siderosis. Iron overload has a toxic effect on the major tissues involved in lipid and glucose metabolism — pancreatic β cells, liver, muscle, and adipose tissue — as well as the organs affected by chronic hyperglycemia — brain, retina and kidneys. Hyperferremia leads to a decrease in insulin secretion, the formation of insulin resistance and increased liver gluconeogenesis. Molecular mechanisms for these effects are diverse. Elucidating them will implicate both for carbohydrate metabolism disorders prevention and for the pathogenesis of other diseases that are, like diabetes mellitus type 2, associated with nutrition, aging and iron. The literature review presents data from world studies on the mutual influence of glucose metabolism and iron overload, and discusses the differences between hereditary and acquired disorders of iron metabolism from the standpoint of their influence on carbohydrate metabolism.

KEYWORDS: diabetes mellitus; hyperglycemia; dysmetabolic iron overload syndrome; non-alcoholic fatty liver disease; hepcidin; ferroportin.

ВВЕДЕНИЕ

Важность достаточного содержания железа в организме хорошо известна и неоспорима. Железо участвует в связывании и транспортировке кислорода, регулировании роста и дифференцировки клеток, а также в пере-

носе электронов, синтезе дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и многих важных метаболических процессах. Изменение уровня железа может оказывать прямое влияние на манифестацию и прогрессирование различных системных заболеваний. Такая исключительная роль железа обусловлена, в том числе, важными биологическими

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



функциями белков, в состав которых входит железо: гемоглобина и миоглобина, а также ферментов, участвующих в окислительном фосфорилировании, детоксикации продуктов эндогенного распада и синтезе ДНК. Железо способно запускать цепные свободнорадикальные реакции с образованием большого количества активных форм кислорода, которые могут повреждать клеточные мембраны, стимулировать продукцию цитокинов, вызывая процесс фиброобразования. Мишенями токсического воздействия железа в первую очередь являются паренхиматозные органы — печень, органы эндокринной системы (поджелудочная железа, гонады) — и миокард. И дефицит железа, и перегрузка тканей данным металлом могут приводить к неблагоприятным последствиям для организма. Одним из таких неблагоприятных последствий является развитие нарушений углеводного обмена. В обзоре литературы приведены данные мировых исследований, посвященных взаимному влиянию метаболизма глюкозы и перегрузки железом, а также обсуждаются различия между наследственными и приобретенными нарушениями обмена железа с позиции их влияния на углеводный обмен.

Понятие дисметаболической перегрузки железом (ДМПЖ)

Термин «дисметаболический синдром перегрузки железом» (ДСПЖ, Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS)) был впервые предложен в 1997 году Y. Deugnier и R. Moirand. Группой ученых было проведено обследование лиц с сочетанием перегрузки печени железом и нормальным насыщением трансферрина железом (НТЖ). В ходе исследования было установлено, что пациенты с неуточненной этиологией перегрузки железом были значительно старше лиц с подтвержденным наследственным гемохроматозом и имели более низкие индексы содержания железа в печеночной ткани по данным МРТ и биопсии [1]. У большинства (95%) данных пациентов были выявлены избыточная масса тела, гиперлипидемия, артериальная гипертензия и нарушения углеводного обмена. Отсутствие других потенциальных причин развития вторичного гемохроматоза — сидеробластной анемии, хронических гемолитических анемий, поздней кожной порфирии, хронического вирусного гепатита С и алкогольной жировой болезни печени, а также наличие ассоциации умеренной перегрузки железом с как минимум одним компонентом метаболического синдрома позволили авторам выделить совокупность гиперферритинемии, нормального НТЖ и легкой или умеренной перегрузки печени железом в отдельный синдром, патогенетически и по клиническим проявлениям отличный от наследственного гемохроматоза [1].

Стоит отметить, что интерес клинической диабетологии в отношении взаимосвязи между метаболизмом железа и глюкозы возник гораздо раньше — в XIX в., когда A. Brodiaire Bouchardat впервые описал «бронзовый диабет» — феномен резистентности к инсулину у пациентов с наследственным гемохроматозом. Впоследствии термин «бронзовый диабет» использовался исследователями как синоним гемохроматоза в сочетании с сахарным диабетом с высокой потребностью в инсулине [2, 3].

ДСПЖ является предметом интенсивных исследований последних 30 лет. В продолжение упомянутой выше

работы [1] Y. Deugnier и соавт. описали установленный ими ранее ДСПЖ как комплекс лабораторно-инструментальных характеристик — гиперферритинемия, нормальный или слегка повышенный индекс НТЖ и повышение содержания железа в печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в стадии цирроза [4]. В 1999 г. M.H. Mendler описал состояние, сопровождающееся избыточным накоплением железа в печеночной ткани, с повышенной концентрацией ферритина сыворотки и нормальной или слегка повышенной степенью НТЖ у лиц без мутаций в гене *HFE*, свойственных классическому наследственному гемохроматозу, как синдром печеночной перегрузки железом, ассоциированный с инсулинорезистентностью (insulin resistance-associated hepatic iron overload — IR-HIO) по причине частой ассоциации данного синдрома со стеатозом печени и различными компонентами метаболического синдрома [5]. Ввиду того, что предложенные Y. Deugnier и M.H. Mendler определения фактически являлись синонимами и характеризовали одно и то же состояние — перегрузку железом в сочетании с метаболическим синдромом, в литературе стала использоваться аббревиатура DIOS/IR-HIO.

Ряд последующих научных работ подтвердил взаимосвязь между избыточным накоплением железа в печеночной ткани и наличием компонентов метаболического синдрома и/или НАЖБП у пациентов, не страдающих наследственным гемохроматозом [6–8]. При этом для исключения наследственного гемохроматоза авторы данных работ проводили тестирование на наличие мутаций как собственно в гене гепсидина — *HAMP*, так и в генах — регуляторах его продукции — *HFE*, *TFR2*, гене гемоювелина и гене ферропортина-1 (*FPN1*, ген *SLC40A1*).

В 2008 г. коллектив исследователей под руководством A. Riva на основании собственной работы предложил критерии ДСПЖ и детализировал определение данного синдрома: наличие двух и более компонентов метаболического синдрома, нормальный индекс НТЖ, стеатоз печени в сочетании с преимущественно перисинусоидальным отложением депозитов железа [9]. Авторами был отмечен тот факт, что пациенты, соответствовавшие указанным выше критериям, а именно — имевшие как минимум два компонента метаболического синдрома, имели более низкое НТЖ, а также меньшее количество отложений железа в печени с их перисинусоидальным расположением в сравнении с лицами, у которых был выявлен всего один из признаков метаболического синдрома, — в этом случае наблюдалась более выраженная перегрузка печени железом, а характер его отложений соответствовал таковому при наследственном гемохроматозе [9].

В 2010 г. Европейским обществом по изучению заболеваний печени (European association for the study of the liver, EASL) были предложены критерии лабораторной диагностики перегрузки железом [10]:

1. повышение содержания ферритина более 300 мкг/л у мужчин и женщин в менопаузе и более 200 мкг/л у женщин детородного возраста;
2. повышение содержания сывороточного железа;
3. снижение общей железосвязывающей способности сыворотки и
4. повышение НТЖ более 45%.

Данные критерии были разработаны для установления синдрома перегрузки железом независимо от его этиологии: первичного у лиц с наследственным гемохроматозом, вторичного — вследствие многократных трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови и/или наличия неэффективного эритропоэза, или дисметаболического — у лиц с хроническими заболеваниями печени. На сегодняшний день клинических рекомендаций по диагностике и лечению именно ДСПЖ не разработано, однако, опираясь на опыт упомянутых выше исследователей, большинство авторов работ, изучающих данный вопрос, используют следующие диагностические критерии [11]:

1. наличие двух и более компонентов метаболического синдрома — ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе или нарушение гликемии натощак;
2. гиперферритинемия при нормальном или незначительно повышенном НТЖ;
3. наличие стеатоза печени;
4. легкое или умеренное повышение содержания железа в печени (по данным МРТ или гепатобиопсии, печеночный индекс железа менее 1,9).

Учитывая различия в патогенезе наследственной и дисметаболической перегрузки железом, несомненно, актуальным представляется проведение работ, направленных на оценку валидности критериев EASL в диагностике ДСПЖ, а также уточнение потенциально отличных от предложенных EASL «отрезных» значений ферритина.

Показано, что ДСПЖ является одним из патогенетических факторов развития НАЖБП и встречается у 34,5–51,5% пациентов с данной патологией [12–14]. Гиперферритинемия и тканевая (печеночная) перегрузка железом также признаны фактором риска сахарного диабета 2 типа [15, 16] — как за счет поражения печени с формированием стеатоза, инсулинорезистентности и ускорением деградации инсулина ввиду высокой активности инсулиназы, так и за счет целого ряда внепеченочных механизмов.

ДСПЖ и сахарный диабет 2 типа: механизмы формирования «порочного круга»

На сегодняшний день опубликовано довольно много статей — собственных результатов отдельных исследовательских групп, системных обзоров, а также как минимум четыре метаанализа, подтверждающих наличие связи между содержанием железа и риском сахарного диабета 2 типа [17–20]. Так, W. Bao и соавт. было проанализировано 449 релевантных статей, посвященных данному вопросу, 11 из них были включены в анализ. Авторами метаанализа было сделано заключение, что увеличение общих запасов железа в организме достоверно ассоциировано с риском развития сахарного диабета 2 типа [18]. В то же время указанный метаанализ не выявил существенных взаимосвязей между потреблением пищевого или суплементарного (в составе биологических добавок) железа и риском диабета [18].

Опубликованный Z. Zhao и коллегами метаанализ шести проспективных исследований с общим включением 2336 больных сахарным диабетом 2 типа показал, что относительный риск развития сахарного диабета равен 1,66 (ДИ 95% 1,15–2,39) при сравнении категорий лиц с самым высоким и самым низким уровнями ферритина [19].

S.K. Kunutsor и соавт. был представлен метаанализ данных четырех исследований. Согласно метаанализу, пациенты, находящиеся в верхней пятой диапозона концентраций ферритина, имеют риск развития сахарного диабета на 70% выше, чем пациенты, находящиеся в нижней пятой данного диапозона [20]. Интересен тот факт, что данные указанного метаанализа относительно диабетогенной роли пищевого железа расходятся с результатами упомянутого выше метаанализа W. Bao [18]: лица, находящиеся в верхней пятой диапозона потребления железа имели на 30% выше риск развития диабета в сравнении с лицами, находящимися в нижней пятой данного диапозона. Более того, было установлено, что употребление более 5 мг/сут гемового железа увеличивает шанс развития сахарного диабета 2 типа в три раза [20].

Доказана ассоциация сахарного диабета 2 типа с отдельными полиморфизмами генов, кодирующих белки-регуляторы обмена железа: TMPRSS6 (мембранно-связанная сериновая протеаза 6) и TFRC (трансферриновый рецептор) [21, 22].

Роль перегрузки железом в развитии сахарного диабета 2 типа обусловлена различными и достаточно долгосрочными эффектами данного металла как на инсулиночувствительные ткани, так и на источник продукции инсулина — β -клетки островков Лангерганса.

Перегрузка железом и поджелудочная железа

Первые исследования, посвященные взаимному влиянию метаболизма глюкозы и железа, были проведены в когортах больных наследственным гемохроматозом и показали, что перегрузка железом оказывает токсическое влияние на β -клетки поджелудочной железы, приводя к их апоптозу и, соответственно, развитию сахарного диабета. Механизм β -клеточной дисфункции при наследственном гемохроматозе обусловлен в первую очередь способностью железа индуцировать образование свободных радикалов кислорода из пероксида и ингибировать антиоксидантную защиту, в том числе — приводя к мутациям в обеспечивающих ее функционирование генах, в частности — в гене супероксиддисмутазы 2 — SOD2 [23]. Особенно высокая чувствительность β -клеток поджелудочной железы к действию оксидативного стресса связана с низким содержанием ферментов антиоксидантной защиты — SOD2 и каталазы. Свободные радикалы кислорода понижают регуляцию экспрессии гена инсулина и снижают экспрессию транскрипционных факторов, необходимых для дифференцировки β -клеток. Более того, имеются данные о прямом повреждающем воздействии радикалов кислорода на циркулирующий инсулин за счет гидроксирования остатков фенилаланина, что приводит к нарушению связывания инсулина с его рецептором [25]. Подверженность β -клеток токсическому влиянию перегрузки железом может быть обусловлена высокой экспрессией в них транспортера дивалентных металлов 1-го типа (DMT1 или SLC11A2), осуществляющего импорт цинка в процессе подготовки секреторных гранул, но, помимо своей основной функции, способного транспортировать свободное железо [24]. Низкий уровень экспрессии ферропортина или ее полное отсутствие также вносят вклад в чувствительность β -клеток к повреждающему воздействию избыточных концентраций железа [25]. β -клетки содержат большое количество ферритина, что также

объясняет накопление в них железа, при этом внутриклеточные концентрации ферритина увеличиваются в условиях гипергликемии. Доказательством этого является экспериментальное исследование, которое показало, что содержание мРНК Н-ферритина в 8 раз выше в клетках тех островков поджелудочной железы мышей, которые были обработаны раствором глюкозы с концентрацией 20 ммоль/л в сравнении с клетками островков, обработанных раствором с концентрацией 1 ммоль/л [26].

Различия в патогенезе, гистопатологии печеночной ткани, клинических проявлениях и потенциально эффективных терапевтических подходах в отношении первичного, наследственного, и вторичного дисметаболического синдрома перегрузки железом стали очевидны только после открытия и изучения главного регулятора обмена железа — гепсидина в 2000 г. [27, 28]. Было показано, что при наследственном гемохроматозе нарушен физиологичный механизм обратной связи между содержанием железа и продукцией гепсидина, который заключается в увеличении синтеза гепсидина в ответ на повышение железа сыворотки. У лиц с наследственным гемохроматозом регистрируются низкие значения гепсидина даже при превышении физиологических уровней железа, то есть имеет место модель дефицита гепсидина. В случае дисметаболической перегрузки механизм взаимного влияния железа и гепсидина сохранен — модель гипергепсидинемии. При этом перегрузка печени железом при ДСПЖ не такая тяжелая, как в случае первичного гемохроматоза, в связи с чем быстрый апоптоз β -клеток маловероятен, хотя умеренный избыток железа, несомненно, оказывает влияние на гомеостаз глюкозы, ухудшая чувствительность к инсулину печеночной, мышечной и жировой ткани [17].

Таким образом, патогенез сахарного диабета 2 типа, развивающегося на фоне наследственной и приобретенной форм перегрузки железом, не одинаков. У пациентов с наследственным гемохроматозом перегрузка железом в первую очередь приводит к истощению β -клеточной активности и развитию инсулинопении, тогда как резистентность к инсулину формируется позднее. При ДСПЖ инсулинорезистентность предшествует дефициту инсулина и, вероятно, является первым звеном патогенеза нарушений углеводного обмена у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени — стеатогепатитом и различными стадиями фиброза [29–31].

Перегрузка железом и печень

Железо может нарушать инсулин-опосредованное подавление глюконеогенеза в печени, а также ухудшать чувствительность гепатоцитов к инсулину, приводя, таким образом, к компенсаторной периферической гиперинсулинемии [17]. В условиях гиперинсулинемии происходит транслокация трансферриновых рецепторов (pTFR) на поверхность гепатоцитов, что приводит к усилению захвата внеклеточного железа, активации оксидативного стресса и повышению продукции провоспалительных цитокинов, в частности — фактора некроза опухолей α (TNF- α) и интерлейкина 1 β (IL-1 β) в субэндотелиальном пространстве. Усиление продукции указанных цитокинов, в свою очередь, обеспечивает повышающую регуляцию в отношении транскрипции и транслокации мРНК ферритина в ма-

крофагах [3, 17, 32] с дальнейшим переносом ферритина и в кровоток, и внутрь гепатоцитов.

Когда поступление железа превышает возможности его выведения, то есть в условиях наследственной или приобретенной — дисметаболической — перегрузки железом, основным резервуаром для отложения избыточного железа становятся гепатоциты. Нормальное содержание железа в печеночной ткани обычно ограничивается отрезным значением в 35 ммоль/г сухого веса [3]. Наследственный гемохроматоз и β -талассемия, терапия которой заключается в многократных переливаниях крови, обычно характеризуются высоким содержанием железа в печени, иногда превышающим 200–250 ммоль/г сухого вещества и ассоциированным с развитием фиброза и цирроза печени [3, 33, 34]. ДСПЖ, напротив, сопровождается легко или умеренно повышенным содержанием железа в печеночной ткани — как правило, в пределах 35–100 ммоль/г сухого вещества [34].

Важным отличием первичной и дисметаболической перегрузки железом, влияющим на патогенез и клиническую картину состояния, является характер внутривнутрипеченочных депозитов железа. Печеночный сидероз может иметь форму гепатоцеллюлярного (железо накапливается внутри гепатоцитов), непаренхиматозного (железо откладывается в клетках Купфера и синусоидально) и смешанного отложения железа. Гепатоцеллюлярный сидероз обычно обусловлен избыточным поступлением железа в гепатоцит в результате высокого содержания данного металла в циркуляторном русле, приводит к оксидативному стрессу, гено- и клеточной токсичности [35]. Непаренхиматозный сидероз является результатом фагоцитоза железа клетками Купфера и синусоидальными клетками печени, обеспечивающими физиологический эритрофагоцитоз и лучше, чем гепатоциты, «приспособленными» к избытку железа [35]. ДСПЖ характеризуется смешанным паттерном отложения депозитов железа — с преимущественным (но количественно умеренным) отложением железа в клетках Купфера и синусоидальных клетках и менее выраженным — в гепатоцитах. Отложение железа в печени у пациентов с дисметаболической перегрузкой традиционно связывается с упомянутой выше способностью инсулина вызывать транслокацию TFR на поверхность клеток — как гепатоцитов, так и клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) [32], а также состоянием хронического низкоинтенсивного воспаления у лиц с ожирением [32]. В отличие от ДСПЖ, наследственный гемохроматоз характеризуется отложениями железа преимущественно внутри гепатоцитов, и в меньшей степени — в клетках РЭС. Стоит отметить, что фиброз чаще развивается у пациентов с ДСПЖ, чем у больных наследственным гемохроматозом — в 60 и 33% случаев соответственно [35, 36]. Данный факт, предположительно, связан с характером отложения депозитов железа в печени. Накопление железа и в гепатоцитах, и в клетках Купфера в перисинусоидальном пространстве является пусковым моментом для процессов апоптоза, некроза, коллагенообразования и триггерным механизмом в прогрессировании жирового гепатоза в неалкогольный стеатогепатит, с последующим развитием фиброза печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [11].

Еще один возможный механизм формирования ДМПЖ печени — нарушение экспорта железа из клетки за счет

блокады синтеза ферропортина. В ответ на внутрипеченочную перегрузку железом увеличивается синтез гепсидина, что, в свою очередь, приводит к снижению дуоденальной экспрессии ферропортина 1 [37]. Относительный дефицит меди (Cu^{2+}) также является фактором, предрасполагающим к развитию сидероза печени у пациентов с метаболическим синдромом. Церулоплазмин — Cu^{2+} -зависимая феррооксидаза, главной функцией которого является транспорт ионов меди в плазме крови, необходим для мобилизации железа ферропортином 1. Адекватное содержание Cu^{2+} в клетках печени и в плазме крови обеспечивает нормальную экспрессию ферропортина и поддерживает антиоксидантную активность SOD. Имеются данные о том, что пациенты с НАЖБП, имеющие низкие уровни церулоплазмينا, а также — низкие внутрипеченочную и циркуляторную концентрации Cu^{2+} , страдают более тяжелой формой перегрузки железом [38]. Более того, было показано, что нарушение Cu^{2+} -зависимых механизмов антиоксидантной защиты и работы ферропортина способствуют формированию собственно НАЖБП [39].

Недавние исследования показали, что перегрузка железом нарушает циркадианные ритмы глюконеогенеза [40, 41]. В норме глюконеогенез подавляется в периоды приема пищи — у человека днем, у мышей — в ночное время, и активируется во время голода. Нарушение данного ритма в экспериментальных работах на животных моделях и у людей, работающих в ночные смены, было ассоциировано с риском развития сахарного диабета 2 типа [41]. Установлено, что, несмотря на основополагающую роль питания, чередования циклов «свет/темнота» и глюкорегуляторных гормонов, на циркадианный ритм глюконеогенеза важное влияние оказывает пищевое железо. Эффект избыточного поступления пищевого железа на глюконеогенез заключается в снижении регулирующего влияния циркадианного ритма на метаболизм глюкозы. Молекулярный механизм данного влияния заключается в гем-опосредованной регуляции взаимодействия члена 1 группы D подсемейства 1 ядерных рецепторов (Rev-Erba, также известный как NR1D1) с ко-репрессором ядерных рецепторов 1 (NCOR). Поскольку основной антидиабетический эффект метформина заключается в снижении продукции глюкозы в печени, некоторыми исследователями было выдвинуто предположение, что данный эффект метформина может быть опосредован его воздействием на метаболизм железа [42]. В исследовании 2018 г., проводившемся на линии дрожджей, было показано, что общий клеточный ответ на метформин аналогичен таковому при дефиците внутриклеточного железа, характеризуется не только процессами окисления глюкозы, но и изменениями в репарации ДНК [42].

В целом тканевая перегрузка железом печени и инсулинорезистентность формируют «порочный круг». Избыток железа, накапливаясь в клетках печени, приводит к гиперинсулинемии — как за счет снижения печеночной экстракции инсулина, так и за счет нарушения инсулинового сигнала — ухудшения чувствительности к инсулину гепатоцитов. Гиперинсулинемия, в свою очередь, способствует отложению депозитов железа в печени — инсулин увеличивает захват внеклеточного железа путем повышения транслокации ТФР на поверхность гепатоцитов. Согласно данным отдельных исследований,

железо и инсулин проявляют синергизм, запуская оксидативный стресс, образование активных форм кислорода (АФК) и индуцируя синтез провоспалительных цитокинов в субэндотелиальном пространстве [32]. Цитокины стимулируют продукцию ферритина клетками Купфера и макрофагами.

Перегрузка железом и жировая ткань

Одним из самых противоречивых и активно обсуждаемых аспектов в литературе является «взаимоотношение» железа и жировой ткани. Первые исследования, посвященные оценке ферростатуса у пациентов с ожирением, свидетельствовали о высокой распространенности железодефицита в данной когорте больных [43, 44]. Механизм снижения содержания железа в сыворотке и развития дефицита железа при ожирении опосредован гипергепсидинемией: хроническое низкоинтенсивное воспаление с повышением таких провоспалительных маркеров, как IL-1 β , -6, -8 и С-реактивный белок (СРБ), активируют сигнальный STAT3 путь с повышением экспрессии гена гепсидина *HAMP*, в результате гепсидин блокирует работу ферропортина и препятствует выходу железа из макрофагов и гепатоцитов. В то же время торможение процессов абсорбции железа в тощей кишке и перераспределение его в клетки РЭС, а не включение в процесс синтеза гемоглобина приводят к развитию анемии хронических заболеваний (анемия воспаления), особенно у лиц с морбидным ожирением. Формируется так называемый «железодефицитный» фенотип ожирения, который характеризуется сочетанием признаков относительного железодефицита и дисметаболической тканевой перегрузки железом [11].

Исследования последних лет показали, что жировая ткань является одной из мишеней метаболического воздействия железа в регуляции углеводного и липидного обменов. В экспериментальных работах на линии мышей было установлено, что избыток пищевого железа способствует накоплению депозитов железа в висцеральной жировой ткани и прогрессированию инсулинорезистентности [45]. В исследовании CODAM (The Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht study) 2013 г. в когорте пациентов, не страдающих сахарным диабетом, но имеющих факторы риска развития данного заболевания (отягощенный семейный анамнез, гестационный диабет в анамнезе, избыточная масса тела, артериальная гипертензия и возраст старше 40 лет) было продемонстрировано наличие прямой ассоциации между инсулинорезистентностью жировой ткани и такими параметрами обмена железа, как ферритин, трансферрин и содержание железа [46]. Авторами работы была также выявлена обратная связь между концентрацией ферритина и уровнем адипонектина. Выявленные ассоциации между параметрами метаболизма железа и инсулинорезистентностью адипоцитов позволили предположить роль перегрузки железом на ранних стадиях патогенеза сахарного диабета 2 типа — формирование периферической инсулинорезистентности.

Молекулярные механизмы гомеостаза железа в жировой ткани изучались рядом авторов на моделях клеточных культур как мышей, так и человека. Было установлено, что ключевым звеном в данном гомеостазе является цитозольная аконитаза 1 (ACO1), также известная как

регуляторный белок железа 1 (iron regulatory protein 1, IRP1) [47, 48]. В экспериментальных работах экспрессия и активность гена *ACO1* увеличивались параллельно с экспрессией генов адипогенеза во время дифференцировки 3T3-L1 мышечных клеток и преадипоцитов человека [47]. Лентивирусный нокдаун (KD) *ACO1* в соответствующих клеточных культурах приводил не только к снижению активности аконитазы 1 и нарушению адипогенеза в процессе дифференцировки адипоцитов, но и к снижению экспрессии генов адипонектина (*ADIPOQ*) и глюкозного транспортера *GLUT4* в полностью дифференцированных адипоцитах. В ходе исследования М. Могено и соавт. было показано, что и радикалы кислорода, индуцированные внутриклеточной перегрузкой железа, и дефероксамин-индуцированный (ДФО) дефицит железа приводили к снижению экспрессии гена *ACO1* и, соответственно, подавлению активности цитозольной аконитазы. Результатом подавляющей регуляции в отношении *ACO1* было нарушение процесса дифференцировки адипоцитов [47]. Таким образом, очевидно, что для адекватной работы цитозольной аконитазы 1 и, следовательно, нормального адипогенеза необходимо поддержание строго определенного содержания внутриклеточного железа. Интересно, что уровень мРНК *ACO1* положительно коррелирует с уровнем экспрессии гена трансферриновых рецепторов *TFR* и отрицательно — с уровнем экспрессии гена ферропортина *SLC40A1*. Таким образом, *ACO1* является «звеном», объединяющим регуляцию обмена железа, энергетический обмен и адипогенез.

Железо и адипокины жировой ткани

Жировая ткань выделяет ряд провоспалительных адипокинов, продукция и метаболизм которых, согласно данным литературы, взаимосвязаны с обменом железа. На сегодняшний день наиболее изучена роль адипонектина в гомеостазе железа.

Адипонектин — белок, кодируемый геном *ADIPOQ* (*3q27*) и по своему основному метаболическому эффекту являющийся инсулиносенситайзером. Данный адипокин синтезируется зрелыми адипоцитами преимущественно в подкожной жировой ткани. В печени адипонектин повышает чувствительность к инсулину за счет нескольких механизмов — непосредственно, через рецептор инсулина, и опосредованно, снижая выброс свободных жирных кислот, повышая их окисление и подавляя глюконеогенез [49]. В мышечной ткани адипонектин стимулирует утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот [49]. Указанные эффекты адипонектина опосредованы повышением фосфорилирования рецептора инсулина, активацией рецепторов PPAR- α и АМФ-протеинкиназы печени, мышечной и жировой тканей, а также ингибированием ядерного фактора κB (NF- κB) [49]. Гемозксфузии, выполнявшиеся пациентам с нарушением толерантности к глюкозе и повышением ферритина сыворотки, приводили к повышению уровня адипонектина и нормализации углеводного обмена, подтверждая взаимное влияние феррокинетики и данного адипокина [50]. В экспериментальных работах на мышах, получавших диету с высоким содержанием железа, а также в культуре адипоцитов, обработанной раствором железа, отмечалось снижение синтеза мРНК адипонектина и, соответственно,

самого адипокина [50]. Было показано, что железо обладает негативным регулирующим эффектом в отношении транскрипции адипонектина за счет FOXO1 (forkhead box O1)-опосредованной репрессии. У мышей потеря (нокдаун гена) ферропортина в адипоцитах приводила к внутриклеточной перегрузке железом, снижению адипонектина и развитию инсулинорезистентности [3, 50].

Важно отметить, что продукция адипокинов неодинакова при наследственной и приобретенной, дисметаболической, перегрузке железом [3, 48]. При наследственном гемохроматозе низкий уровень гепсидина обеспечивает высокую экспрессию и активность ферропортина, в том числе в адипоцитах, в результате чего содержание железа внутри адипоцита низкое, а продукция адипонектина — высокая. Высокий уровень секреции адипонектина обеспечивает нормальную чувствительность к инсулину, по крайней мере, на начальных стадиях гемохроматоза. Как уже было отмечено, первичным звеном нарушения углеводного обмена у лиц с наследственным гемохроматозом является истощение β -клеточной активности, а резистентность к инсулину формируется позднее. ДМПЖ сопровождается гипергепсидинемией, блокадой ферропортина, перегрузкой железом клеток, в том числе адипоцитов, и, соответственно, снижением синтеза адипонектина, что, несомненно, вносит вклад в формирование инсулинорезистентности, предшествующей инсулинопении у лиц с ДСПЖ. Кроме того, как уже было отмечено, избыток внутриклеточного железа может нарушать адипогенез, тогда как синтез адипонектина происходит в нормально дифференцированных зрелых адипоцитах.

Еще одним адипокином, подверженным влиянию железа, является лептин. Лептин синтезируется адипоцитами преимущественно подкожной и, в меньшей степени, висцеральной жировой ткани. Лептин снижает аппетит и потребление пищи, воздействуя на экспрессию многих гипоталамических пептидов, повышает расход энергии, изменяет метаболизм жиров и глюкозы, а также оказывает ауто- и паракринное действие на метаболическую активность адипоцитов, тормозя липогенез и стимулируя липолиз [49]. Было показано, что железо обладает понижающей регуляцией в отношении продукции лептина за счет снижения гликозилирования и повышения фосфорилирования цАМФ-зависимого транскрипционного фактора CREB, что приводит к закрытию промоутерной области лептина [48]. С другой стороны, лептин также обладает регулирующим влиянием на феррокинетику. Установлено, что данный адипокин аналогично IL-6 стимулирует синтез мРНК гепсидина [51]. Так, у детей с ожирением потеря массы тела в ходе шестимесячной программы по снижению веса была ассоциирована с уменьшением концентрации гепсидина. При этом снижение уровня гепсидина коррелировало со степенью снижения содержания лептина, и данная ассоциация наблюдалась независимо от индекса массы тела ребенка [52].

Перегрузка железом и мышечная ткань

Еще одной мишенью перегрузки железом является мышечная ткань. Скелетная мускулатура составляет до 40% массы тела и является резервуаром 10–15% всего железа организма, заключенного преимущественно в составе миоглобина. Сокращение мышечной ткани

стимулирует транслокацию ТФР из GLUT4 (SLC2A4)-содержащей внутриклеточной фракции к плазматической мембране. Интересен тот факт, что сочетание диетотерапии и физической активности приводило к значимому снижению и массы тела, и содержания рТФР пропорционально увеличению объема и силы мышц верхних и нижних конечностей [53]. При этом снижение массы тела на фоне изолированного соблюдения диеты не сопровождалось изменением в концентрации рТФР [53]. Механизмы негативного воздействия избыточного железа на чувствительность мышечной ткани к инсулину различны и недостаточно хорошо изучены. Одной из потенциальных причин формирования дефекта инсулинового сигнала является активация оксидативного стресса и образование АФК. АФК вызывают гидроксилирование фенилаланиновых остатков молекулы инсулина, что непосредственно приводит к уменьшению сродства рецептора инсулина к его лиганду. Кроме того, радикалы кислорода нарушают ядерную функцию γ -рецепторов активируемых пролифераторами пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ)). Известно, что мутации в гене PPAR- γ с потерей функции сопровождаются тяжелой артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа, развивающимися в молодом возрасте.

Дополнительные механизмы мышечной инсулинорезистентности могут быть опосредованы воздействием избыточного железа на HIF (hypoxia inducible factors/факторы, индуцируемые гипоксией) — группу транскрипционных факторов, экспрессирующихся в условиях дефицита кислорода. HIF 1 и 2 типа за счет изменения в фосфорилировании инсулинового рецептора регулируют энергетический обмен в мышцах и других тканях, а также контролируют АМФ-активируемую протеинкиназу (AMP activated protein kinase, AMPK), стимулируя захват глюкозы и окисление свободных жирных кислот, препятствуют переносу других переходных металлов (например, марганца). Окислительный стресс приводит к усиленному ингибированию SOD2 и активации NF- κ B в макрофагах и клетках Купфера, в результате чего повышается синтез TNF- α , который, в свою очередь, нарушает проведение инсулинового сигнала и снижает концентрацию адипонектина [37].

ДСПЖ и осложнения сахарного диабета

Перегрузка железом не только оказывает влияние на ранние события в формировании диабетогенного каскада (инсулинорезистентность → нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)/нарушенная гликемия натощак (НГН) → истощение секреторной активности β -клеток → сахарный диабет 2 типа), но и способствует развитию и прогрессированию хронических диабетических осложнений.

Перегрузка железом и ретинопатия

Описано несколько возможных механизмов развития перегрузки сетчатки железом у лиц с сахарным диабетом [54]. Гипергликемия вызывает разрушение молекул гема в составе гемоглобина и миоглобина и выход свободного железа в интерстициальное пространство. Наличие интратретиальных и интравитреальных гемор-

рагий также может способствовать локальной тканевой перегрузке железом у лиц с пролиферативной диабетической ретинопатией. Исследователями был отмечен тот факт, что у пациентов с сахарным диабетом повышены интравитреальные концентрации проренина, ренина, ангиотензиногена и ангиотензина II [54]. Ангиотензин II стимулирует локальную экспрессию белков, регулирующих метаболизм железа, — транспортера двухвалентных металлов DMT1, рецептора трансферрина ТФР, ферропортина и гепсидина, в результате чего усиливается захват железа клетками сетчатки.

Перегрузка железом и диабетическая нефропатия

Показана роль избыточного железа в формировании диабетической нефропатии. Так, у пациентов, страдающих β -талассемией и перегрузкой железом на фоне многократных гемотрансфузий, отмечалось раннее развитие быстро прогрессирующей диабетической нефропатии и повышение концентрации железа в лизосомах проксимальных канальцев почек [55]. В эксперименте у мышей линии ab/ab (страдающих искусственно индуцированным сахарным диабетом, ожирением и дислипидемией) ограничение пищевого железа приводило к замедлению прогрессирования диабетической нефропатии [55, 56]. Аналогичный эффект наблюдался у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших низкоуглеводную, обогащенную полифенолами диету с низким содержанием железа в течение среднего периода наблюдения 3,9 года (SD 1,8 года) [54]. В небольшом открытом нерандомизированном исследовании, проводившемся в когорте взрослых пациентов, страдающих диабетической нефропатией, лечение хелатором железа Деферипроном приводило к значимому стойкому снижению альбумин-креатининового соотношения и стабилизации функции почек в течение 9 мес наблюдения [55, 57].

Перегрузка железом и нервная система

Одним из новейших направлений исследования является оценка роли перегрузки железом, особенно дисметаболического характера, в формировании патологии центральной и периферической нервной системы. Накопление депозитов железа в головном мозге является признанным индуктором развития когнитивной дисфункции и увеличивает риск развития деменции, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, в 1,5–2,5 раза [55, 58]. Согласно данным литературных обзоров, может усугублять течение диабетической нейропатии [48, 55, 59, 60]. Данное предположение подтверждает факт поражения периферических нервных волокон у пациентов с наследственным гемохроматозом. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на крысах прием хелатора железа Дефероксамина восстанавливал скорость проведения по двигательным и чувствительным нервам, а также улучшал кровоток в них [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективы дальнейших исследований

Несмотря на то что на сегодняшний день описаны различные механизмы участия перегрузки железом в диабетогенном каскаде, а также активно изучаются

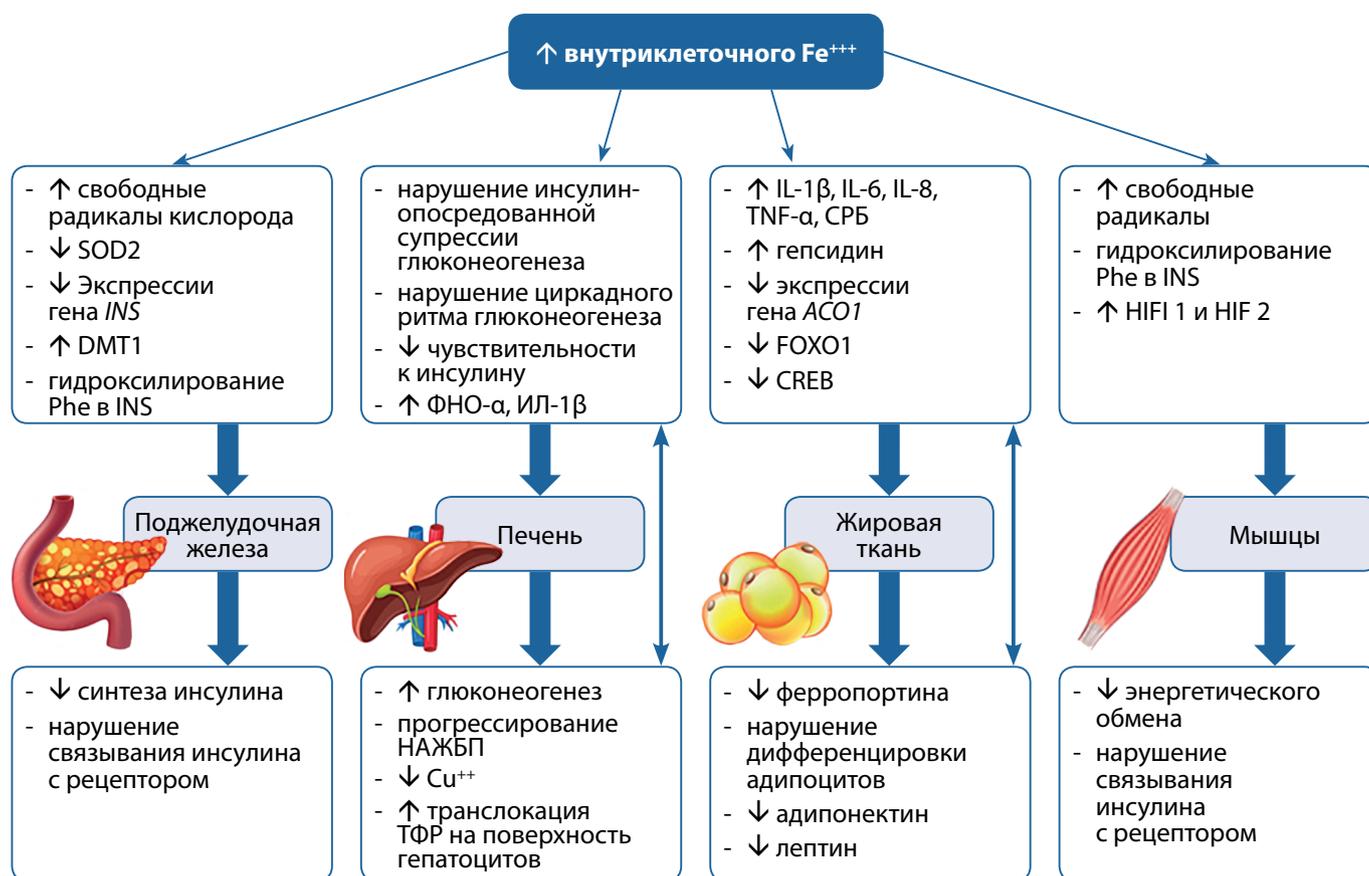


Рисунок 1. Влияние перегрузки железом на формирование нарушений углеводного обмена.

Figure 1. Iron overload involvement in the development of carbohydrate metabolism disorders.

механизмы ответного влияния гипергликемии на феррокинетику (рис. 1), остаются открытыми вопросы:

- почему дисметаболическая гиперферритинемия и собственно ДСПЖ развиваются не у всех пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа;
- какой механизм влияния ДСПЖ является основополагающим в индукции и прогрессировании нарушений углеводного обмена (НУО) по стадиям «ожирение-НГН/НТГ-сахарный диабет 2 типа», поскольку не у всех лиц с дисметаболической перегрузкой железом в итоге развивается сахарный диабет;
- целесообразно ли использовать верхние значения сывороточного ферритина (более 300 мкг/л у мужчин и женщин в менопаузе и более 200 мкг/л у женщин детородного возраста), разработанные EASL для диагностики перегрузки железом независимо от ее этиологии в установлении ДСПЖ;
- исследование каких параметров обмена железа поможет обеспечить раннюю диагностику НУО с целью своевременной профилактики прогрессирования предиабета в сахарный диабет 2 типа;
- нуждаются ли пациенты с ДСПЖ в коррекции ферростатуса и, если нуждаются, какие «отрезные» значения содержания в крови железа и ферритина должны стать показанием для флеботомии или терапии хелаторами железа.

Ответы на данные вопросы могут быть получены в результате дальнейших исследований — эпидемиологических, клинических и экспериментальных — направленных на уточнение частоты встречаемости ДСПЖ у пациентов с ожирением и различными НУО (НТГ, НГН,

сахарный диабет 2 типа), частоты гетерозиготных мутаций в генах, кодирующих белки-регуляторы обмена железа, ассоциаций между маркерами обмена железа и параметрами метаболического контроля, а также — на уточнение сложных молекулярных механизмов взаимного влияния перегрузки железом и дисгликемии.

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. Мусина Н.Н. — участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных, подготовка текста статьи; Славкина Я.С. — сбор и анализ данных; Петрухина Д.А. — сбор и анализ данных, подготовка текста статьи; Зима А.П. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Прохоренко Т.С. — сбор и анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Саприна Т.В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997;349(9045):95-97. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)06034-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)06034-5)
- Root HF. Insulin resistance and bronze diabetes. *N Engl J Med*. 1929;201(5):201-206. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM192908012010501>
- Fernández-Real JM, McClain D, Manco M. Mechanisms linking glucose homeostasis and iron metabolism toward the onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(11):2169-2176. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-3082>
- Deugnier Y, Turlin B, le Quilleuc D, et al. A reappraisal of hepatic siderosis in patients with end-stage cirrhosis: practical implications for the diagnosis of hemochromatosis. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(6):669-675. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-199706000-00007>
- Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1155-1163. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70401-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70401-4)
- Pietrangelo A. Hemochromatosis: an endocrine liver disease. *Hepatology*. 2007;46(4):1291-1301. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21886>
- Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*. 2002;51(8):2348-2354. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2348>
- Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, et al. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2061-2063. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.8.2061>
- Riva A, Trombini P, Mariani R, et al. Reevaluation of clinical and histological criteria for diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14(30):4745-4752. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4745>
- Root HF. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.001>
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени // *Лечащий врач*. — 2017. — №12 — С. 60-67. [Mechtiev SN, Mechtieva OA. Iron overload syndrome in chronic hepatic diseases: the focus is on non-alcoholic fat hepatic disease. *Lechaschi Vrach*. 2017;(12):60-67. (In Russ).]
- Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(2):448-457. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.24038>
- Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138(3):905-912. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.013>
- Zimiao C, Dongdong L, Shuoping C, et al. Correlations between iron status and body composition in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Nutr*. 2022;9(1):3-22. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.911860>
- Huang J, Jones D, Luo B, et al. Iron overload and diabetes risk: a shift from glucose to Fatty Acid oxidation and increased hepatic glucose production in a mouse model of hereditary hemochromatosis. *Diabetes*. 2011;60(1):80-87. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0593>
- Пальцев И.В., Калинин А.Л., Сницаренко Е.Н. Сывороточный ферритин — предиктор сахарного диабета 2 типа у пациентов с хроническими гепатитами // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2016. — Т. 48. — №2 — С. 65-68. [Paltsev IV, Kalinin AL, Snitsarenko EN. Serum ferritin as a predictor of diabetes mellitus type 2 in patients with chronic hepatitis. *Health and Ecology Issues*. 2016;48(2):65-68. (In Russ).]
- Fernández-Real JM, Manco M. Effects of iron overload on chronic metabolic diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(6):513-526. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70174-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70174-8)
- Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2012;10(1):119. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-119>
- Zhao Z, Li S, Liu G, et al. Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(7):e41641. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041641>
- Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J, Kain K. Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(4):308-318. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2394>
- Gan W, Guan Y, Wu Q, et al. Association of TMPRSS6 polymorphisms with ferritin, hemoglobin, and type 2 diabetes risk in a Chinese Han population. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(3):626-632. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.025684>
- Fernández-Real JM, Mercader JM, Ortega FJ, et al. Transferrin receptor-1 gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(7):600-607. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02306.x>
- Jouihan HA, Cobine PA, Cooksey RC, et al. Iron-mediated inhibition of mitochondrial manganese uptake mediates mitochondrial dysfunction in a mouse model of hemochromatosis. *Mol Med*. 2008;14(3-4):98-108. doi: <https://doi.org/10.2119/2007-00114.Jouihan>
- Koch RO, Zoller H, Theuri I, et al. Distribution of DMT 1 within the human glandular system. *Histol Histopathol*. 2003;18(4):1095-1101. doi: <https://doi.org/10.14670/HH-18.1095>
- Hudson DM, Curtis SB, Smith VC, et al. Human hephaestin expression is not limited to enterocytes of the gastrointestinal tract but is also found in the antrum, the enteric nervous system, and pancreatic {beta}-cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(3):G425-G432. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00453.2009>
- MacDonald MJ, Cook JD, Epstein ML, Flowers CH. Large amount of (apo)ferritin in the pancreatic insulin cell and its stimulation by glucose. *FASEB J*. 1994;8(10):777-781. doi: <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.10.8050678>
- Krause A, Neitz S, Mägert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000;480(2-3):147-150. doi: [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01920-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01920-7)
- Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Adv Nutr*. 2017;8(1):126-136. doi: <https://doi.org/10.3945/an.116.013961>
- McClain DA, Abraham D, Rogers J, et al. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. 2006;49(7):1661-1669. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0200-0>
- Noetzi LJ, Mittelman SD, Watanabe RM, et al. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *Am J Hematol*. 2012;87(2):155-160. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.22223>
- Manco M. Metabolic syndrome in childhood from impaired carbohydrate metabolism to nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Coll Nutr*. 2011;30(5):295-303. doi: <https://doi.org/10.1080/07315724.2011.10719972>
- Ferrannini E. Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet*. 2000;355(9222):2181-2182. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02397-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02397-7)
- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major [published correction appears in *N Engl J Med*. 2000;343(23):1740]. *N Engl J Med*. 2000;343(5):327-331. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200008033430503>
- Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(1):77-85. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.24706>
- Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*. 2000;403(6771):776-781. doi: <https://doi.org/10.1038/35001596>
- Turlin B, Mendler MH, Moirand R, et al. Histologic features of the liver in insulin resistance-associated iron overload. A study of 139 patients. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(2):263-270. doi: <https://doi.org/10.1309/WWNE-KW2C-4KTW-PJT5>
- Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab*. 2013;17(3):329-341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.02.007>
- Aigner E, Theuri I, Haufe H, et al. Copper availability contributes to iron perturbations in human nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008;135(2):680-688. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.04.007>
- Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J Hepatol*. 2011;55(4):920-932. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.05.008>

40. Simcox JA, Mitchell TC, Gao Y, et al. Dietary iron controls circadian hepatic glucose metabolism through heme synthesis. *Diabetes*. 2015;64(4):1108-1119. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0646>
41. Li W, Chen Z, Ruan W, et al. A meta-analysis of cohort studies including dose-response relationship between shift work and the risk of diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(11):1013-1024. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00561-y>
42. Stynen B, Abd-Rabbo D, Kowarzyk J, et al. Changes of cell biochemical states are revealed in protein homomeric complex dynamics. *Cell*. 2018;175(5):1418-1429.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.050>
43. Wenzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet*. 1962;2(7251):327-328. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(62\)90110-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(62)90110-1)
44. Cheng HL, Bryant C, Cook R, et al. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: a systematic review. *Obes Rev*. 2012;13(2):150-161. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00938.x>
45. Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R, et al. Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance. *Am J Pathol*. 2013;182(6):2254-2263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.02.019>
46. Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I, et al. Iron metabolism is associated with adipocyte insulin resistance and plasma adiponectin: the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) study. *Diabetes Care*. 2013;36(2):309-315. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0505>
47. Moreno M, Ortega F, Xifra G, et al. Cytosolic aconitase activity sustains adipogenic capacity of adipose tissue connecting iron metabolism and adipogenesis. *FASEB J*. 2015;29(4):1529-1539. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.14-258996>
48. Harrison A V., Lorenzo FR, McClain DA. Iron and the pathophysiology of diabetes. *Annu Rev Physiol*. 2023;85(1):339-362. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022522-102832>
49. Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани // *Проблемы Эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №1 — С. 44-50. [Kosygina AV, Vasyukova OV. New evidence for the pathogenesis of obesity: adipokines are adipose tissue hormone. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(1):44-50. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955144-50>
50. Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3529-3540. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI44421>
51. Chung B, Matak P, McKie AT, Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nutr*. 2007;137(11):2366-2370. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2366>
52. Amato A, Santoro N, Calabrò P, et al. Effect of body mass index reduction on serum hepcidin levels and iron status in obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(12):1772-1774. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.204>
53. Lopez P, Taaffe DR, Galvão DA, et al. Resistance training effectiveness on body composition and body weight outcomes in individuals with overweight and obesity across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2022;23(5):e13428. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13428>
54. Ciudin A, Hernández C, Simó R. Iron Overload in Diabetic Retinopathy: A Cause or a Consequence of Impaired Mechanisms? *Exp Diabetes Res*. 2010;2010:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/714108>
55. Fernández-Real JM, Manco M. Effects of iron overload on chronic metabolic diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(6):513-526. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70174-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70174-8)
56. Ikeda Y, Enomoto H, Tajima S, et al. Dietary iron restriction inhibits progression of diabetic nephropathy in db/db mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(7):F1028-F1036. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00473.2012>
57. Rajapurkar MM, Hegde U, Bhattacharya A, et al. Effect of deferiprone, an oral iron chelator, in diabetic and non-diabetic glomerular disease. *Toxicol Mech Methods*. 2013;23(1):5-10. doi: <https://doi.org/10.3109/15376516.2012.730558>
58. Schröder N, Figueiredo LS, de Lima MN. Role of brain iron accumulation in cognitive dysfunction: evidence from animal models and human studies. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(4):797-812. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-121996>
59. Tang W, Li Y, He S, et al. *Caveolin-1* alleviates diabetes-associated cognitive dysfunction through modulating neuronal ferroptosis-mediated mitochondrial homeostasis. *Antioxid Redox Signal*. 2022;37(13-15):867-886. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0233>
60. Miao R, Fang X, Zhang Y, et al. Iron metabolism and ferroptosis in type 2 diabetes mellitus and complications: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Dis*. 2023;14(3):186. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05708-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мусина Надежда Нурлановна**, к.м.н. [**Nadezhda N. Musina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2 Moscowki Trakt, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7148-6739>; eLibrary SPIN: 3468-8160; e-mail: nadiezhdamalina@mail.ru

Славкина Яна Сергеевна [Yana S. Slavkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4670-5076>; eLibrary SPIN: 2194-2470; e-mail: yanochka_31104@mail.ru

Петрухина Дарья Андреевна [Daria A. Petrukhina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1887-3782>; e-mail: petrukhina_dasha98@mail.ru

Зима Анастасия Павловна, д.м.н., профессор [Anastasiia P. Zima, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>; eLibrary SPIN: 5710-4547; e-mail: zima2302@gmail.com

Прохоренко Татьяна Сергеевна, к.м.н. [Tatiana S. Prokhorenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8016-4755>; eLibrary SPIN: 1495-4127; e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

Саприна Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatiana V. Saprina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мусина Н.Н., Славкина Я.С., Петрухина Д.А., Зима А.П., Прохоренко Т.С., Саприна Т.В. О роли дисметаболической перегрузки железом в формировании неалкогольной жировой болезни печени и индукции нарушений углеводного обмена // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 259-268. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13013>

TO CITE THIS ARTICLE:

Musina NN, Slavkina YaS, Petrukhina DA, Prokhorenko TS, Zima AP, TV Saprina TV. The role of dysmetabolic iron overload syndrome in non-alcoholic fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders induction. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):259-268. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13013>

НЕОЧЕВИДНОСТЬ ПРИЧИН ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА НА ПРИМЕРЕ РЕАЛЬНОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© А.С. Шутова^{2*}, Е.А. Федина¹, А.Г. Кузьмин², Е.А. Пигарова², Е.Г. Пржиялковская², Е.Е. Литвинова², Н.А. Шутова³, Л.К. Дзеранова²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

В данной статье представлен нестандартный клинический случай неочевидности причин вторичного остеопороза в рутинной практике врача-эндокринолога амбулаторного и стационарного профилей. В этой работе демонстрируется достаточно редкая ситуация, включающая в себя выявление у пациента нетипичных клинических проявлений остеопороза, а именно наличие у молодого мужчины жалоб на общую слабость, выраженный болевой синдром в позвоночнике, вынуждающий к ежедневному приему нестероидных противовоспалительных средств, снижение двигательной активности, и лабораторных показателей, таких как гиперкальциемия, гиперкальциурия на фоне референсных значений паратгормона, гиперпротеинемии и повышения СОЭ. С учетом описанной выше клинической картины неотъемлемой частью дальнейшего верного диагностического поиска является исключение эндокринных заболеваний, которые обуславливают снижение минеральной плотности костной ткани. Параллельно инициированное назначение патогенетически обоснованного лечения вторичного остеопороза является важным составляющим компонентом в рамках данного заболевания. Применение подобного многопрофильного подхода привело к своевременной верификации основного онкогематологического заболевания и маршрутизации пациента в специализированный стационар, позволило предотвратить необратимые изменения, ассоциированные с критическим снижением минеральной плотности костной ткани, и улучшить качество жизни пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; множественная миелома; парапротеин; антирезорбтивная терапия.

THE IMPLICIT REASON OF SECONDARY OSTEOPOROSIS: REAL CLINICAL CASE

© Alexandra S. Shutova^{2*}, Elizaveta A. Fedina¹, Anatoly G. Kuzmin², Ekaterina A. Pigarova², Elena G. Przhialkovskaya², Elena E. Litvinova², Nataliya A. Shutova³, Larisa K. Dzeranova²

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

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

This article presents a non-standard clinical case of non-obvious causes of secondary osteoporosis in the routine practice of an outpatient and inpatient endocrinologist. This work demonstrates a rather rare situation, including the identification of atypical clinical manifestations of osteoporosis in a patient, namely the presence of a young man with complaints of general weakness, severe pain in the spine, forcing daily use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, decreased motor activity, and laboratory indicators such as hypercalcemia, hypercalciuria against the background of reference values of parathyroid hormone, hyperproteinemia and increased ESR. Taking into account the clinical picture described above, an integral part of a further correct diagnostic search is the exclusion of endocrine diseases that cause a decrease in bone mineral density. In parallel, the initiated prescription of pathogenetically based treatment of secondary osteoporosis is an important component of this disease. The use of such a multidisciplinary approach led to timely verification of the underlying oncohematological disease and routing the patient to a specialized hospital and made it possible to prevent irreversible changes associated with a critical decrease in bone mineral density and improve the patient's quality of life.

KEYWORDS: osteoporosis; multiple myeloma; paraprotein; antiresorptive therapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета с неуклонно прогрессирующим течением, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костей, переломами при минимальной травматическом воздействии или вовсе в его отсутствие [1].

Выделяют первичный и вторичный остеопороз. Данные диагностические категории включают все многообразие причин рассматриваемой костной метаболической патологии: первичный остеопороз включает

постменопаузальный, ювенильный, идиопатический; вторичный может быть обусловлен алиментарным статусом, генетической предрасположенностью, приемом лекарственных препаратов, различными заболеваниями. Ключевым фактором успешного лечения остеопороза является определение его истинной причины, которая не всегда очевидна.

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами тел позвонков и костей периферического скелета, приводящими к большим материальным затратам в области здравоохранения и обуславливающими высокий уровень нетрудоспособ-

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ности, включая инвалидность и смертность. Остеопороз до развития патологического перелома не имеет клинических проявлений. Патологический перелом, напротив, в остром периоде часто имеет яркую клиническую картину. Перелом сопряжен с болью, нарушением функции и характерной рентгенологической картиной. Отдельного внимания заслуживают клинические проявления патологических переломов тел позвонков, которые длительно, до 75% случаев, могут оставаться недиагностированными ввиду неярко, неспецифической симптоматики, а также низкой настороженности пациентов и врачей. Компрессионные переломы тел позвонков сопровождаются болью или чувством усталости в спине, снижением роста, а также, в случае развития множественных компрессионных деформаций, целым рядом клинических проявлений: дизурическими явлениями, обусловленными уменьшением объема грудной и брюшной полостей, дыхательными нарушениями и болью в области сердца, изжогой из-за спастического сокращения мышц, диффузным болевым синдромом вследствие перерастяжения мышц шеи и патологического натяжения связок, остеоартритом бедренных суставов [1, 2].

Таким образом, инвалидизирующий характер остеопороза, значительная стоимость лечения как самого заболевания, так и его прямых осложнений — переломов, развитие болевого синдрома, деформации скелета, потери трудоспособности и возможности самообслуживания определяют важность данной медико-социальной проблемы.

Первичный остеопороз развивается как самостоятельное заболевание, занимает 95% в структуре остеопороза у женщин в постменопаузе (постменопаузальный остеопороз) и 80% в структуре остеопороза у мужчин [1–4]. Встречаемость вторичного остеопороза значительно отличается и составляет 5% у женщин и лишь 20% у мужчин [1–4]. Скрининг на вторичные причины остеопороза обязателен для всех пациентов с остеопорозом и закреплен в клинических рекомендациях. Но необходимо отметить, что, несмотря на это, в поисках причины вторичного остеопороза пациенты нередко безрезультатно проходят через множество врачебных кабинетов, не получая искомого облегчения.

Приводимое нами клиническое наблюдение демонстрирует, что, несмотря на несопоставимо меньшее процентное соотношение вторичного остеопороза по сравнению с первичным, положительный прогноз увеличения продолжительности и улучшения качества жизни возможен только при своевременном установлении правильного диагноза и назначении патогенетически обоснованного лечения.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Я., 44 года, при обращении предъявлял жалобы на общую слабость, выраженный болевой синдром в костях, преимущественно в грудном, пояснично-крестцовом отделах позвоночника и ребрах, требующий ежедневного приема анальгетических препаратов, снижения двигательной активности.

При физикальном обследовании специфических изменений не выявлено, масса тела 86 кг, рост 178 см, индекс массы тела 27,1 кг/м², артериальное давление

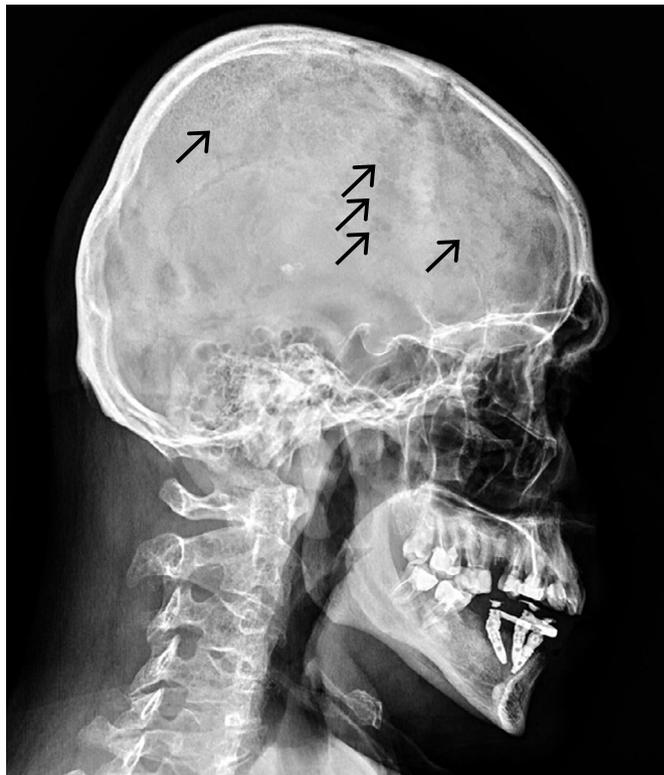


Рисунок 1. Рентгенограмма черепа в боковой проекции пациента Я. Стрелками обозначены очаги остеолизиса — симптом «дырявого черепа».

Figure 1. X-ray of the skull in the lateral projection of the patient I. Arrows indicate foci of osteolysis — a symptom of a «leaky skull».

размерами от 2,9 до 13,5 мм (рис. 1). Данная рентгенологическая картина расценена как патогномоничная для множественной миеломы. Сходные изменения выявлены в телах и дужках шейных, грудных и поясничных позвонков (рис. 2).

На рентгенограмме боковой проекции грудного отдела позвоночника выявлены компрессия по краниальной и каудальной площадкам с потерей плотной массы Th6 (до 13%), Th7 (до 8%), Th8 (до 4%), выраженный остеопороз и остеохондроз, множественные протрузии межпозвоночных дисков межлопаточной области, на рентгенограмме поясничного отдела позвоночника в боковой проекции выявлены умеренный остеохондроз, ретролистез L3 до 2,2 мм и межпозвоночные протрузии L4–S1. При рентгеноденситометрии получены данные о выраженном снижении минеральной плотности костной ткани с максимальным снижением до -3,8 SD в L1–L4 по Z-критерию.

Учитывая полученные инструментальные и лабораторные данные, патогномоничные для множественной миеломы, проведено углубленное обследование в объеме иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи, выявившее моноклональную секрецию парапротеина G λ до 26,8 г/л (рис. 3) и вторичную гипогаммаглобулинемию. Уровень β -2-микроглобулина в крови — в пределах референсных значений, белок Бенс-Джонса не выявлен.

Пациенту выполнена компьютерная томография органов грудной клетки: в режиме костной визуализации отмечены признаки выраженного диффузного остеопороза с наличием множественных очагов резорбции

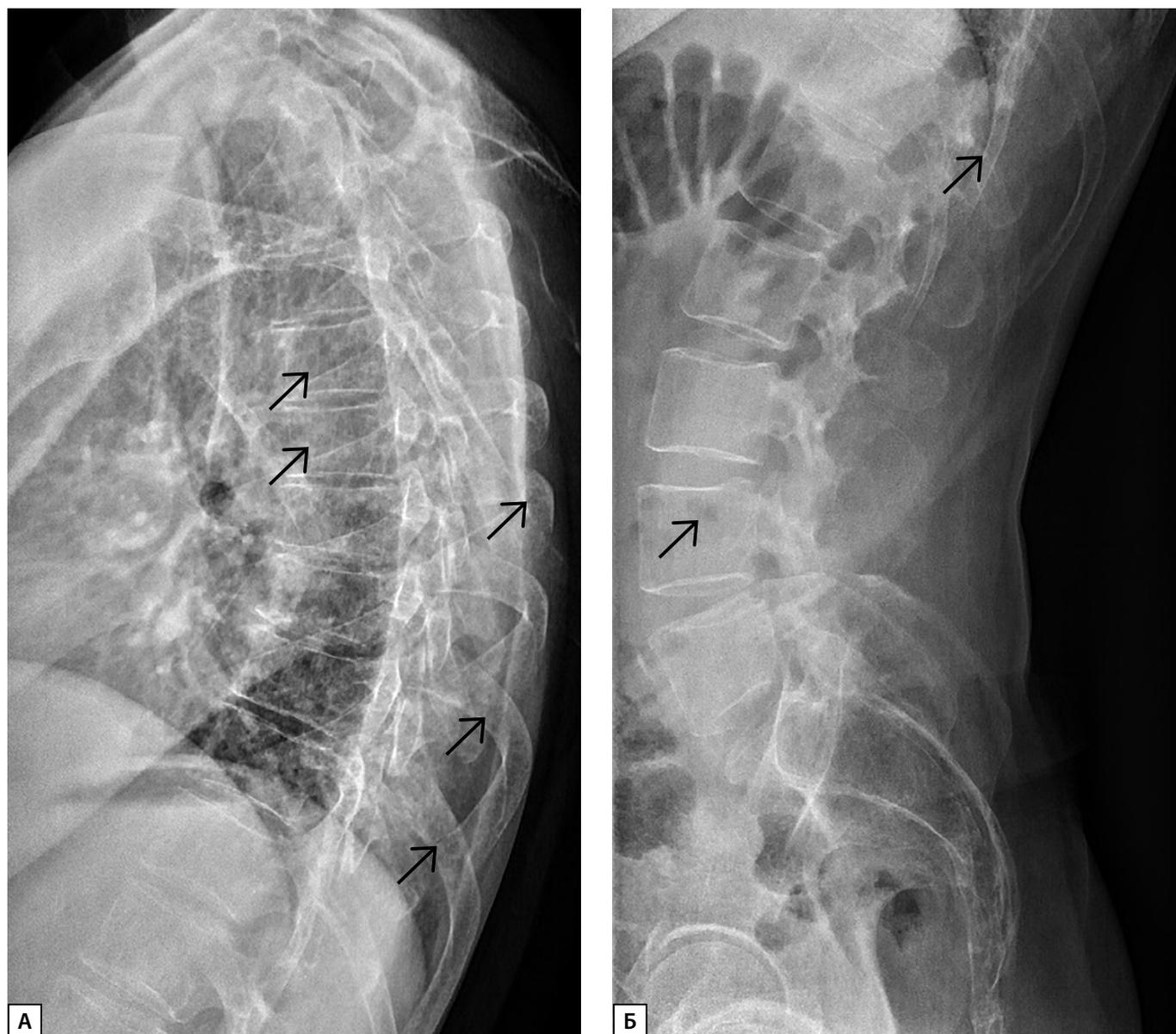


Рисунок 2. Рентгенограмма грудного (А) и поясничного (Б) отделов позвоночника в боковой проекции пациента Я. Стрелками указаны очаги литической деструкции в телах позвонков, в ребрах, особенно в их задних отрезках, в остистых отростках позвонков по типу «пчелиных сот».

Figure 2. X-ray of the thoracic (A) and lumbar (B) spine in the lateral projection of the patient I. Arrows indicate foci of lytic destruction in the vertebral bodies, in the ribs, especially in their posterior segments, in the spinous processes of the vertebrae of the type of «honeycomb».

костной ткани преимущественно небольших размеров — до 5 мм, единичный очаг в теле Th11 позвонка достигает 13×11 мм, заполнен содержимым пониженной плотности (15 НУ). По данным ПЭТ-КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой определялось диффузное поглощение радиофармпрепарата в костном мозге и в местах консолидированных переломов ребер (без признаков онкологического поражения).

В рамках наблюдения в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России пациенту была инициирована терапия бисфосфонатами (золедроновая кислота 5 мг в/в).

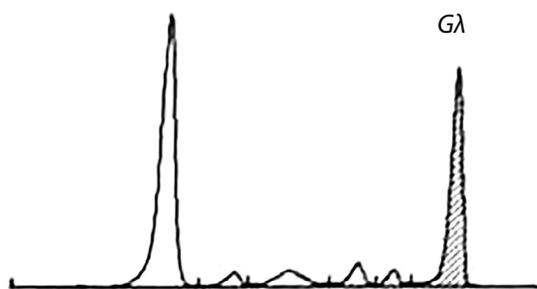
Для определения дальнейшей тактики лечения множественной миеломы, включающей морфологическую верификацию диагноза, пациент был госпитализирован в специализированный гематологический стационар. В миелограмме обнаружено 6,3% плазматических клеток, в трепанобиоптате визуализировались мелко- и крупноочаговые разрастания плазматических клеток,

представленных как зрелыми плазмócитами, так и проплазмócитами и плазмобластами. Таким образом, был верифицирован диагноз множественной миеломы, протекающей с парапротеинемией G λ , распространенным остеодеструктивным процессом, IIIA стадия по –Salmon. Была инициирована индукционная терапия по схеме PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон) с последующим проведением высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Планируется дальнейшее консолидирующее химиотерапевтическое лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для предотвращения развития необратимых патологических изменений, снижения качества жизни и инвалидизации пациентов с вторичным остеопорозом наибольшее значение имеет своевременное

Белковые фракции	%	Норма %
Альбумин	49,5 --	55,8–66,1
Глобулины:		
альфа 1	3,7	2,9–4,9
альфа 2	7,8	7,1–11,8
бета	8,3	7,9–13,7
гамма	30,7+++	11,1–18,8



Комментарии: М-градиент в γ -зоне образован парапротеином G γ и составляет 28,8% от общего белка сыворотки крови или 26,8 г/л (подтверждено в иммунотипировании "Capillary").

Рисунок 3. Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови.

Figure 3. Electrophoretic study of serum proteins.

установление правильного диагноза основного заболевания. В нашем случае ключевыми факторами верного направления диагностического поиска выступили нехарактерная клиническая картина: мужской пол, молодой возраст пациента, исключение эндокринных причин, обуславливающих снижение минеральной плотности костной ткани, — гиперпаратиреоза, тиреотоксикоза, гиперкортицизма. Лабораторными параметрами, обратившими на себя внимание, явились повышение уровня общего белка в сыворотке крови в совокупности с увеличением СОЭ. Остеопороз при множественной миеломе — неотъемлемый спутник, однако множественная миелома в структуре причин остеопороза занимает незначительную долю — лишь 4% [5]. В 90% случаев у пациентов с множественной миеломой возникают минерально-костные нарушения, развивается остеопороз, ярче всего проявляющий себя выраженным болевым синдромом в области позвоночника [6]. В основе патогенеза остеопороза при множественной миеломе лежит дисрегуляция костного обмена: клетки множественной миеломы препятствуют физиологическому ремоделированию кости, активируют остеокластогенез и ингибируют синтез остеобластов, усиливают апоптоз остеоцитов. Злокачественная пролиферация плазматических клеток скелета приводит к боли в костях и патологическим переломам [7]. Неоднократные переломы, выраженный болевой синдром, не купирующийся симптоматической терапией, могут стать определяющими факторами для инициации интенсифицированного лечения. Так, в литературе описаны случаи назначения терипаратида в качестве препарата первой линии пациентам с остеопорозом и недиагностированной множественной миеломой [8–10]. Использование рекомбинантного паратиреоидного гормона показано пациентам со злокачественным поражением костной системы. При множественной миеломе наблюдается постоянный дисбаланс между активностью остеокластов и остеобластов с повышенной экспрессией RANKL в остеобластах, что приводит к резорбции костной ткани. Лечение терипаратидом оказывает пульсаторное влияние на RANKL, способствующее активации остеобластов и усилению патологического костеобразования. В демонстрируемом нами случае лечение остеопороза проводилось бисфосфонатами, являющимися препаратами выбора как для лечения остеопороза вне наличия парапротеинемической гаммапатии, так

и в случае снижения минеральной плотности костной ткани при множественной миеломе [8–10]. На фоне терапии у пациента Я. наблюдался незамедлительный положительный эффект в виде нивелирования болевого синдрома и снижения степени гиперкальциемии.

При выявлении нехарактерных для предполагаемого диагноза симптомов, отсутствия ожидаемого эффекта антиостеопоротической терапии, в том числе сохраняющегося болевого синдрома, необходимо сохранять готовность к пересмотру первоначального диагноза с повторным скринингом на вторичные причины остеопороза. В нетипичных случаях, подозрительных в отношении метаболического заболевания костей, может быть рекомендована трепанобиопсия. В отношении рассматриваемого клинического случая имеющиеся множественные переломы с наибольшей вероятностью были следствием существующей множественной миеломы, своевременное выявление и лечение которой позволило бы предотвратить необратимые изменения костной ткани и улучшить качество жизни пациента на протяжении многих лет. Данный случай подтверждает тезис лезвия Оккама, в соответствии с которым разнородные клинические проявления с наибольшей вероятностью имеют объединяющую причину, обуславливающую необходимость ее поиска [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз при моноклональной гаммапатии — тяжелое, относительно частое осложнение, выраженность которого напрямую зависит от прогрессирования основного заболевания. Неочевидность причины вторичного остеопороза при поверхностном рассмотрении клинко-лабораторной картины обуславливает особую настороженность в отношении наличия у пациента других неэндокринных заболеваний. В установлении положительного тренда социальной и трудовой адаптации, улучшении качества и увеличении продолжительности жизни пациентов с вторичным остеопорозом крайне важными являются своевременная оценка комплекса лабораторных и инструментальных параметров, характерных для моноклональной гаммапатии, их правильная интерпретация с целью назначения патогенетической терапии и предотвращения развития необратимых патологических изменений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация подготовлена в рамках гранта Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 075-15-2022-310 от 20.04.2022.

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с заведующей редакцией журнала «Ожирение и метаболизм» Дзерановой Л.К., членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Пигаровой Е.А.

Согласие пациента. Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упоминаемых в статье пациентов на публикацию их медицинских данных в журнале.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 4-47. [Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Yakushevskaya O.V. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2016. *Endocr Pract*. 2016;22(5):1-42. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161435.GL>
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. Scientific advisory board of the European society for clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the committees of scientific advisors and National societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-2381. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
- Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, et al. Hematological diseases and osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3538. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21103538>
- Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *J Cell Biochem*. 2010;(109):283-291. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.22403>
- Bouvard B, Royer M, Chappard D, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and osteoporosis. *Jt Bone Spine*. 2010;77(2):120-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2009.12.002>
- Koski A-M, Sikiö A, Forslund T. Teriparatide treatment complicated by malignant myeloma. *Case Reports*. 2010;2010:bcr0120102681. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr.01.2010.2681>
- Forslund T, Koski A-M, Koistinen A, Sikiö A. Malignant myeloma in a patient after treatment for osteoporosis with teriparatide; a rare coincidence. *Clin Med Case Reports*. 2008;(1):119-122. doi: <https://doi.org/10.4137/CCRep.S1026>
- Miller PD. Safety of parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2008;6(1):12-16. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-008-0003-y>
- Barry CM. *Who sharpened Occam's Razor?* Irish Philosophy; 2014.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Шутова Александра Сергеевна [Alexandra S. Shutova, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; Researcher ID: AAP-8599-2020; eLibrary SPIN: 4774-0114; e-mail: shutova.alexandra@endocrincentr.ru

Федина Елизавета Алексеевна [Elizaveta A. Fedina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; e-mail: elizaveta-fedina00@mail.ru

Кузьмин Анатолий Геннадьевич, к.м.н. [Anatoly G. Kuzmin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1387-8536>; eLibrary SPIN: 7804-2128; e-mail: kuzmin.anatoliy@endocrincentr.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhialkovskaya.elena@gmail.com

Литвинова Елена Евгеньевна [Elena E. Litvinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4830-0152>; e-mail: litvinova.elena@endocrincentr.ru

Шутова Наталия Александровна [Nataliya A. Shutova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-8342>; ResearcherID: AAP-8599-2020; AuthorID: 717009; e-mail: shutova.nataly@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: dzeranova.larisa@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шутова А.С., Федина Е.А., Кузьмин А.Г., Пигарова Е.А., Пржиялковская Е.Г., Литвинова Е.Е., Шутова Н.А. Дзеранова Л.К. Неочевидность причин вторичного остеопороза на примере реального клинического случая // *Ожирение и метаболизм*. – 2023. – Т. 20. – №3. – С. 269-273. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13003>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shutova AS, Fedina EA, Kuzmin AG, Pigarova EA, Przhialkovskaya EG, Litvinova EE, Shutova NA, Dzeranova LK. The implicit reason of secondary osteoporosis: real clinical case. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):269-273. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13003>

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 подрисуючную 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>**

