

**Obesity
and
Metabolism**



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



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

Можирение и метаболизм

275

Научные
обзоры

309

Научные
исследования

355

Клинические
случаи



Научно-практический
журнал

том 20 **4** 2023

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ГНЦ РФ 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 2022	1.1
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 2022	1,779

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 30.11.2023 г.
Подписано в печать 30.12.2023 г.
Формат 60х90/8
Печать офсетная
Усл. печ. л. 5,5
Тираж 4000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

При перепечатке ссылка на журнал
«Ожирение и Метаболизм» обязательна

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

ПОДПИСКА:

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

Возрастная категория 16+

На первой странице обложки:
Виктор Михайлович Васнецов «Снегурочка», 1899 г.

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

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

Ожирение и метаболизм

Том 20, №4 Октябрь-Декабрь 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)
Полужков М.Г., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Реброва О.Ю., профессор (Москва, Россия)
Симонова Г.И., профессор (Москва, Россия)
Сыркин А.Л., профессор (Москва, Россия)
Трошина Е.А., член-корр. РАН (Москва, Россия)
Чазова И.Е., академик РАН (Москва, Россия)
Шестакова М.В., академик РАН (Москва, Россия)
Яшков Ю.И., доктор мед. наук (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С. (Москва, Россия)
Анциферов М.Б. (Москва, Россия)
Вербовой А.Ф. (Самара, Россия)
Воробьев С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
Воронцов А.В. (Москва, Россия)
Ворохобина Н.В. (С.-Петербург, Россия)
Догадин С.А. (Красноярск, Россия)
Залевская А.Г. (С.-Петербург, Россия)
Зубеев П.С. (Нижний Новгород, Россия)
Марова Е.И. (Москва, Россия)
Милич 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

SCOPUS metrics	CiteScore 2022	1.1
	SJR 2022	0,155 (Q4)
	SNIP 2022	0.388

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: Yurina 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:

Viktor Mikhailovich Vasnetsov "Snow Maiden"
("Snegurochka"), 1899 r.

© Endocrinology Research Centre, 2023

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

Obesity and metabolism

Vol. 20, Issue 4 October-December 2023

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

MANAGING EDITOR

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

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD:

Andreeva E.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Bobrov A.E., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Butrova S.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Chasova I.E., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Golimbet V.E., PhD in biology (Moscow, Russia)
Grigoryan O.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivashkin V.T., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Mkrumyan 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)
Vorobobina N.V. (Saint-Petersburg, Russia)
Vorontsov A.V. (Moscow, Russia)
Zalevskaya A.G. (Saint-Petersburg, Russia)
Zubeev P.S. (Nizhny Novgorod, Russia)

*Russian Academy of Sciences

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

ОБОЗРЫ		REVIEWS
ПОЛИПРАГМАЗИЯ И ОСНОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДБОРА РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА Е.А. Трошина, В.О. Барышева, З-Ш.Р. Умархаджиева	275	POLYPRAGMASY AND THE BASICS OF PERSONALIZED RATIONAL PHARMACOTHERAPY SELECTION IN OLDER PATIENTS WITH OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS Troshina E.A., Barysheva V.O., Umarkhadzhieva Z-S.R.
МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ З.В. Абилов, Р.Х. Салимханов, А.А. Поваляева, А.Ю. Жуков, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская	283	VITAMIN D METABOLISM IN DIABETIC NEPHROPATHY Abilov Z.V., Salimkhanov R.K., Povaliaeva A.A., Zhukov A.Y., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Y.
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АЛЬДОСТЕРОНА К.В. Иващенко, Н.В. Мазурина, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина	291	METABOLIC EFFECTS OF ALDOSTERONE Ivashchenko K.V., Mazurina N.V., Platonova N.M., Troshina E.A.
ПОТЕНЦИАЛ МАРКЕРОВ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ИЗУЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ А.Ф. Николаева, К.О. Петрова, О.В. Васюкова, Р.М. Гусейнова, И.Р. Миннихметов, Р.И. Хусаинова, Н.Г. Мокрышева, В.О. Сигин	301	THE POTENTIAL OF DNA METHYLATION MARKERS IN THE STUDY OF OBESITY Nikolaeva A.F., Petrova K.O., Vasyukova O.V., Guseinova R.M., Minniakhmetov I.R., Khusainova R.I., Mokrysheva N.G., Sigin V.O.
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
СУТОЧНЫЕ ПРОФИЛИ КАЛЬЦИЕМИИ И КАЛЬЦИУРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ 25(ОН) ВИТАМИНА D Е.В. Ковалева, А.К. Еремкина, А.Р. Елфимова, А.М. Горбачева, Н.Г. Мокрышева	309	THE DAILY SERUM CALCIUM AND DAILY CALCIURIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM DEPENDING ON DIFFERENT 25(OH) VITAMIN D LEVEL Kovaleva E.V., Eremkina A.K., Elfimova A.R., Gorbacheva A.M., Mokrysheva N.G.
ВСЕРОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ОБРАЗОВАНИЙ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ПО ОСНОВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ НА 01.01.2023 А.С. Луценко, Е.Г. Пржиялковская, О.К. Викулова, М.А. Исаков, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Е.И. Марова, Г.А. Мельниченко, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, Н.Г. Мокрышева	318	RUSSIAN REGISTRY OF HYPOTHALAMIC AND PITUITARY TUMORS: CLINICAL AND STATISTICAL ANALYSIS FOR 01.01.2023 Lutsenko A.S., Przhiyalkovskaya E.G., Vikulova O.K., Isakov M.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Marova E.I., Melnichenko G.A., Platonova N.M., Troshina E.A., Mokrysheva N.G.
ПОЛИМОРФИЗМ 1166A>C ГЕНА AGTR1 КАК МАРКЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ ЖИТЕЛЕЙ-СЕВЕРЯН И.Н. Безменова, И.В. Аверьянова	330	1166A>C POLYMORPHISM OF THE AGTR1 GENE AS A MARKER OF METABOLIC DISORDERS IN THE NORTH RESIDENTS Bezmenova I.N., Averyanova I.V.
ПОИСК ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ ПРИ ИНСУЛИНПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева, С.В. Попов, О.Ю. Реброва, Н.Г. Мокрышева	338	SEARCH FOR GERMINAL MUTATIONS IN INSULIN-PRODUCING PANCREATIC TUMORS Yukina M.Y., Troshina E.A., Nuralieva N.F., Popov S.V., Rebrova O.Y., Mokrysheva N.G.
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS
ИНДИВИДУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ «12 МИШЕНЕЙ» А.Е. Неймарк, Ш.А. Еганян	355	INDIVIDUAL MODEL OF PSYCHOLOGICAL SUPPORT BARIATRIC SURGERY PATIENTS «12 TARGETS» Neimark A.E., Eganian S.A.
ОБРАЗОВАНИЕ НАДПОЧЕЧНИКА, ПРОДУЦИРУЮЩЕЕ МЕТАБОЛИТЫ СТЕРОИДОГЕНЕЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР К.В. Иващенко, К.А. Комшилова, Н.В. Молашенко, А.А. Лавренюк, А.М. Лапшина, И.В. Ким, В.А. Иоутси, М.А. Анцупова, М.В. Уткина, Н. М. Платонова, Е.А. Трошина, Н.Г. Мокрышева	363	STEROID METABOLITES PRODUCING ADRENAL ADENOMA: A CASE REPORT Ivashchenko K.V., Komshilova K.A., Molashenko N.V., Lavreniuk A.A., Lapshina A.M., Kim I.V., Ioutsi V.A., Antsupova M.A., Utkina M.V., Platonova N.M., Troshina E.A., Mokrysheva N.G.

ПОЛИПРАГМАЗИЯ И ОСНОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДБОРА РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Е.А. Трошина, В.О. Барышева, З-Ш.Р. Умархаджиева*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Рост средней продолжительности жизни и, как следствие, наличие большого количества сопутствующих заболеваний приводят к приему множества лекарственных средств (ЛС), назначенных врачами разных специальностей. Пациенты с ожирением и нарушениями углеводного обмена, в особенности с сахарным диабетом 2 типа (СД2), подвергаются особому риску полипрагмазии, которая сопряжена с использованием потенциально не рекомендованных ЛС. Ошибки в назначении ЛС могут нанести существенный вред здоровью пациента, увеличить риск повторной госпитализации и расходы на здравоохранение. Выявление вероятно не рекомендованных ЛС в этой категории пациентов позволит улучшить понимание распространенности и факторов риска их использования, разработать стратегии для предотвращения и ограничения бремени приема неподходящих ЛС и способствовать развитию персонализированных и пациент-ориентированных способов лечения. Существуют инструменты для оценки потенциально нерациональной терапии (ПНТ) у пожилых людей, и часто создаются новые инструменты и критерии. Тем не менее они не нацелены конкретно на людей с ожирением и нарушениями углеводного обмена. Так, в эти критерии обычно включаются только несколько пунктов, касающихся СД2. Следовательно, существует явная необходимость в создании современного инструмента, который может быть использован для решения проблемы ПНТ конкретно у пожилых людей с ожирением и нарушениями углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полиморбидность; полипрагмазия; потенциально нерациональная терапия; сахарный диабет 2 типа; пожилой возраст; ожирение.

POLYPRAGMASY AND THE BASICS OF PERSONALIZED RATIONAL PHARMACOTHERAPY SELECTION IN OLDER PATIENTS WITH OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Ekaterina A. Troshina, Valeriya O. Barysheva, Zaina-SHarifa R. Umarkhadzhieva*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Increasing life expectancy and, as a consequence, a large number of comorbidities lead to a multitude of medications prescribed by physicians of different specialties. Patients with obesity and carbohydrate metabolism disorders, especially with type 2 diabetes mellitus (DM2), are at particular risk of polypragmasy, which is associated with the use of potentially non-recommended medications. Prescribing errors can cause significant harm to the patient's health and increase the risk of rehospitalization and healthcare costs. Identification of probably not recommended drugs in this category of patients will improve understanding of prevalence and risk factors of their use, develop strategies to prevent and limit the burden of taking inappropriate drugs and promote development of personalized and patient-oriented treatment options. Tools exist to assess potentially inappropriate therapy (PIT) in the elderly and new tools and criteria are often created. However, they are not specifically aimed at people with obesity and carbohydrate metabolism disorders. Thus, these criteria usually include only a few items related to DM2. Consequently, there is a clear need for a modern tool that can be used to address PIT specifically in older adults with obesity and carbohydrate metabolism disorders.

KEYWORDS: polymorbidity; polypragmasy; potentially irrational therapy; type 2 diabetes mellitus; old age; obesity.

Старение населения представляет собой глобальное, всеобъемлющее, беспрецедентное и устойчивое явление. Согласно международным критериям, население считается старым, если доля людей в возрасте 65 лет и старше превышает 7%. Численность пожилых людей неуклонно растет. На начало 2022 г. каждый седьмой россиянин, т.е. 16,0% (на начало 2021 г. — 15,8%) жителей страны, находился в возрасте 65 лет и старше [1].

Инволютивные изменения органов и систем по мере старения обуславливают развитие полиорганной патологии. Все больше пожилых людей страдают множе-

ственными хроническими заболеваниями из-за их высокой распространенности и длительности течения [2]. Сочетание двух и более заболеваний увеличивается с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше [3]. Согласно определению Американской гериатрической ассоциации, наличие двух или более хронических заболеваний, включая гериатрические синдромы, называется полиморбидностью [4]. За последние два десятилетия глобальная распространенность этого состояния среди пожилых людей показала тенденцию к росту. Будучи одной из основных проблем общественного

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



здоровоохранения, она стала особенно значимой в старшей возрастной группе, поскольку ухудшает здоровье, увеличивает инвалидизацию и смертность, усложняет лечение и реабилитацию и повышает риск развития осложнений у пожилых людей [5, 6].

Полиморбидность и пожилой возраст сопряжены с увеличением распространенности недостаточности питания (мальнутриции). Ненадлежащее потребление питательных веществ и нарушение их всасывания в результате приема лекарственных средств (ЛС) и наличия хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) делают пожилых людей уязвимыми в отношении риска развития белково-энергетической недостаточности, которая требует индивидуализированной нутритивной поддержки. Отмечена тесная связь между нарушением питания и неблагоприятными исходами. Поэтому рекомендуется проводить скрининг недостаточности питания среди людей старше 65 лет, включая пациентов с избыточной массой тела и ожирением. При расчете энергетической потребности рациона у пожилых пациентов необходимо, главным образом, исходить из клинического состояния, учитывая пол, пищевой статус и физическую активность. При наличии дефицита микронутриентов желательно его скорректировать, в ином случае ориентироваться на суточные нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах [7, 8]. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением в особенности нуждаются в индивидуальных рекомендациях по питанию и составлении индивидуальной программы коррекции веса. С учетом того, что с возрастом у пожилых людей меняется композиционный состав тела, снижается рост, а также по значимости количество жировой ткани уступает характеру ее распределения, достоверность использования индекса массы тела как показателя оценки массы тела сомнительна. Нередко попытки снижения веса у пожилых ведут к потере массы мышечной ткани и повторному набору веса преимущественно за счет жировой ткани с развитием саркопенического ожирения. Однако снижение массы тела у пациентов с ожирением и сопутствующими заболеваниями было связано с положительными эффектами, в связи с чем решение нужно принимать в индивидуальном порядке, тщательно взвесив соотношение пользы и риска [9, 10].

Проблемы с питанием возникают чаще всего у лиц пожилого возраста, принимающих большое количество ЛС. Фармакотерапия часто сопровождается диспепсией, которая сама по себе может вызывать расстройства питания. Другими лекарственными причинами недоедания могут служить снижение аппетита (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антибиотики, дигоксин, снотворные средства), раннее насыщение (антихолинергические препараты, симпатомиметики), дисфагия (нестероидные противовоспалительные препараты), запоры (опиаты, диуретики) и диарея (слабительные средства, антибиотики). Эти побочные эффекты зачастую усугубляют существующую недостаточность питания и низкое потребление энергии, особенно у пожилых людей [11]. Недостаточность питания очень часто приводит к ухудшению биологической доступности ЛС, изменяя их фармакокинетику и фармакодинамику. Истощение белков плазмы имеет особое значение для фармакокинетики ЛС, преимущественно кислот, имеющих высокую степень связывания с белками плазмы (более 80%). Гипоальбуминемия приводит к относительному увеличению свободной фракции ЛС, вследствие чего повышается их фармакологическая активность, увеличивается риск передозировки и появления токсических и побочных реакций. Таким образом, формируется порочный круг, когда использование большого количества ЛС ухудшает качество питания, а это, в свою очередь, требует увеличения доз или дополнительного назначения ЛС (рис. 1) [12, 13].

Полиморбидность является основной причиной одновременного назначения множества ЛС [14]. Ежедневное использование 5 ЛС и более встречается приблизительно у 30% жителей развитых стран в возрасте от 65 лет [15]. Большая неоднородность и отсутствие универсального определения полипрагмазии (от греч. *poly* — много, *pragma* — предмет, вещь) затрудняет оценку эффективности и безопасности проводимой терапии. В зарубежной литературе используется сходный термин «полифармация» (от греч. *poly* — много, *pharmacia* — лекарство). Учитывается прием не только рецептурных, но и безрецептурных и растительных препаратов. Наиболее распространенное количественное определение не позволяет судить о целесообразности терапии, поскольку все препараты могут быть

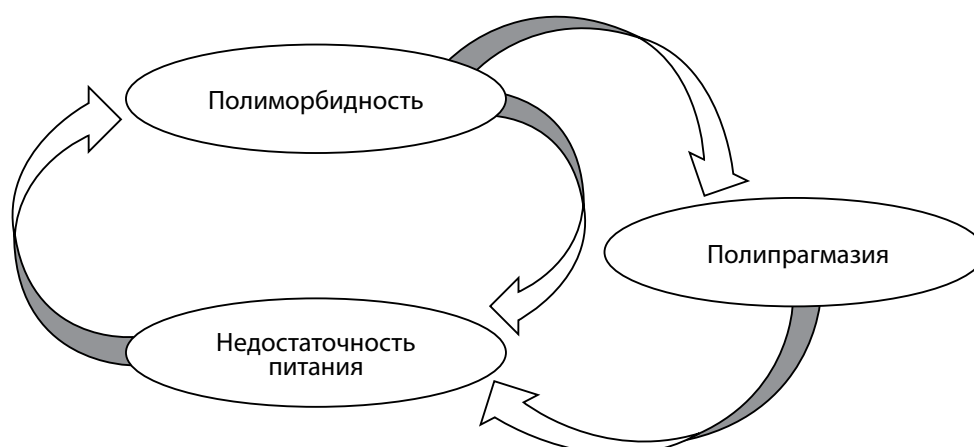


Рисунок 1. «Порочный круг»: связь между полипрагмазией, недостаточностью питания и полиморбидностью.

Figure 1. «Vicious circle»: the relationship between polypharmacy, malnutrition and multimorbidity.

клинически необходимыми и подходящими для пациента. Следовательно, существует явная необходимость оценки потенциальной пользы и потенциального вреда терапии и использования термина «рациональная полипрагмазия» вместо простого подсчета принимаемых пациентом препаратов, который имеет ограниченную практическую ценность [16, 17].

Современные схемы лечения хронических заболеваний часто сложны. Полипрагмазия является распространенной клинической проблемой у пожилых людей. Она приводит к увеличению как личных расходов пациента, так и к избыточной финансовой нагрузке на систему здравоохранения, увеличивает риски развития нежелательных побочных реакций (НПР) и госпитализаций, которых можно было бы избежать, связана с развитием и ухудшением течения гериатрических синдромов, включая когнитивные нарушения, падения, старческую астению, недержание мочи и потерю веса [18, 19]. Старческая астения и когнитивные нарушения имеют важное значение при выборе сахароснижающей терапии и установлении целевых значений гликированного гемоглобина у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Интенсифицированная инсулинотерапия, которая требует знания правил инсулинотерапии и способности самоконтроля гликемии, возможна только при сохранении когнитивных функций пожилого пациента. При выборе сахароснижающей терапии предпочтение стоит отдавать препаратам с наименьшим риском гипогликемии, гепато-, нефро- и кардиотоксичности, также следует учитывать возможное взаимодействие с другими ЛС и удобство использования [20].

Одна из трудностей при ведении полиморбидных пациентов — риск назначения потенциально нерациональной терапии (ПНТ), то есть использование методов лечения, которые увеличивают риск причинения вреда пациенту, в то время как доступна аналогичная или более эффективная безопасная альтернатива [14]. В ретроспективном исследовании, проведенном Monira A. и соавт. [21], было установлено, что ПНТ чаще встречается среди пожилых людей, принимающих ≥ 5 ЛС ежедневно, по сравнению с теми, кто принимает ≤ 4 ЛС (скорректированное отношение шансов (СОШ)=4,14; доверительный интервал (95% ДИ) 3,06–5,60; $p < 0,001$). Причем использование ПНТ было выше среди пожилых людей с ишемической болезнью сердца (СОШ=2,12; ДИ 1,35–3,32; $p < 0,001$) и тревожными расстройствами (СОШ=3,08; ДИ 1,87–5,07; $p < 0,001$).

Возрастные изменения, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, могут увеличивать побочные эффекты при полипрагмазии [22, 23]. Нарушения фармакокинетики ЛС заключаются в изменении их всасывания, распределения, метаболизма и элиминации. Удобство, доступность и относительная безопасность делают пероральный путь введения ЛС наиболее распространенным. Возрастные изменения, происходящие в ЖКТ, такие как снижение моторной (преимущественно толстой кишки) и секреторной (снижение секреции хлористоводородной кислоты и пепсина) функции ЖКТ, печеночного кровотока на 40%, активности печеночных ферментов системы цитохрома Р-450 и продукции альбумина, уменьшение всасывающей поверхности кишечни-

ка (преимущественно тонкой кишки) и мезентериального кровотока, приводят к замедлению биотрансформации ЛС. Снижение сердечного выброса, атрофия и дегенеративные процессы кожи, замедление скорости кровотока и уменьшение проницаемости сосудистых стенок замедляют всасывание ЛС, вводимых парентеральным путем. С возрастом происходит снижение в крови альбумина на 10–25%, что приводит к увеличению активной фракции ЛС (β -адреноблокаторы, сульфаниламиды, салицилаты, сердечные гликозиды, бензодиазепиновые транквилизаторы, антикоагулянты непрямого действия, сахароснижающие препараты и др.), имеющих высокую степень связывания с белками, и внутрисосудистой жидкости. У лиц пожилого возраста наблюдается снижение почечной функции вследствие атрофии кортикального слоя, уменьшения количества активных клубочков и артериолосклероза почечных артерий, что приводит к кумуляции ЛС (сердечные гликозиды, аминокликозиды, цефалоспорины, некоторые сахароснижающие, антиаритмические, нестероидные противовоспалительные препараты и др.), экскретирующихся через почки, повышая риск развития передозировки и побочных эффектов [24, 25].

Пожилой возраст как таковой характеризуется относительным увеличением количества жировой ткани в организме в среднем на 35%, вследствие чего объем распределения липофильных препаратов увеличивается, а их концентрация в плазме крови снижается. По этой причине для расчета дозы липофильного ЛС рекомендуется использовать фактическую массу тела, тогда как для гидрофильных ЛС — тощую массу тела [26]. Также у пациентов пожилого возраста, как и у лиц с ожирением, наблюдается повышение уровня $\alpha 1$ -кислого гликопротеина, который связывает некоторые ЛС (лидокаин, хинидин, пропранолол, эритромицин и амитриптилин), снижая их свободные (активные) фракции [27].

Высокое содержание жировой ткани в организме также влияет на различные этапы фармакокинетики ЛС, изменяя их эффективность и безопасность [26]. Ожирение связано с усилением кровотока и моторики ЖКТ. В ряде исследований было показано, что у пациентов с ожирением снижена абсорбция аналога инсулина короткого действия (инсулин лизпро) после подкожного введения, в то время как всасывание человеческого генно-инженерного инсулина короткого действия было без значимых изменений. Помимо этого, трудности возникают при необходимости внутримышечного введения ЛС из-за чрезмерно развитой жировой ткани [28, 29]. У лиц с ожирением в исследованиях [26, 30] было выявлено снижение скорости метаболизма ряда ЛС (карбамазепин, алфентанил и др.), являющихся субстратами фермента CYP3A4, что, по мнению авторов, может быть обусловлено снижением метаболической активности этого фермента. Стоит отметить, что некоторые сахароснижающие препараты, такие как репаглинид, натеглинид, глибурид, саксаглиптин, линаглиптин, ситаглиптин, пиоглитазон, являются субстратами фермента CYP3A4. При анализе скорости метаболизма глимепамида, который метаболизируется главным образом CYP2C9 до фармакологически активного гидроксиметаболита М1, наблюдается незначительное увеличение активности CYP2C9 у пациентов с ожирением [26, 31]. Уридин-5-дифосфат

глюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза, UGT) — фермент II фазы метаболизма ЛС, участвующий в процессах конъюгации субстратов с некоторыми эндогенными веществами, такими как глюкуроновая кислота, сульфаты и т.д., локализуется преимущественно в печени. По этой причине патология печени, в том числе при ожирении, может привести к изменению активности этого фермента [26]. Было показано, что ожирение ассоциировано с усилением активности процессов конъюгации, протекающих с участием UGT. Ожирение у пациентов пожилого возраста может дополнительно снижать кровоток в печени за счет развития неалкогольной жировой болезни печени, которая обнаруживается в 90% случаев при гистологическом обследовании, варьирует по степени тяжести от стеатоза до стеатогепатита и сопровождается выраженным воспалением [32, 33]. Данные о влиянии ожирения на фильтрационную функцию почек неоднозначны, однако принято считать, что первоначально повышенное внутриклубочковое давление у таких пациентов в итоге ведет к снижению почечного клиренса [26]. Таким образом, можно сделать вывод, что пожилые пациенты с ожирением составляют особую категорию больных, требующих индивидуального подбора фармакотерапии с учетом возможных фармакокинетических изменений.

ВЫНУЖДЕННАЯ ПОЛИПРАГМАЗИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

СД2 имеет большое медицинское, экономическое и социальное значение и представляет собой серьезную проблему для системы здравоохранения во всем мире [34]. Риск развития СД2 прогрессивно увеличивается по мере нарастания массы тела, у 80–90% пациентов с этим заболеванием имеется ожирение различной сте-

пени выраженности. При этом на момент диагностики заболевания у 20–30% пациентов уже имеются специфические макро- и микрососудистые осложнения, что требует назначения комбинации двух или трех ЛС с различными механизмами действия [35–37].

Анализ механизмов развития СД2 и его осложнений позволяет сделать вывод о том, что корректного лечения можно достигнуть, назначив до 5 препаратов, и только в редких случаях, не более чем в 20%, оправдано назначение большего количества ЛС [37]. Тем не менее ПНТ широко распространена среди пожилых людей с СД2. Среди ПНТ наиболее часто встречаются упущения при выборе препаратов, в том числе назначение препаратов, к которым имеются противопоказания, и ошибки в дозировании лекарственных средств. В популяционном когортном исследовании 2014–2015 гг., проведенном Мэри-Эв Ганьон и соавт., включавшем лиц с СД2 в возрасте ≥ 66 лет, показано, что более половины (56%) из 286 962 пожилых людей с диабетом использовали по крайней мере один потенциально нерекомендованный препарат (ПНП) в течение года. Наиболее часто используемыми ПНП были бензодиазепины (41%), ингибиторы протонной помпы (27%) и препараты для лечения эндокринной патологии (в основном глибенкламид) (25%). С использованием ПНП были ассоциированы женский пол (ОР 1,17; 99% ДИ 1,16–1,18) и сопутствующие заболевания, такие как шизофрения (1,48; 1,45–1,51), тревожные расстройства (1,34; 1,33–1,35) и болезнь Альцгеймера (1,14; 1,13–1,25) [38].

У лиц с СД распространенность полипрагмазии выше, чем у лиц без диабета (50,2% против 14,8%) (рис. 2) даже после исключения из анализа сахароснижающих препаратов. Причем для людей без СД риск полипрагмазии увеличивается с возрастом, в то время как для людей с СД он одинаков во всех возрастных группах [39].

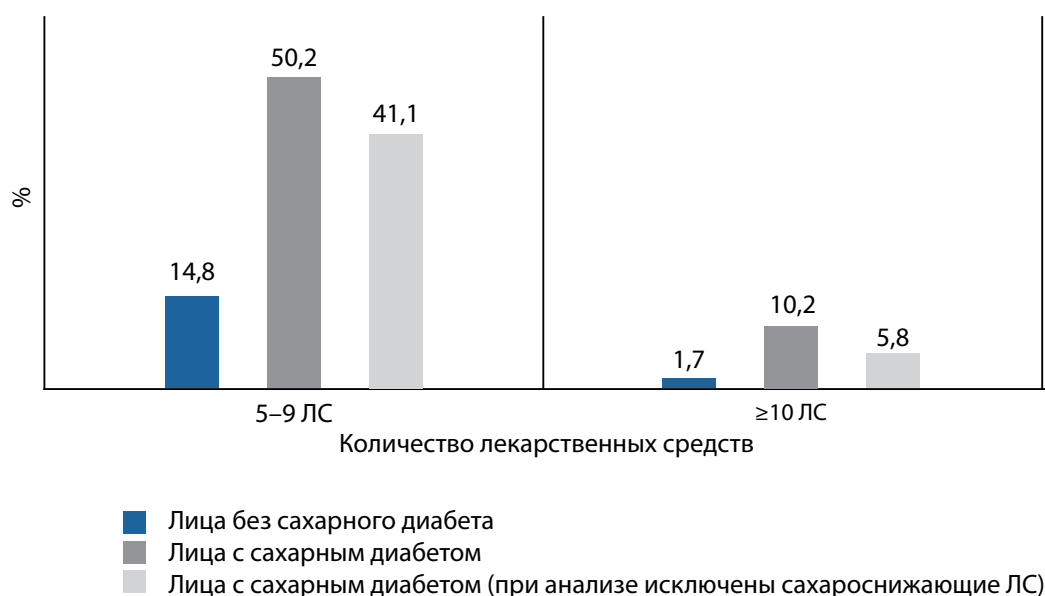


Рисунок 2. Адаптировано из [39]. Распространенность полипрагмазии в ELSA 2012, стратифицированная по сахарному диабету. Достоверно различается у людей с сахарным диабетом и без него ($p < 0,001$). 5–9 — полипрагмазия, ≥ 10 — повышенная полипрагмазия.

Figure 2. Adapted from [39]. Prevalence of polypharmacy in ELSA 2012, stratified by diabetes mellitus. Significantly different between people with and without diabetes ($p < 0,001$). 5–9 — polypharmacy, ≥ 10 — increased polypharmacy.

Вынужденная полипрагмазия повышает риск неблагоприятных взаимодействий «лекарство-лекарство» и «лекарство-болезнь». Важно отметить, что единовременный прием 5 ЛС увеличивает частоту непредсказуемых лекарственных взаимодействий до 50%, а прием 10 препаратов — до 100%, вслед за этим возрастает и риск развития побочных реакций [40]. Побочные действия препаратов могут быть ошибочно трактованы как симптомы новых заболеваний, что ведет к дополнительному назначению лекарств, приводя к формированию «фармакологических каскадов» [24].

Из-за нарушения контррегуляторных механизмов пожилые пациенты с СД2 подвергаются высокому риску рецидивирующей гипогликемии. Полипрагмазия может увеличить риск развития тяжелой гипогликемии — состояния, связанного с развитием сердечно-сосудистых событий, приводящих к госпитализации, которая сопряжена с высокими экономическими издержками и смертностью [22]. Нередко необоснованно применяются бета-адреноблокаторы, которые могут вызывать скрытые гипогликемии, увеличение массы тела и усугублять гиперхолестеринемию, а также тиазидные диуретики, которые токсичны для островковых клеток поджелудочной железы. Целесообразно избегать использования этих препаратов, если имеется более безопасная альтернатива [41]. Ретроспективное когортное исследование Medicare за 2008–2009 гг., проведенное Кэролин Т. Торп и соавт. и включавшее 15 880 ветеранов в возрасте ≥ 65 лет с СД2 и деменцией, показало, что многие пожилые ветераны подвергаются повышенному риску гипогликемии за счет избыточного назначения сахароснижающих препаратов. 52% ($n=8276$) ветеранов имели жесткий гликемический контроль ($HbA1c < 7\%$), из них 75% получали препараты сульфонилмочевины и/или инсулин, а более высокий риск гипогликемии отмечался у лиц в возрасте 75–84 лет (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,13–1,45; $p < 0,001$) и ≥ 85 лет (ОШ 1,60; 95% ДИ 1,37–1,88; $p < 0,001$) [22].

Для выбора рациональной индивидуальной схемы фармакотерапии необходимо исходить из доминирующей клинической проблемы пациента и использовать ЛС с благоприятным профилем безопасности в отношении массы тела. Пациентам с СД2 труднее снизить вес, чем лицам без диабета. Одной из причин является использование ЛС, ассоциированных с набором веса (производные сульфонилмочевины, инсулины, меглитиниды, тиазолидиндионы). Особняком стоят тиазолидиндионы, которые увеличивают массу тела за счет подкожного жира и задержки жидкости, но снижают содержание висцерального жира, что улучшает метаболический профиль. Существуют противоречивые данные о массоснижающих свойствах бигуанидов. В исследовании Grade установлен дозозависимый эффект снижения массы тела при использовании метформина (более 1000 мг в сутки). Следовательно, можно сделать вывод о пользе его применения при наличии избыточной массы тела. Способность некоторых сахароснижающих ЛС (агонисты глюкагоноподобного пептида 1 типа, ингибиторы натрийглюкозного транспортера 2 типа) снижать вес является благоприятной и желаемой у лиц с ожирением, однако может быть опасной у ослабленных пожилых лиц. Таким образом, при выборе терапии для лечения пациентов с СД2 сахароснижающий эффект должен оцениваться наравне с влиянием препаратов на массу тела [42–45].

ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО НЕРАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Существует несколько путей преодоления полипрагмазии: назначение этиологического или патогенетического, а не симптоматического лечения, назначение лекарств с учетом их взаимодействия, создание оптимальных комбинаций препаратов в одной таблетке. Следовательно, врач должен хорошо ориентироваться в механизмах развития самого заболевания и работать в тесном контакте с врачами других специальностей [37].

Опыт зарубежных стран показывает необходимость повышения уровня знаний практикующих специалистов в области межлекарственного взаимодействия. Знания о взаимодействии ЛС и организация системы информационной обеспеченности относительно ЛС — важные факторы, влияющие на компетентность и информированность медицинских и фармацевтических работников по вопросам рационального использования ЛС. Одним из эффективных способов оценки назначаемого сочетания ЛС является использование различных информационных ресурсов. За рубежом эта проблема активно решается путем внедрения в повседневную практику специалистов медицинского и фармакологического профиля электронных баз данных и информационно-аналитических систем, позволяющих обеспечить безопасную комбинированную фармакотерапию. В России среди официальных информационных источников о ЛС первую позицию занимает онлайн-ресурс «Государственный реестр лекарственных средств (Госреестр)» как независимый, точный, структурированный, объективный и проверенный источник информации [41].

Для оптимизации фармакотерапии и снижения частоты НПР разработаны критерии ненадлежащего назначения лекарственной терапии пожилым людям. Выявление использования ПНТ среди пожилых людей с сопутствующими заболеваниями позволяет улучшить понимание распространенности и факторов риска ПНТ и разработать стратегии для предотвращения и ограничения бремени использования неподходящих лекарств.

Наиболее широкое распространение получили критерии Бирса, предложенные Американской геронтологической ассоциацией. Критерии Бирса направлены на уменьшение рисков, связанных с приемом ЛС у пожилых людей, которые следует использовать с осторожностью, путем оценки воздействия ПНТ, лекарственного взаимодействия, взаимодействия между ЛС и сопутствующими заболеваниями. В перекрестном ретроспективном исследовании, включавшем 1853 амбулаторных пациентов в возрасте ≥ 65 лет с СД2 и гипертонией, при оценке назначений по критериям Бирса Американского гериатрического общества (AGS) 2019 г. было выяснено, что почти каждый второй пациент получал ПНТ, при этом среднее количество принимаемых ЛС составляло 7 [21]. Риски использования ПНТ растут с увеличением как числа сопутствующих заболеваний, так и количества принимаемых ЛС [38].

Результаты отечественных исследований показывают, что лечение больных пожилого возраста часто является нерациональным. В исследовании Н.М. Красновой и соавт. [46] при анализе лекарственной терапии с использованием критериев Бирса было выяснено,

что в 70,0% случаев лица пожилого возраста принимали ЛС, назначение которых следует избегать. Д.А. Сычевым и соавт. [47] в 2015 г. были проанализированы медицинские карты 150 пациентов пожилого возраста, находившихся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильного стационара, на предмет частоты назначения потенциально не рекомендованных ЛС по критериям Бирса. Результаты показали, что 66,6% пациентов подвергались назначению ПНТ, следствием которой может быть НПР, а среднее количество используемых одновременно ЛС составляло $6,4 \pm 4,0$. В исследовании Е.А. Пановой и соавт. [48] полипрагмазия наблюдалась более чем у половины амбулаторных пациентов пожилого возраста, на основе ограничительных критериев Бирса нерациональная лекарственная терапия выявлена у 20% пациентов пожилого возраста. Анализируя результаты этих исследований, можно сделать вывод, что применение критериев Бирса в ежедневной практике позволит снизить риски НПР, преодолеть междисциплинарные барьеры в лечении пожилых пациентов и повысить эффективность и безопасность фармакотерапии [49].

Качество медицинской помощи является важным фактором, определяющим исход для здоровья. Привлечение клинического фармаколога в качестве эксперта по безопасности ЛС в команду по лечению ожирения с нарушениями углеводного обмена может способствовать раннему выявлению и предотвращению серьезных исходов, связанных с ошибками в назначениях ЛС. Мероприятия по содействию рациональной фармакотерапии должны быть нацелены, главным образом, на людей с сопутствующими заболеваниями и полипрагмазией, которые наиболее уязвимы к НПР [38, 50]. Проспективное исследование, проведенное Abu-Naser D. и соавт. в течение 4 мес в больнице вторичной медицинской помощи Иордании и включавшее 928 пациентов с СД2, показало, что вмешательства клинических фармакологов снижали ошибки в терапии на 89,5%. Неправильная доза препарата была наиболее распространенной ошибкой (25,0%), за ней следовали назначение неправильного препарата (18,8%) и нежелательное лекарственное взаимодействие (11,5%). Таким образом, клинические фармакологи оптимизируют медикаментозную терапию и тем самым способствуют улучшению состояния здоровья [50]. Следовательно, чтобы избежать ошибок в терапии и неоправданного назначения огромного количества ЛС, врач должен хорошо понимать механизмы действия сахароснижающих ЛС.

ЛС должны подбираться индивидуально под потребности и обстоятельства жизни пациента в зависимости от доминирующей клинической проблемы, чему могут способствовать будущие разработки в области фармакотерапии и системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР). В последние годы наблюдается все более широкое использование СППВР с пациент-ориентированным подходом, объединяющих базу знаний об ограничениях в назначении ЛС и данные электронных медицинских карт. Это открывает большие возможности для управления заболеванием и снижения рисков, связанных с полипрагмазией и НПР. Хотя СППВР могут давать рекомендации по лечению в автоматическом режиме, окончательное решение всегда остается за врачом [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее распространенными факторами, способствующими ПНТ, являются полипрагмазия и полиморбидность. Неправильное назначение ЛС может привести к увеличению заболеваемости и смертности, а также к увеличению нагрузки на систему здравоохранения и финансовых затрат. Поэтому следует искать стратегии предотвращения и урегулирования ПНТ. Использование инструмента для идентификации ПНТ, который может быть применен в качестве справочного материала для врачей, является наименее дорогостоящим и простым в использовании методом. Одной из групп высокого риска по полипрагмазии и полиморбидности являются пожилые люди с ожирением и нарушениями углеводного обмена. Избежать применения множества ЛС в этой категории больных невозможно, необходим их рациональный выбор. Недостаточность доказательных данных о фармакокинетике, эффективности и безопасности ЛС в гериатрии (недостаточное число рандомизированных клинических исследований с участием пожилых пациентов) и у пациентов с ожирением определяет необходимость индивидуального подбора схемы фармакотерапии и режима дозирования. Не существует четких критериев, специально разработанных для оценки ПНТ у лиц пожилого возраста с ожирением и нарушениями углеводного обмена. Поэтому важно оптимизировать планы медикаментозного лечения таких больных, чтобы повысить качество жизни и снизить экономическое бремя этого хронического заболевания. Необходимы исследования, посвященные разработке инструментов для облегчения выявления ПНТ у лиц пожилого возраста с ожирением и нарушениями углеводного обмена, моделей, способных предложить оптимальную схему лечения за счет использования меньшего количества ЛС в наиболее рациональной комбинации и обеспечить улучшение качества жизни и адекватный контроль заболевания. В роли таких инструментов могут выступать алгоритмы оптимального использования ЛС или отечественные ограничительные перечни ЛС (модифицированная версия критериев Beers) для лечения лиц пожилого возраста с эндокринными заболеваниями, в том числе с учетом полиморбидности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках государственного задания N НИОКТР 122012100180-0.

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Трошиной Е.А.

Участие авторов. Трошина Е.А. — формулирование научной проблемы, поиск и обработка материалов, анализ полученных данных, участие в подготовке публикаций; Барышева В.О. — формулирование научной проблемы, анализ полученных данных, участие в подготовке публикаций; Умархаджиева З.-Ш.Р. — поиск и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, участие в подготовке публикаций.

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. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2022 года (статистический бюллетень). — М.: 2022. [Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat). Chislennost' naselenija Rossijskoj Federacii po polu i vozrastu na 1 janvarja 2022 goda (statisticheskij bjulleten'). Moscow: 2022. (In Russ.)].
2. World Health Organization. *World Health Statistics 2021: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals*. Bern, Switzerland: World Health Organization, The United Nations Statistics Division; 2021.
3. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). *Chronic diseases and associated risk factors in Australia, 2006*. Canberra: ACT; 2006.
4. Willadsen TG, Siersma V, Nicolaisdottir DR, et al. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: An approach for clinicians. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):e041877. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x>
5. Willadsen TG, Siersma V, Nicolaisdottir DR, et al. Symptom burden in multimorbidity: a population-based combined questionnaire and registry study from Denmark. *BMJ Open*. 2021;11(4):e041877. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041877>
6. Hölling H, Schlack R, Dippelhofer A, Kurth B-M. Personale, familiäre und soziale Schutzfaktoren und gesundheitsbezogene Lebensqualität chronisch kranker Kinder und Jugendlicher. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2008;51(6):606-620. doi: <https://doi.org/10.1007/s00103-008-0537-2>
7. Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. Malnutrition in the elderly: A narrative review. *Maturitas*. 2013;76(4):296-302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.07.013>
8. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019;38(1):10-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.024>
9. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation*. 2014;129(25S2):S139-140. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
10. Gill LE, Bartels SJ, Batsis JA. Weight management in older adults. *Curr Obes Rep*. 2015;4(3):379-388. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0161-z>
11. Sampson G. Weight loss and malnutrition in the elderly. *Aust Fam Phys*. 2009;38(7):507-510.
12. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Особенности применения лекарств в гериатрической практике // *Фарматека*. — 2008. — №8. — С. 13-19. [Belousov YuB, Leonova MV. Osobennosti primeneniya lekarstv v geriatricheskoj praktike. *Farmateka*. 2008;(8):13-19. (In Russ.)].
13. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67-76. doi: <https://doi.org/10.1080/03602530902722679>
14. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
15. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008;300(24):2867. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2008.892>
16. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
17. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989-995. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.02.018>
18. Saraf AA, Petersen AW, Simmons SF, et al. Medications associated with geriatric syndromes and their prevalence in older hospitalized adults discharged to skilled nursing facilities. *J Hosp Med*. 2016;11(10):694-700. doi: <https://doi.org/10.1002/jhm.2614>
19. Partin B. Preventing medication errors: an IOM Report. *Nurse Pract*. 2006;31(12):8. doi: <https://doi.org/10.1097/00006205-200612000-00002>
20. Российская ассоциация геронтологов и гериатров. *Клинические рекомендации. Старческая астения*. — М.; 2021. — 170 с. [Rossijskaja associacija gerontologov i geriatrov. *Klinicheskie rekomendacii. Starcheskaja astenija*. Moscow; 2021. 170 p. (In Russ.)].
21. Alwhaibi M. Potentially inappropriate medications use among older adults with comorbid diabetes and hypertension in an ambulatory care setting. *J Diabetes Res*. 2022;2022:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/1591511>
22. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, et al. Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. *Diabetes Care*. 2015;38(4):588-595. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0599>
23. Redeker G, Bowles J. Tackling polypharmacy: A multi-source decision support system. *Stud Health Technol Inform*. 2020;(270):688-692. doi: <https://doi.org/10.3233/SHTI200248>
24. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Особенности сахарного диабета в пожилом возрасте и принципы терапии // *Сахарный диабет*. — 2005. — Т. 8. — №4. — С. 14-21. [Mkrtyumyan AM, Biryukova EV. Osobennosti sakharnogo diabeta v pozhilom vozraste i printsipy terapii. *Diabetes mellitus*. 2005;8(4):14-21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5960>
25. Леонова М.В. Алимова Э.Э. Клиническая фармакология в гериатрии // *Клиническая геронтология*. — 2018. — №7-8. [Leonova MV, Alimova EE. Clinical pharmacology in geriatrics. *Clinical gerontology*. 2018;(7-8). (In Russ.)]. doi: <http://doi.org/10.26347/1607-2499201807-08032-039>
26. Brill MJE, Diepstraten J, van Rongen A, et al. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(5):277-304. doi: <https://doi.org/10.2165/11599410-000000000-00000>
27. Benedek I, Fiske 3d W, Griffen W, et al. Serum alpha 1-acid glycoprotein and the binding of drugs in obesity. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;16(6):751-754. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02258.x>
28. Clauson PG, Linde B. Absorption of rapid-acting insulin in obese and nonobese NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1995;18(7):986-991. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.18.7.986>
29. Gagnon-Auger M, du Souich P, Baillargeon J-P, et al. Dose-dependent delay of the hypoglycemic effect of short-acting insulin analogs in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2502-2507. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1126>
30. Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, Levy M. Carbamazepine pharmacokinetics in obese and lean subjects. *Ann Pharmacother*. 1995;29(9):843-847. doi: <https://doi.org/10.1177/106002809502900902>
31. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 1998;55(4):563-584. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-199855040-00007>
32. Farrell GC, Teoh NC, McCuskey RS. Hepatic microcirculation in fatty liver disease. *Anat Rec*. 2008;291(6):684-692. doi: <https://doi.org/10.1002/ar.20715>
33. Moretto M, Kupski C, Mottin CC, et al. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and Co-morbidities. *Obes Surg*. 2003;13(4):622-624. doi: <https://doi.org/10.1381/096089203322190853>
34. Шарофова М.У., Сагдиева Ш.С., Юсуфи С.Д. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 1) // *Вестник Авиценны*. — 2019. — Т. 21. — №3. — С. 502-512. [Sharofova MU, Sagdieva SS, Yusufi SD. Diabetes mellitus: the modern state of the issue (part 1). *Avicenna Bull*. 2019;21(3):502-512. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-3-502-512>
35. Фурманова О.В., Зак К.П., Попова В.В., Тронько Н.Д. Лейкоцитарный состав и индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в крови у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от величины избыточной массы тела/ожирения // *МЭЖ*. — 2021. — Т. 16. — №7. — С. 526-533. [Furmanova OV, Zak KP, Popova VV, Tronko MD. Lejkocitarnyj sostav i indeks sootnoshenija nejtrofilov i limfocitov v krovi u bol'nyh s s pervyye vyjavlennym saharnym diabetom 2-go tipa v zavisimosti ot velichiny izbytochnoj massy tela/ozhirenija. *Int J Endocrinol*. 2021;16(7):526-533. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006>
36. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas. 8th ed*. Brussels: International Diabetes Federation; 2017 [cited 09.08.2018]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>

37. Шестакова М.В. Можно ли избежать полипрагмазии при инсулинзависимом сахарном диабете? // *Сахарный диабет*. — 1999. — Т. 2. — №1. — С. 28-30. [Shestakova MV. *Mozhno li izbezhat' polipragmazii pri insulinzavisimom sakharном diabete? Diabetes mellitus*. 1999;2(1):28-30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5730>
38. Gagnon M-E, Sirois C, Simard M, et al. Potentially inappropriate medications in older individuals with diabetes: A population-based study in Quebec, Canada. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(5):529-537. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.03.003>
39. Huang Y-T, Steptoe A, Wei L, Zaninotto P. Polypharmacy difference between older people with and without diabetes: Evidence from the English longitudinal study of ageing. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;176:108842. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108842>
40. Ганцгорн Е.В., Алексеев А.Н. Полипрагмазия как актуальная проблема фармакотерапии больных сахарным диабетом типа 2 в условиях стационара // *Молодой ученый*. — 2014. — Т. 4. — №63. — С. 343-346. [Gancgorn EV, Alekseev AN. Polipragmazija kak aktual'naja problema farmakoterapii bol'nyh saharnym diabetom tipa 2 v uslovijah stacionara. *Molodoj uchenyj*. 2014;4(63):343-346. (In Russ.)]. Доступно по: <https://moluch.ru/archive/63/9980>. Ссылка активна на 14.12.2023.
41. Ковальская Г.Н., Михалевиц Е.Н. Государственный реестр лекарственных средств: межлекарственное взаимодействие // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. — 2019. — Т. 3. — №25. — С. 59-65. [Koval'skaja GN, Mihalevich EN. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv: mezhlekarstvennoe vzaimodejstvie. *Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv*. 2019;3(25):59-65. (In Russ.)].
42. Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Склиник И.А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №4. — С. 270-278. [Galstyan GR, Shestakova EA, Sklyanik IA. Obesity and type 2 diabetes: can we find a compromised treatment solution? *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):270-278. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8726>
43. Саприна Т.В., Файзулина Н.М. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста — решенные и нерешенные вопросы // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №4. — С. 322-330. [Saprina TV, Fajzulina NM. Diabetes type 2 diabetes in the elderly – solved and unsolved questions. *Diabetes mellitus*. 2016;19(4):322-330. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM7884>
44. Sivitz WI, Phillips LS, Wexler DJ, et al. GRADE Research Group. Optimization of metformin in the GRADE Cohort: effect on glycemia and body weight. *Diabetes Care*. 2020;43(5):940-947. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1769>
45. Салухов В.В., Ильинская Т.А., Минаков А.А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2022. — Т. 11. — №1. — С. 39-52. [Salukhov VV, Ilyinskaya TA, Minakov AA. Influence of modern antidiabetic therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022;11(1):39-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>
46. Краснова Н.М., Сычев Д.А., Венгеровский А.И., Александрова Т.Н. Современные методы оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара // *Клиническая Медицина*. — 2017. — Т. 95. — №11. — С. 1042-1049. [Krasnova NM, Sychev DA, Vengerovskii AI, Aleksandrova TN. Current methods of optimization of pharmacotherapy in elderly patients in multidisciplinary hospital. *Clin Med*. 2018;95(11):1042-1049. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-11-1042-1049>
47. Сычев Д.А., Данилина К.С., Головина О.В. Частота назначения потенциально не рекомендованных препаратов (по критериям Бирса) пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях многопрофильного стационара // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т. 87. — №1. — С. 27-30. [Sychev DA, Danilina KS, Golovina OV. The frequency of potentially inappropriate medication use according to the Beers' criteria in elderly people at the therapy departments of a multidisciplinary hospital. *Therapeutic Archive*. 2015;87(1):27-30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587127-30>
48. Панова Е.А., Серов В.А., Шутов А.М., и др. Полипрагмазия у амбулаторных пациентов пожилого возраста // *Ульяновский медико-биологический журнал*. — 2019. — Т. 95. — №2. — С. 16-22. [Panova EA, Serov VA, Shutov AM, et al. Polypharmacy in elderly out patients. *Ulyanovsk Medico-biological J*. 2019;95(2):16-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-2-16-22>
49. Павличенко С.Н., Леонова М.В., Упницкий А.А. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов с мултиморбидностью: критерии Бирса // *Лечебное дело*. — 2017. — №2. — С. 18-26. [Pavlichenko SN, Leonova MV, Upnickij AA. Osobennosti farmakoterapii u pozhihlyh pacientov s mul'timorbidnost'ju: kriterii Birs. *Lechebnoe delo*. 2017;(2):18-26. (In Russ.)].
50. Abu-Naser D. Impact of clinical pharmacist interventions in prescribing errors in hospitalized diabetic patients with major polypharmacy. *Hosp Pharm*. 2021;56(4):392-399. doi: <https://doi.org/10.1177/0018578720985428>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Умархаджиева Зайна-Шарифа Руслановна [Zaina-Sharifa R. Umarkhadzhieva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0566-5903>; e-mail: aniazr@mail.ru

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

Барышева Валерия Олеговна, к.м.н. [Valeriya O. Barysheva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7762-7854>;
eLibrary SPIN: 9620-1989; e-mail: valeriya.bar@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Барышева В.О., Умархаджиева З-Ш.Р. Полипрагмазия и основы персонализированного подбора рациональной фармакотерапии у пожилых пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 275-282 doi: <https://doi.org/10.14341/omet12987>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Barysheva VO, Umarkhadzhieva Z-ShR. Polypragmasy and the basics of personalized rational pharmacotherapy selection in older patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2023;20(4):275-282. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12987>



МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

© З.В. Абилов*, Р.Х. Салимханов, А.А. Поваляева, А.Ю. Жуков, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Диабетическая нефропатия (ДН) — специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), обусловленное воздействием гемодинамических и метаболических факторов. Именно в почках происходит важный этап метаболизма витамина D — 1 α -гидроксилирование, в результате которого образуется его основная биологически активная форма. Снижение количества функционирующих нефронов при ДН приводит к нарушению метаболизма витамина D, способствуя развитию ряда осложнений. В представленном обзоре мы подробно остановились как на нормальном метаболизме витамина D, так и на особенностях метаболизма витамина D в условиях хронической болезни почек (ХБП). ДН — самая распространенная причина ХБП и, как следствие, трансплантации почек, а также одна из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД. Минеральные и костные нарушения вследствие ХБП, обусловленные патологическим метаболизмом витамина D, также являются независимыми факторами высокой смертности среди пациентов с ДН. Заключительная часть нашего обзора кратко освещает современные подходы к терапии витамином D в условиях ХБП, и в частности ДН. Стоит отметить, что, вопреки растущему числу пациентов с ДН, в настоящее время отсутствует единый взгляд на применение витамина D в качестве терапевтического средства при данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; метаболизм витамина D; диабетическая нефропатия; хроническая болезнь почек; колекальциферол; альфакальцидол; парикальцитол.

VITAMIN D METABOLISM IN DIABETIC NEPHROPATHY

© Zaur V. Abilov*, Rustam Kh. Salimkhanov, Alexandra A. Povaliaeva, Artem Yu. Zhukov, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Liudmila Ya. Rozhinskaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetic nephropathy (DN) is a specific kidney involvement in diabetes mellitus (DM), caused by hemodynamic and metabolic factors. In the kidneys takes place an important step in the metabolism of vitamin D — 1 α -hydroxylation, which results in the formation of its biologically active form. Reduced number of functioning nephrons in DN leads to impaired vitamin D metabolism, contributing to the development of a number of complications. In this review, we have focused in detail on both normal vitamin D metabolism and the features of vitamin D metabolism in chronic kidney disease (CKD). DN is the most common cause of CKD and, as a consequence, of kidney transplantation and one of the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality in patients with DM. Bone mineral disorders resulting from abnormal vitamin D metabolism are also independent factors of high mortality among patients with DM. The final part of our review briefly highlights current approaches to vitamin D therapy in CKD and, in particular, in DN. It is worth noting that, despite the increasing number of patients with DN, there is currently no unified view on the use of vitamin D as a therapeutic agent in this pathology.

KEYWORDS: vitamin D; vitamin D metabolism; diabetic nephropathy; chronic kidney disease; cholecalciferol; alfalcidol; paricalcitol.

ПОИСК И КРИТЕРИИ ОТБОРА ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

При подготовке литературного обзора использованы базы данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed (MEDLINE)) и Google Scholar для поиска оригинальных исследований и обзоров литературы. Поиск осуществлялся среди статей, опубликованных на английском языке до 2022 г. включительно, а также посвященных изучению метаболизма и роли витамина D при хронической болезни почек (ХБП), в частности, у пациентов с сахарным диабетом (СД). Поисковой запрос основывался на следующих ключевых словах: vitamin D, vitamin D metabolism, diabetic nephropathy, chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит и недостаточность витамина D имеют высокую распространенность как в популяции, так и среди пациентов с ХБП [1]. ХБП развивается примерно у 40% пациентов с СД и является главной причиной перехода к заместительной почечной терапии [2]. Растущая распространенность ХБП у пациентов с СД прямо пропорциональна стремительному росту распространенности СД как 1-го, так и 2-го типа во всем мире [3]. ХБП представляет собой независимый фактор повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, и в частности одну из ведущих причин смерти у пациентов с СД [4]. В период с 1990 по 2012 гг. количество смертей, связанных

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

с диабетической нефропатией (ДН), выросло на 94% [5]. Такой рост является одним из самых высоких среди всех хронических заболеваний [6]. Неуклонное увеличение числа пациентов с ДН требует тщательного и комплексного подхода к ведению данной патологии. Минеральные и костные нарушения вследствие ХБП, обусловленные нарушением метаболизма витамина D, являются известными факторами повышенной смертности при данной патологии.

НОРМАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Витамин D существует в двух нативных, биологически неактивных формах: витамин D₃ (колекальциферол) — наиболее важный источник в организме человека/животных, синтезирующийся в коже, и витамин D₂ (эргокальциферол) — его растительный аналог [7]. В клетках наружных слоев кожи витамин D₃ образуется из вещества предшественника — 7-дегидрохолестерина (7DHC). Воздействие ультрафиолетового излучения в диапазоне 290–315 нм приводит к образованию превитамина D с последующей термической изомеризацией последнего в витамин D [8]. Концентрация витамина D зависит от активности фермента 7-дегидрохолестеринредуктазы (DHCR7), который участвует в превращении 7DHC в холестерин. При этом образование витамина D лимитируется количеством доступного субстрата, т.е. самого 7DHC. С другой стороны, потеря активности DHCR7 способствует усилению биосинтеза колекальциферола и снижению образования холестерина [9].

Неактивные формы витамина D преобразуются в биологически активные в процессе последовательного гидроксилирования, состоящего из двух этапов, что позволяет контролировать концентрацию активных форм витамина D в узком диапазоне и, следовательно, предотвращать потенциальные нежелательные эффекты их избытка.

Первый этап метаболической активации витамина D происходит в печени, где под действием 25-гидроксилазы образуется 25-гидроксивитамин D (25(OH)D), или кальцитриол. Существует множество ферментов, обладающих 25-гидроксилазной активностью, например, CYP2R1 и CYP27A1 [10]. Они отличаются способностью гидроксилировать различные нативные формы витамина D, а именно колекальциферол или эргокальциферол. Большая часть витамина D гидроксилируется в 25-й позиции (C25) уже при первом прохождении через печень [11]. 25(OH)D — основная форма витамина D, формирующая его запасы, а также циркулирующая в кровотоке, именно она является индикатором уровня витамина D в организме [12].

25(OH)D претерпевает заключительный этап активации с превращением в 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D), или кальцитриол. 1,25(OH)₂D образуется преимущественно в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек под действием CYP27B1 — митохондриального фермента с 1α-гидроксилазной активностью [13]. В настоящее время доказано, что CYP27B1 экспрессируется клетками не только почек, но и ряда других органов, включая плаценту, поджелудочную железу, кишечник, околотитовидные железы (ОЦЖ) и макрофаги [14].

Также одним из этапов метаболического пути витамина D является контролируемая 24-гидроксилазой (CYP24A1) инактивация, осуществляемая в почках. При соединении гидроксильной группы в 24-й позиции (C24) способствует катаболизму как 25(OH)D, так и 1,25(OH)₂D с образованием промежуточного продукта — 1,24,25-тригидроксивитамина D (1,24,25(OH)₃D) и в конечном итоге водорастворимой кальцитроевой кислоты и неактивного метаболита 24,25-дигидроксивитамина D (24,25(OH)₂D) [7]. Интерес представляет участие CYP24A1 человека в альтернативном пути деградации молекул витамина D через 23-гидроксилирование, однако его вклад в процесс катаболизма существенно ниже [15].

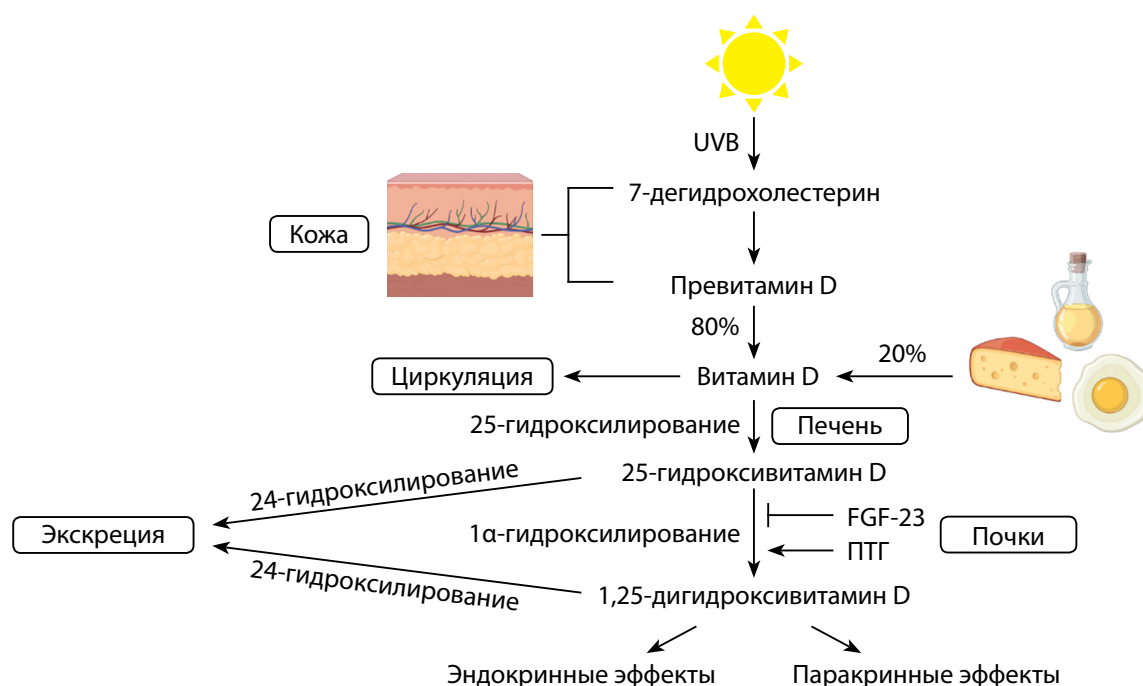


Рисунок 1. Схема основных этапов нормального метаболизма витамина D. UVB (ultraviolet B) — ультрафиолетовое излучение В спектра; FGF23 (fibroblast growth factor 23) — фактор роста фибробластов 23; ПТГ — паратгормон.

Figure 1. The major steps in normal vitamin D metabolism. UVB — ultraviolet B; FGF23 — fibroblast growth factor 23; ПТГ — parathyroid hormone.

Активность почечного CYP27B1 регулируется Ca^{2+} , PO_4^{3-} , паратормоном (ПТГ) и фактором роста фибробластов 23 (FGF23). Гипокальциемия стимулирует секрецию ПТГ, что усиливает активность CYP27B1. С другой стороны, в ответ на гиперфосфатемию клетками костной ткани вырабатывается FGF23, ингибирующий активность CYP27B1 [16]. Повышение концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ также непосредственно снижает активность CYP27B1, усиливая активность CYP24A1, что приводит к деградации активной формы витамина D (рис. 1) [17].

Таким образом, метаболизм витамина D находится под строгим контролем различных факторов, что препятствует накоплению избыточной концентрации кальцитриола с потенциальным развитием гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

ВИТАМИН D И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Почки — ключевой орган в регуляции метаболизма витамина D, поэтому нарушение их функции может привести к недостаточности/дефициту витамина D, что зачастую наблюдается у пациентов с ХБП вне зависимости от предшествующего этиологического фактора. Нарушение метаболизма витамина D при ХБП обусловлено сразу несколькими механизмами.

По мере прогрессирования ХБП уменьшается количество функционирующих нефронов и, следовательно, экспрессия CYP27B1, что замедляет процесс 1α -гидроксирования в почках [18, 19]. Постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) лимитирует доставку $25(\text{OH})\text{D}$ к зоне его активации [20]. В результате недостаточная концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у пациентов с ХБП

может стать стимулом к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [21]. Гиперфосфатемия — не менее важный фактор, снижающий концентрацию активной формы витамина D при ХБП. В ответ на повышение уровня фосфора в крови увеличивается синтез FGF23 — белка, ответственного за его гомеостаз в организме [22]. FGF23 ингибирует экспрессию 1α -гидроксилазы, стимулируя экспрессию 24 -гидроксилазы, что усиливает катаболизм витамина D. Таким образом, основной эффект FGF23 на обмен фосфора — гипофосфатемический, но он также косвенно способствует снижению абсорбции кальция в кишечнике и, как следствие, гипокальциемии и повышению ПТГ (рис. 2) [18, 23].

В нормальных условиях метаболиты витамина D циркулируют в связанном с транспортными белками виде, основным из которых является витамин D-связывающий белок (VDBP). Его концентрация существенно превышает концентрацию всех форм метаболитов витамина D [10]. В связи с этим большая часть VDBP циркулирует в несвязанной форме как аллопротеин. Предполагается, что избыток VDBP может быть обусловлен его защитной ролью от токсического избытка витамина D [24]. $25(\text{OH})\text{D}$ и VDBP проходят через гломерулярный фильтр и затем абсорбируются обратно в проксимальных канальцах почек при помощи мегалина [25].

Мегалин — мультилигандный рецептор, опосредующий эндоцитоз $25(\text{OH})\text{D}$ и, таким образом, его доставку для 1α -гидроксирования [26]. Снижение фильтрационной способности почек и развитие протеинурии способствуют потере как VDBP, так и связанного с ним самого $25(\text{OH})\text{D}$ и его метаболитов [18, 27]. Впервые следующий механизм был описан в экспериментальных моделях на нокаутированных

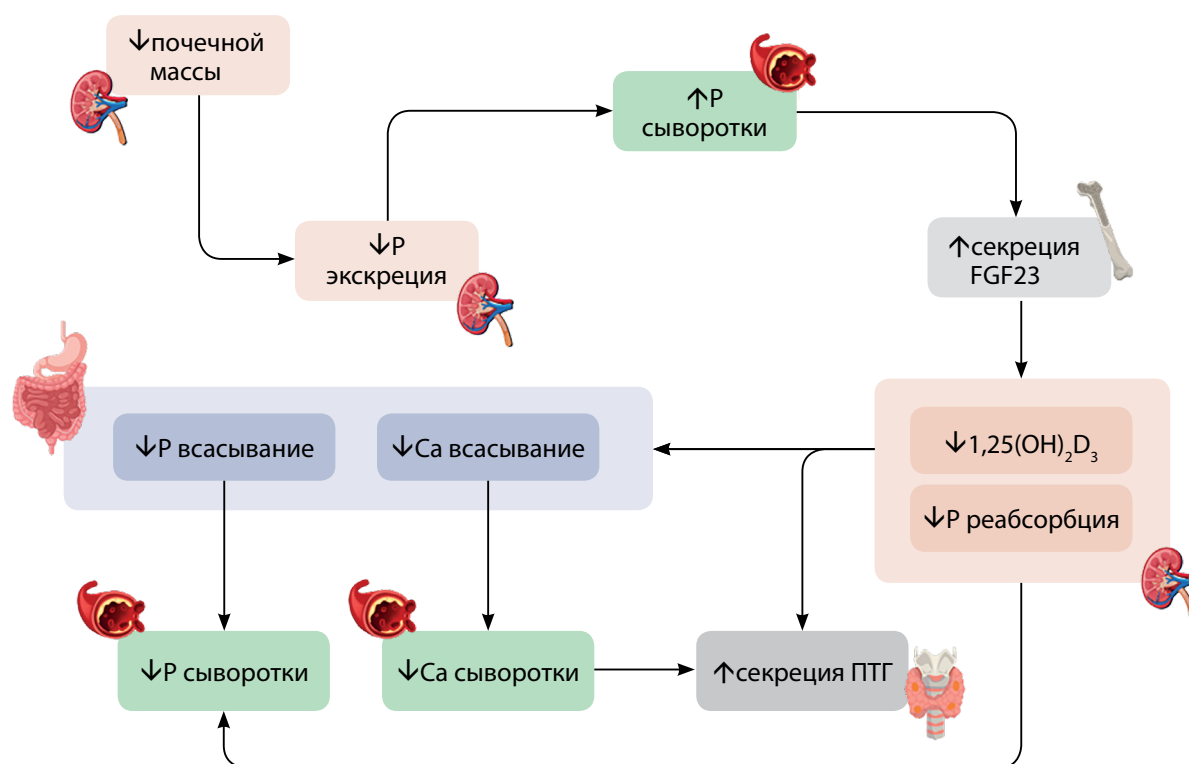


Рисунок 2. Патогенез минеральных и костных нарушений вследствие хронической болезни почек (ХБП). Ca — кальций; P — фосфор; FGF23 (fibroblast growth factor 23) — фактор роста фибробластов 23; ПТГ — паратормон. *Адаптировано из: Wetmore JB, Quarles LD. Nat Clin Pract Nephrol. 2009 Jan;5(1):24-33.*

Figure 2. Pathogenesis of chronic kidney disease—mineral and bone disorder. Ca — calcium; P — phosphorus; FGF-23 — fibroblast growth factor 23; PTH — parathyroid hormone. *Adapted from: Wetmore JB, Quarles LD. Nat Clin Pract Nephrol. 2009 Jan;5(1):24-33.*

по мегалину мышах. Так, в группе нокаутированных мышей исследователи продемонстрировали нарушение процесса 1α -гидроксилирования, что ассоциировалось со снижением циркулирующей концентрации активной формы витамина D и дефектом формирования костей [28]. Важно отметить, что экспрессия мегалина индуцируется $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что формирует порочный круг в нарушении метаболизма витамина D [29]. В проксимальном канальце мегалин взаимодействует с другим белком — кубулином, образуя с ним мультирецепторный комплекс, который способствует связыванию и интернализации ряда лигандов, включая VDBP [30]. В то же время у мышей с делецией гена, кодирующего кубулин, не наблюдалось усиленного выделения VDBP. Полученные результаты не соотносились с наблюдениями за собаками с подобным дефектом. При исследовании пациентов с дисфункцией кубулина отмечалось выделение с мочой $25(\text{OH})\text{D}$ [31].

Кроме того, M. Usatii и соавт. на моделях крыс продемонстрировали способность С-концевых фрагментов ПТГ снижать уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и ингибировать его синтез в ответ на гипокальцемию [32]. О подавлении активности 1α -гидроксилазы у крыс также сообщалось в другой работе, где экспериментально спровоцированная гиперурикемия приводила к снижению $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Высокая концентрация мочевой кислоты непосредственно снижала экспрессию мПНК и 1α -гидроксилазы [33]. Стоит отметить, что у пациентов с СД и компрометированной функцией почек наличие выраженной гиперурикемии увеличивает риск прогрессирования ДН [34].

В своем исследовании J. Michaud и соавт. продемонстрировали, что дефицит кальцидиола у крыс с ХБП вторичен по отношению к снижению его синтеза печенью и обусловлен снижением уровня изоформ CYP450, ответственных за процесс 25 -гидроксилирования витамина D. Метаболические последствия дефицита $25(\text{OH})\text{D}$ важны, так как способствуют снижению концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и, как следствие, могут спровоцировать развитие ВГПТ [35].

Несмотря на снижение интенсивности 1α -гидроксилирования в почках у пациентов с ХБП, существуют доказательства сохранения активности 1α -гидроксилазы во внепочечных клетках [36]. Таким образом, даже при значительном снижении функции почек $25(\text{OH})\text{D}$ может выступать в качестве субстрата для 1α -гидроксилирования и образования активной формы витамина D в других органах и тканях. В проведенных на настоящий момент исследованиях не определялся широкий спектр метаболитов витамина D, что не позволяет в полной мере оценить причину нарушения метаболизма [37, 38]. Определение этапов, на которых происходит нарушение синтеза активного метаболита витамина D, может позволить разработать методы оптимального устранения дефицита витамина D.

Согласно данным проведенных исследований, дефицит витамина D более распространен среди пациентов с ДН [39–47]. Так, в исследовании M. Shahwan и соавт. пациенты с ДН в 1,7 раза чаще имели дефицит витамина D по сравнению с группой ХБП без диабета [48]. В ряде исследований дефицит витамина D ассоциировался со значительно более высоким риском развития микрососудистых осложнений в группе пациентов с СД [42, 48–51]. Также имеется ряд работ, в которых был выявлен повышенный риск развития непосредственно ДН у лиц с дефицитом витамина D. Метаанализ 6 исследований, опубли-

кованных с 2009 по 2014 г., показал более высокий риск развития нефропатии у пациентов с дефицитом 25 -гидроксивитамина D и СД. Однако прием витамина D значительно не повлиял на уровень протеинурии в данном исследовании [52]. В крупном когортном исследовании по контролю диабета и осложнений (DCCT) в группе пациентов с СД 1 типа с концентрацией $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл риск развития микроальбуминурии был на 65% выше по сравнению с участниками с уровнем $25(\text{OH})\text{D} > 30$ нг/мл [53].

Прогрессирующее снижение функции почек и уровня витамина D приводит к гипокальцемии и, как следствие, ВГПТ, что влечет за собой ряд осложнений. Распространенность переломов у пациентов с ХБП С3а–С5Д в 2–4 раза больше, чем в популяции, в том числе переломов шейки бедра, ассоциированных с повышенным риском смертности. Снижение уровня витамина D на начальных стадиях ХБП играет ключевую роль в патогенезе минеральных и костных нарушений. Так, в исследовании M. Metzger и соавт. снижение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ ниже 8 нг/мл у пациентов с ХБП приводило к резкому повышению ПТГ, и напротив, отмечалось снижение уровня ПТГ при значениях $25(\text{OH})\text{D} > 20$ нг/мл [54]. Аналогичная зависимость наблюдалась в ряде других исследований у пациентов с ХБП [55, 56]. В 5-летнем проспективном когортном исследовании A. Shardlow и соавт. дефицит витамина D и повышенный уровень ПТГ у пациентов с 3 стадией ХБП являлись независимыми факторами риска повышенной смертности. Однако повышение уровня FGF23 не было ассоциировано со смертностью в данном исследовании. Также отсутствовали корреляции между статусом витамина D, уровнями FGF23 и ПТГ с прогрессированием ХБП [57].

Рассматривается возможность использования уровня VDBP в моче как потенциального раннего маркера ДН. Некоторые исследовательские работы выявили повышение уровня VDBP у пациентов с ДН, что могло быть как количественным, так и качественным маркером функциональных нарушений почек при СД. Однако во всех представленных исследованиях не удалось убедительно продемонстрировать VDBP в качестве независимого маркера ДН [58–61].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ ВИТАМИНА D И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Проведено достаточно большое количество доклинических исследований на крысах и мышах, в которых оценивался нефропротективный эффект витамина D на процесс развития ДН, в том числе в виде значимого снижения уровня креатинина крови и скорости экскреции альбумина с мочой, а также улучшения гистологической картины почек [62]. Изучение молекулярных механизмов этого процесса выявило его прямую зависимость от наличия активного рецептора к витамину D [62, 63]. Примечательны результаты исследования, проведенного Y. Wang и соавт., в котором авторы показали, что восстановление экспрессии рецептора к витамину D в подопитах у мышей со стрептозотоцин-индуцированным СД практически полностью блокирует развитие ДН [64].

Накопленные данные показывают, что трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1) является ключевым медиатором в патогенезе ДН. TGF- β 1 связывается со своими рецепторами, активируя канонические

и неканонические нижестоящие сигнальные пути и проявляя свою биологическую активность. Среди них каноническая передача сигналов Smad является основным путем, ответственным за развитие ДН. В исследовании Kim и соавт., включившем 63 пациента с СД2, терапия колекальциферолом снижала альбуминурию и уровень TGF- β 1 в моче [65].

Макрофаги, особенно их активированное состояние, тесно связаны с прогрессированием ДН, поскольку они связаны с провоспалительными эффекторами, а ядерный рецептор PPAR γ необходим для такой поляризации макрофагов. Коллектив исследователей под руководством X. Zhang показал, что в условиях высокого уровня глюкозы макрофаги имеют тенденцию переключаться на провоспалительный фенотип M1, экспрессируя более высокий уровень iNOS и провоспалительные цитокины, включая TNF α и IL-12, а 1,25(OH) $_2$ D $_3$ значительно ингибирует активацию M1 и усиливает активацию противовоспалительных макрофагов M2 с экспрессией MR, Arg-1 и противовоспалительного цитокина IL-10 [66]. При этом вышеуказанные эффекты 1,25(OH) $_2$ D $_3$ не проявлялись при подавлении экспрессии VDR и PPAR γ . Приведенные результаты исследования демонстрируют, что активный витамин D способствует переключению фенотипа M1 на M2 через путь VDR-PPAR γ .

Гипергликемия вызывает повреждение подоцитов также через сигнальный путь рецептора проренина (PRR)-Wnt- β -catenin-snail [67]. В исследовании W. He и соавт. отмечен положительный эффект парикальцитол в отношении дисфункции подоцитов и протеинурии за счет ингибирования сигнального пути Wnt/ β -catenin [68]. Кроме того, имеются *in vitro* свидетельства того, что протективные почечные эффекты активной формы витамина D опосредованы, по крайней мере частично, подавлением активности сигнального пути RhoA/Rock [69].

Все вместе взятое свидетельствует о том, что передача сигналов витамина D/VDR в подоцитах играет решающую роль в защите почек от диабетического повреждения.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ВИТАМИНОМ D

В настоящее время отсутствует единое мнение по целевому значению уровня 25(OH)D, дозе витамина D и тактике лечения ВГПТ у пациентов с минеральными и костными нарушениями вследствие ХБП ввиду отсутствия значимой доказательной базы. Рекомендации Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO) от 2017 г. не предполагают специфические целевые значения уровня 25(OH)D у пациентов с ХБП. Предлагается оценивать уровень 25(OH)D у пациентов с ХБП С3а–5Д и корректировать дефицит и недостаточность витамина D согласно стратегии, рекомендованной для общей популяции [70]. В программе контроля качества лечения заболеваний почек (K/DOQI) от 2003 г. для предотвращения развития ВГПТ и снижения рисков переломов у пациентов с ХБП С3а–С4 рекомендуется поддержание уровня 25(OH)D выше 30 нг/мл [71]. Аналогичные значения концентрации 25(OH)D предлагаются и для общей популяции [72]. Остается спорным, применимы ли данные рекомендации к пациентам с ХБП. Так, в исследовании J. Ennis и соавт. было показано, что для достижения стабильных значений ПТГ необходима концентрация 25(OH)D 40–50 нг/мл, что превышает показатели для общей популяции [73].

Интервенционные исследования у пациентов с ДН показывают несколько противоречивые результаты, что может быть обусловлено немногочисленностью наблюдений. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании, включившем 51 пациента с СД2 и дефицитом витамина D, назначался пероральный препарат витамина D в дозе 50 000 МЕ еженедельно в течение 3 мес, что не привело к значимой разнице в уровне альбуминурии [74]. В перекрестном исследовании с участием 119 пациентов с СД2 лечение кальцитриолом (0,5 мкг ежедневно в течение 2 мес) у пациентов с дефицитом/недостаточностью витамина D приводило к снижению альбуминурии, хотя разница была незначительной [75]. Тем не менее улучшение почечной функции после терапии витамином D у пациентов с ДН продемонстрировано в ряде качественных наблюдательных и интервенционных исследований. Так, ежемесячные введения препарата витамина D $_3$ (50 000 МЕ в месяц) в течение 6 мес приводили к значимому снижению альбуминурии и повышению СКФ [76]. Кроме того, на фоне аналогичного режима терапии витамином D наблюдалось увеличение минеральной плотности костной ткани [77].

Одним из вариантов терапии витамином D является селективный активатор рецепторов витамина D в ОЩЖ — парикальцитол. Было проведено рандомизированное клиническое исследование, включавшее 48 пациентов с СД1, с целью изучения эффектов 12-недельного лечения парикальцитолом на функции почек. Начальная доза назначалась в зависимости от уровня ПТГ — 1 мкг в сутки при уровне ПТГ менее 500 пг/мл и 2 мкг в сутки при значениях ПТГ, превышающих 500 пг/мл. Это исследование показало значительное снижение альбуминурии — на 18% на фоне терапии парикальцитолом по сравнению с плацебо. Селективное воздействие только на рецепторы в ОЩЖ является выгодной опцией при лечении пациентов с ХБП, так как снижается вероятность повышенного всасывания кальция путем активации рецепторов витамина D в кишечнике [78]. Также возможно применение других, неселективных, препаратов активного метаболита витамина D — кальцитриола и альфакальцидола. Однако, согласно рекомендациям Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO) от 2017 г., применение любых активных препаратов витамина D обосновано лишь при тяжелом и прогрессирующем ВГПТ. Это обусловлено тем, что в проведенных крупных исследованиях снижение уровня ПТГ при незначительном его повышении не влияло на конечные сердечно-сосудистые точки [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное состояние анализируемого вопроса характеризуется отсутствием значимой доказательной базы в отношении терапии минеральных и костных нарушений вследствие ХБП при ДН и единого мнения относительно отрезных значений уровня ПТГ, необходимых для инициации терапии активными метаболитами витамина D, особенно на додиализных стадиях. Все это значительно усложняет лечение таких пациентов. Принимая во внимание то, что заболеваемость ДН неуклонно растет, необходимо проведение большего количества рандомизированных клинических исследований с целью формирования единой концепции терапии витамином D пациентов с ДН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-15-00243-П).

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.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ngai M, Lin V, Wong HC, et al. Vitamin D status and its association with mineral and bone disorder in a multi-ethnic chronic kidney disease population. *Clin Nephrol*. 2014;82 (2014)(10):231-239. doi: <https://doi.org/10.5414/CN108182>
2. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-176. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.1.164>
3. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(1):15018. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18>
4. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(2):302-308. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070718>
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet*. 2013;381(9867):628]. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-2128. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
6. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives [published correction appears in *Lancet*. 2013;382(9888):208]. *Lancet*. 2013;382(9888):260-272. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
7. Mirković K, van den Born J, Navis G, de Borst MH. Vitamin D in chronic kidney disease: new potential for intervention. *Curr Drug Targets*. 2011;12(1):42-53. doi: <https://doi.org/10.2174/138945011793591572>
8. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin D metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6573. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>
9. Mitsche MA, McDonald JG, Hobbs HH, Cohen JC. Flux analysis of cholesterol biosynthesis in vivo reveals multiple tissue and cell-type specific pathways. *Elife*. 2015;4(4):e07999. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.07999>
10. Bikle DD. Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2021.
11. Miller WL, Portale AA. Vitamin D 1 alpha-hydroxylase. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(8):315-319. doi: [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00287-3](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00287-3)
12. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062-2072. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI29449>
13. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8-F28. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>
14. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;215(1-2):31-38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.11.017>
15. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):9-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jabb.2011.11.003>
16. Blau JE, Collins MT. The PTH-Vitamin D-FGF23 axis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(2):165-174. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9318-z>
17. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*. 2014;55(1):13-31. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R031534>
18. Dusso A, González EA, Martin KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):647-655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.005>
19. Plum LA, Zella JB. Vitamin D compounds and diabetic nephropathy. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):87-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jabb.2012.02.008>
20. Dusso AS, Tokumoto M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79(7):715-729. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.543>
21. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease [published correction appears in *Kidney Int*. 2009;75(11):1237]. *Kidney Int*. 2007;71(1):31-38. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002009>
22. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*. 2003;64(6):2272-2279. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00328.x>
23. Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD). *Bonekey Rep*. 2014;3(3):498. doi: <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.232>
24. Povaliaeva AA, Pigarova EA, Romanova AA, et al. Vitamin D-binding protein: multifunctional component of blood serum. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(1):103-110. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1396>
25. Khan SS, Petkovich M, Holden RM, Adams MA. Megalin and vitamin D metabolism-implications in non-renal tissues and kidney disease. *Nutrients*. 2022;14(18):3690. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14183690>
26. Hilpert J, Wogensen L, Thykjaer T, et al. Expression profiling confirms the role of endocytic receptor megalin in renal vitamin D3 metabolism. *Kidney Int*. 2002;62(5):1672-1681. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00634.x>
27. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(4):1144-1151. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.05781207>
28. Leheste JR, Rolinski B, Vorum H, et al. Megalin knockout mice as an animal model of low molecular weight proteinuria. *Am J Pathol*. 1999;155(4):1361-1370. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65238-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65238-8)
29. Liu W, Yu WR, Carling T, et al. Regulation of gp330/megalin expression by vitamins A and D. *Eur J Clin Invest*. 1998;28(2):100-107. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1998.00253.x>
30. Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. *Kidney Int*. 2016;89(1):58-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.007>
31. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(24):13895-13900. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.241516998>
32. Usatii M, Rousseau L, Demers C, et al. Parathyroid hormone fragments inhibit active hormone and hypocalcemia-induced 1,25(OH)2D synthesis. *Kidney Int*. 2007;72(11):1330-1335. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002532>
33. Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanaspa M, et al. Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo. *Metabolism*. 2014;63(1):150-160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.018>
34. Mauer M, Doria A. Uric acid and diabetic nephropathy risk. *Contrib Nephrol*. 2018;192:103-109. doi: <https://doi.org/10.1159/000484284>
35. Michaud J, Naud J, Ouimet D, et al. Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(9):1488-1497. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2009080815>
36. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):888-894. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7220>

37. Xiao X, Wang Y, Hou Y, et al. Vitamin D deficiency and related risk factors in patients with diabetic nephropathy. *J Int Med Res*. 2016;44(3):673-684. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060515593765>
38. Derakhshanian H, Shab-Bidar S, Speakman JR, Nadimi H, Djafarian K. Vitamin D and diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2015;31(10):1189-1194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.04.009>
39. Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, et al. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2015;15(1):33. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0029-y>
40. Hong SH, Kim YB, Choi HS, et al. Association of Vitamin D deficiency with diabetic nephropathy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(1):106-113. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.826>
41. de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, et al. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4780-4788. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2852>
42. Senyigit A. The association between 25-hydroxy vitamin D deficiency and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1381-1386. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.043>
43. Zhao WJ, Xia XY, Yin J. Relationship of serum vitamin D levels with diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(7):814-820. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001364>
44. Xiao X, Wang Y, Hou Y, et al. Vitamin D deficiency and related risk factors in patients with diabetic nephropathy. *J Int Med Res*. 2016;44(3):673-684. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060515593765>
45. Fernández-Juárez G, Luño J, Barrio V, et al. 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(11):1870-1876. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00910113>
46. Fan L, Zhang Y, Zhu J, et al. Association of vitamin D deficiency with diabetic peripheral neuropathy and diabetic nephropathy in Tianjin, China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(3):599-606. doi: <https://doi.org/10.6133/apjcn.062017.11>
47. Ucak S, Sevim E, Ersoy D, et al. Evaluation of the relationship between microalbuminuria and 25-(OH) vitamin D levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Male*. 2019;22(2):116-120. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1479385>
48. Jamal Shahwan M, Hassan NAG, Shaheen RA. Assessment of kidney function and associated risk factors among type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2661-2665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.025>
49. Ali MI, Fawaz LA, Sedik EE, et al. Vitamin D status in diabetic patients (type 2) and its relation to glycemic control & diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(3):1971-1973. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.040>
50. Mirković K, Doorenbos CR, Dam WA, et al. Urinary vitamin D binding protein: a potential novel marker of renal interstitial inflammation and fibrosis. *PLoS One*. 2013;8(2):e55887. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055887>
51. Aljack H, Abdalla M, Idris O, Ismail A. Vitamin D deficiency increases risk of nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetes mellitus patients. *J Res Med Sci*. 2019;24(1):47. doi: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_303_18
52. Derakhshanian H, Shab-Bidar S, Speakman JR, et al. Vitamin D and diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2015;31(10):1189-1194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.04.009>
53. de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, et al. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4780-4788. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2852>
54. Metzger M, Houillier P, Gauci C, et al. Relation between circulating levels of 25(OH) vitamin D and parathyroid hormone in chronic kidney disease: quest for a threshold. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2922-2928. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1294>
55. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol*. 2004;24(5):503-510. doi: <https://doi.org/10.1159/000081023>
56. Taal MW, Thurston V, McIntyre NJ, et al. The impact of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86(2):407-413. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.537>
57. Shardlow A, McIntyre NJ, Fluck RJ, et al. Associations of fibroblast growth factor 23, vitamin D and parathyroid hormone with 5-year outcomes in a prospective primary care cohort of people with chronic kidney disease stage 3. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016528. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016528>
58. Bai X, Luo Q, Tan K, Guo L. Diagnostic value of VDBP and miR-155-5p in diabetic nephropathy and the correlation with urinary microalbumin. *Exp Ther Med*. 2020;20(5):86. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9214>
59. Fawzy MS, Abu AlSel BT. Assessment of vitamin D-binding protein and early prediction of nephropathy in type 2 Saudi diabetic patients. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1-13. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/8517929>
60. Shoukry A, Bdeer Sel-A, El-Sokkary RH. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 and vitamin D-binding protein as biomarkers for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem*. 2015;408(1-2):25-35. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2479-y>
61. Tian XQ, Zhao LM, Ge JP, et al. Elevated urinary level of vitamin D-binding protein as a novel biomarker for diabetic nephropathy. *Exp Ther Med*. 2014;7(2):411-416. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1426>
62. Hamzawy M, Gouda SAA, Rashid L, et al. The cellular selection between apoptosis and autophagy: roles of vitamin D, glucose and immune response in diabetic nephropathy. *Endocrine*. 2017;58(1):66-80. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1402-6>
63. Yang M, Yang B, Gan H, et al. Anti-inflammatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 is associated with crosstalk between signal transducer and activator of transcription 5 and the vitamin D receptor in human monocytes. *Exp Ther Med*. 2015;9(5):1739-1744. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2321>
64. Wang Y, Deb DK, Zhang Z, et al. Vitamin D receptor signaling in podocytes protects against diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(12):1977-1986. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2012040383>
65. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-β1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney Int*. 2011;80(8):851-860. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.224>
66. Zhang X, Zhou M, Guo Y, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 promotes high glucose-induced M1 macrophage switching to M2 via the VDR-PPARγ signaling pathway. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-14. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/157834>
67. Nakhoul N, Thawko T, Farber E, et al. The therapeutic effect of active vitamin D supplementation in preventing the progression of diabetic nephropathy in a diabetic mouse model. *J Diabetes Res*. 2020;2020:1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/7907605>
68. He W, Kang YS, Dai C, Liu Y. Blockade of Wnt/β-catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):90-103. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2009121236>
69. Zhang W, Yi B, Zhang K, et al. 1,25-(OH)2D3 and its analogue BXL-628 inhibit high glucose-induced activation of RhoA/ROCK pathway in HK-2 cells. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):1969-1976. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4211>
70. Zhang W, Yi B, Zhang K, et al. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [published correction appears in *Kidney Int Suppl*. 2017;7(3):e1]. *Kidney Int Suppl*. 2017;7(1):1-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
71. Levey AS, Coresh J, Bolton K, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2S1):S1-S266.
72. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>

73. Ennis JL, Worcester EM, Coe FL, Sprague SM. Current recommended 25-hydroxyvitamin D targets for chronic kidney disease management may be too low. *J Nephrol.* 2016;29(1):63-70. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0186-0>
74. Ahmadi N, Mortazavi M, Iraj B, Askari G. Whether vitamin D3 is effective in reducing proteinuria in type 2 diabetic patients? *J Res Med Sci.* 2013;18(5):374-377.
75. Bonakdaran S, Hamei M, Hatefi A. The effects of calcitriol on albuminuria in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis.Transpl.* 2012;23(6):1215-1220. doi: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.103562>
76. Liyanage P, Lekamwasam S, Weeraratna T, Liyanage C. Effect of Vitamin D therapy on urinary albumin excretion, renal functions, and plasma renin among patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind clinical trial. *J Postgrad Med.* 2018;64(1):10. doi: https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_598_16
77. Liyanage G, Lekamwasam S, Weeraratna T, Liyanage C. Effect of vitamin D therapy on bone mineral density in patients with diabetic nephropathy; a randomized, double-blind placebo controlled clinical trial. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(1):229-235. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00737-y>
78. Joergensen C, Tarnow L, Goetze JP, Rossing P. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial. *Diabet Med.* 2015;32(3):374-381. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12606>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Абилов Заур Вафалаил оглы [Zaur V. Abilov, MD];** адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3287-571X>; e-mail: zaur@internet.ru

Салимханов Рустам Халилович [Rustam Kh. Salimkhanov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-9679>; eLibrary SPIN: 3988-3140; e-mail: rustam.salimkhanov@gmail.com

Поваляева Александра Александровна, к.м.н. [Alexandra A. Povaliaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-5457>; eLibrary SPIN: 1970-2811; e-mail: a.petrushkina@yandex.ru

Жуков Артем Юрьевич [Artem Yu. Zhukov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2729-9386>; eLibrary SPIN: 8513-7785; e-mail: zhukovartem@yahoo.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

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Абилов З.В., Салимханов Р.Х., Поваляева А.А., Жуков А.Ю., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Метаболизм витамина D при диабетической нефропатии // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 283-290. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12943>

TO CITE THIS ARTICLE:

Abilov ZV, Salimkhanov RK, Povaliaeva AA, Zhukov AY, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY. Vitamin D metabolism in diabetic nephropathy. *Obesity and metabolism.* 2023;20(4):283-290. <https://doi.org/10.14341/omet12943>



МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

© К.В. Иващенко*, Н.В. Мазурина, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

К настоящему моменту накоплены факты, свидетельствующие о взаимном влиянии альдостерона и жировой ткани. Доказаны как повышение уровня альдостерона у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, так и прямое влияние альдостерона на жировую ткань путем активации анаболических процессов и повышения экспрессии минералокортикоидных рецепторов (МКР). В свою очередь, избыточная активация МКР приводит к стимуляции адипогенеза и увеличению объема жировой ткани.

Избыток альдостерона может рассматриваться в качестве самостоятельного фактора сердечно-сосудистого риска, оказывающего влияние на такие процессы, как фиброз миокарда, нефросклероз, атеросклероз. Существуют убедительные данные об увеличении частоты и более тяжелом течении нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. Формирование сходных патологических изменений также наблюдается у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом.

В данном обзоре представлены научные данные о метаболических эффектах альдостерона, в частности, о влиянии, которое он оказывает на функцию жировой ткани, углеводный и липидный обмен.

Терапия антагонистами МКР может оказывать положительное влияние на течение метаболического синдрома, способствовать стабилизации углеводного и липидного обмена, улучшать клинический статус пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и снижать риски развития осложнений. Однако уровень доказательности проведенных исследований не является достаточным, чтобы обосновать внедрение такой терапии в клиническую практику.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: альдостерон; ожирение; метаболический синдром; первичный гиперальдостеронизм; углеводный обмен; жировая ткань; ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

METABOLIC EFFECTS OF ALDOSTERONE

© Kseniya V. Ivashchenko*, Natalya V. Mazurina, Nadegda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Currently, increasing evidence shows the mutual influence of aldosterone and adipose tissue. Aldosterone excess has been reported in patients with obesity and metabolic syndrome. Aldosterone has a direct effect on adipose tissue increasing anabolic activity and expression of mineralocorticoid receptors. In turn, excessive activation of MCR leads to stimulation of adipogenesis and an increase in the volume of adipose tissue.

Aldosterone excess can be considered an independent cardiovascular risk factor that affects such processes as cardiac fibrosis, nephrosclerosis, and arteriosclerosis. There is convincing evidence of higher prevalence and severity of impaired glucose homeostasis and lipid metabolism disorders among patients with primary hyperaldosteronism. Similar pathological changes are also observed in patients with obesity and metabolic syndrome.

This review presents scientific data on the metabolic effects of aldosterone, in particular its effect on adipose tissue function, glucose and lipid metabolism.

Treatment with mineralocorticoid receptor antagonists may provide substantial benefit in the management of metabolic syndrome, contribute to the stabilisation of glucose and lipid metabolism, improve clinical status of patients with cardiovascular diseases and reduce the risk of complications. However, available evidence from the conducted studies is not sufficient to justify introduction of such therapy into clinical practice.

KEYWORDS: aldosterone; obesity; metabolic syndrome; primary hyperaldosteronism; glucose homeostasis; fat tissue; renin-angiotensin-aldosterone system.

ВВЕДЕНИЕ

Альдостерон — основной минералокортикостероидный гормон у человека, синтезирующийся в клетках клубочковой зоны коры надпочечников. Эффекты альдостерона обусловлены его влиянием на регуляцию водного и электролитного обмена, гемодинамику путем

взаимодействия с минералокортикоидными рецепторами (МКР) эпителия почечных канальцев. Кроме того, известно о наличии МКР в других эпителиальных и неэпителиальных тканях, таких как миокард, прямая кишка, жировая ткань, центральная нервная система, сосуды. Избыток альдостерона ассоциирован не только с повышением артериального давления, но и со специфическим

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

поражением органов-мишеней, повышением риска внезапной сердечной смерти, острого инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, острых нарушений мозгового кровообращения [1–3]. Таким образом, избыток альдостерона может рассматриваться в качестве самостоятельного фактора сердечно-сосудистого риска, оказывающего влияние на такие процессы, как фиброз миокарда, нефросклероз, атеросклероз [4–6].

Формирование сходных патологических изменений наблюдается у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [7, 8]. Изучение патофизиологических механизмов метаболических эффектов альдостерона представляет большой научно-практический интерес в связи со все большей распространенностью ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, включая сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания.

Данный обзор научной литературы посвящен метаболическим эффектам альдостерона, в частности, влиянию, которое он оказывает на функцию жировой ткани, углеводный и липидный обмен.

ПОИСК И КРИТЕРИИ ОТБОРА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

При написании литературного обзора были использованы базы данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed), научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, научной электронной библиотеки КиберЛенинка (cyberleninka.ru).

Поиск источников первичной информации осуществлялся по следующим ключевым словам (в англоязычных базах данных — с соответствующим переводом): альдостерон, ожирение, метаболический синдром, первичный гиперальдостеронизм, углеводный обмен, жировая ткань, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, инсулин, адипоциты, минералокортикоидные рецепторы, адипоциты. Для повышения специфичности и чувствительности поиска использовались логические операторы (AND OR) и фильтры: типы статей — книги, клинические и оригинальные исследования, клинические случаи, систематические обзоры, метаанализы.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМЕ

Среди эндокринных причин артериальной гипертензии (АГ) наиболее частой является первичный гиперальдостеронизм (ПГА). По современным представлениям, среди пациентов с АГ частота ПГА достигает 5–10%, среди пациентов с резистентной АГ — 17–23 % [9–11].

По сравнению с эссенциальной АГ, ПГА сопровождается более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и почечной патологии [12, 13]. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что повреждающее воздействие альдостерона на сердечно-сосудистую систему происходит не только через механизмы, опосредованные повышением артериального давления [14, 15]. Эта концепция подтверждается положительными результатами применения блокаторов МКР для профилактики поражения органов-мишеней [16, 17].

Результаты крупного проспективного исследования, проведенного Fallo F. и коллегами, продемонстрировали более высокую частоту метаболического синдрома среди пациентов с ПГА по сравнению с больными АГ (41% против 29%) [18]. Распространенность метаболического синдрома в общей популяции, сопоставимой по демографическим характеристикам, составила 23%. Нарушения углеводного обмена, изолированные или как один из компонентов метаболического синдрома, были представлены предиабетом и сахарным диабетом 2 типа (СД2): 8,2 и 3,4% соответственно. Стоит отметить, что в ряде исследований не подтвердились различия в частоте метаболических нарушений у пациентов с ПГА и эссенциальной АГ [19].

Один из недавних метаанализов, включивший как проспективные, так и ретроспективные исследования, показал увеличение частоты СД2 и метаболического синдрома среди пациентов с ПГА по сравнению с больными эссенциальной АГ [20]. Так, при ПГА отношение рисков (ОР) развития СД2 составило 1,33 (95% ДИ 1,01–1,74), метаболического синдрома — 1,53 (95% ДИ 1,22–1,91), атеросклероза коронарных артерий — 1,77 (95% ДИ 1,10–2,83). Без сомнений, ПГА повышает риск возникновения СД в меньшей степени, чем риск инсульта (ОР 2,58) или фибрилляции предсердий (ОР 3,53), тем не менее влияние избытка альдостерона на углеводный и липидный обмен подтверждается.

Mosso L. и соавт. сравнили функцию β -клеток у пациентов с альдостерон-продуцирующими образованиями надпочечников с таковой у пациентов с эссенциальной гипертензией [21]. При ПГА были отмечены снижение уровня С-пептида и повышение уровня глюкозы плазмы натощак.

Долгосрочное послеоперационное наблюдение за пациентами с ПГА показывает, что в ряде случаев после адреналэктомии наблюдается улучшение показателей углеводного обмена [22–24]. Adler G.K. и соавт. изучили метаболизм глюкозы у пациентов с ПГА до операции, а также спустя 3 и 12 мес после хирургического лечения с использованием гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода. После хирургического лечения секреция С-пептида и инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой увеличилась, при этом снизился клиренс инсулина, что отражает снижение чувствительности к инсулину [25]. Сходные результаты были получены и другими авторами. Fischer E. и соавт., Komada H. и соавт. отметили повышение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой. В рамках исследования, проведенного с использованием клэмп-метода, после оперативного лечения ПГА также было зарегистрировано увеличение секреции инсулина в обеих фазах исследования в сочетании со снижением клиренса инсулина [26, 27]. Можно предположить, что избыток альдостерона оказывает ингибирующее действие на секрецию инсулина, в то время как увеличение инсулинорезистентности после операции является фактором, способствующим сохранению гликемии на прежнем уровне, однако механизмы данного явления пока не идентифицированы.

Результаты ряда исследований на животных и на культурах клеток свидетельствуют о способности избытка альдостерона вызывать дисфункцию β -клеток при кратковременном воздействии и апоптоз β -клеток при длительном воздействии. Jin H.M. и соавт. показали, что

альдостерон способствует дисфункции β -клеток путем оксидативного стресса, тем самым снижая секрецию инсулина [28]. Спиринолактон оказался малоэффективен для предотвращения эффекта альдостерона на β -клетки. По данным экспериментального исследования, проведенного Luther J.M. и соавт. *in vivo* на мышах с дефицитом альдостеронсинтазы и *in vitro* на инсулин-продуцирующей клеточной культуре MIN6, влияние альдостерона на секрецию инсулина реализовывалось за счет активных форм кислорода, независимо от МКР [29]. Chen F. и соавт. показали, что альдостерон может вызывать дисфункцию и апоптоз β -клеток, воздействуя на глюкокортикоидные рецепторы с дальнейшей передачей сигнала через MAPK (митоген-активируемую протеинкиназу) и транскрипционный фактор MafA. (v-maf musculoaroneurotic fibrosarcoma oncogene homologue A) [30].

Попытка определить характер распределения жировой ткани в зависимости от уровня альдостерона была предпринята в 2018 г. группой японских ученых. Shibayama Y. и соавт. показали наличие корреляции между уровнем альдостерона и степенью абдоминального ожирения (количество висцеральной ткани оценивалось с помощью мультиспиральной компьютерной томографии) у пациентов с ПГА [31]. Интересными являются выявленные при статистическом анализе особенности висцеральной жировой ткани в группах пациентов с первичным и идиопатическим гиперальдостеронизмом (ИГА) [32]. Результаты исследований с применением компьютерной томографии брюшной полости и последующим расчетом параметров, позволяющих оценить распределение жировой ткани, показали, что у пациентов с ИГА отложение жировой ткани в абдоминальной области выражено в большей степени, нежели у пациентов с альдостерон-продуцирующей аденомой (АПА) (табл. 1).

Ohno Y. и соавт. отметили большую частоту ожирения среди пациентов с ИГА (несмотря на более низкие уровни альдостерона) по сравнению с пациентами, имеющими альдостерон-продуцирующую аденому [33]. Эти факты позволяют предположить, что жировая ткань может играть определенную роль в патогенезе двусторонних форм ПГА. Была выдвинута гипотеза, что длительный выраженный гиперальдостеронизм у пациентов с альдостеромой приводит к воспалению и фиброзу висцеральной жировой клетчатки, что снижает ее объем [34].

За последние десятилетия появились данные о локализации МКР как в натрий-транспортирующих эпителиальных клетках почек, ободочной кишки, легких, моче-

вого пузыря, так и в различных неэпителиальных тканях: эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда, различных структурах головного мозга, жировой ткани [35]. В этих тканях с МКР могут взаимодействовать также гормоны глюкокортикоидного ряда, что обусловлено низким уровнем 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (11- β HSD2), фермента, инактивирующего кортизол [36, 37]. Таким образом, избыток жировой ткани стимулирует не только минералокортикоидную, но и глюкокортикоидную активность, способствуя развитию функционального гиперкортицизма. По данным исследования, проведенного Urbanet R. и коллегами, гиперстимуляция МКР мышей приводила к развитию отдельных компонентов метаболического синдрома, таких как АГ, ожирение, нарушенная толерантность к глюкозе [38]. Сформулировано предположение, что избыточная экспрессия МКР неэпителиальных тканей приводит к метаболической дисфункции.

АЛЬДОСТЕРОН И ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Механизмы повышения уровня альдостерона при ожирении

В настоящее время жировая ткань рассматривается как источник продукции целого ряда гормонов, эндокринная активность жировой ткани является ключевым компонентом большого числа физиологических и патологических процессов. В жировой ткани экспрессируются практически все компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что доказано целым рядом исследований [17]. РААС является основным регулятором выработки минералокортикоидных гормонов в физиологических условиях, и при ожирении определяется ее повышенная активность [39].

РААС жировой ткани оказывает паракринное действие: ангиотензин II играет важную роль в развитии ожирения, способствуя росту и дифференцировке адипоцитов, увеличивает синтез, поглощение и накопление жирных кислот и триглицеридов и, вероятно, замедляет липолиз [40, 41]. Ангиотензин II снижает инсулин-зависимое поглощение глюкозы, стимулирует глюконеогенез в печени и гликогенолиз [42].

При определении экскреции альдостерона как косвенного показателя активности РААС среди пациентов без АГ оказалось, что экскреция альдостерона с мочой и стимулированная продукция альдостерона на фоне введения ангиотензина II были выше в группе пациентов с избыточным

Таблица 1. Математические индексы распределения жировой ткани у лиц с различными типами гиперальдостеронизма по данным MCKT (Chen KM., 2021) [32]

Table 1. Mathematical indices of adipose tissue distribution in individuals with various types of hyperaldosteronism according to MCKT data.

	ИГА (n=184)	АПА (n=184)	p-критерий
Окружность талии, см	84,22±9,51	81,39±9,48	<0,01
Общая поверхность жировой ткани, см ²	597,32±140,91	586,31±157,00	0,48
Площадь поверхности подкожно-жировой клетчатки, см ²	173,62±68,27	153,61±63,28	<0,01
Площадь поверхности висцеральной жировой клетчатки, см ²	151,73±70,52	137,09±83,04	0,06
Доля подкожно-жировой клетчатки, %	0,58±0,15	0,52±0,14	<0,001
Доля висцеральной жировой клетчатки, %	0,24±0,07	0,21±0,08	<0,001

весом и ожирением. В рамках проведенного исследования была выявлена корреляционная взаимосвязь между ИМТ и экскрецией альдостерона с мочой, уровнем стимулированного альдостерона, а также индексом инсулинорезистентности HOMA-IR. При этом базальный уровень альдостерона в плазме крови не зависел от массы тела [43]. Выявлено повышение ангиотензин II-зависимой секреции альдостерона по сравнению с контрольной группой, что подтверждает теорию о гиперчувствительности клеток надпочечников к эндогенной стимуляции при ожирении.

Установлено, что даже умеренное снижение массы тела (на 5–8 % от исходной) приводит к значимому снижению уровня альдостерона, ренина и ангиотензина II, что также подтверждает влияние PAAC на развитие АГ у пациентов с ожирением [44, 45, 46]. Именно гиперактивация PAAC лежит в патогенезе вторичного гиперальдостеронизма, но оценка метаболических нарушений при данной патологии является затруднительной вследствие ее многофакторного генеза и, в большинстве случаев, наличия сочетанной сердечно-сосудистой и/или почечной патологии.

В последние годы активно изучаются альтернативные механизмы стимуляции секреции альдостерона у пациентов с ожирением. Результаты ряда работ свидетельствуют о связи между уровнем альдостерона и маркерами инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. Роль жировой ткани в развитии гиперинсулинемии, в том числе при абдоминальном ожирении, хорошо известна. Инсулин способен стимулировать выработку альдостерона, ингибируя работу PAAC, таким образом, гиперинсулинемия является одним из потенциальных механизмов избытка минералокортикоидных гормонов у пациентов с ожирением [47, 48].

Одним из механизмов, ответственных за избыточную секрецию альдостерона при ожирении, является повышенный уровень свободных жирных кислот, высвобождаемых из висцеральных жировых отложений. Самой распространенной полиненасыщенной жирной кислотой человека является линоленовая кислота, один из метаболитов которой (12,13-эпоху-9-кето-10[trans]-octadecanoic acid) обладает выраженной альдостерон-стимулирующей активностью. Стоит отметить, что уровни данного метаболита коррелируют с уровнем альдостерона у части пациентов с метаболическим синдромом [49], что свидетельствует о его потенциальном вкладе в функциональный гиперальдостеронизм у пациентов с ожирением.

Kidambi S. и соавт. сообщают, что у пациентов с АГ не было отмечено значимых различий в уровнях калия сыворотки крови и экскреции калия с мочой по сравнению с пациентами с нормальными показателями артериального давления [50]. Обращает на себя внимание выявленная корреляция между уровнем альдостерона и окружностью талии. Абдоминальное ожирение является важнейшим предиктором нарушений углеводного и липидного обмена, что позволяет предположить альтернативные механизмы гиперальдостеронизма при ожирении, не связанные с АГ. Также отмечено, что у пациентов, имеющих все компоненты метаболического синдрома, определяется повышение уровня альдостерона, но не активности ренина плазмы [50, 51].

Другим возможным механизмом гиперальдостеронизма у пациентов с метаболическим синдромом явля-

ется стимуляция секреции альдостерона продуктами деятельности адипоцитов. S. Schinners и коллеги сообщают, что данные метаболиты не только стимулируют продукцию альдостерона, но и повышают чувствительность адренокортикальных клеток к ангиотензину II [52]. При обработке культуры клеток коры NCI-H295R средой, в которой культивировались человеческие адипоциты, отмечено четырехкратное повышение активности промотора белка StAR (steroidogenic acute regulatory protein). Этот эффект опосредуется через сигнальный путь Wnt, однако конкретные адипогенные факторы, стимулирующие выработку альдостерона, пока остаются неидентифицированными.

Таким образом, существует несколько механизмов, влияющих на выработку альдостерона при ожирении, среди которых секреция жировой тканью ангиотензиногена и ангиотензина II, повышение чувствительности коры надпочечников к ангиотензину II под действием веществ, выделяемых адипоцитами, снижение активности 11- β HSD2 в жировой ткани. Данные факторы, в дополнение уже к известным механизмам, таким как инсулинорезистентность и активизация симпатической нервной системы, могут способствовать развитию АГ при ожирении. Можно предположить, что гиперальдостеронизм при ожирении имеет функциональный характер, связанный как с активацией PAAC, так и с другими эндокринными и паракринными механизмами в совокупности с изменением рецепторной чувствительности, что не позволяет однозначно классифицировать его генез как вторичный.

Влияние альдостерона на жировую ткань

Функции различных компартментов жировой ткани определяются происхождением входящих в ее состав клеток, особенностями их структуры и локализации. В настоящее время выделяют 2 основных типа адипоцитов: бурые и белые. Бурая жировая ткань (БЖТ) представляет собой термогенную ткань, обеспечивающую продукцию тепла за счет активации протеина UCP1 (uncouple protein 1, разобщающий протеин 1, термогенин), локализованного во внутренней мембране митохондрий. Высокая активность термогенных адипоцитов ассоциирована с улучшением контроля гликемии и липидного профиля независимо от возраста, пола и массы тела [53, 54]. Белая жировая ткань, расположенная в подкожных и висцеральных депо, является доминирующей у взрослых людей, именно количество белой жировой ткани увеличивается при ожирении.

Результаты ряда экспериментальных работ свидетельствуют о прямом влиянии альдостерона на метаболизм адипоцитов. У грызунов выраженность действия альдостерона на экспрессию UCP1 и метаболизм глюкозы в бурых адипоцитах коррелировала с его концентрацией и реализовалась как через минералокортикоидные, так и глюкокортикоидные рецепторы [55, 56]. По данным другого исследования, проведенного A. Armani и соавт. на мышах, применение аМКР (спиронолактона и дроспиренона) позволяло предотвратить развитие нарушенной толерантности к глюкозе на фоне высокожировой диеты и увеличить экспрессию UCP1 в висцеральных и подкожных жировых депо [57].

Длительное время считалось, что у человека БЖТ присутствует только в раннем детском возрасте. В начале

2000-х годов были доказаны ее наличие и активность у взрослых [58], но влияние альдостерона на ее метаболизм остается недостаточно изученным. В исследовании 2016 г. Thuzar M. и соавт. впервые изучили эффекты аМКР на метаболизм БЖТ у человека. По данным рандомизированного исследования кратковременный прием спиронолактона (100-мг в сутки в течение 2 нед) не только увеличивал активность БЖТ в ответ на охлаждение, но и подавлял постпрандиальный липогенез [59]. Метаболическая активность БЖТ оценивалась по захвату $^{18}\text{-F}$ ДГ при ПЭТ-КТ, термогенез — по данным инфракрасной термографии в надключичной области, постпрандиальный метаболизм — с помощью непрямого калориметрии. Несмотря на небольшое количество участников (10 здоровых добровольцев), данное исследование выполнено на высоком методологическом уровне и представляет большой интерес.

В 1990-е годы было показано, что альдостерон вызывает дифференцировку 3T3-L клеток в адипоциты [60]. Следует отметить, что данная культура клеток широко использовалась для изучения роли глюкокортикоидов, инсулина, гормона роста и некоторых факторов роста в дифференцировке адипоцитов. По данным исследований *in vitro* альдостерон стимулировал внутриклеточную аккумуляцию липидов и адипогенез, повышение экспрессии МКР в белой жировой ткани у специальной линии мышей (Adipo-MROE mice), что приводило к усилению анаболических процессов, увеличению жировой массы и инсулинорезистентности [57]. С другой стороны, нокаутирование МКР в клеточных культурах адипоцитов приводило к резкому снижению их способности аккумулировать липиды [61].

В дополнение к прямому влиянию на метаболизм адипоцитов выявлена связь альдостерона с воспалительными процессами в жировой ткани. Для ожирения характерно хроническое воспаление жировой ткани с местной инфильтрацией макрофагами и секрецией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) [62]. Установлено, что альдостерон стимулирует активность провоспалительных адипо- и цитокинов, таких как ФНО- α , MCP-1, интерлейкин-6 (ИЛ-6), хемерин, ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1) [61, 63], а блокада МКР способствует снижению воспалительных процессов в жировой ткани [64].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что гиперальдостеронизм способствует анаболическим процессам в белой жировой ткани и стимулирует воспалительные процессы, а также подавляет жиросжигающую функцию (термогенез) в БЖТ.

АЛЬДОСТЕРОН КАК ОДИН ИЗ МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Для пациентов с метаболическим синдромом в целом характерны более высокие уровни альдостерона и ренина [65]. Экспериментальные исследования на животных также подтверждают наличие взаимосвязи между АГ при ожирении и уровнями альдостерона и ренина [66, 67].

В ходе Фремингемского исследования (Framingham Offspring Study) изучалась ассоциация различных биомаркеров с метаболическим синдромом. По данным

многолетнего наблюдения за 2292 участниками были выявлены показатели, коррелирующие с развитием метаболического синдрома: альдостерон и эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), принадлежащий к семейству серпинов [68].

В норме синтез ИАП-1 происходит в основном в гепатоцитах и эндотелиальных клетках, в меньшей степени в тромбоцитах и мезотелиальных клетках. Основным источником повышенного содержания ИАП-1 в организме при ожирении являются висцеральные адипоциты сальника [69].

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что в условиях повышенного содержания цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1), характерного для ожирения, повышается экспрессия гена *ИАП-1* в культурах гладкомышечных, жировых и печеночных клеток [69, 70].

Повышение уровня ИАП-1 наблюдается при ожирении, особенно абдоминальном, в сочетании с инсулинорезистентностью, нарушениями углеводного обмена и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [70, 71]. У больных ожирением выявлена положительная корреляция между уровнем ИАП-1, метаболическими и антропометрическими параметрами: уровнями глюкозы, инсулина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и ИМТ [70–72]. Исследования свидетельствуют, что высокий уровень ИАП-1 является независимым предиктором инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых заболеваний [71, 72].

При НАЖБП ИАП-1 участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза [73–75]. ИАП-1 является ключевым компонентом восстановления сердечной мышцы после перенесенного инфаркта миокарда и способствует тканевому фиброзу. Альдостерон стимулирует выработку ИАП-1, соответственно блокада МКР может способствовать снижению экспрессии ИАП-1 и профилактике ремоделирования миокарда [76]. ИАП-1 ассоциирован с изменениями артериального давления, уровня триглицеридов и показателями глюкозы натощак.

При ожирении существует определенная взаимосвязь между уровнем альдостерона и показателями, характеризующими углеводный обмен (уровень глюкозы плазмы натощак, базальный уровень инсулина, чувствительность к инсулину) как у пациентов с метаболическим синдромом [50, 77], так и у пациентов без диагностированных метаболических нарушений [47].

По данным четырехлетнего проспективного исследования, включившего более 1000 человек, исходные показатели базального альдостерона крови в верхней трети диапазона (8,5–88,6 нг/дл) являлись предикторами развития ожирения, АГ и СД2 [78]. Данные другого крупного исследования показали повышение уровня альдостерона на 1 стандартное отклонение, что увеличивало риск развития СД2 на 44% в течение 10,5 года [79].

В 2020 г. van der Heijden C.D.C. и коллегами предпринята попытка доказать патогенетическую связь между уровнем альдостерона и метаболическими нарушениями [80]. В когорту участников входило 302 взрослых пациента мужского и женского пола с ИМТ выше 27 кг/м². В ходе исследования не было установлено достоверной связи между уровнем альдостерона крови натощак и наличием нарушений углеводного обмена.

Гипергликемия и инсулинорезистентность ассоциировались в первую очередь с уровнем ренина. Сформулировано предположение, что данное явление связано с влиянием ренина на экспрессию адипонектина, продукта деятельности адипоцитов с выраженными протективными свойствами [81].

Нельзя исключить и влияние и других компонентов РААС на секрецию инсулина. По данным нескольких крупных проспективных рандомизированных исследований, терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) улучшала показатели углеводного обмена и уменьшала вероятность развития СД2 у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий [82–84].

Активация рецептора ангиотензина II второго типа является основным стимулом секреции альдостерона, и блокада данных рецепторов препаратами иАПФ и БРА проявляется снижением уровня альдостерона по данным ряда клинических исследований [82, 85, 86]. У лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе терапия валсартаном (БРА) оказала положительное влияние как на секрецию инсулина, так и чувствительность к нему по данным гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода [85], параллельно было отмечено уменьшение размеров адипоцитов и снижение инфильтрации макрофагами подкожной жировой клетчатки обследованных [82]. Sowers J.R. и коллеги отмечают, что использование азилсартана (БРА) предотвращало развитие инсулинорезистентности при терапии тиазидными диуретиками в сравнении с комбинированной терапией тиазидными диуретиками и амлодипином (блокатор медленных кальциевых каналов II поколения) [86]. Стоит отметить, что, несмотря на выявленное положительное влияние БРА II на показатели углеводного обмена, в данных исследованиях не рассматривалось влияние альдостерона на секрецию инсулина.

Результаты ряда исследований свидетельствуют, что альдостерон может воздействовать на каскад инсулинового рецептора путем взаимодействия с субстратом инсулинового рецептора 1 в клетках гладкой мускулатуры сосудов [87, 88].

Несмотря на наличие данных, свидетельствующих о потенциальном негативном влиянии альдостерона на углеводный обмен, механизмы влияния альдостерона на метаболизм глюкозы требуют уточнения. Тем не менее антагонисты рецепторов альдостерона рассматриваются как одно из возможных терапевтических направлений лечения метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением.

БЛОКАДА МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК МЕТОД ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

В свете полученных данных все более актуальным становится вопрос использования препаратов аМКР для коррекции метаболических нарушений. На настоящий момент влияние аМКР на компоненты метаболического синдрома исследовалось в основном на животных моделях. Терапия аМКР способствовала улучшению показателей углеводного обмена у мышей с ожирением, а также

замедляла развитие жирового гепатоза на высококалорийной диете [57, 63]. Стоит отметить, что в данных исследованиях использовались относительно высокие дозы аМКР: 16–20 мг/кг спиронолактона в сутки (эквивалентно 1,2–1,5 мг/кг у людей) и 100 мг/кг эплеренона (эквивалентно 7,5 мг/кг у людей) [63]. В случае использования сопоставимых доз у людей стоит учитывать потенциально нежелательные прогестагенные и антиадрогенные эффекты данных препаратов.

Метаболические эффекты аМКР у людей недостаточно изучены. Обращает на себя внимание малое количество исследований по данному вопросу и их преимущественно наблюдательный характер. По данным наблюдения пациентов с ПГА в течение 12 мес умеренные дозы аМКР (эплеренон 25–100 мг в сутки, спиронолактон 12,5–100 мг в сутки) способствовали уменьшению объема висцеральной жировой клетчатки, но не оказывали значительного влияния на углеводный и липидный обмен [64]. Использование спиронолактона (50 мг в сутки в течение 6 нед) [87] или эплеренона (50 мг в сутки в течение 2 нед) [89] у пациентов без АГ и ранее выявленных нарушений углеводного обмена не оказало значительного влияния на уровень постпрандиальной гликемии, что может объясняться краткосрочностью вмешательства.

Sindelka G. и коллеги изучили метаболизм глюкозы у пациентов с ПГА на момент выявления заболевания, а также спустя 6 мес и более после инициации терапии аМКР или проведения хирургического лечения с использованием гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода [90]. У пациентов, получивших хирургическое лечение, было отмечено более значительное увеличение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой по сравнению с пациентами, получающими консервативную терапию. Данные результаты были поставлены под сомнение более поздними исследованиями, свидетельствующими о сходном повышении чувствительности вне зависимости от используемого метода лечения [91, 92].

По данным клинического исследования, проведенного на группе здоровых добровольцев, блокада МКР стимулировала активность БЖТ [20]. Активация БЖТ увеличивает расход энергии и поглощение глюкозы и липидов из кровотока, что может выступать одним из механизмов улучшений показателей углеводного обмена у пациентов, получающих аМКР.

Polyzos S. и коллеги сообщают не только о снижении индекса инсулинорезистентности, но и о положительной динамике функции печени на фоне приема спиронолактона в дозе 25 мг в сутки в сочетании с витамином Е по данным наблюдения 31 пациента с НАЖБП [93]. Однако стоит отметить, что по данным рандомизированного исследования, включавшего 140 пациентов с длительным анамнезом СД2, находящихся на терапии БРА или иАПФ, прием эплеренона в дозе 50–200 мг в сутки в течение 26 нед не оказал значительного влияния на степень выраженности жирового гепатоза [94].

Особый интерес представляет роль МКР в регуляции метаболических эффектов глюкокортикоидных гормонов. Доступная информация свидетельствует, что избыток жировой ткани стимулирует не только минералокортикоидную, но и глюкокортикоидную активность, однако влияние блокады МКР на проявления функционального

гиперкортицизма у больных с ожирением остается практически неизученным.

Таким образом, вопрос об использовании аМКР в терапии метаболического синдрома остается неоднозначным. Несмотря на потенциал данных препаратов, выявленный в рамках экспериментальных исследований на животных, метаболические эффекты аМКР у людей требуют дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплены факты, свидетельствующие о взаимном влиянии альдостерона и жировой ткани. Доказаны как повышение уровня альдостерона у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, так и влияние альдостерона на жировую ткань путем активации анаболических процессов и повышения экспрессии МКР. В свою очередь, избыточная активация МКР приводит к стимуляции адипогенеза и увеличению объема жировой ткани.

Роль альдостерона в развитии и течении АГ хорошо изучена. Активация РААС продуктами жизнедеятельности адипоцитов, повышение глюкокортикоидной активности за счет снижения активности 11- β HSD2 в жировой ткани в сочетании с гиперчувствительностью клеток надпочечников к эндогенной стимуляции могут способствовать развитию АГ при ожирении.

Несмотря на убедительные данные об увеличении частоты и более тяжелом течении нарушений углеводного

и липидного обмена у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, непосредственные механизмы влияния альдостерона на метаболизм глюкозы и липидов требуют дальнейшего изучения.

Терапия аМКР может оказывать положительное влияние на течение метаболического синдрома, способствовать стабилизации углеводного и липидного обмена, улучшать клинический статус пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и снижать риски развития осложнений. Однако уровень доказательности проведенных на сегодняшний день исследований не является достаточным, чтобы обосновать внедрение такой терапии в клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России «Разработка новых технологий диагностики и мониторинга опухолей коры надпочечников с использованием метаболомных и протеомных технологий», рег. № 123021300098-7.

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Трошиной Е.А.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
- Cohn JN, Colucci W. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology. *Am J Cardiol.* 2006;97(10):4-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.03.004>
- Schiffrin EL. Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertension.* 2006;47(3):312-318. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000201443.63240.a7>
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
- Cohn JN, Colucci W. Cardiovascular Effects of Aldosterone and Post-Acute Myocardial Infarction Pathophysiology. *Am J Cardiol.* 2006;97(10):4-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.03.004>
- Schiffrin EL. Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertension.* 2006;47(3):312-318. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000201443.63240.a7>
- Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation.* 2004;110(10):1245-1250. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140677.20606.0E>
- Wolf G. After all those fat years: renal consequences of obesity. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(12):2471-2474. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg427>
- Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? (Pro). *Hypertension.* 2007;50(3):447-453. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086116>
- Kaplan NM. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? (Con). *Hypertension.* 2007;50(3):454-458. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086124>
- Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., и др. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. // *Consilium Medicum.* — 2017. — Т. 19. — №4. — С. 75-85. [Melnichenko GA, Platonova NM, Beltsevich DG, et al. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. a new look at the problem. according to the materials of the russian association of endocrinologists clinical guidelines for primary hyperaldosteronism diagnosis and treatment. *Consilium Medicum.* 2017;19(4):75-85. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.4.75-85
- Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243-1248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.015>
- Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al. Renal damage in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2006;48(2):232-238. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000230444.01215.6a>
- Bender SB, McGraw AP, Jaffe IZ, Sowers JR. Mineralocorticoid receptor-mediated vascular insulin resistance. *Diabetes.* 2013;62(2):313-319. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0905>
- Hawkins UA, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CM, Gomez-Sanchez CE. The ubiquitous mineralocorticoid receptor: Clinical implications. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(6):573-580. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0297-0>
- Kobayashi N, Yoshida K, Nakano S, et al. Cardioprotective mechanisms of eplerenone on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Hypertension.* 2006;47(4):671-679. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000203148.42892.7a>
- Nagata K, Obata K, Xu J, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension.* 2006;47(4):656-664. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000203772.78696.67>
- Fallo F, Veglio F, Bertello C, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):454-459. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1733>

19. Matrozoza J, Steichen O, Amar L, et al. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2009;53(4):605-610. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.122002>
20. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):41-50. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30319-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30319-4)
21. Mosso LM, Carvajal CA, Maiz A, et al. A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. *Journal of hypertension*. 2007;25(10):2125-2130. doi: [10.1097/HJH.0b013e3282861fa4](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282861fa4)
22. Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, et al. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):665-675. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0450>
23. Turchi F, Ronconi V, di Tizio V, et al. Primary aldosteronism and essential hypertension: Assessment of cardiovascular risk at diagnosis and after treatment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(5):476-482. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.09.009>
24. Wu V-C, Chueh S-CJ, Chen L, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2017;35(8):1698-1708. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001361>
25. Adler GK, Murray GR, Turcu AF, et al. Primary aldosteronism decreases insulin secretion and increases insulin clearance in humans. *Hypertension*. 2020;75(5):1251-1259. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13922>
26. Fischer E, Adolf C, Pallauf A, et al. Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2513-2520. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3934>
27. Komada H, Hirota Y, So A, et al. Insulin secretion and sensitivity before and after surgical treatment for aldosterone-producing adenoma. *Diabetes Metab*. 2020;46(3):236-242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.10.002>
28. Jin HM, Zhou DC, Gu HF, et al. Antioxidant N-acetylcysteine protects pancreatic β -cells against aldosterone-induced oxidative stress and apoptosis in female db/db Mice and Insulin-Producing MIN6 cells. *Endocrinology*. 2013;154(11):4068-4077. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1115>
29. Luther JM, Luo P, Kreger MT, et al. Aldosterone decreases glucose-stimulated insulin secretion in vivo in mice and in murine islets. *Diabetologia*. 2011;54(8):2152-2163. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2158-9>
30. Chen F, Liu J, Wang Y, et al. Aldosterone induces clonal β -cell failure through glucocorticoid receptor. *Sci Rep*. 2015;5(1):13215. doi: <https://doi.org/10.1038/srep13215>
31. Shibayama Y, Wada N, Baba S, et al. Relationship between visceral fat and plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism. *J Endocr Soc*. 2018;2(11):1236-1245. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00187>
32. Chen K-M, Lee B-C, Chen P-T, et al. Evaluation of abdominal computed tomography scans for differentiating the discrepancies in abdominal adipose tissue between two major subtypes of primary aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:647184. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.647184>
33. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, et al. Obesity as a key factor underlying idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(12):4456-4464. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00866>
34. Hirata A, Maeda N, Nakatsuji H, et al. Contribution of glucocorticoid-mineralocorticoid receptor pathway on the obesity-related adipocyte dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;419(2):182-187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.01.139>
35. Thuzar M, Stowasser M. The mineralocorticoid receptor—an emerging player in metabolic syndrome? *J Hum Hypertens*. 2021;35(2):117-123. doi: <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00467-3>
36. Edwards CRW, Burt D, McIntyre MA, et al. Localisation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase—tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet*. 1988;332(8618):986-989. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90742-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90742-8)
37. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science (80-)*. 1988;242(4878):583-585. doi: <https://doi.org/10.1126/science.2845584>
38. Urbanet R, Nguyen Dinh Cat A, Feraco A, et al. Adipocyte mineralocorticoid receptor activation leads to metabolic syndrome and induction of prostaglandin D2 synthase. *Hypertension*. 2015;66(1):149-157. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04981>
39. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, et al. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med*. 1981;304(16):930-933. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198104163041602>
40. Thatcher S, Yiannikouris F, Gupte M, Cassis L. The adipose renin-angiotensin system: Role in cardiovascular disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302(2):111-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.01.019>
41. Boschmann M, Ringel J, Klaus S, Sharma AM. Metabolic and hemodynamic response of adipose tissue to angiotensin II. *Obes Res*. 2001;9(8):486-491. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2001.63>
42. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // *Ожирение и метаболизм*. — 2006. — Т. 3. — №1. — С. 6-13. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA. Zhirovaya tkan' kak endokrinnyy organ. *Obesity and metabolism*. 2006;3(1):6-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4937>
43. Bentley-Lewis R, Adler GK, Perlstein T, et al. Body mass index predicts aldosterone production in normotensive adults on a high-salt diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4472-4475. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1088>
44. Ho J, Keogh J, Bornstein S, et al. Moderate weight loss reduces renin and aldosterone but does not influence basal or stimulated pituitary-adrenal axis function. *Horm Metab Res*. 2007;39(9):694-699. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-985354>
45. Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension*. 2005;45(3):356-362. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000154361.47683.d3>
46. Petrasko D, Jensen G, Tuck M, Stern N. effects of insulin on aldosterone production in rat zona glomerulosa cells. *Life Sci*. 1992;50(23):1781-1787. doi: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90062-T](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90062-T)
47. Goodfriend TL, Egan B, Stepniakowski K, Ball DL. Relationships among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans. *Hypertension*. 1995;25(1):30-36. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.25.1.30>
48. Colussi G, Catena C, Lapenna R, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2349-2354. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-0525>
49. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, et al. Epoxy-Keto Derivative of Linoleic Acid Stimulates Aldosterone Secretion. *Hypertension*. 2004;43(2):358-363. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000113294.06704.64>
50. Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, et al. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks. *Hypertension*. 2007;49(3):704-711. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000253258.36141.c7>
51. Bochud M, Nussberger J, Bovet P, et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2006;48(2):239-245. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000231338.41548.fc>
52. Schinner S, Willenberg HS, Krause D, et al. Adipocyte-derived products induce the transcription of the StAR promoter and stimulate aldosterone and cortisol secretion from adrenocortical cells through the Wnt-signaling pathway. *Int J Obes*. 2007;31(5):864-870. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jco.0803508>
53. Cheng L, Wang J, Dai H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*. 2021;10(1):48-65. doi: <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1870060>
54. Chondronikola M, Volpi E, Børshiem E, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014;63(12):4089-4099. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0746>
55. Kraus D, Jäger J, Meier B, et al. Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes. *Horm Metab Res*. 2005;37(7):455-459. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-870240>
56. Viengchareun S, Penforis P, Zennaro M-C, Lombès M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors inhibit UCP expression and function in brown adipocytes. *Am J Physiol Metab*. 2001;280(4):E640-E649. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.4.E640>

57. Armani A, Cinti F, Marzolla V, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism induces browning of white adipose tissue through impairment of autophagy and prevents adipocyte dysfunction in high-fat-diet-fed mice. *FASEB J*. 2014;28(8):3745-3757. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.13-245415>
58. McNeill BT, Suchacki KJ, Stimson RH. Mechanisms in endocrinology: Human brown adipose tissue as a therapeutic target: warming up or cooling down? *Eur J Endocrinol*. 2021;184(6):R243-R259. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1439>
59. Thuzar M, Law WP, Dimeski G, et al. Mineralocorticoid antagonism enhances brown adipose tissue function in humans: A randomized placebo-controlled cross-over study. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(3):509-516. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13539>
60. Rondinone CM, Rodbard D, Baker ME. Aldosterone stimulated differentiation of mouse 3T3-L1 cells into adipocytes. *Endocrinology*. 1993;132(6):2421-2426. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.132.6.8504747>
61. Hoppmann J, Perwitz N, Meier B, et al. The balance between glucocorticoid and mineralocorticoid action critically determines inflammatory adipocyte responses. *J Endocrinol*. 2010;204(2):153-164. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-09-0292>
62. Parasiliti-Caprino M, Bollati M, et al. Adipose tissue dysfunction in obesity: Role of mineralocorticoid receptor. *Nutrients*. 2022;14(22):4735. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14224735>
63. Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, et al. Mineralocorticoid Receptor Blockade Reverses Obesity-Related Changes in Expression of Adiponectin, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ , and Proinflammatory Adipokines. *Circulation*. 2008;117(17):2253-2261. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748640>
64. Karashima S, Yoneda T, Kometani M, et al. Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism. *Hypertens Res*. 2016;39(3):133-137. doi: <https://doi.org/10.1038/hr.2015.129>
65. Egan BM, Stepniakowski K, Goodfriend TL. Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering. *Am J Hypertens*. 1994;7(10 Pt 1):886-893. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/7.10.886>
66. Carroll JF, King JW, Cohen JS. Hydralazine as antihypertensive therapy in obesity-related hypertension. *Int J Obes*. 2004;28(3):384-390. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jco.0802573>
67. de Paula RB, da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension*. 2004;43(1):41-47. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000105624.68174.00>
68. Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH, et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors. *Circulation*. 2007;116(9):984-992. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708537>
69. Мазурина Н.В. Экзогенно-конституциональное ожирение: клинические, гормональные и биохимические параметры персонализации лечения и мониторинга. Дис. ... докт. мед. наук. М.: 2020. [Mazurina N.V. Exogenous-constitutional obesity: clinical, hormonal and biochemical parameters of treatment and monitoring personalization [dissertation]. Moscow: 2020. (In Russ.)]
70. Choi KM, Ryu OH, Lee KW, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75(2):235-240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.06.019>
71. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes*. 2004;28(11):1357-1364. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jco.0802778>
72. Trost S, Pratley RE, Sobel BE. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2006;6(1):47-54. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-006-0052-5>
73. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005;54(2):303-306. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2003.024935>
74. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1467-1476. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432007>
75. Brea A, Mosquera D, Martín E, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):1045-1050. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000160613.57985.18>
76. Enomoto S. Effects of eplerenone on transcriptional factors and mRNA expression related to cardiac remodelling after myocardial infarction. *Heart*. 2005;91(12):1595-1600. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.046540>
77. Egan B, Papademetriou V, Wofford M, et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in the TROPHY sub-study: Contrasting views in patients with high-normal blood pressure. *Am J Hypertens*. 2005;18(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.08.008>
78. Buglioni A, Cannone V, Sangaralingham SJ, et al. Aldosterone predicts cardiovascular, renal, and metabolic disease in the general community: A 4-year follow-up. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(12). doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002505>
79. Joseph JJ, Echouffo Tcheugui JB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and incident type 2 diabetes mellitus: MESA. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17). doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009890>
80. van der Heijden CDC, ter Horst R, van den Munckhof ICL, et al. Vasculometabolic and inflammatory effects of aldosterone in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2719-2731. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa356>
81. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128(12):1298-1309. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003008>
82. Van der Zijl NJ, Moors CC, Goossens GH, et al. Does interference with the renin-angiotensin system protect against diabetes? Evidence and mechanisms. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(7):586-595. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01559.x>
83. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551-1562. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065061>
84. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1477-1490. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001121>
85. van der Zijl NJ, Moors CCM, Goossens GH, et al. Valsartan Improves β -Cell Function and Insulin Sensitivity in Subjects With Impaired Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2011;34(4):845-851. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-2224>
86. Sowers JR, Raji L, Jialal I, et al. Angiotensin receptor blocker/diuretic combination preserves insulin responses in obese hypertensives. *J Hypertens*. 2010;28(8):1761-1769. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833af380>
87. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A, et al. Aldosterone suppresses insulin signaling via the downregulation of insulin receptor substrate-1 in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 2007;50(4):750-755. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093955>
88. Bender SB, McGraw AP, Jaffe IZ, Sowers JR. Mineralocorticoid receptor-mediated vascular insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(2):313-319. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0905>
89. Krug AW, Stelzner L, Rao AD, et al. Effect of low dose mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on glucose and lipid metabolism in healthy adult males. *Metabolism*. 2013;62(3):386-391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.011>
90. Šindelka G, Widimský J, Haas T, et al. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;108(01):21-25. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329211>
91. Catena C, Lapenna R, Baroselli S, et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: A follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3457-3463. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0736>
92. Davies JI, Band M, Morris A, Struthers AD. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(10):1687-1694. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1510-8>

93. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS, et al. Effects of combined low-dose spironolactone plus vitamin E vs vitamin E monotherapy on insulin resistance, non-invasive indices of steatosis and fibrosis, and adipokine levels in non-alcoholic fatty liver disease: randomized controlled trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(12):1805-1809. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12989>
94. Johansen ML, Schou M, Rossignol P, et al. Effect of the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on liver fat and metabolism in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (MIRAD trial). *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(10):2305-2314. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13809>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Иващенко Ксения Валерьевна [Kseniya V. Ivashchenko, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0786-7809>; e-mail: kseniya223@mail.ru

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

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мазурина Н.В., Иващенко К.В., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Метаболические эффекты альдостерона // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 291-300. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13040>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mazurina NV, Ivashchenko KV, Platonova NM, Troshina EA. Metabolic effects of aldosterone. *Obesity and metabolism.* 2023;20(4):291-300. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13040>



ПОТЕНЦИАЛ МАРКЕРОВ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ИЗУЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

© А.Ф. Николаева^{1*}, К.О. Петрова¹, О.В. Васюкова², Р.М. Гусейнова², И.Р. Миннихметов², Р.И. Хусаинова², Н.Г. Мокрышева², В.О. Сигин¹

¹Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Ожирение — сложное, гетерогенное, активно прогрессирующее заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани в организме и имеющее, как правило, высокий кардиометаболический риск и специфические осложнения. В настоящее время появляются новые данные, объясняющие патогенез ожирения не только генетическими вариациями и дисбалансом между потреблением и расходом энергии, но и влиянием эпигенетических механизмов, например, метилирования ДНК.

Метилирование ДНК — наиболее изученная эпигенетическая модификация, статус которой в клетке может изменяться под воздействием различных внешних и внутренних факторов окружающей среды, включая питание, образ жизни, гормоны. Эти изменения могут приводить к дисрегуляции генов, ответственных за метаболические процессы, ассоциированные с развитием ожирения. Однако исследования в области изучения эпигенетических меток как потенциальных посредников ожирения неоднородны по дизайну, методологии и результатам.

В настоящем обзоре обсуждаются концептуальные основы, анализирующие связь между метилированием ДНК, ожирением, воспалением и ответом на снижение массы тела, в том числе после проведения бариатрических операций, а также вопросы выбора материала и методологии, которые следует учитывать при планировании исследований в этой области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; метилирование ДНК; биомаркер; эпигенетика.

THE POTENTIAL OF DNA METHYLATION MARKERS IN THE STUDY OF OBESITY

© Aleksandra F. Nikolaeva^{1*}, Kristina O. Petrova¹, Olga V. Vasyukova², Raisat M. Guseinova², Ildar R. Minniakhmetov², Rita I. Khusainova², Natal'ya G. Mokrysheva², Vladimir O. Sigin¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Obesity is a complex, heterogeneous, actively progressive disease manifested by excessive formation of adipose tissue in the body and usually has a high cardiometabolic risk and specific complications. Currently, new data are emerging that explain the pathogenesis of obesity not only by genetic variations and imbalance between energy intake and expenditure, but also by the influence of epigenetic mechanisms, such as DNA methylation.

DNA methylation is the most studied epigenetic modification, whose status in the cell can be altered by various external and internal environmental factors, including diet, lifestyle, and hormones. These changes may lead to dysregulation of genes responsible for metabolic processes associated with the development of obesity. However, studies investigating epigenetic marks as potential mediators of obesity are heterogeneous in design, methodology, and results.

This review discusses a conceptual framework analyzing the relationship between DNA methylation, obesity, inflammation, and response to weight loss, including after bariatric surgery, as well as material selection and methodology issues to consider when designing studies in this area.

KEYWORDS: obesity; DNA methylation; biomarker; epigenetics.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — сложное многофакторное заболевание, обусловленное взаимодействием генетических особенностей и факторов окружающей среды [1]. Близнецовые исследования подтверждают значительное влияние генетических вариаций на развитие ожирения с наследуемостью от 40 до 80%; независимые выборки также подтверждают генетическую изменчивость в 6%, включая данные Health and Retirement Study [2]. Однако исследования, проведенные Adam E. и соавт. с применением ме-

тода полногеномного поиска ассоциаций (Genome-wide association studies, GWAS) в выборке около 700 000 участников, показали, что только 21% случаев ожирения связаны с генетической изменчивостью [3].

Расхождение в расчетах коэффициента наследуемости заболевания в близнецовых исследованиях и оценкой GWAS известно как «упущенная наследуемость» (missing heritability). «Упущенная наследуемость» — явление, при котором генетические факторы объясняют лишь меньшую часть ожидаемой наследуемой фракции [4]. Данное состояние можно объяснить либо

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



редкими генетическими вариантами, либо вкладом эпигенетического фактора в генез ожирения [5].

Ученые акцентируют внимание на изучении метилирования ДНК в контексте эпигенетической регуляции, так как эта модификация является тканеспецифичной и способна реагировать на изменения окружающей среды [6]. Метилирование ДНК — обратимая ковалентная модификация, которая влияет на остатки цитозина в сайтах CpG (цитозин-фосфат-гуаниновые динуклеотиды). Этот процесс может предотвратить связывание факторов транскрипции с ДНК, что приводит к транскрипционному «молчанию» генов [7]. Процесс метилирования цитозина в 5'-положении осуществляется ферментами семейства ДНК-метилтрансфераз (DNMT1, DNMT3a и DNMT3b), превращая его в 5-метилцитозин (5mC). DNMT1 отвечает за поддержание метилирования ДНК, в то время как DNMT3a и DNMT3b — за метилирование *de novo* [8]. У млекопитающих ДНК-метилтрансферазы используют S-аденозилметионин в качестве донора метильной группы. Обеспечение метильных групп в значительной степени определяется их потреблением с пищей. Основными пищевыми донорами метильных групп являются метионин, холин и бетаин и, совместно с такими микроэлементами, как фолиевая кислота, витамины B6 и B12, модулируют эпигеном [9]. Вероятно, пищевые факторы, действующие на доступность S-аденозилметионина, влияют на метилирование ДНК [10].

Различные факторы окружающей среды, диета, вирусные инфекции, канцерогенные агенты, стресс и недостаток двигательной активности играют существенную роль в развитии ожирения [11]. Эпидемиологические исследования подтверждают, что ожирение у матери во время беременности предрасполагает к развитию кардиометаболических заболеваний у потомства, в том числе нарушению гомеостаза инсулина/глюкозы, повышению воспалительных маркеров и изменению липидного профиля [12, 13]. Признано влияние факторов окружающей среды на эпигенетику [7], следовательно, эпигеном потенциально может быть обратимо изменен. У людей, чьи матери недоедали во время «голодной зимы» в Нидерландах 1944–1945 гг., спустя 6 десятилетий наблюдался меньший уровень метилирования дифференциально метилированной области (ДМР) гена инсулиноподобного фактора роста 2 *IGF2* (на 5%), по сравнению с их братьями и сестрами, не подвергшимися такому воздействию [14]. *IGF2* является ключевым фактором роста и развития человека и импринтируется по материнской линии [15]. Гипометилирование ДМР *IGF2* приводит к биаллельной экспрессии гена [16], следствием чего может быть нарушенная толерантность к глюкозе, позднее ожирение и развитие метаболического синдрома [17].

Связующим звеном между ожирением и его осложнениями, сахарным диабетом 2 типа, является воспалительный процесс как на клеточном уровне, так и на уровнях межклеточной коммуникации и внутриклеточных сигнальных каскадов [18, 19]. В исследованиях показано, что воспалительные клетки и медиаторы вызывают изменения в эпигенетическом ландшафте [20]. С другой стороны, эпигенетические модификации, возникающие вторично по отношению к ожирению и нарушению обмена веществ, могут воздействовать на иммунную систему, модулируя функцию иммунных клеток [21]. Изучение

взаимосвязи иммунной системы и эпигенетики является перспективной областью исследований, которая расширит понимание механизмов патогенеза ожирения и связанных с ним заболеваний.

Один из ключевых подходов в борьбе с ожирением — диета и физические упражнения [22]. Однако высокая межиндивидуальная вариабельность ответа делает данный метод слабоэффективным, а факторы, влияющие на величину потери веса, остаются малоизученными. Эпигенетика может объяснить некоторую часть такой изменчивости.

Не менее перспективным является изучение метилирования/экспрессии ДНК в разных типах жировой ткани у бариатрических пациентов [23].

Проводится поиск новых биомаркеров для выявления доклинического риска развития заболевания, в отличие от тех, которые нацелены на диагностику уже развившейся болезни, даже на ранней стадии. Эпигенетические метки, а именно метилирование ДНК, могут являться как альтернативой, так и дополнительной методикой по сравнению с традиционными биомаркерами ожирения, такими как биохимические (биомаркеры дислипидемии, окислительного стресса, воспаления, кардиометаболизма) и генетические [5]. Так, профили метилирования ДНК субпопуляций лейкоцитов были использованы для расчета доли различных иммунных клеток в нефракционированной цельной крови [24], что в настоящее время используется в эпигеномных широкомасштабных ассоциативных исследованиях [25]. Определение профиля тканеспецифического метилирования внеклеточной циркулирующей ДНК бета-клеток поджелудочной железы было предложено в качестве нового метода для выявления сахарного диабета 1 типа [25]. С практической точки зрения внедрение маркеров дифференциального метилирования не требует создания отдельной лаборатории в структуре организации. Многие медицинские учреждения уже располагают стандартными и эффективными протоколами для сбора крови, которые могут быть использованы для количественного определения метилирования ДНК с помощью модификаций классической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Несмотря на то, что метилирование ДНК имеет высокую специфичность для различных тканей, исследования показывают, что кровь в некоторых случаях может служить альтернативой для труднодоступных тканей [26]. Что касается научных центров и лабораторий, благодаря быстрому развитию технологий в области эпигенетики появилась возможность проводить количественную оценку метилирования ДНК в масштабах всего генома, что значительно расширяет исследования, направленные на поиск потенциальных биомаркеров ожирения.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Ожирение сопровождается инфильтрацией макрофагами жировой ткани и избыточной продукцией провоспалительных цитокинов [27]. Известно, что эпигенетические модификации играют важную роль в регуляции транскрипции воспалительных генов [28], а нарушение работы иммунной системы, напротив, может усилить

эффекты эпигенетических модификаций, что приводит к развитию хронического воспаления [27], которое препятствует передаче сигналов инсулина и способствует развитию инсулинорезистентности. Эпигенетические механизмы также контролируют экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин 6, интерферон гамма [29] и играют функциональную роль в дифференцировке моноцитов в макрофаги и поляризации макрофагов [30].

Вместе с тем ожирение вызывает нарушение регуляции иммунной системы [31], при этом, у пациентов с ожирением наблюдаются эпигенетические изменения в генах, отвечающих за иммунный ответ, влияющих на липидный профиль и чувствительность к инсулину в жировой ткани. Например, Ali M. и соавт. выявили отрицательную связь между уровнем метилирования промоторов провоспалительных генов и индексом массы тела, процентом общего и висцерального жира, артериальным давлением и уровнем инсулина натощак в плазме периферической крови (ПК) взрослых, страдающих ожирением [20]. Такие эпигенетические изменения остаются стойкими, в дальнейшем не зависящими от факторов окружающей среды, и данный процесс описывается как метаболическая память [32].

Важно отметить, что лимфоидные (B-, T- и NK-клетки) и миелоидные (моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и тучные клетки) клетки иммунной системы различаются по своему эпигенетическому программированию [33], следовательно, дальнейшие исследования по поиску биомаркеров в различных типах клеточных популяций лейкоцитов необходимы для лучшего понимания эпигенетической дисрегуляции при воспалительных заболеваниях, связанных с ожирением.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОТВЕТ НА ОГРАНИЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА КАЛОРИЙ

Метилирование ДНК влияет на регуляцию массы тела, участвуя в адипогенезе, метаболизме глюкозы и липидов, контроле аппетита [34]. Кроме того, метилирование ДНК может модулироваться диетическими вмешательствами [8]. В исследовании Bouchard L. и соавт. оценили характер метилирования ДНК в подкожной жировой ткани у тучных женщин с высоким и низким ответом на дефицит калорий в течение 6 мес. Ученые идентифицировали 35 ДМР между двумя группами, при этом, многие из ДМР были связаны с контролем массы тела и секрецией инсулина. Так, самый высокий дифференциально метилированный уровень показали гены *KCNA3* и *NFIX*, которые были гиперметилированы до снижения массы тела в группе с высоким ответом [35]. В другом исследовании отмечено, что гены *KCNA3* и *NFIX* связаны с контролем массы тела: мыши с нокаутом по обоим генам весили значительно меньше, чем животные дикого типа, и были устойчивы к увеличению массы тела [36]. Продемонстрировано также, что определение уровня метилирования «генов аппетита» может использоваться для прогнозирования набора массы тела после диетических вмешательств [37].

Такой характер распределения метилирования указывает на то, что эпигенетические маркеры реагируют на диету и межиндивидуальная вариабельность эпи-

генетического фона играет роль в эффективности программы контроля массы тела. С другой стороны, исследования не исключают возможность влияния факторов окружающей среды, качества питания, популяции и сопутствующих ожирению заболеваний. Поэтому для установления причинно-следственной связи необходимы лонгитюдные исследования, оценивающие динамику снижения массы тела в течение долгих лет и учитывающие рацион питания для определения новых биомаркеров потери веса.

ИЗМЕНЕНИЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Общепризнано, что бариатрическая хирургия является востребованным подходом, используемым для лечения морбидного ожирения. Вместе с тем, пациенты, перенесшие бариатрическое вмешательство, подвергаются риску дефицита многих питательных веществ и микроэлементов после операции, в числе которых фолиевая кислота [38]. В то же время известно, что фолиевая кислота является важным донором метильных групп в процессе метилирования ДНК и по-разному, но заметно влияет на уровни метилирования ДНК. Benton M. и соавт. изучили ДМР в сальниковой (15 сайтов CpG) и подкожной (3601 сайт CpG) жировой ткани у пациентов исходно и через 17,5 мес. после гастрешунтирования [39]. Глобальное метилирование ДНК было выше в подкожной жировой ткани и сальнике до потери массы тела. Данные согласуются с похожим исследованием профиля метилирования до и после гастрешунтирования, но на скелетной мускулатуре, несмотря на то, что изменение профиля метилирования зависит от многочисленных факторов, таких как гетерогенность клеток, изменения окружающей среды, метаболический статус, образ жизни и диета [40]. Потенциально дефицит фолиевой кислоты может влиять на снижение уровня метилирования ДНК после гастрешунтирования и воздействовать на экспрессию генов и функции клеток.

Несколько неожиданным оказалось исследование Fraszczuk E. и соавт., которые выявили около 2000 ДМР в ДНК из ПК через 12 мес. после операции, но все из них показали более высокие уровни метилирования после потери массы тела [41]. Следует признать, что ученые исследовали пациентов, перенесших разные типы бариатрических операций, включая гастрешунтирование (65%), лапароскопическое бандажирование желудка (25%), билиопанкреатическое шунтирование (7,5%), продольную резекцию желудка (2,5%), при этом у всех пациентов наблюдалось снижение уровня фолиевой кислоты после бариатрической операции.

Недавнее исследование показало, что специфические эпигенетические изменения происходят как раннее событие в ответ на потерю массы тела, например, метилирование гена *ARL4C*, — фактора АДФ-рибозилирования 4C, играющего роль в транспорте холестерина, — может быть многообещающим эпигенетическим маркером снижения веса после бариатрической операции [42]. Имеющиеся противоречивые данные между исследованиями на жировой ткани, скелетной мускулатуре и ПК подчеркивают важность выбора исследуемого материала и точной популяции у лиц с ожирением.

ВЫБОР МАТЕРИАЛА И МЕТОДА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ

Исследования, изучающие связь между метилированием ДНК и ожирением, неоднородны по своему дизайну, методологии и результатам. При сборе образцов исследователи учитывают два основных подхода. Первый подход предполагает сбор образцов участника исследования в динамике, то есть на протяжении периода активного набора или снижения массы тела, во время физических упражнений или во время хирургического вмешательства. Это позволяет изучить динамику изменения метилирования ДНК в связи с изменениями массы тела. Второй подход заключается в сборе образцов в определенный момент времени, выбранном в соответствии с гипотезой исследования. Общепризнанным является сбор образцов участников, имеющих одинаковый индекс массы тела, для изучения метилирования ДНК в контексте определенной степени ожирения [7]. Для исследования потенциала сайтов метилирования в качестве клинических биомаркеров учёные используют унифицированные исследовательские когорты, которые состоят из участников, сопоставимых по полу, возрасту, массе тела и лабораторным показателям. Для достижения надежных результатов и выявления значимых взаимосвязей между метилированием ДНК и ожирением требуется большой размер выборки. Это особенно актуально для полногеномных исследований, поскольку они требуют высокой

статистической мощности, с целью исключения ошибочных результатов. С учетом невозможности дать общие цифры по размеру выборки из-за гетерогенности маркеров и образцов, мы предлагаем несколько примеров из анализа данных литературы в таблице 1.

Клинически доступные биомаркеры должны обладать двумя характеристиками — неинвазивность диагностики и быстрота количественной оценки [5]. Поэтому большинство исследователей, изучая метилирование ДНК при ожирении, используют в качестве основного материала кровь [43–47]. Однако метилирование ДНК зачастую тканеспецифично, и исследователи должны быть уверены, что интересующая ткань отражает изменения метилирования, связанные с заболеванием. Адипоциты — специализированные метаболические клетки, играющие важную роль в локальном хранении и расходовании энергии, энергии всего тела и гомеостазе глюкозы, а также в патогенезе ожирения и СД2 [32]. Несмотря на то, что адипоциты составляют более 90% объема, они составляют менее 50% клеток жировой ткани [48]. Но проблема исследований заключается в том, что жировая ткань является гетерогенным материалом, содержащим, помимо адипоцитов иммунные, эндотелиальные, мультипотентные мезенхимальные клетки-предшественники, дающие начало адипогенным, остеогенным и хондрогенным клонам, а также антиадипогенные клетки-предшественники [49]. Тем не менее исследования последних лет показали убедительные данные о дифференциальном уровне метилирования ДНК в жировой ткани.

Таблица 1. Общие сведения об анализах, основанных на полногеномном/широкогеномном подходах, в контексте изучения метилирования ДНК при ожирении за последние 10 лет

Table 1. Summary of analyses based on whole genome/genome wide approaches to study DNA methylation in obesity over the past 10 years

Материал для исследования	Размер выборки	Используемый метод	Источник
Скелетная мускулатура	24	Люминометрический анализ метилирования ДНК (Luminometric Methylation Assay, LUMA)	Barres и др. (2013) [40]
Мононуклеарные клетки ПК, Т-лимфоциты, В-лимфоциты	44	Проточная цитометрия с использованием антител к 5-метилцитозину	Simar и др. (2014) [43]
Жировая ткань, лейкоциты ПК	106	Infinium Human Methylation450k BeadChip	Agha и др. (2015) [6]
Скелетная мускулатура	22	RRBS	Day и др. (2016) [55]
Жировая ткань	30	Infinium Human Methylation450k BeadChip	Macartney-Coxson и др. (2017) [56]
Печень	21	Infinium Human Methylation450k BeadChip	Shen и др. (2018) [57]
Лейкоциты ПК	263	RRBS	He и др. (2019) [44]
Эозинофилы жировой ткани и ПК	2	WGBS	Hernandez и др. (2020) [45]
Лейкоциты ПК	4	Infinium Human DNA Methylation EPIC 850k BeadChip	Wang и др. (2021) [46]
Пятна крови	40	RRBS	Sasaki и др. (2022) [47]
Жировая ткань	86	Infinium Human Methylation450k BeadChip, Infinium Human DNA Methylation EPIC 850k BeadChip	McAllan и др. (2023) [58]

Надлежащее сохранение резецированной ткани также имеет решающее значение для широкого спектра биологических исследований. Наиболее эффективным методом сохранения ткани для анализа метилирования ДНК является глубокая заморозка, что требует специализированного оборудования, в частности, морозильной камеры с температурой -80°C с надежным электроснабжением или хранилищем жидкого азота [50]. Стандартная процедура фиксации материала формалином (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded, FFPE) приводит к деградации ДНК и различным артефактам [51]. Следовательно, существует растущий спрос на альтернативные подходы к фиксации, облегчающие использование фиксированной ткани в молекулярной биологии, и такие альтернативы уже коммерчески доступны [52].

Методологии, используемые в исследованиях метилирования ДНК при ожирении, основаны на полно-

геномном/широкогеномном анализе метилирования и анализе генов-кандидатов [53]. В настоящее время ученые сосредоточены на широкогеномных подходах с использованием технологии ДНК чипов, из которых выделяют Illumina Infinium HumanMethylation 27k, 450k и массив EPIC BeadChip, которые охватывают более 27 000, 485 000 и 850 000 CpG соответственно. Массив 27k представляет менее 0,1% из 28 миллионов сайтов CpG в геноме человека, охватывая в среднем 2 динуклеотида CpG в промоторных областях примерно 14 000 генов с промоторами CpG-островков. Массив размером 450k представляет собой 1,7% сайтов CpG в геноме, охватывая 99% генов RefSeq с зондами, расположенными внутри промоторов, тел генов, 3'-нетранслируемых областях (3'-untranslated region, 3'-UTR) и других межгенных последовательностей, но остается промоторцентричным (рис. 1). Массив

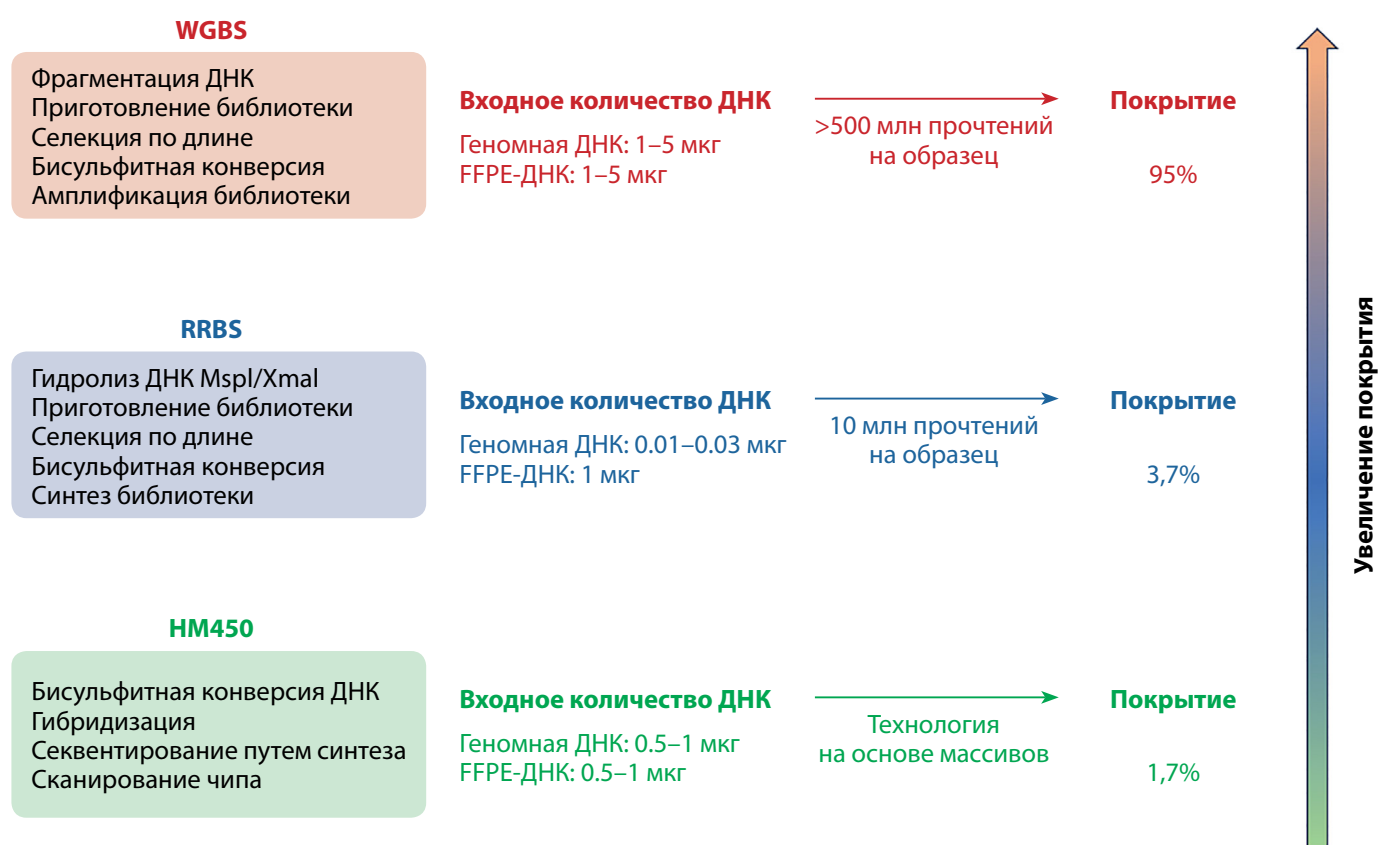


Рисунок 1. Краткое изложение полногеномных/широкогеномных методов исследования метилирования ДНК (адаптировано из работы Stirzaker C. и соавт., 2014).

Примечание. На рисунке сравниваются максимальный охват полногеномного бисульфитного секвенирования (WGBS, оранжевый; наибольший геномный охват), бисульфитного секвенирования ограниченных наборов геномных локусов (RRBS, синий) и подхода, основанном на технологии ДНК-чипов Infinium HumanMethylation450 BeadChip (HM450, зеленый). Показано краткое описание стандартного рабочего процесса для каждого метода (цветные прямоугольники слева). Количество геномной ДНК, выделенной из фиксированной формалином ткани, залитой в парафин (FFPE), необходимое для надежного выполнения каждого метода, надежно колеблется от 0,01 мкг (RRBS) до 5 мкг (WGBS), что может влиять на выбор платформы. Минимальное количество прочтений варьируется от 10 миллионов чтений (RRBS) до >500 миллионов чтений (WGBS), тогда как платформа HM450 использует технологию массивов. Таким образом, стоимость каждого метода примерно пропорциональна объему данных, необходимому для надежного анализа данных, и охвату генома [диапазон 1,7% (HM450) — 95% (WGBS)].

Figure 1. Summary of whole genome/wide genome methods for DNA methylation studies (adapted from Stirzaker C. et al., 2014).

Note. The figure compares the maximum coverage of whole genome bisulfite sequencing (WGBS, orange; most genomic coverage), reduced representation bisulfite sequencing (RRBS, blue), and HumanMethylation450 BeadChip (HM450, green) assays for measuring genome-wide DNA methylation. A summary of the standard workflow for each method is shown (colored boxes, left). The amount of genomic DNA or formalin-fixed paraffin-embedded tissue (FFPE) required to perform each technique reliably ranges from 0,01 ug (RRBS) to 5 ug (WGBS), which may influence platform selection. The minimum number of unique sequencing reads varies from 10 million reads (RRBS) to >500 million reads (WGBS), whereas the HM450 platform utilizes array technology. Therefore, the cost of each technique is approximately proportional to the amount of data required to analyze reliably the data, and the coverage of the genome [range, 1,7% (HM450) — 95% (WGBS)].

EPIC BeadChip представляет 3% сайтов CpG в геноме, охватывая важные регуляторные элементы, включая 58% энхансеров FANTOM5, 7% дистальных и 27% проксимальных регуляторных элементов ENCODE, ранее не захватываемые массивом 450k. Примечательно, что только 1% зондов массивов 450k и EPIC BeadChip анализируют CpG-динуклеотиды в регионах с «эпигенетическими полиморфизмами» (CoRSIV, correlated regions of systemic interindividual variation).

Золотым стандартом количественного анализа уровня метилирования является бисульфитное секвенирование, в приложении к масштабу генома, реализуемое полногеномным бисульфитным секвенированием (whole genome bisulfite sequencing, WGBS). WGBS на сегодняшний день является единственным методом, который лучше всего отображает области с более низкой плотностью CpG, такие как межгенные области («gene deserts»), частично метилированные домены и дистальные регуляторные элементы (например, энхансеры). В сравнении с WGBS, бисульфитное секвенирование ограниченных наборов геномных локусов (reduced representation bisulfite sequencing, RRBS) является менее дорогостоящим методом и увеличивает относительную информационную ценность анализа метилирования ДНК по сравнению с полногеномным бисульфитным секвенированием: каждая считанная последовательность RRBS включает по крайней мере одну информативную позицию CpG. По ряду характеристик RRBS лучше, чем полногеномное бисульфитное секвенирование, применимо к крупномасштабным исследованиям метилирования ДНК, поиска маркеров эпигенетических процессов в норме и при патологии, поскольку RRBS фокусируется на функционально значимом метилировании в островках CpG, которые составляют незначительную часть генома, игнорируя тем самым его менее значимую для клинических исследований часть [54].

В отличие от методов, основанных на микрочипах, WGBS является наиболее информативным, обнаруживающим более широкий спектр геномных характеристик и охват почти каждого отдельного динуклеотида CpG (~2 019 500), а RRBS дает возможность анализа непрерывно расположенных CpG-пар в локусе, охватывающий ~1 054 280 динуклеотидов CpG. Принимая во внимание эти преимущества, для разработки биомаркеров на основе метилирования ДНК можно использовать полногеномный (WGBS)/широкогеномный (RRBS) подход в качестве первоначального скрининга. Такой скрининг приводит к определению большого количества потенциальных маркеров метилирования ДНК. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения результатов, выявления наиболее значимых таргетов и проверки маркеров в валидирующей когорте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным литературы, динамика массы тела при ожирении сопровождается стойкими эпигенетическими изменениями, характеризующимися разным спектром метилирования ДНК. Показано, что метилирование ДНК может модулироваться диетиче-

скими вмешательствами, что делает его подходящим биомаркером, предсказывающим ответ на то или иное воздействие.

Вместе с тем на данный момент существуют противоречивые данные: одни исследования подтверждают глобальное гиперметилирование до и гипометилирование после снижения массы тела, что связывают с пассивным деметилированием ДНК, другие свидетельствуют о гиперметилировании после потери массы тела.

Осторожность при выборе цельной крови в качестве материала для изучения метилирования ДНК связана с гетерогенностью клеток, ведь каждый тип клеток крови имеет свой собственный эпигенетический профиль, который может быть изменен воспалением и другими сопутствующими ожирению заболеваниями. Жировая ткань — основной тип ткани, в котором происходят изменения при ожирении. Однако есть свидетельства того, что уровень метилирования некоторых генов аналогичен в нескольких типах образцов и что уровень метилирования в крови аналогичен уровню, встречающемуся в жировой ткани. Учитывая методологический подход, можно также рассмотреть возможность применения более надежных методов, таких как WGBS/RRBS, открывающих новые возможности исследования генов и путей, которые еще не рассматривались.

Поэтому актуальны дальнейшие исследования, проводимые на больших популяциях по стандартизированному протоколу для получения надежных доказательств и данных о связи метилирования ДНК с генетическим профилем и другими характеристиками пациентов. Бесспорно, дальнейшее изучение роли метилирования ДНК в развитии воспаления, связанного с ожирением, откроет новые возможности в потенциальном использовании эпигенетических маркеров для профилактики и лечения сопутствующих нарушений обмена веществ.

Правильно спланированные исследования в области эпигенетики могут помочь использовать метилирование ДНК в качестве новой терапевтической мишени для профилактики, диагностики и лечения ожирения и других метаболических заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на выполнение НИР в 2023 г. и при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (номер гранта: 075-15-2022-310) для ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Н.Г. Мокрышевой.

Участие авторов. Все авторы участвовали в формировании концепции работы, поиске, анализе и отборе источников информации, написании 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. Voruganti VS. Precision Nutrition: Recent Advances in Obesity. *Physiology*. 2023;38(1):42-50. doi: <https://doi.org/10.1152/physiol.00014.2022>
2. Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, et al. Genetic and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the Collaborative project of Development of Anthropometrical measures in Twins (CODATwins) study. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(2):371-379. doi: <https://doi.org/10.3945/AJCN.116.130252>
3. Locke AE, Kahali B, Berndt SJ, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206. doi: <https://doi.org/10.1038/nature14177>
4. Trerotola M, Relli V, Simeone P, Alberti S. Epigenetic inheritance and the missing heritability. *Hum Genomics*. 2015;9(1):17. doi: <https://doi.org/10.1186/s40246-015-0041-3>
5. Heikkinen A, Bollepalli S, Ollikainen M. The potential of DNA methylation as a biomarker for obesity and smoking. *J Intern Med*. 2022;292(3):390. doi: <https://doi.org/10.1111/JOIM.13496>
6. Agha G, E Houseman A, Kelsey KT, et al. Adiposity is associated with DNA methylation profile in adipose tissue. *Int J Epidemiol*. 2015;44(4):1277-1287. doi: <https://doi.org/10.1093/IJE/DYU236>
7. Trang K, Grant SFA. Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(5):775-793. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09804-6>
8. Maugeri A. The Effects of Dietary interventions on DNA methylation: Implications for obesity management. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):1-17. doi: <https://doi.org/10.3390/IJMS21228670>
9. Bekdash RA. Methyl donors, epigenetic alterations, and brain health: understanding the connection. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2346. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032346>
10. Mahmoud A, Ali M. Methyl donor micronutrients that modify DNA methylation and cancer outcome. *Nutrients*. 2019;11(3):608. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030608>
11. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet*. 2016;387(10031):1947-1956. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3)
12. Lurbe E, Aguilar F, Lvarez J, et al. Determinants of cardiometabolic risk factors in the first decade of life: A longitudinal study starting at birth. *Hypertension*. 2018;71(3):437-443. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10529>
13. Gaillard R, Steegers EAP, Duijts L, et al. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension*. 2014;63(4):683-691. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02671>
14. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(44):17046-17049. doi: <https://doi.org/10.1073/PNAS.0806560105>
15. Smith FM, Garfield AS, Ward A. Regulation of growth and metabolism by imprinted genes. *Cytogenet Genome Res*. 2006;113(1-4):279-291. doi: <https://doi.org/10.1159/000090843>
16. Heijmans BT, Kremer D, Tobi EW, et al. Heritable rather than age-related environmental and stochastic factors dominate variation in DNA methylation of the human IGF2/H19 locus. *Hum Mol Genet*. 2007;16(5):547-554. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm010>
17. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev*. 2006;82(8):485-491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001>
18. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72(1):219-246. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135846>
19. Юдаева А.Д., Стафеев Ю.С., Мичурина С.С., и др. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: молекулярные механизмы в инсулинопродуцирующих и инсулинозависимых тканях // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 75-81. [Yudaeva AD, Stafeyev IS, Michurina SS, et al. The interactions between inflammation and insulin resistance: molecular mechanisms in insulin-producing and insulin-dependent tissues. *Diabetes Mellit*. 2023;26(1):75-81. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12981>
20. Ali MM, Naquiallah D, Qureshi M, et al. DNA methylation profile of genes involved in inflammation and autoimmunity correlates with vascular function in morbidly obese adults. *Epigenetics*. 2022;17(1):93-109. doi: <https://doi.org/10.1080/15592294.2021.1876285>
21. Mathis D, Shoelson SE. Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):81-83. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2922>
22. Kaikkonen KM, Korpelainen R, Vanhala ML, et al. Long-term effects on weight loss and maintenance by intensive start with diet and exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2023;33(3):246-256. doi: <https://doi.org/10.1111/sms.14269>
23. Sánchez EC, Barajas-Olmos F, Baca P, et al. DNA methylation remodeling after bariatric surgery correlates with clinical parameters. *Adv Biol*. 2023;7(9). doi: <https://doi.org/10.1002/adbi.202300001>
24. Houseman EA, Accomando WP, Koestler DC, et al. DNA methylation arrays as surrogate measures of cell mixture distribution. *BMC Bioinformatics*. 2012;13(1):86. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-13-86>
25. Lehmann-Werman R, Neiman D, Zemmour H, et al. Identification of tissue-specific cell death using methylation patterns of circulating DNA. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113(13). doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1519286113>
26. Bacos K, Gillberg L, Volkov P, et al. Blood-based biomarkers of age-associated epigenetic changes in human islets associate with insulin secretion and diabetes. *Nat Commun*. 2016;7(1):11089. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms11089>
27. Ray A, Bonorden MJL, Pandit R, et al. Infections and immunity: associations with obesity and related metabolic disorders. *J Pathol Transl Med*. 2023;57(1):28-42. doi: <https://doi.org/10.4132/JPTM.2022.11.14>
28. Zhu X, Chen Z, Shen W, et al. Inflammation, epigenetics, and metabolism converge to cell senescence and ageing: the regulation and intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):245. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00646-9>
29. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Martinez JA. Epigenetic signatures underlying inflammation: an interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition. *Inflamm Res*. 2021;70(1):29-49. doi: <https://doi.org/10.1007/S00011-020-01425-Y>
30. Fogel O, Richard-Miceli C, Tost J. Epigenetic changes in chronic inflammatory diseases. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2017;106:139-189. doi: <https://doi.org/10.1016/BS.APCSB.2016.09.003>
31. Richard C, Wadowski M, Goruk S, et al. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000379. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000379>
32. Suárez R, Chapela SP, Álvarez-Córdova L, et al. Epigenetics in Obesity and Diabetes Mellitus: New Insights. *Nutrients*. 2023;15(4):811. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15040811>
33. Zatterale F, Raciti GA, Prevezano I, et al. Epigenetic reprogramming of the inflammatory response in obesity and type 2 diabetes. *Biomolecules*. 2022;12(7):982. doi: <https://doi.org/10.3390/biom12070982>
34. Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics*. 2019;14(5):421-444. doi: <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1595297>
35. Bouchard L, Rabasa-Lhoret R, Faraj M, et al. Differential epigenomic and transcriptomic responses in subcutaneous adipose tissue between low and high responders to caloric restriction. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(2):309-320. doi: <https://doi.org/10.3945/AJCN.2009.28085>
36. Driller K, Pagenstecher A, Uhl M, et al. Nuclear factor I X deficiency causes brain malformation and severe skeletal defects. *Mol Cell Biol*. 2007;27(10):3855-3867. doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.02293-06>
37. Crujeiras AB, Campion J, Díaz-Lagares A, et al. Association of weight regain with specific methylation levels in the NPY and POMC promoters in leukocytes of obese men: A translational study. *Regul Pept*. 2013;186:1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2013.06.012>
38. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition*. 2010;26(11-12):1031-1037. doi: <https://doi.org/10.1016/J.NUT.2009.12.003>
39. Benton MC, Johnstone A, Eccles D, et al. An analysis of DNA methylation in human adipose tissue reveals differential modification of obesity genes before and after gastric bypass and weight loss. *Genome Biol*. 2015;16(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0569-x>

40. Barres R, Kirchner H, Rasmussen M, et al. Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation. *Cell Rep.* 2013;3(4):1020-1027. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.03.018>
41. Fraszczek E, Luijten M, Spijkerman AMW, et al. The effects of bariatric surgery on clinical profile, DNA methylation, and ageing in severely obese patients. *Clin Epigenetics.* 2020;12(1):14. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0790-2>
42. Talukdar FR, Escobar Marcillo DI, Laskar RS, et al. Bariatric surgery-induced weight loss and associated genome-wide DNA-methylation alterations in obese individuals. *Clin Epigenetics.* 2022;14(1):176. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01401-9>
43. Simar D, Versteyhe S, Donkin I, et al. DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human. *Metabolism.* 2014;63(9):1188-1197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.05.014>
44. He F, Berg A, Imamura Kawasawa Y, et al. Association between DNA methylation in obesity-related genes and body mass index percentile in adolescents. *Sci Rep.* 2019;9(1):2079. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38587-7>
45. Hernandez JD, Tew BY, Li T, et al. A FACS-based approach to obtain viable eosinophils from human adipose tissue. *Sci Rep.* 2020;10(1):13210. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70093-z>
46. Wang C, Wang M, Ma J. Analysis of genome-wide DNA methylation patterns in obesity. *Endocr J.* 2021;68(12):EJ20-0734. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0734>
47. Sasaki A, Murphy KE, Briollais L, et al. DNA methylation profiles in the blood of newborn term infants born to mothers with obesity. *PLoS One.* 2022;17(5):e0267946. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267946>
48. Eto H, Suga H, Matsumoto D, et al. Characterization of structure and cellular components of aspirated and excised adipose tissue. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(4):1087-1097. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0B013E3181B5A3F1>
49. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7(2):211-228. doi: <https://doi.org/10.1089/107632701300062859>
50. Noehammer C, Pulverer W, Hassler MR, et al. Strategies for validation and testing of DNA methylation biomarkers. *Epigenomics.* 2014;6(6):603-622. doi: <https://doi.org/10.2217/epi.14.43>
51. Frankel A. Formalin fixation in the 'omics' era: a primer for the surgeon-scientist. *ANZ J Surg.* 2012;82(6):395-402. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2012.06092.x>
52. An Y, Zhao X, Zhang Z, et al. DNA methylation analysis explores the molecular basis of plasma cell-free DNA fragmentation. *Nat Commun.* 2023;14(1):287. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-35959-6>
53. Lima RS, de Assis Silva Gomes J, Moreira PR. An overview about DNA methylation in childhood obesity: Characteristics of the studies and main findings. *J Cell Biochem.* 2020;121(5-6):3042-3057. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.29544>
54. Sigin VO, Kalinkin AI, Kuznetsova EB, et al. DNA methylation markers panel can improve prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in luminal B breast cancer. *Sci Rep.* 2020;10(1):9239. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66197-1>
55. Day SE, Coletta RL, Kim JY, et al. Next-generation sequencing methylation profiling of subjects with obesity identifies novel gene changes. *Clin Epigenetics.* 2016;8(1):77. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0246-x>
56. Macartney-Coxson D, Benton MC, Blick R, et al. Genome-wide DNA methylation analysis reveals loci that distinguish different types of adipose tissue in obese individuals. *Clin Epigenetics.* 2017;9(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0344-4>
57. Shen J, Zhu B. Integrated analysis of the gene expression profile and DNA methylation profile of obese patients with type 2 diabetes. *Mol Med Rep.* 2018;17(6). doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8804>
58. McAllan L, Baranasic D, Villicaña S, et al. Integrative genomic analyses in adipocytes implicate DNA methylation in human obesity and diabetes. *Nat Commun.* 2023;14(1):2784. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38439-z>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Николаева Александра Федоровна [Aleksandra F. Nikolaeva];** адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1 [address: 1 Moskvorechye st., 115522 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3805-8879>; e-mail: nikolaevaepi@gmail.com

Петрова Кристина Олеговна [Kristina O. Petrova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1909-2171>; eLibrary SPIN: 4502-9117; e-mail: tina.petrova11@gmail.com

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; eLibrary SPIN: 6432-3934; e-mail: o.vasyukova@mail.ru

Гусейнова Раисат Магомедкамиловна [Raisat M. Guseinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-2474>; eLibrary SPIN: 9719-3850; Scopus Author ID: 58077013800; Researcher ID: HDO-1221-2022; e-mail: rasgus-9@mail.ru

Миннихметов Илдар Рамилович, к.б.н [Ildar R. Minniakhmetov, PhD in biology]; eLibrary SPIN: 8643-7056; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>; e-mail: minniakhmetov@gmail.com

Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н [Rita I. Khusainova, MD, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>; eLibrary SPIN: 4091-9326; e-mail: ritakh@mail.ru

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

Сигин Владимир Олегович, к.б.н [Vladimir O. Sigin, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-3577>; eLibrary SPIN: 9156-3209; e-mail: sigin.vladimir@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Николаева А.Ф., Петрова К.О., Васюкова О.В., Гусейнова Р.М., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И., Мокрышева Н.Г., Сигин В.О. Потенциал маркеров метилирования ДНК в изучении ожирения // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 301-308. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13058>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nikolaeva AF, Petrova KO, Vasyukova OV, Guseinova RM, Minniakhmetov IR, Khusainova RI, Mokrysheva NG, Sigin VO. The potential of DNA methylation markers in the study of obesity. *Obesity and metabolism.* 2023;20(4):301-308. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13058>

СУТОЧНЫЕ ПРОФИЛИ КАЛЬЦИЕМИИ И КАЛЬЦИУРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ 25(OH) ВИТАМИНА D



© Е.В. Ковалева*, А.К. Еремкина, А.Р. Елфимова, А.М. Горбачева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Хронический гипопаратиреоз — относительно редкое заболевание, в терапии которого в основном используются препараты активных метаболитов/аналогов витамина D и кальция. Дополнительное назначение колекальциферола может способствовать как реализации неклассических «внескелетных» эффектов витамина D, так и поддержанию более стабильного уровня кальция сыворотки крови в течение дня.

Цель. Оценить влияние различных уровней 25(OH) витамина D на суточный профиль кальциемии и кальциурии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом, находящихся на стандартной терапии активными метаболитами/аналогами витамина D и препаратами кальция.

Материалы и методы. В исследование включены 40 пациентов с хроническим гипопаратиреозом, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 09.2019 по 12.2021 гг. В зависимости от медианы уровня 25(OH) витамина D (точка отсечения 35 нг/мл) участники исследования были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту.

Результаты. При сравнении групп по общему и альбумин-скорректированному кальцию крови, а также суточной кальциурии различий выявлено не было. Пациенты с уровнем 25(OH) витамина D ≥ 35 нг/мл имели статистическую тенденцию к увеличению частоты достижения целевых показателей общего кальция в течение суток (128 vs 149, $p=0,049$, χ^2 , с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$), тенденция пропадала при расчете альбумин-скорректированного кальция крови ($p=0,517$, χ^2 , с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$). Частота гиперкальциемий по альбумин-скорректированному кальцию крови в группе пациентов с уровнем 25(OH) витамина D ≥ 35 нг/мл была статистически значимо меньше ($p=0,006$, χ^2), по общему кальцию — различия были на уровне статистической тенденции ($p=0,042$, χ^2). Частота гипокальциемии по общему кальцию имела статистическую тенденцию к уменьшению у пациентов с уровнем 25(OH) витамина D ≥ 35 нг/мл ($p=0,023$, χ^2), однако тенденция пропадала при пересчете на альбумин-скорректированный кальций крови ($p=0,581$, χ^2).

Заключение. По результатам исследования установлено, что пациенты с уровнем 25(OH) витамина D ≥ 35 нг/мл имеют более приемлемый суточный профиль кальциемии с тенденцией к более частому достижению целевых показателей общего кальция в течение суток. Таким образом, добавление колекальциферола к терапии хронического гипопаратиреоза может быть полезным, в том числе на фоне глобальной эпидемии дефицита/недостаточности витамина D.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопаратиреоз; мониторинг; кальций; витамин D; гипокальциемия.

THE DAILY SERUM CALCIUM AND DAILY CALCIURIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM DEPENDING ON DIFFERENT 25(OH) VITAMIN D LEVEL

© Elena V. Kovaleva*, Anna K. Eremkina, Alina R. Elfimova, Anna M. Gorbacheva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Chronic hypoparathyroidism is a relatively rare disease, which usually treated active forms of vitamin D and oral calcium supplements. Supplementation with native vitamin D can be useful both for achieving «non-skeletal» effects of vitamin D and for a more stable serum calcium profile.

AIM: The aim of this study was to estimate the daily serum calcium and 24-hour urine calcium levels depending on different 25(OH) vitamin D values in patients with chronic hypoparathyroidism on treatment of active forms of vitamin D and calcium supplements.

MATERIALS AND METHODS: Forty patients with chronic hypoparathyroidism were involved in the study. All patients were divided in two groups, matched on sex and age, according to the median level of 25(OH) vitamin D in the total group.

RESULTS: There were no significant differences between groups by total, albumin-adjusted serum calcium levels and urine calcium excretion. Patients with serum 25(OH) vitamin D level ≥ 35 ng/ml had significant tendency to achieve more often the target levels of total serum calcium during the day (128 vs. 149 measurements during the day, $p=0.049$, χ^2). However, this tendency disappeared for albumin-adjusted serum calcium levels ($p=0.517$, χ^2). There frequency of hypercalcemia by albumin-adjusted serum calcium in the group of patients with 25(OH) vitamin D ≥ 35 ng/ml ($p=0.006$, χ^2) was significantly lower, but not for total serum calcium (a trend, $p=0.042$, χ^2). As regards hypocalcemia, there were no

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



significant differences by albumin-adjusted serum calcium ($p=0.581$, χ^2) and it tends to lower frequency by total serum calcium ($p=0.023$, χ^2).

CONCLUSION: The additional administration of native vitamin D in patients with chronic hypoparathyroidism may have some advantages, related to the general concept of worldwide vitamin D deficiency and better disease control.

KEYWORDS: hypoparathyroidism; monitoring; calcium; vitamin D; hypocalcaemia.

ОБОСНОВАНИЕ

Гипопаратиреоз — это редкое эндокринное заболевание, характеризующееся гипокальциемией из-за полного отсутствия или недостатка паратиреоидного гормона (ПТГ). Клинические симптомы гипопаратиреоза разнообразны и во многом зависят от степени тяжести гипокальциемии [1].

Из-за ограниченной доступности заместительной терапии рекомбинантным человеческим ПТГ наиболее распространенным подходом к лечению гипопаратиреоза является назначение активных форм/аналогов витамина D (альфакальцидола, кальцитриола) и препаратов кальция. Для взрослых пациентов средняя суточная доза кальцитриола обычно составляет 0,5–1,0 мкг, альфакальцидола — 0,5–2,0 мкг и элементарного кальция — 1500–2000 мг. Лечение гипопаратиреоза направлено на поддержание низконормального уровня кальциемии (2,1–2,3 ммоль/л), нормофосфатемии и целевых показателей суточной кальциурии (не более 6,25 ммоль/сут для женщин и не более 7,5 ммоль/сут для мужчин) [1–3].

Достижение целевых уровней кальция и фосфора крови является важным фактором контроля заболевания и необходимо для профилактики краткосрочных и долгосрочных осложнений. Учитывая фармакокинетику препаратов активных форм/аналогов витамина D (кальциемический эффект кальцитриола развивается через 2–6 ч, альфакальцидола — через 6–8 ч), стандартная терапия гипопаратиреоза не всегда обеспечивает стабильный профиль кальция в течение дня, особенно при неправильном режиме дозирования препаратов. Передозировка препаратов активных форм/аналогов витамина D приводит к гиперкальциемии, связанной с повышенным риском сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний, почечной недостаточности и смертности. В свою очередь, гипокальциемия возникает из-за назначения недостаточных доз препаратов, а также их неравномерного распределения в течение дня [4].

Несмотря на нарушение процессов активации витамина D в почках у пациентов с гипопаратиреозом, в настоящее время рекомендуется использовать нативные препараты витамина D (эргокальциферол, колекальциферол) для поддержания адекватного уровня 25(ОН) витамина D (25(ОН)D) более 20–30 нг/мл, как и в общей популяции. Это обусловлено несколькими причинами. С одной стороны, нативные формы витамина D оказывают неклассические «внескелетные» эффекты на иммунную систему, метаболические параметры, аутоиммунные заболевания и т.д. [5]. С другой стороны, они имеют более длительный период полувыведения (около 2–3 недель) и, с учетом внепочечной экспрессии 1 α -гидроксилазы, не зависящей от влияния ПТГ, потенциально могут способствовать достижению более стабильного профиля кальция в суворотке и улучшению контроля заболевания [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние различных уровней 25(ОН)D на суточный профиль кальциемии и кальциурию у пациентов с хроническим гипопаратиреозом, получающих лечение стандартной терапией в виде комбинации активных метаболитов/аналогов витамина D и препаратов кальция.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

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

Время исследования. Набор пациентов в исследование производился с 09.2019 по 12.2021 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование включены 40 пациентов с хроническим гипопаратиреозом (38 с хроническим послеоперационным, 2 — с идиопатическим гипопаратиреозом), госпитализированных в ОПОЩЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Критерии включения в исследование:

- подтвержденный диагноз хронического гипопаратиреоза (коды по МКБ-10: E89.2, E20.0);
- возраст старше 18 лет.

Критерии исключения из исследования:

- беременность и период лактации;
- прием препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм витамина D (глюкокортикостероиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, орлистат, противоэпилептические препараты, антидепрессанты (флуоксетин), статины (аторвастатин), диуретики (спиронолактон), противомикробные средства (макролиды, тетрациклины, изониазид, рифампин, примахин), антигипертензивные средства (блокаторы медленных кальциевых каналов), химиотерапия (циклофосфамид, тамоксифен, паклитаксел, ифосфамид, иринотекан, этопозид, цисплатин), иммуносупрессанты (циклоsporин А, такролимус, сиролимус), антагонисты гистаминовых рецепторов; антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, деносумаб), препараты рекомбинантного ПТГ (терипаратид));
- наличие гранулематозных заболеваний (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз);
- наличие заболеваний или состояний, приведших к синдрому мальабсорбции;
- снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²;
- иммобилизация, миеломная болезнь;
- аллергия на препараты витамина D.

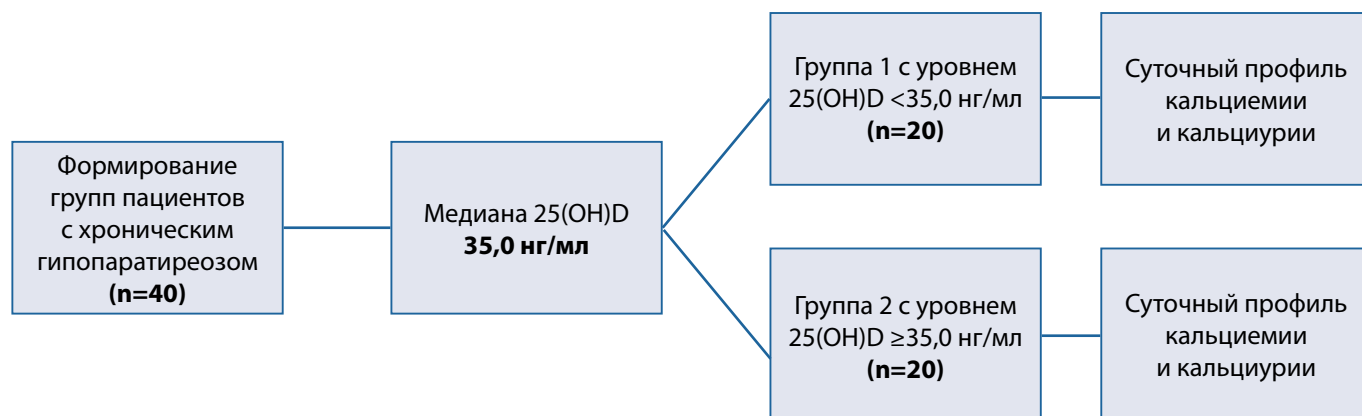


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design

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

Набор участников исследования проводился методом случайного отбора.

Дизайн исследования

Проведено интервенционное одномоментное сравнительное исследование на базе ОПОЩЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (рис. 1).

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем пациентам однократно был проведен суточный профиль кальциемии и сбор суточной мочи на кальций. Формирование двух групп пациентов с хроническим гипопаратиреозом, сопоставимых по полу и возрасту, проводилось по отрезной точке 25(ОН)D, равной 35 нг/мл, которая являлась медианой в общей группе:

- группа 1 — пациенты с уровнем 25(ОН)D < 35 нг/мл (19 пациентов с послеоперационным, 1 — с идиопатическим гипопаратиреозом);
- группа 2 — пациенты с уровнем 25(ОН)D ≥ 35 нг/мл (19 пациентов с послеоперационным, 1 — с идиопатическим гипопаратиреозом).

Все пациенты с гипопаратиреозом продолжали получать лечение в виде комбинации активных форм/аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) и препаратов кальция.

Методы

Определение уровней 25(ОН)D (ПИ 30–100 нг/мл) выполнялось на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия) в ранние утренние часы (08:00–09:00). Измерение уровня общего кальция проводилось каждые 2 ч в течение суток, альбумина — однократно в ранние утренние часы; исследования проводились на биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Образцы сыворотки крови были получены из периферического внутривенного доступа: в дневное время анализировались сразу после их забора, в ночное время — центрифугировались (3500 оборотов, 15 мин), хранились в холодильной камере при температуре от +2°C до +8°C и анализировались на следующее утро. Для исключения ложно заниженных и ложно завышен-

ных показателей кальция крови производился перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови по формуле:

альбумин-скорректированный кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + 0,002 × (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)).

Анализ суточной кальциурии выполнялся на приборе ARCHITECT c8000 (Abbott, США).

Для исключения влияния режима питания на профиль кальциемии все пациенты получали одинаковую диету (стол №15) с сопоставимым содержанием кальций-содержащих продуктов. Дополнительные приемы пищи исключались.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: расчет размера выборки не требовался.

Статистический анализ проводился в программных пакетах Statistica 13.0 (TibCo, США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (в формате Медиана [Q₁; Q₃]). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни (U-тест). Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ²) для независимых групп, при необходимости применялась поправка Йетса. При наличии нулевых частот применялся критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бенджамини-Хохберга путем коррекции критического уровня значимости (P₀).

Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, согласно протоколу №13 Заседания Комитета от 04.09.2019 г., постановлено, что данная научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе ОПОЩЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Пациенты подписывали информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-ю группу вошли 20 пациентов (16 женщин и 4 мужчины), медиана возраста составила 44 года [38; 52]. Во 2-ю группу были включены также 20 пациентов (18 женщин и 2 мужчин), медиана возраста 48 лет [37; 56]. Выделенные группы были сопоставимы по полу ($p=0,658$, критерий χ^2 с поправкой Йетса, с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$) и возрасту ($p=0,481$, U-тест, с учетом поправки

Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$). Группы статистически значимо различались по уровню 25(OH)D — 28,45 нг/мл vs 44,15 нг/мл ($p<0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$). При сравнении групп по общему и альбумин-скорректированному кальцию крови, а также по показателям суточной кальциурии различий выявлено не было (табл. 1).

Характеристика суточных профилей кальциемии в обеих группах, в том числе количество измерений в целевом интервале (ЦИ), представлена в таблице 2.

Таблица 1. Характеристика основных показателей фосфорно-кальциевого обмена в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом при различных уровнях 25(OH)D

Table 1. The main parameters of phosphorus-calcium metabolism in the group of patients with chronic hypoparathyroidism depending on serum 25(OH)D levels

Параметры	Показатели в 1-й группе пациентов с уровнем 25(OH)D <35 нг/мл		Показатели во 2-й группе пациентов с уровнем 25(OH)D ≥35 нг/мл		P, U-тест
	N	Медиана [Q ₁ ; Q ₃]	N	Медиана [Q ₁ ; Q ₃]	
25(OH)D, нг/мл	20	28,45 [23,40; 29,95]	20	44,15 [39,55; 50,55]	<0,001
Общий кальций, ммоль/л	238*	2,18 [2,10; 2,28]	231*	2,21 [2,11; 2,28]	0,150
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	238	2,11 [2,03; 2,19]	231	2,11 [2,03; 2,19]	0,998
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	20	6,18 [4,74; 8,13]	20	7,42 [5,34; 10,29]	0,254
Время в целевом диапазоне, ч, по общему кальцию	12	7 [4; 9]	12	8 [5; 11]	0,308
Время нахождения в гипокальциемии, ч, по общему кальцию	12	2 [0; 6]	12	0 [0; 3]	0,320
Время в целевом диапазоне, ч, по альбумин-скорр. кальцию	12	6 [2; 8]	12	4 [2; 10]	0,567
Время нахождения в гипокальциемии, ч, по альбумин-скорр. кальцию	12	6 [2; 10]	12	5 [1; 10]	0,663

Примечание. *2 измерения общего кальция в 1-й группе и 9 измерений во 2-й группе были недоступны по причине гемолиза образцов крови.

Note: 2 total serum calcium measurements in 1 group and 9 measurements — in 2 group were not available due to hemolysis of blood samples.

Таблица 2. Характеристика суточных профилей кальциемии у пациентов с гипопаратиреозом при различных уровнях витамина D

Table 2. Characteristics of daily calcium profile in patients with chronic hypoparathyroidism at different serum 25(OH)D levels

Показатель	N	Количество измерений в ЦИ, n (%) [95% ДИ]	Количество измерений <2,1 ммоль/л, n (%) [95% ДИ]	Количество измерений ≥2,55 ммоль/л, n (%) [95% ДИ]
Показатели кальциемии в 1-й группе пациентов с уровнем 25(OH)D <35 нг/мл				
Кальций общий, ммоль/л	238	128 (54,2), [47,7; 60,7]	59 (25,0), [19,6%; 31,0]	12 (5,1), [2,7; 8,7]
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	238	101 (42,8), [36,4; 49,4]	114 (48,3), [41,8; 54,9]	10 (4,2), [2,1; 7,7]
Показатели кальциемии в 2-й группе пациентов с уровнем 25(OH)D ≥35 нг/мл				
Кальций общий, ммоль/л	231	149 (63,1), [56,6; 69,3]	39 (16,5), [12,0; 21,9]	4 (1,7), [0,5; 4,3]
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	231	108 (45,8), [39,3; 52,4]	120 (50,9), [44,4; 57,4]	1 (0,4), [0,0; 2,3]

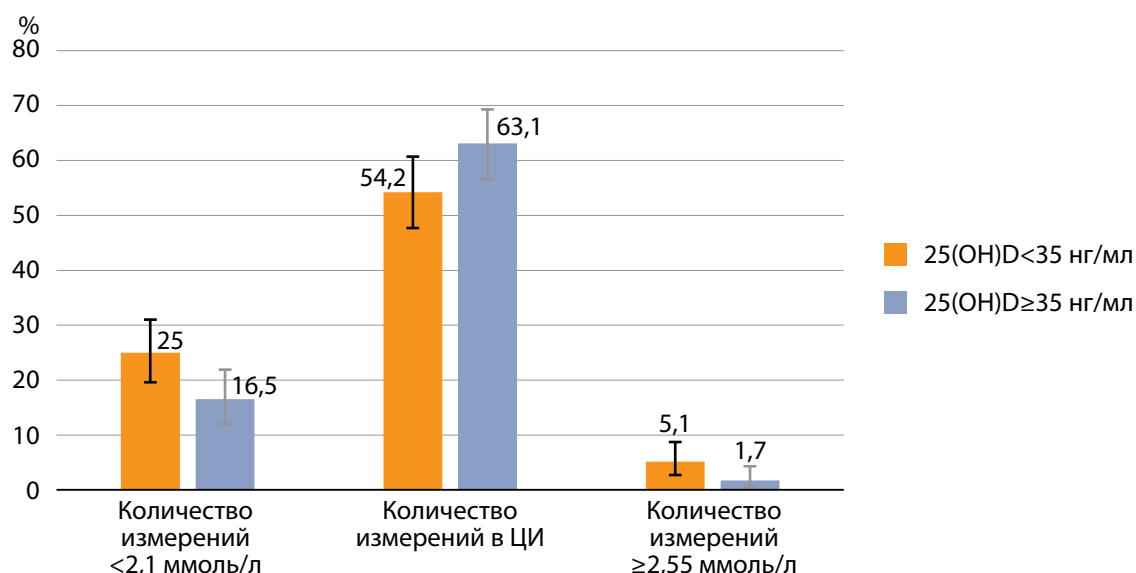


Рисунок 2. Характеристика уровня общего кальция крови при уровнях 25(OH)D < 35 нг/мл и 25(OH)D ≥ 35 нг/мл в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом.

Figure 2. Characteristics of the total serum calcium level in the groups of patients with chronic hypoparathyroidism with 25(OH)D level < 35 ng/ml and ≥ 35 ng/ml.

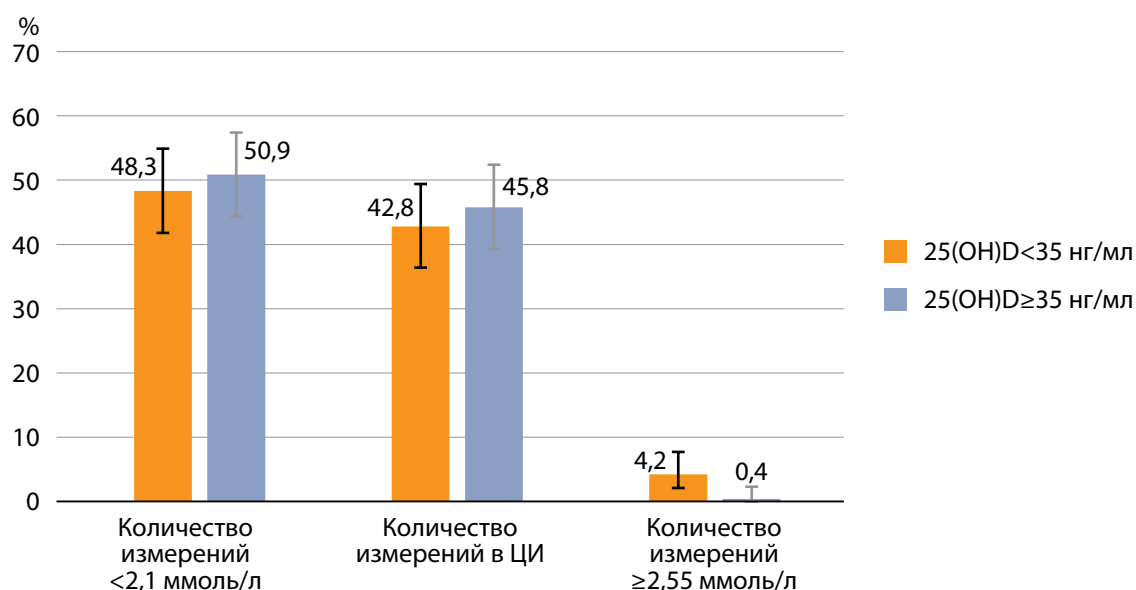


Рисунок 3. Характеристика уровня альбумин-скорректированного кальция крови при уровнях 25(OH)D < 35 нг/мл и 25(OH)D ≥ 35 нг/мл в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом.

Figure 3. Characteristics of the albumin-adjusted serum calcium level in the groups of patients with chronic hypoparathyroidism with 25(OH)D level < 35 ng/ml and ≥ 35 ng/ml.

Проведено сравнение частот достижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена. Отмечено, что пациенты с хроническим гипопаратиреозом, имеющие уровень 25(OH)D ≥ 35 нг/мл, имеют статистическую тенденцию к увеличению частоты достижения целевых показателей общего кальция в течение суток (128 измерений в течение суток vs 149, $p=0,049$, χ^2 , с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$), однако тенденция пропадала при расчете альбумин-скорректированного кальция крови ($p=0,517$, χ^2 , с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$).

Частота гипокальциемии по общему кальцию имела статистическую тенденцию к уменьшению у пациентов с уровнем 25(OH)D ≥ 35 нг/мл ($p=0,023$, χ^2), однако тенден-

ция пропадала при пересчете на альбумин-скорректированный кальций крови ($p=0,581$, χ^2). Примечательно, что частота гиперкальциемий по альбумин-скорректированному кальцию крови в группе пациентов с уровнем 25(OH)D ≥ 35 нг/мл была статистически значимо меньше ($p=0,006$, χ^2), по общему кальцию различия были на уровне статистической тенденции ($p=0,042$, χ^2). Общая характеристика уровней общего и альбумин-скорректированного кальция крови при уровнях 25(OH)D < 35 нг/мл и 25(OH)D ≥ 35 нг/мл в обеих группах представлена на рисунках 2 и 3. Динамика медиан общего и альбумин-скорректированного кальция сыворотки крови в течение суток при различных уровнях 25(OH)D представлена на рисунках 4 и 5.

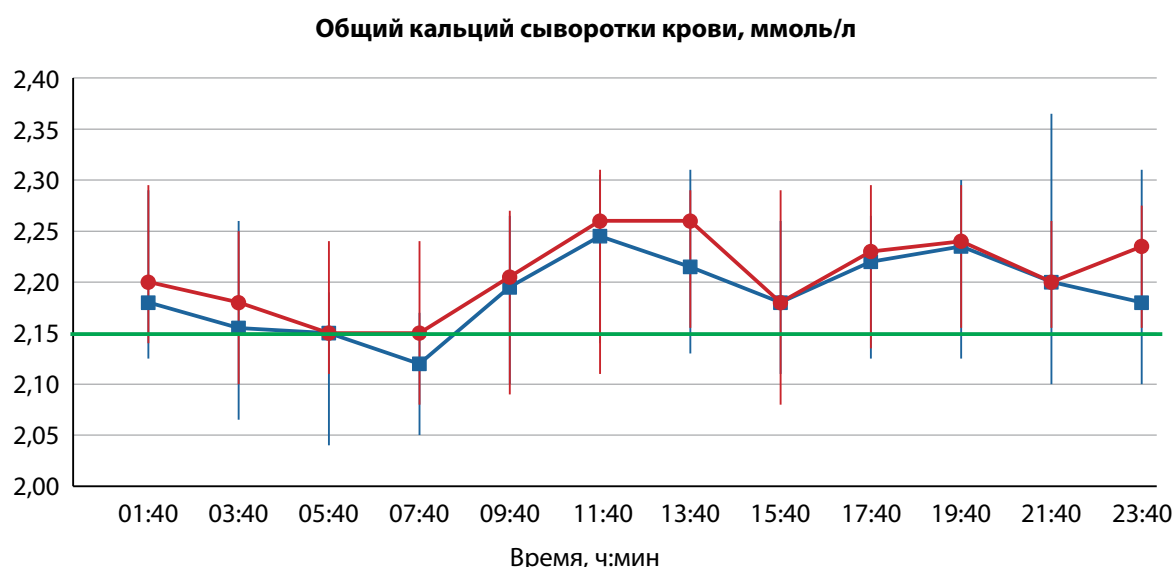


Рисунок 4. Динамика медиан общего кальция сыворотки крови в течение суток при различных уровнях 25(OH)D (синяя линия при уровне 25(OH)D < 35 нг/мл, красная линия — при уровне ≥ 35 нг/мл).

Figure 4. Illustration dynamics median total serum calcium during the day in groups with different 25(OH)D level (blue line — < 35 ng/ml; red line — ≥ 35 ng/ml).

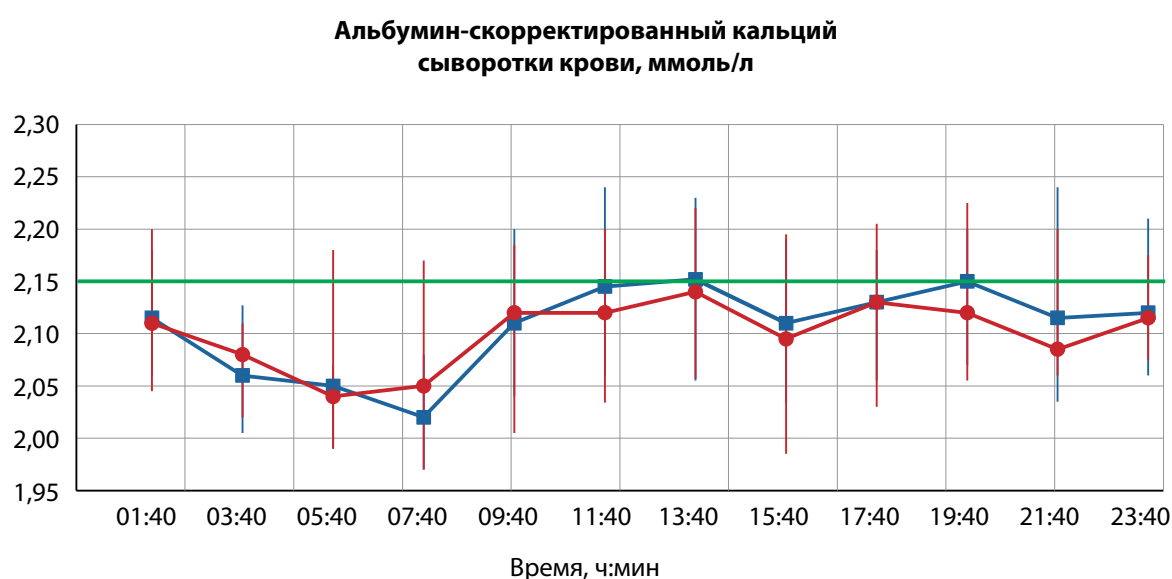


Рисунок 5. Динамика медиан альбумин-скорректированного кальция сыворотки крови в течение суток при различных уровнях 25(OH)D (синяя линия при уровне 25(OH)D < 35 нг/мл, красная линия — при уровне ≥ 35 нг/мл).

Figure 5. Illustration dynamics median albumin-adjusted serum calcium during the day in groups with different 25(OH)D level (blue line — < 35 ng/ml; red line — ≥ 35 ng/ml).

Таким образом, пациенты с уровнем 25(OH)D ≥ 35 нг/мл имели более приемлемый суточный профиль кальциемии с тенденцией к более частому достижению целевых показателей общего кальция в течение суток. Однако требуются дальнейшие исследования на большей выборке.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями по лечению пациентов с хроническим гипопаратиреозом поддержание оптимального уровня витамина D более 20–30 нг/мл, как и в общей популяции, рекомендовано для реализации внескелетных «неклассических» эффектов витамина D.

В свою очередь, известно, что, несмотря на снижение активности почечной 1α-гидроксилазы у пациентов с гипопаратиреозом в связи с недостатком ПТГ, существует внепочечная конверсия, благодаря которой происходят гидроксилирование 25(OH)D и переход его в активную форму. Так, в исследовании Е.А. Streeten и соавт. было показано, что у больных с гипопаратиреозом происходит гидроксилирование эргокальциферола. При этом целевые уровни кальция были достигнуты в обеих группах при лечении как эргокальциферолом, так и кальцитриолом ($2,1 \pm 0,17$ vs $2,15 \pm 0,15$ ммоль/л соответственно, $p=0,37$). Также было показано, что частота госпитализаций по поводу острой гипокальциемии была выше у больных, получавших кальцитриол.

Необходимо отметить, что пациенты из группы эрго-колекальциферола получали препарат в дозах, значительно превышающих терапевтические назначения, — $41\,326 \pm 30\,198$ МЕ в сутки [7].

В нашем исследовании пациенты, имеющие уровень $25(\text{ОН})\text{D} \geq 35$ нг/мл, имели более приемлемый суточный профиль кальциемии, что выражалось в увеличении частоты достижения целевых показателей общего кальция в течение суток (128 vs 149 , $p=0,049$, χ^2 , с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$), снижении частоты гипер- ($p=0,006$, χ^2 , $p=0,042$, χ^2) и гипокальциемий ($p=0,023$, χ^2), что может свидетельствовать о роли адекватных уровней $25(\text{ОН})\text{D}$ в поддержании более стабильных показателей кальция крови в течение дня. При этом статистически значимых различий по показателям суточной кальциурии получено не было.

Ранее мы проанализировали суточные профили кальция в сыворотке и кальция в моче у 10 здоровых добровольцев (женщины/мужчины — 9/1) до и после приема витамина D. Так же, как и в текущей работе, медианы альбумин-скорректированного кальция не различались до и после лечения колекальциферолом, однако количество целевых значений альбумин-скорректированного кальция увеличилось с 94,2 до 97,5%, когда уровень $25(\text{ОН})\text{D}$ достиг более 30 нг/мл, снизилось количество эпизодов гипокальциемии (5,8 vs 2,5%). При проведении сравнительного анализа суточной кальциурии различий до и после достижения целевых уровней $25(\text{ОН})\text{D}$ выявлено не было [8].

Вопрос о взаимосвязи между уровнем витамина D, суточной экскрецией кальция и, как следствие, риском развития нефролитиаза остается спорным. В систематическом обзоре Henglong Hu и соавт. было показано, что у пациентов с нефролитиазом уровни $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ и $25(\text{ОН})\text{D}$, как правило, выше по сравнению с лицами без данной патологии [9], что соответствовало результатам Z. Malihi и соавт. [10]. С другой стороны, в крупном когортном исследовании Nikhil Johri и соавт. большинство включенных пациентов с идиопатическим нефролитиазом ($n=456$) имели дефицит или недостаточность витамина D (31 и 57% соответственно), что в целом может быть сопоставимо с общепопуляционными значениями [11]. Кроме того, представлены исследования, в том числе рандомизированные контролируемые испытания, не показавшие связи с приемом колекальциферола и риском развития камней в почках [12]. Стоит отметить, что в описанных работах анализировались когорты больных без какой-либо патологии околощитовидных желез.

Измерение уровня кальция в ранние утренние часы остается основным лабораторным тестом, определяющим адекватность терапии, однако утренние значения кальция не отражают колебаний кальциемии в течение дня, что связано в первую очередь с различной фармакокинетикой лекарственных средств (альфакальцидола, кальцитриола). Это особенно актуально для пациентов, у которых сохраняются специфические жалобы несмотря на то, что уровень кальция в сыворотке крови достиг целевого уровня при стандартных утренних пробах. Ранее нами были опубликованы два клинических случая, описывающих существенные изменения кальциемии в течение одних суток у пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом, получавших стандартную терапию. Профили кальция позволили впервые отметить

гиперкальциемию (более 2,65 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию в обоих случаях) и явления гипокальциемии (до 1,94 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию в первом случае) [13]. В данном исследовании метод суточного мониторинга кальция крови также зарекомендовал себя как эффективный способ выявления гиперкальциемий в течение суток.

Описания суточного мониторинга кальция в крови при лечении гипопаратиреоза в литературе ограничены. Профиль кальциемии с измерением уровня кальция каждые 2 ч использовали в клиническом исследовании фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности рекомбинантного ПТГ (1–34), вводимого один или два раза в сутки. Показано, что две инъекции приводят к более стабильному кальциевому профилю в течение суток, а суточное мониторирование у больных с хроническим гипопаратиреозом является ценным методом определения истинного состояния кальциемии [14].

Ограничения исследования

В связи с пилотным характером работы расчет размера выборки не проводился. Измерение уровня ионизированного кальция не проводилось из-за отсутствия оборудования для определения показателя прямым методом. Разделение групп по медиане уровня $25(\text{ОН})\text{D}$.

Направления дальнейших исследований

Планируется увеличение мощности исследования путем увеличения размера выборки. Использование отрезной точки уровня $25(\text{ОН})\text{D}$ 30 нг/мл в соответствии с клиническими рекомендациями по витамину D (Москва, 2021 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический гипопаратиреоз остается последней серьезной эндокринной недостаточностью, при которой заместительная терапия недостающим гормоном не получила широкого распространения. Для поддержания целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена в рамках стандартной терапии используются активные метаболиты/аналоги витамина D и препараты кальция, препараты нативного витамина D в реальной клинической практике назначаются не всегда.

Несмотря на то, что в отличие от группы здоровых добровольцев мы не подтвердили статистически значимые различия в кальциевом профиле при хроническом гипопаратиреозе в зависимости от различных уровней $25(\text{ОН})\text{D}$, были выявлены тенденции, что при уровне $25(\text{ОН})$ витамина D ≥ 35 нг/мл пациенты имеют более приемлемый суточный профиль кальциемии с более частым достижением целевых показателей в течение суток.

Таким образом, добавление колекальциферола к терапии хронического гипопаратиреоза может быть перспективным, в том числе на фоне глобальной эпидемии дефицита/недостаточности витамина D. Однако требуются дальнейшие исследования по проблеме с расширением объема выборки и делением групп в зависимости от уровня витамина D, утвержденных действующими клиническими рекомендациями. В качестве дополнительного результата данной работы можно выделить эффективность применения суточного профиля кальциемии в выявлении скрытых гипо- и гиперкальциемий в течение дня.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 123021300171-7.

Конфликт интересов. Н.Г. Мокрышева является членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм». Остальные авторы статьи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Ковалева Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и статистический анализ данных, интерпретация результатов, написание и финальное редактирование текста

статьи, создание иллюстративного материала; Горбачева А.М. — получение данных, интерпретация результатов, написание и редактирование текста статьи; Елфимова А.Р. — статистический анализ данных, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Еремкина А.К. — интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенных правок.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):1722-1736. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa113>
2. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Гипопаратиреоз у взрослых. — М.: 2021. [Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Gipoparatireoz u vzroslykh.* Moscow: 2021. (In Russ.)]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/627_2.
3. Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., и др. Обзор клинических рекомендаций по гипопаратиреозу // *Проблемы Эндокринологии.* 2021. — Т. 67. — №4. — С. 68-83. [Kovaleva EV, Eremkina AK, Krupinova JA, et al. Review of clinical practice guidelines for hypoparathyroidism. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(4):68-83. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12800>
4. Bandeira LC, Rubin MR, Cusano NE, Bilezikian JP. Vitamin D and hypoparathyroidism. *Frontiers of Hormone Research.* 2018;50:114-124. doi: <https://doi.org/10.1159/000486075>
5. Babey M, Brandi M-L, Shoback D. Conventional treatment of hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):889-900. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.012>
6. Lund B, Sorensen OH, Bishop JE, et al. Vitamin D metabolism in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(3):606-610. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-51-3-606>
7. Streeten EA, Mohtasebi Y, Konig M, et al. Hypoparathyroidism: Less Severe Hypocalcemia With Treatment With Vitamin D2 Compared With Calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1505-1510. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3712>
8. Ковалева Е.В., Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Влияние дефицита/недостаточности витамина D на циркадианный ритм кальция крови // *Ожирение и метаболизм.* — 2020. — Т. 17. — №3. — С. 283-291. [Kovaleva EV, Ajnetdinova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Influence of deficiency or insufficiency of vitamin D on the circadian rhythm of serum calcium level. *Obesity and metabolism.* 2020;17(3):283-291. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12607>
9. Hu H, Zhang J, Lu Y, et al. Association between circulating vitamin D level and urolithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017;9(3):301. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9030301>
10. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(4):1039-1051. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.134981>
11. Johri N, Jaeger P, Ferraro PM, et al. Vitamin D deficiency is prevalent among idiopathic stone formers, but does correction pose any risk? *Urolithiasis.* 2017;45(6):535-543. doi: <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0954-x>
12. Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(6):1578-1587. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy378>
13. Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Суточный профиль как диагностический инструмент выявления гипо- и гиперкальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом. серия клинических случаев // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 175-179. [Kovaleva EV, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Daily calcium profile in diagnosis of hypo- and hypercalcemia in patients with chronic hypoparathyroidism. clinical case series. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):175-179. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12729>
14. Iner KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler Jr. GB. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3480-3486. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5185>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ковалева Елена Владимировна**, к.м.н. [Elena V. Kovaleva, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: kovaleva.elena@endocrincentr.ru

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

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

Горбачева Анна Максимовна, к.м.н. [Anna M. Gorbacheva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Елфимова А.Р., Горбачева А.М., Мокрышева Н.Г. Суточные профили кальциемии и кальциурии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом при различных уровнях 25(ОН)витамина D // *Ожирение и метаболизм.* — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 309-317. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13042>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kovaleva EV, Eremkina AK, Elfimova AR, Gorbacheva AM, Mokrysheva NG. The daily calcium profile in patients with chronic hypoparathyroidism depending on different 25(OH) vitamin D level. *Obesity and metabolism*. 2023;20(4):309-317. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13042>

ВСЕРОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ОБРАЗОВАНИЙ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ПО ОСНОВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ НА 01.01.2023



© А.С. Луценко*, Е.Г. Пржиялковская, О.К. Викулова, М.А. Исаков, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Е.И. Марова, Г.А. Мельниченко, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Аденомы гипофиза являются третьими по встречаемости среди внутричерепных новообразований. Клиническая значимость определяется характером роста и гормональной активностью, приводящей к нарушению различных звеньев метаболизма. Медицинские регистры являются ценным инструментом оценки клинико-эпидемиологических параметров и получения данных о реальной клинической практике.

Цель. Провести анализ эпидемиологических и клинических характеристик основных нозологий образований гипоталамо-гипофизарной области (ОГГО) в РФ: акромегалии, болезни Иценко–Кушинга (БИК), пролактин-секретирующих и гормонально-неактивных аденом гипофиза.

Материалы и методы. Объектом исследования является база данных регистра ОГГО, включающая 84 региона РФ, на 01.01.2023.

Результаты. Максимальная распространенность акромегалии в РФ отмечена в Республике Карелия (9,48/100 тыс.), Чувашской Республике (10,8/100 тыс.) и в Тюменской области (8,9/100 тыс.). Заболеваемость акромегалией в 2021 г. составила 0,6/1 млн населения. Максимальная распространенность болезни Иценко–Кушинга на 100 тыс. населения отмечается в Республике Карелия (2,33/100 тыс.), Чукотском АО (2,01/100 тыс.), в Кировской области (1,79/100 тыс.) и в Тверской области (1,79/100 тыс.). Заболеваемость БИК в 2021 г. составила 0,1/1 млн населения. Максимальная распространенность пролактином отмечается в Республике Карелия (13,33/100 тыс.), в Чувашской республике (12,35/100 тыс.) и в Воронежской области (8,66/100 тыс.). Заболеваемость пролактин-секретирующими аденомами в 2021 г. составила 0,6/1 млн населения. Максимальная распространенность гормонально-неактивных аденом отмечается в Республике Карелия (15,08/100 тыс.), Воронежской области (8,82/100 тыс.), Тюменской области (8,11/100 тыс.) и в Республике Саха/Якутия (7,56/100 тыс.). Заболеваемость гормонально-неактивными аденомами в 2021 г. составила 0,3/1 млн населения. Медиана возраста для акромегалии составила 63,6 [53,2; 71,5], для БИК — 49,2 [38,8; 60,8], для пролактин-секретирующих аденом — 47,5 [38,3; 59,7], для пациентов с гормонально-неактивными аденомами — 58,4 [43,8; 67,9]. На момент последнего визита ремиссия отмечена у 42,7% пациентов с акромегалией, 62,5% с БИК, 39,7% с пролактиномами и у 76,6% пациентов с гормонально-неактивными аденомами.

Заключение. Регистр ОГГО — ценный инструмент для оценки эпидемиологических, клинических данных и применяемых видов лечения. При этом качество анализа напрямую зависит от качества и полноты вносимых данных. Дальнейшие исследования в области эпидемиологии эндокринопатий должны быть направлены на улучшение качества и удобства внесения данных, что позволит получать наиболее полные характеристики пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: регистр; эпидемиология; акромегалия; болезнь Иценко–Кушинга; пролактинома; аденома гипофиза.

RUSSIAN REGISTRY OF HYPOTHALAMIC AND PITUITARY TUMORS: CLINICAL AND STATISTICAL ANALYSIS FOR 01.01.2023

© Alexander S. Lutsenko*, Elena G. Przhiyalkovskaya, Olga K. Vikulova, Mikhail A. Isakov, Zhanna E. Belaya, Liudmila Ya. Rozhinskaya, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Evgenia I. Marova, Galina A. Melnichenko, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Pituitary adenomas are the third most common intracranial neoplasm. Clinical significance is determined by the nature of growth and hormonal activity, leading to disruption of various parts of metabolism. Medical registries are a valuable tool for assessing clinical and epidemiological parameters and obtaining data on real-life clinical practice.

AIM: To analyze the epidemiological and clinical characteristics of four pituitary disorders in Russian Hypothalamic and Pituitary Tumor Registry (OGGO): acromegaly, Cushing's disease, prolactin-secreting and non-functioning pituitary adenomas

MATERIALS AND METHODS: The object of the study is the database of the OGGO registry, which includes 84 regions of the Russian Federation, as of 01/01/2023.

RESULTS: The maximum prevalence of acromegaly in the Russian Federation was noted in Karelia (9.48/100 thousand) and Chuvash Republic (10.8/100 thousand) and in Tyumen region (8.9/100 thousand). The incidence of acromegaly in 2021 was 0.6/1 million population. The maximum prevalence of Cushing's disease is observed in Karelia Republic (2.33/100 thousand), Chukotka (2.01/100 thousand), Kirov (1.79/100 thousand) and Tver region (1.79/100 thousand). The incidence of

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Cushing's disease in 2021 was 0.1/1 million population. The maximum prevalence of prolactinomas is observed Karelia (13.33/100 thousand) and Chuvash Republic (12.35/100 thousand) and in Voronezh region (8.66/100 thousand). The incidence of prolactin-secreting adenomas in 2021 was 0.6/1 million population. The maximum prevalence of non-functioning pituitary adenomas is observed in the Karelia (15.08/100 thousand), Voronezh region (8.82/100 thousand), Tyumen region (8.11/100 thousand) and Sakha/Yakutia Republic (7.56 /100 thousand). The incidence of non-functioning pituitary adenomas in 2021 was 0.3/1 million population. The median age for acromegaly was 63.6 [53.2;71.5], for Cushing's disease 49.2 [38.8;60.8], for prolactin-secreting adenomas 47.5 [38.3;59.7], for patients with non-functioning pituitary adenomas — 58.4 [43.8;67.9]. At the time of the last visit, remission was observed in 42.7% of patients with acromegaly, 62.5% with Cushing's disease, 39.7% with prolactinomas and 76.6% of patients with non-active adenomas.

CONCLUSION: The OGGO registry is a valuable tool for assessing epidemiological, clinical data and treatments used. At the same time, the quality of the analysis directly depends on the quality and completeness of the entered data. Further research in the field of epidemiology of endocrinopathies should be aimed at improving the quality and ease of data entry, which will allow obtaining the most complete patient characterization.

KEYWORDS: registry; epidemiology; acromegaly; Cushing's disease; prolactinoma; pituitary adenoma

ОБОСНОВАНИЕ

Аденомы гипофиза представляют 15% всех новообразований центральной нервной системы и занимают третье место по частоте внутричерепных образований, после менингиом и глиом [1]. Большинство аденом гипофиза возникают спорадически, доля наследственных случаев составляет около 5%. Пик заболеваемости аденомами гипофиза приходится на возраст 30–60 лет [2]. Общая распространенность аденом гипофиза составляет около 89 случаев на 100 тыс. населения. Доля неактивных аденом гипофиза (НАГ) среди всех аденом гипофиза — около 30–40% [3]. Клиническая значимость аденом гипофиза определяется как особенностями расположения и роста, так и гормональной активностью, которая приводит к нарушениям различных звеньев метаболизма. Учитывая разнообразие эпидемиологических, клинических и терапевтических аспектов аденом гипофиза с различной гормональной активностью, систематический сбор и сопоставление данных по нозологиям остается актуальной задачей, которая отчасти решается использованием медицинских регистров.

Медицинские регистры являются ключом к пониманию географического распределения случаев и основных эпидемиологических и клинических характеристик, что особенно важно для редких заболеваний [4]. При дальнейшем развитии регистра его цели могут расширяться, что позволяет оценивать клинико-лабораторные, инструментальные данные, а также применение лечебных подходов в реальной клинической практике. Данные регистров опухолей гипоталамо-гипофизарной области (ОГГО) публикуются редко, более часто ведутся регистры конкретных нозологий — регистры акромегалии ведут более 19 стран [5], в европейский регистр болезни Иценко–Кушинга (БИК) включено 26 стран [6].

Всероссийский регистр ОГГО основан на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2006 г. и в настоящее время ведется на электронной платформе. Реализован единый вход в систему регистров эндокринопатий НМИЦ эндокринологии — <https://www.diaregistry.ru/>.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ эпидемиологических и клинических характеристик основных нозологий ОГГО в РФ: акро-

мегалии, БИК, пролактин-секретирующих и гормонально-неактивных аденом гипофиза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования является база данных регистра ОГГО, включающая 84 региона РФ, на 01.01.2023.

При расчете показателей распространенности и заболеваемости использовались данные по численности населения субъектов РФ Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [7].

В анализ пологовозрастных характеристик включены пациенты с наличием необходимых параметров — пола, возраста, диагноза; исключались пациенты с ошибками в заполнении демографических характеристик.

Вводу в регистр подлежат пациенты, обратившиеся на амбулаторный прием или поступившие в стационар, со следующими нозологиями:

- акромегалией;
- БИК;
- пролактин-секретирующими аденомами гипофиза;
- гормонально-неактивными аденомами гипофиза;
- другими опухолями гипоталамо-гипофизарной области;
- редкими аденомами гипофиза (секретирующие тиреотропный (ТТГ), фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ) гормоны), а также образованиями со смешанной гормональной активностью;
- инфильтративными заболеваниями гипофиза.

Во всех изучаемых когортах фиксируются все случаи заболеваний, вне зависимости от стадии заболевания.

Количественные параметры представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей, качественные параметры — в виде долей.

Терминология

Распространенность — показатель, оценивающий количество всех случаев заболевания, зарегистрированных в текущем календарном году, рассчитывается на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы.

Заболеваемость (первичная, по обращаемости) — показатель, оценивающий количество новых случаев заболевания, впервые зарегистрированных в календарном году. Анализ заболеваемости проводился на 2021 г. с использованием данных Росстата. Учитывая редкость заболеваний, для удобства представления расчет заболеваемости проведен на 1 млн населения.

Таблица 1. Основные параметры автоматизированных отчетов регистра ОГГО**Table 1.** Main parameters of automated reports in the registry

Группа отчетов	Данные
ОГГО Клинико-демографические данные	Количество пациентов, текущий статус, диагноз, инвалидность, семейный анамнез
Активность работы Сводный/По месяцам/ По ответственным	Динамика прироста количества пациентов в каждом регионе
Аналитическая справка региона	Распространенность ОГГО в регионе, смертность, демографические характеристики
Отчет о качестве данных (ОГГО)	Дубли, ошибки ввода данных, полнота заполнения карт
Отчет о ходе проекта	Общее количество пациентов, визитов и терапий, введенных за отчетный год
Пациенты без ремиссии	Сводная таблица пациентов без ремиссии
Потребность в лекарственных препаратах (Квартал/Год/ ЛПУ/ Диагноз)	Препараты, количество пациентов на терапии, квартальная и годовая потребность

Этическая экспертиза

Ведение регистра ОГГО на электронной платформе одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Протокол №2 от 21.02.2013. В исследование включались данные только пациентов, подписавших добровольное информированное согласие и согласие на обработку персональных данных.

Критерии включения

- Наличие одного из следующих заболеваний: акромегалия, БИК, гормонально-неактивная аденома гипофиза, пролактин-секретирующая аденома гипофиза, ТТГ-, ФСГ-, ЛГ-секретирующая аденома гипофиза, другие аденомы со смешанной гормональной активностью, другие опухолевые/инфильтративные заболевания ЦНС.
- Согласие на использование персональной медицинской информации.

Критерии невключения

- Отказ в использовании персональной медицинской информации.

Критерии исключения

- Отзыв информированного согласия об использовании персональной медицинской информации.

Структура карты

При первичном обращении пациента в электронной системе создается основная запись пациента, включающая следующие разделы.

- Общие сведения (ФИО, дата рождения, дата подписания информированного согласия).
- Адрес и демографические данные.
- Данные ЛПУ и лечащего врача.
- Клинический диагноз.
- Анамнез (дата начала заболевания и постановки диагноза, наличие родственников с ОГГО, данные о беременности на фоне заболевания, информация

о генетическом подтверждении наследственного синдрома, связанного с ОГГО).

- Осложнения и сопутствующие заболевания, гипопитуитаризм.
- Текущий статус пациента.
- Медикаментозная терапия.
- Немедикаментозная терапия.
- Нежелательные явления.

Для описания развернутых клинико-лабораторных и инструментальных данных создается запись «Визит», в которой фиксируются следующие данные.

- Общие сведения (дата визита, группа инвалидности, антропометрические показатели).
- Клинический диагноз, стадия заболевания.
- Жалобы/клинические проявления.
- Зрительные нарушения.
- Характеристика гипофиза по данным МРТ/КТ.
- Данные гормонального обследования.

Если пациенту проводилось хирургическое или лучевое лечение, данные фиксируются в разделе «Немедикаментозная терапия», куда записываются вид лечения, метод, осложнения и гистологическое заключение.

При наличии медикаментозной терапии соответствующая запись позволяет внести данные по действующему веществу и торговому наименованию препарата, дозировке и датам проведения лечения.

Система автоматизированных отчетов позволяет получать сводную информацию по эпидемиологическим, демографическим и клинико-лабораторным параметрам согласно формируемым запросам (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 01.01.2023 регистр ОГГО включает записи по 11 927 пациентам из 84 регионов Российской Федерации (табл. 2). С 2019 по 2022 г. ежегодный прирост пациентов составлял 7,5–9,0%. Прирост с декабря 2022 по январь 2023 г. составил 8,7%. Самостоятельный ввод данных в 2023 г. осуществляли 46 регионов.

Таблица 2. Основные клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в регистр ОГГО

Table 2. Basic clinical and demographic patient characteristics in the registry

	Акромегалия, n=5054	Болезнь Иценко–Кушинга, n=948	Пролактин-секретирующие аденомы, n=2886	Гормонально-неактивные аденомы, n=1375
Возраст, годы	63,6 [53,2; 71,5]	49,16 [38,75; 60,76]	47,5 [38,3; 59,7]	58,4 [43,8; 67,9]
Пол, м (%):ж (%)	1425 (28,2%):3629 (71,8%)	153 (16,1%):795 (83,9%)	580 (20,1%):2306 (79,9%)	433 (31,5%):942 (68,5%)
Возраст на момент постановки диагноза	46,2 [33,1; 52,7]	37,3 [22,2; 43,6]	36,3 [24,9; 51,7]	45,2 [30,8; 55,8]

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей.

Note. Quantitative indicators are presented as median, 25 and 75 percentiles.

Средняя распространенность 4,0/100 тыс.

Наибольшая отмечается в Кировской области (10,89), в Респ. Карелия (10,82), в Пензенской области (8,90)

Диапазон

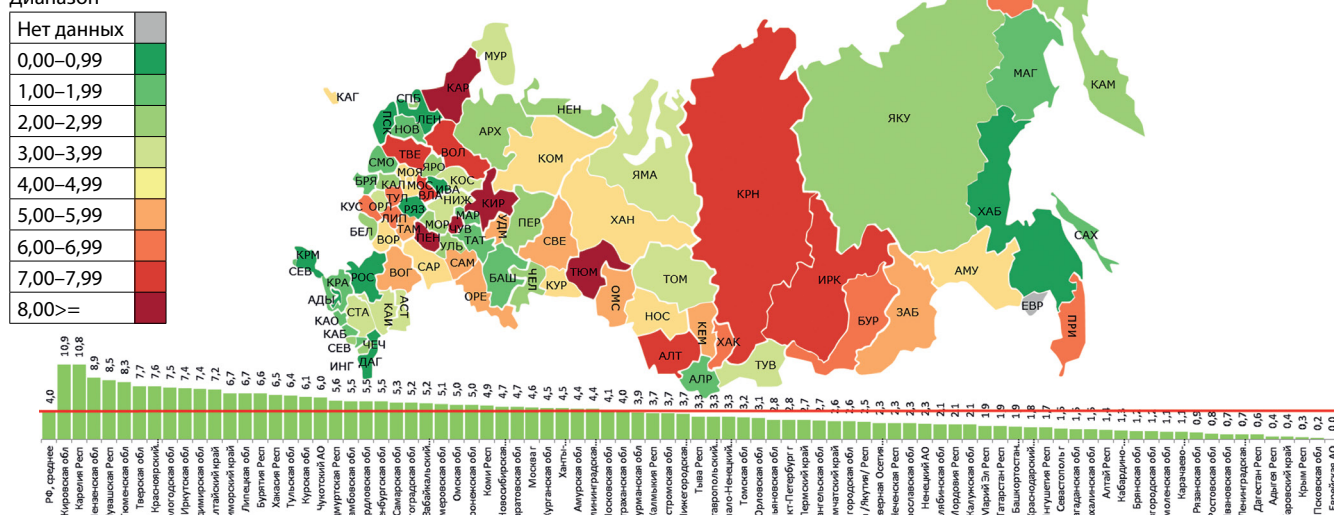


Рисунок 1. Распространенность акромегалии на 100 тыс. населения, 85 регионов Российской Федерации, 01.01.2023 г.

Figure 1. Prevalence of acromegaly per 100 000 population, 85 regions of the Russian Federation, 01/01/2023.

Средняя распространенность 0,7/100 тыс.

Наибольшая отмечается в Республике Карелия (2,33), Чукотском АО (2,01), в Тверской (1,79) и Кировской области (1,79)

Диапазон

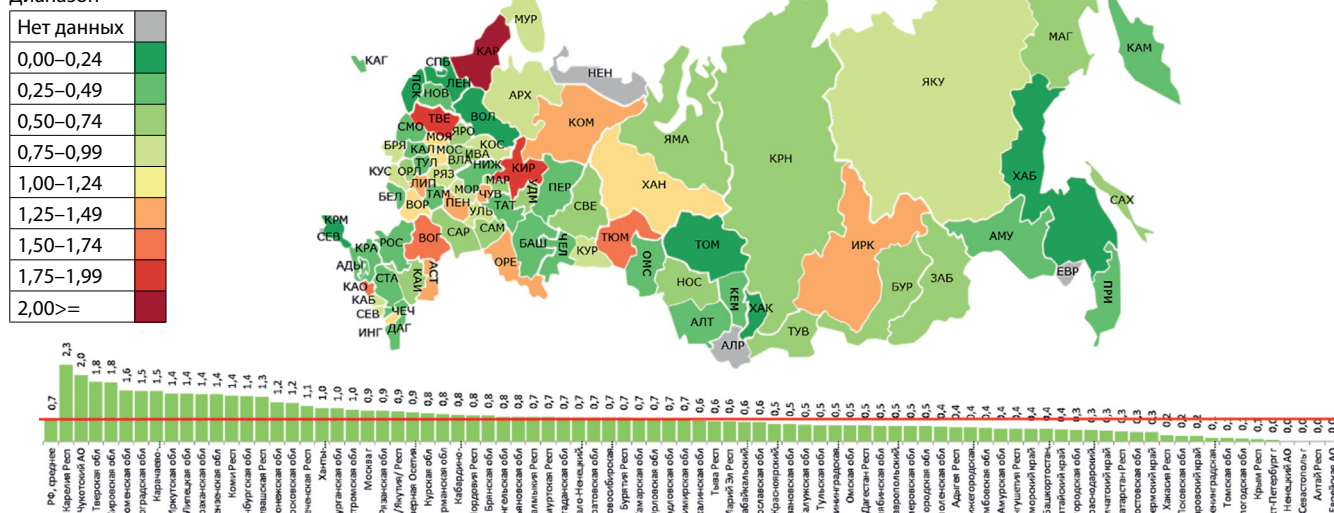


Рисунок 2. Распространенность болезни Иценко–Кушинга на 100 тыс. населения, 85 регионов Российской Федерации, 01.01.2023 г.

Figure 2. Prevalence of Cushing's disease per 100 000 population, 85 regions of the Russian Federation, 01/01/2023.

Анализ распространенности и заболеваемости по основным нозологиям ОГГО в Российской Федерации

Максимальная распространенность акромегалии в РФ отмечена в Кировской области (**10,89/100 тыс.**), Республике Карелия (**10,82/100 тыс.**) и в Пензенской области (**8,9/100 тыс.**), рис. 1. Заболеваемость акромегалией в 2021 г. составила **0,6/1 млн** населения.

Максимальная распространенность БИК на 100 тыс. населения отмечается в Республике Карелия (**2,33/100 тыс.**), Чукотском АО (**2,01/100 тыс.**), в Кировской области (**1,79/100 тыс.**) и в Тверской области (**1,79/100 тыс.**), рис. 2. Заболеваемость БИК в 2021 г. составила **0,1/1 млн** населения.

Максимальная распространенность пролактином на 100 000 населения отмечается в Республике Карелия (**13,33/100 тыс.**), в Чувашской республике (**12,35/100 тыс.**) и в Воронежской области (**8,66/100 тыс.**). Заболеваемость пролактин-секретирующими аденомами в 2021 г. составила **0,6/1 млн** населения.

Максимальная распространенность гормонально-неактивных аденом отмечается в Республике Карелия

(**15,08/100 тыс.**), Воронежской области (**8,82/100 тыс.**), Тюменской области (**8,11/100 тыс.**) и в Республике Саха/Якутия (**7,56/100 тыс.**). Заболеваемость гормонально-неактивными аденомами в 2021 г. составила **0,3/1 млн** населения.

Клиническая характеристика пациентов с ОГГО в Российской Федерации

Половозрастные характеристики

Распределение пациентов по полу представлено на рисунке 3. Медиана возраста для акромегалии составила 63,6 [53,2; 71,5], для БИК — 49,2 [38,8; 60,8], для пролактин-секретирующих аденом — 47,5 [38,3; 59,7], для пациентов с гормонально-неактивными аденомами — 58,4 [43,8; 67,9].

Основные клинко-лабораторные и инструментальные данные

Доли пациентов по стадиям заболеваний представлены на рисунке 4.

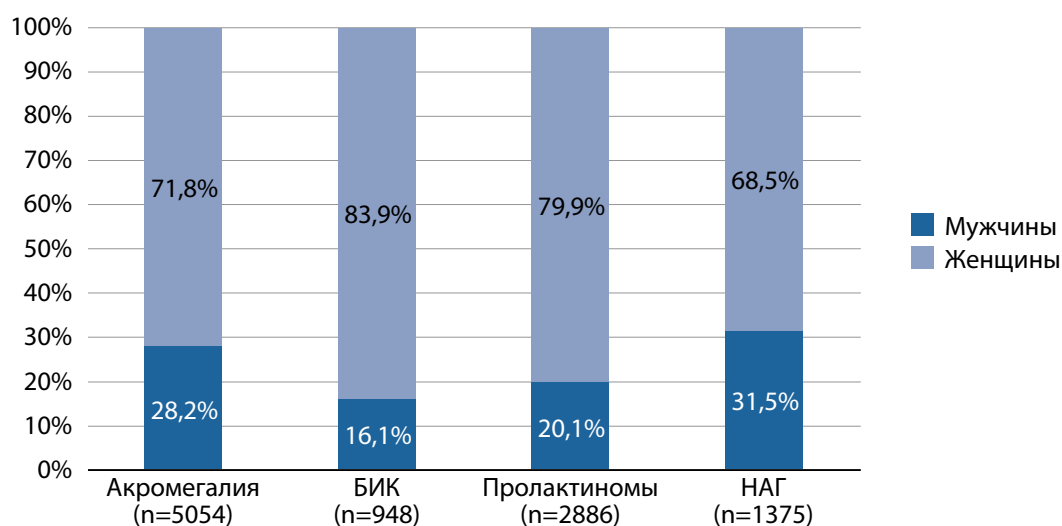


Рисунок 3. Распределение по полу пациентов с основными нозологиями ОГГО.

Примечание. БИК — болезнь Иценко–Кушинга, НАГ — неактивная аденома гипофиза.

Figure 3. Gender distribution in the registry.

Note. CD — Cushing's disease, NFPA — non-functioning pituitary adenoma

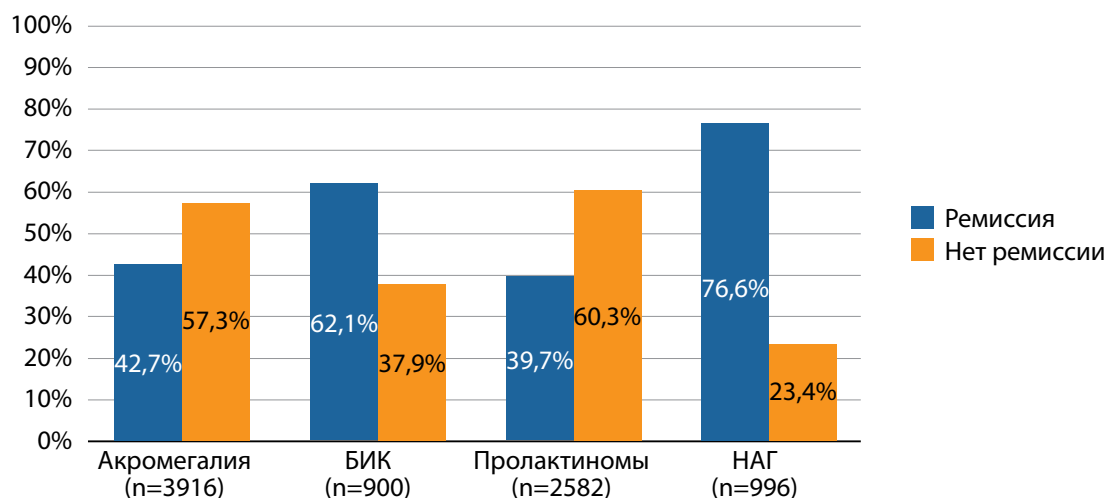


Рисунок 4. Стадии заболевания в разрезе диагнозов.

Примечание. БИК — болезнь Иценко–Кушинга, НАГ — неактивная аденома гипофиза.

Figure 4. Disease stages by diagnosis.

Note. CD — Cushing's disease, NFPA — non-functioning pituitary adenoma

Среди пациентов с акромегалией на момент последнего визита ремиссия отмечена у 1671 пациента (42,7%). Данные по размеру аденомы на момент последнего визита доступны у 2131 пациента: в 1562 случаях отмечены макроаденомы (73,3%). У пациентов с активной стадией заболевания медиана уровня инсулиноподобного фактора роста 1 составила 378,0 нг/мл (245,9; 620,0), базального соматотропного гормона — 4,0 нг/мл (1,6; 12,0), с ремиссией заболевания — 176,25 нг/мл (124,17; 226,9) и 0,9 нг/мл (0,4; 2,1) соответственно.

Из 948 пациентов с болезнью БИК ремиссия отмечена в 559 случаях (62,5%). Данные МРТ доступны у 619 пациентов (65,3%): в 193 случаях выявлены микроаденомы гипофиза (31,2%), в 126 — макроаденомы (20,4%), в 300 случаях аденома не визуализируется (48,4%). Медиана кортизола суточной мочи для пациентов с активной стадией БИК составила 533,65 нмоль/сут (159,43; 1110,4).

У пациентов с пролактин-секретирующими аденомами ремиссия отмечена в 1026 случаях (39,7%), при этом медикаментозный контроль отмечен у 550 пациентов (21,3%). На момент последнего визита МР-характеристики доступны у 1097 пациентов (38%): у 512 пациентов (46,7%) отмечены макроаденомы.

На момент последнего визита у 763 пациентов с гормонально-неактивными аденомами отмечена ремиссия (отсутствие остаточной ткани, 76,6%). Макроаденомы выявлены у 317 пациентов (31,8%), из них с супраселлярным ростом — 196, хиазмальный синдром отмечен у 11 пациентов, исходная недостаточность одной или нескольких тропных функций гипофиза — у 153 (11,1%).

Осложнения и сопутствующие заболевания

Структура осложнений и сопутствующих нозологий представлена на рисунках 5, 6.



Рисунок 5. Осложнения и сопутствующие заболевания у пациентов с акромегалией (зеленый) и БИК (оранжевый).

Figure 5. Complications and concomitant diseases in patients with acromegaly (green) and Cushing's disease (orange).



Рисунок 6. Осложнения и сопутствующие заболевания у пациентов с пролактиномами (желтый) и НАГ (голубой).

Figure 6. Complications and concomitant diseases in patients with prolactinomas (yellow) and non-functioning pituitary adenomas (blue).

При акромегалии наиболее частыми осложнениями являлись артериальная гипертензия (47,8%), узловой зоб (31,6%), нарушения углеводного обмена (26,5%), храп/остановки дыхания во сне (14,4%), нарушения менструального цикла (12,1%). Примечательно, что частота артропатии составила лишь 6,3%, полипы толстого кишечника выявлены у 23 пациентов (0,24%).

Осложнения и сопутствующие заболевания БИК представлены преимущественно артериальной гипертензией (61,6%), нарушениями менструального цикла (32%) и нарушениями углеводного обмена (24,9%). Частота остеопороза — нередко встречаемого осложнения эндогенного гиперкортицизма — в выборке регистра составила 3,3% (31 пациент).

У пациентов с пролактиномами наиболее часто встречались нарушения менструального цикла (26,1%) и бесплодие (9,4%), артериальная гипертензия (11,8%), узловой зоб (4,2%) и нарушения углеводного обмена (3,8%).

Частота осложнений и сопутствующих заболеваний у пациентов с гормонально-неактивными аденомами наиболее низкая из представленных нозологий: артериальная гипертензия отмечена у 18% пациентов, у 9,3% пациентов — нарушения менструального цикла, у 6,8% — нарушения углеводного обмена, у 5,5% — артериальная гипотензия.

Нейрохирургическое лечение и лучевая терапия

Нейрохирургическое лечение получили 42,5% пациентов с акромегалией, лучевую терапию — 13,9%.

При БИК нейрохирургическое лечение проведено у 64,1% пациентов, лучевая терапия — у 18,6% и 10,9% пациентов проведена адrenaлэктомия.

Наиболее низкая частота хирургического вмешательства и лучевой терапии закономерно отмечена

у пациентов с пролактиномами: 10,7 и 1,7% соответственно.

Нейрохирургическое лечение применено в 22,8% случаев гормонально-неактивных аденом, лучевая терапия — в 2%.

Медикаментозная терапия

Всего медикаментозную терапию получают 2140 пациентов с акромегалией (42,3%): аналоги соматостатина пролонгированного действия (n=1962, из них 1612 пациентов получают октреотид, 398 — ланреотид), агонисты дофаминовых рецепторов (n=484, из них каберголин получают 400 пациентов, 84 — бромокриптин), антагонисты рецепторов соматотропного гормона (n=55, пэгвисомант).

У 94 пациентов с БИК отмечена медикаментозная терапия: блокаторы стероидогенеза (n=58, кетоконазол), агонисты дофаминовых рецепторов (n=46, из них каберголин — 39 пациентов, бромокриптин — 7 пациентов), аналоги соматостатина пролонгированного действия (n=5, пасиреотид).

Подавляющее большинство пациентов с пролактиномами получают агонисты дофаминовых рецепторов: каберголин (n=1232) и бромокриптин (n=74).

При гормонально-неактивных аденомах медикаментозное лечение отмечено у 89 пациентов — терапия агонистами дофаминовых рецепторов (в 74 случаях каберголином, в 15 — бромокриптином).

Инвалидность

Структура инвалидности представлена на рисунке 7. Наибольшая доля пациентов с инвалидностью отмечается при акромегалии и БИК — 46,2 и 38,1% соответственно.

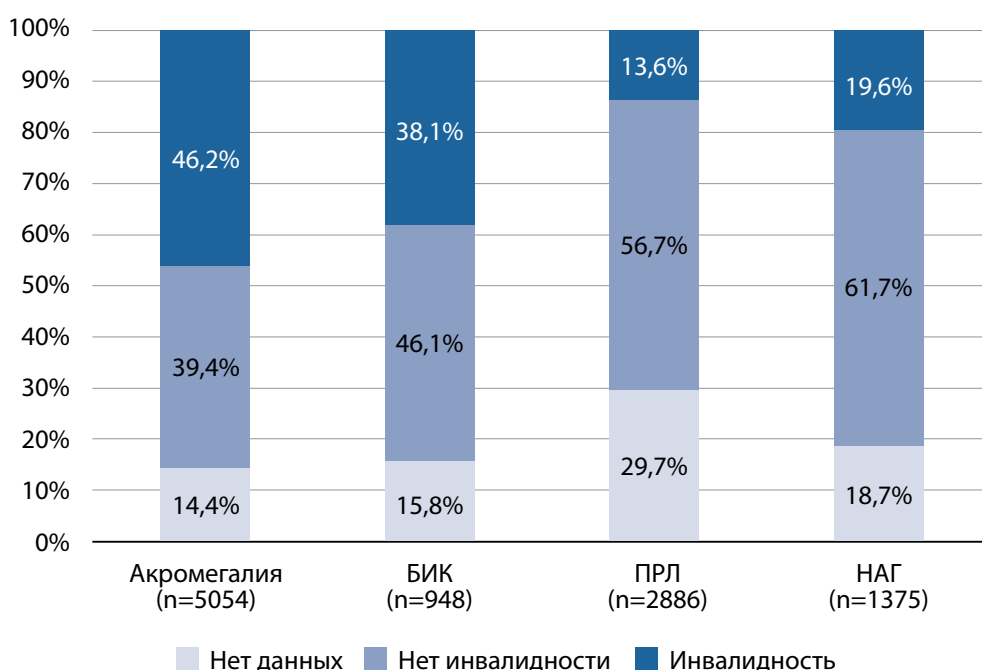


Рисунок 7. Доли пациентов с инвалидностью по основным нозологиям ОГГО.

Примечание. БИК — болезнь Иценко-Кушинга, НАГ — неактивная аденома гипофиза.

Figure 7. Proportions of patients with disability in the registry.

Note. CD — Cushing's disease, NFPA — non-functioning pituitary adenoma.

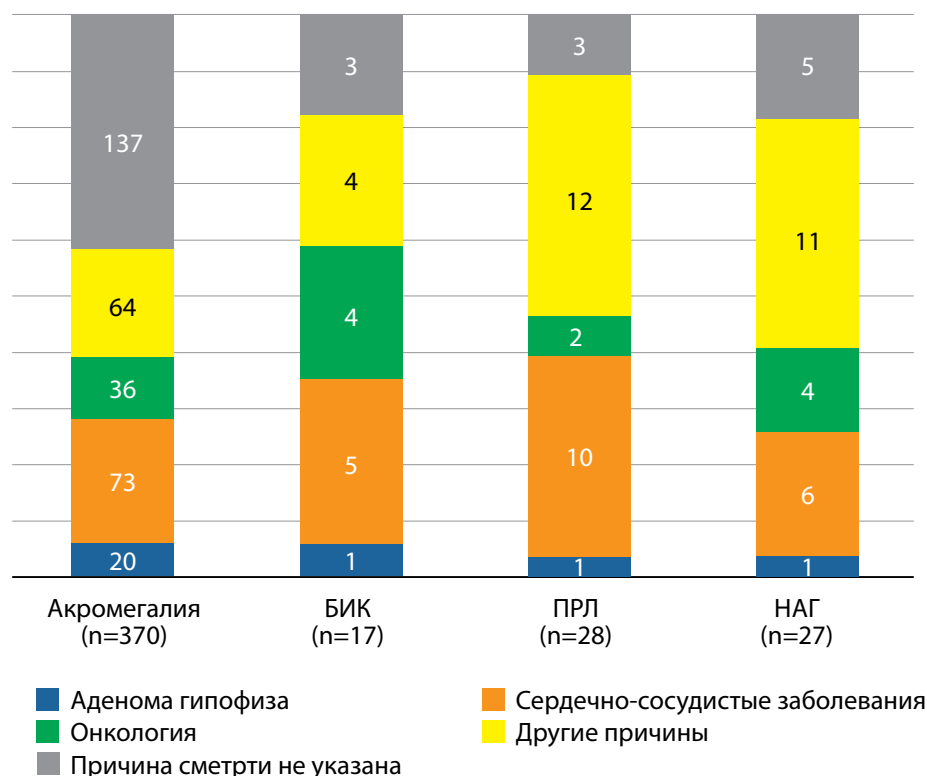


Рисунок 8. Структура причин смерти по данным регистра ОГГО.

Примечание. БИК — болезнь Иценко–Кушинга, НАГ — неактивная аденома гипофиза.

Figure 8. Causes of death according to the registry.

Note. CD — Cushing's disease, NFPA — non-functioning pituitary adenoma.

Смертность

Структура основных причин смерти представлена на рисунке 8.

Наибольшее число зарегистрированных случаев смерти приходится на акромегалию (n=330): 20 — по причине основного заболевания (6%), 73 — по причине сердечно-сосудистых заболеваний (22,1%), 36 — онкология (10,9%), 64 — по иным причинам (19,5%), для 137 не указана причина смерти (41,5%).

У пациентов с БИК отмечено 17 случаев смерти: 1 по причине основного заболевания (5,9%), 1 — другая причина (5,9%), 1 — заболевание органов дыхания (5,9%), 1 — заболевание органов ЖКТ (5,9%), 4 — онкология (23,5%), 5 — сердечно-сосудистые заболевания (29,4%), 1 — эндокринные заболевания и осложнения (5,9%), для 3 причина смерти не указана (17,65%).

У пациентов с пролактиномами отмечено 28 случаев смерти: 1 — по причине основного заболевания (3,6%), 6 — другая причина (21,4%), 1 — заболевание органов дыхания (3,6%), 3 — заболевание органов ЖКТ (10,7%), 2 — онкология (7,1%), 10 — сердечно-сосудистые заболевания (35,7%), 2 — травмы, отравление (7,1%), 3 — причина смерти не указана (10,7%).

Среди пациентов с гормонально-неактивными аденомами отмечено 27 случаев: 1 — по причине основного заболевания (3,7%), 3 — другая причина (11,1%), 1 — заболевание органов дыхания (3,7%), 1 — инфекция (3,7%), 4 — онкология (14,8%), 6 — сердечно-сосудистые заболевания (22,2%), 4 — травмы, отравление (14,8%), 2 — эндокринные заболевания и осложнения (7,4%), 5 — причина смерти не указана (18,5%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Регистры, включающие несколько нозологий, связанных с опухолями гипофиза, ведутся редко: на момент подачи рукописи в литературе опубликованы данные по регистру высокоспециализированного центра в США (n=371, 2000 год), национального регистра Ирана (n=298, 2014 год) и Швейцарии (n>700, 2018 год) [8–10]. При этом, согласно данным литературы, существует 19 государственных регистров акромегалии (более 16 000 пациентов) [5], а регистры БИК ведутся в 26 европейских странах и включены в единую базу данных ERCUSYN (более 1500 пациентов) [6].

В зависимости от исследуемой популяции распространенность акромегалии может составлять от 2,8 до 13,7 случая на 100 тыс. человек, ежегодная заболеваемость — от 0,2 до 1,0 случая на 100 тыс. человек [11]. Согласно крупному метаанализу (S. Crisafulli и соавт.) популяционных исследований в разных странах (22 исследования), распространенность акромегалии в мире составляет 5,9/100 тыс. населения. По данным регистра ОГГО, общая распространенность акромегалии в РФ составила 4,0 на 100 тыс. населения, заболеваемость в 2021 г. — 0,6/1 млн человек. При этом распространенность ОГГО была выше общемирового показателя в 18 регионах РФ и сопоставима еще в 10 регионах.

В наиболее крупном исследовании, включавшем 3173 пациента с акромегалией [12], медиана возраста на момент постановки диагноза составила 45,2 года, что согласуется с данными регистра ОГГО. В исследовании P. Petroissans и соавт., как и в других работах [13], не отмечается различий

Таблица 3. Частота основных осложнений акромегалии в регистре ОГГО и в мире**Table 3.** Frequency of most prevalent complications of acromegaly in the registry compared with world data

Осложнения	Регистр ОГГО	Varlamov et al.	Petrosians et al.	Matsubayashi et al.	AlMalki et al.
Артериальная гипертензия, %	47,8	55,5	28,8	42,9	50
СД или нарушение толерантности к глюкозе, %	26,5*	41,8	29,6	37,1	51,7
Гиперлипидемия, %	–	52,5	–	26,7	–
Гипертрофия миокарда, %	–	26,8	15,5	–	–
Синдром ночного апноэ, %	14,4	32,4	25,5	17,8	47,8
Полипы толстого кишечника, %	0,24	23,6	13	–	22,7
Узловой или диффузный зоб, %	36%	30,6	34,0	–	37,5

Примечание. * — в регистре ОГГО фиксируются все нарушения углеводного обмена.

СД — сахарный диабет.

Note: * — in our registry, all disorders of carbohydrate metabolism are recorded.

DM — diabetes mellitus.

в распространенности акромегалии у мужчин и женщин, однако в нашем исследовании выявлено значительное преобладание женщин (71,8%), что может объясняться низкой обращаемостью мужчин, особенно в Российской Федерации. Доля макроаденом среди пациентов с акромегалией в нашем исследовании составила 73,3% и согласуется с общемировыми данными [14].

Сопоставление частоты осложнений акромегалии в регистре ОГГО с общемировыми данными представлено в таблице 3. Частота осложнений в нашей когорте в целом соответствует данным зарубежных исследований, однако наблюдается низкая частота синдрома ночного апноэ и полипов толстого кишечника, что свидетельствует о необходимости более активного выявления данных осложнений.

Согласно усредненным показателям по 19 национальным регистрам акромегалии с суммарным количеством пациентов более 16 тыс., частота ремиссии составляет 61,2%, нейрохирургическое лечение получили 78,8% больных, медикаментозную терапию получают 59,6%, лучевая терапия проведена 26,8% пациентов. 14 реги-

стров представляли данные по смертности с суммарным количеством случаев около 850, преимущественно вследствие сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [5]. Показатели ремиссии, нейрохирургического лечения и медикаментозной терапии по данным регистра ОГГО, наиболее вероятно, связаны с высокой частотой первичного медикаментозного лечения и низким процентом хирургического лечения. В структуре смертности, по нашим данным, также преобладают сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, однако, как и в случае зарубежных регистров, высока частота неуказанных или неизвестных причин смерти.

В метаанализе эпидемиологических исследований, проведенном G. Giuffrida и соавт., распространенность БИК составила 2,2 на 100 тыс. населения, при высокой гетерогенности исследований и среднем качестве большинства из них [15]. По данным регистра ОГГО, этот показатель достигнут в двух регионах, при этом общий показатель составил 0,65 на 100 тыс. населения.

Сопоставление данных по пациентам с БИК из регистра ОГГО и ERCUSYN [16] представлено в таблице 4.

Таблица 4. Сопоставление данных регистра ОГГО и ERCUSYN по пациентам с БИК**Table 4.** Comparison of Cushing's disease patient characteristics between OGGO and ERCUSYN registries

Показатель	Регистр ОГГО	ERCUSYN
Количество пациентов	948	1045
Доля мужчин	16%	19%
Возраст на момент постановки диагноза	37,3±13,1	42±14
МР-характеристики аденомы микро/макро/не визуализируется	31,2%/20,4%/48,4%	60%/22%/18%
Артериальная гипертензия	47,8%	78%
Нарушения менструального цикла	32%	64%
Нарушения углеводного обмена	26,5%	33%*
Остеопороз и переломы	3,3% и 2,0%	23%/12%** и 22%

Примечание: * в ERCUSYN фиксировалось только наличие СД.

** В поясничном отделе позвоночника и бедре соответственно.

Note: * in ERCUSYN only the presence of diabetes mellitus was recorded.

** In the lumbar spine and hip, respectively.

При соответствии данных в отношении половозрастных характеристик по данным ОГГО отмечается меньшая частота выявления аденом и основных осложнений, что указывает на необходимость улучшения заполняемости, диагностики и повышенного внимания к осложнениям БИК. Согласно метаанализу A. Stroud и соавт., частота ремиссии после транссфеноидальной аденомэктомии составляет 80% [77%; 82%] [17]. В исследовании, включавшем 320 пациентов с БИК из 30 стран, частота ремиссии составила 41% [18]. По данным регистра ОГГО общая частота ремиссии БИК составляет 62,5%.

Из доступных в настоящее время препаратов наиболее эффективным является кетоконазол, который в когорте регистра, тем не менее, применяется нечасто. Это может объясняться гепатотоксичностью, которая встречается у 10–20% пациентов [19]. Частота применения пасиреотида остается невысокой, что, наиболее вероятно, связано с необходимостью ежедневных инъекций, высокой стоимостью и гипергликемией на фоне применения препарата [20].

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти у пациентов с БИК — стандартизованный показатель смертности составляет от 4,1 до 16 у пациентов с активным заболеванием [21]. В ERCUSYN на 1045 случаев БИК зарегистрировано 23 случая смерти: большинство по причине инфекционных заболеваний (6 человек). По данным регистра ОГГО наиболее частой причиной смерти являлись сердечно-сосудистые заболевания (5 случаев из 17), что согласуется с литературными данными.

Пролактиномы — наиболее часто встречаемые аденомы гипофиза (около 50% от всех случаев). Распространенность пролактин-секретирующих опухолей составляет 25–63 на 100 тыс. населения, ежегодная заболеваемость — 2–5 случаев на 100 тыс. населения [22]. Пролактиномы намного чаще встречаются у женщин, по данным регистра, соотношение мужчин к женщинам составляет около 1:5, что согласуется с данными литературы. В РФ наибольшая распространенность, по данным регистра, зафиксирована в Республике Карелия (13,33/100 тыс.) при общем показателе по стране 1,98 на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости 2021 г. значительно ниже средних значений, по литературным данным, что указывает на необходимость более тщательной регистрации новых случаев заболевания. Также одной из важных причин является то, что регистры зачастую ведутся в областных стационарах, а пациенты с пролактиномами наиболее часто наблюдаются амбулаторно.

Гормонально-неактивные аденомы — вторые по частоте после пролактин-секретирующих, имеют распространенность 7–41,3 случая на 100 тыс. населения и ежегодную заболеваемость 0,65–2,34 на 100 тыс. [23]. В исследовании G. Ntali и соавт. среди 546 пациентов с макроаденомами без гормональной активности зарегистрировано 84 случая смерти (15,2%): основными причинами являлись сердечно-сосудистые/цереброваскулярные заболевания (33,7%), инфекции (30,1%)

и онкологические (28,9%) заболевания [24]. В выборке ОГГО среди 27 случаев смерти пациентов с НАГ основной причиной также являлись сердечно-сосудистые (22,2%) и онкологические (14,8%) заболевания. Более низкая частота основных причин, наиболее вероятно, связана с высокой долей случаев с неуказанной причиной смерти (18,5%).

Ограничения исследования

Наше исследование имеет общие ограничения, характерные для медицинских регистров. Не все регионы Российской Федерации активно вводят данные в регистр, что не позволяет зафиксировать максимальное количество пациентов. Необходимо привлечь больше ответственных региональных координаторов, проверяющих качество и соответствие вносимых данных в регистрах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение национальных регистров эндокринных заболеваний позволяет получить глобальные данные по реальной клинической практике, что определяет их высокую ценность. Регистр ОГГО — ценный инструмент для оценки эпидемиологических, клинических данных и применяемых видов лечения. При этом качество анализа напрямую зависит от качества и полноты вносимых данных. Дальнейшие исследования в области эпидемиологии эндокринопатий должны быть направлены на улучшение качества и удобства внесения данных, что позволит получать наиболее полные характеристики пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Представленное исследование проведено по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Дзеранова Л.К. — заведующая редакцией журнала «Ожирение и метаболизм»; Мельниченко Г.А. — заместитель главного редактора журнала «Ожирение и метаболизм»; Пигарова Е.А., Трошина Е.А., Мокрышева Н.Г. — члены редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм»; Е.И. Марова — член редакционного совета журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Луценко А.С., Пржиялковская Е.Г., Викулова О.К., Исаков М.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Марова Е.И. — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Трошина Е.А., Мокрышева Н.Г. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи.

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

Благодарности. АО «Астон Консалтинг» за техническое сопровождение регистра ОГГО в онлайн-формате.

Всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, регистраторам данных), ведущим активную работу по заполнению базы данных регистра ОГГО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol.* 2013;15(5):ii1-ii56. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/not151>
- McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, et al. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary.* 2011;14(1):23-30. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0253-4>
- Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):347-355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.04.002>
- Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, editors. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide* [Internet]. 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. Rare Disease Registries. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24945055>.
- Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.02.001>
- Valassi E, Tabarin A, Brue T, et al. High mortality within 90 days of diagnosis in patients with Cushing's syndrome: results from the ERCUSYN registry. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(5):461-472. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0464>
- Федеральная служба государственной статистики [Интернет]. [Russian Federal State Statistics Service [Internet]]. Доступно по: <https://gks.ru>. Ссылка активна на 22.12.2023
- Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: A novel clinical resource 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):168-174. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6309>
- Berkmann S, Schütz P, Röthlisberger M, et al. The Swiss pituitary registry—SwissPit. *Neuro-Oncology.* 2018;15(1):ii1-ii56. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660716>
- Khamseh ME, Mohajeri Tehrani MR, Mousavi Z, et al. Iran pituitary tumor registry: Description of the program and initial results. *Arch Iran Med.* 2017;20(12):746-751.
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017;20(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x>
- Petrossians P, Daly AF, Natchev E, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(10):505-518. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0253>
- Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):20. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>
- Capatina C, Wass JAH. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Acromegaly. *J Endocrinol.* 2015;226(2):T141-T160. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0109>
- Giuffrida G, Crisafulli S, Ferrau F, et al. Global Cushing's disease epidemiology: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(6):1235-1246. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01754-1>
- Valassi E. Clinical presentation and etiology of Cushing's syndrome: Data from ERCUSYN. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8). doi: <https://doi.org/10.1111/jne.13114>
- Stroud A, Dhaliwal P, Alvarado R, et al. Outcomes of pituitary surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2020;23(5):595-609. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01066-8>
- Valassi E, Chiodini I, Feelders RA, et al. Unmet needs in Cushing's syndrome: the patients' perspective. *Endocr Connect.* 2022;11(7). doi: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0027>
- Young J, Bertherat J, Vantyghem MC, et al. Hepatic safety of ketoconazole in Cushing's syndrome: results of a Compassionate Use Programme in France. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(5):447-458. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0886>
- Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):17-26. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30326-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30326-1)
- Ntali G, Hakami O, Wategama M, Ahmed S, Karavitaki N. Mortality of patients with Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(03):203-207. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1197-6380>
- Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
- Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21(2):111-118. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0869-3>
- Ntali G, Capatina C, Fazal-Sanderson V, et al. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):137-145. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0967>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Луценко Александр Сергеевич**, к.м.н. [Alexander S. Lutsenko, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9314-7831>; eLibrary SPIN: 4037-1030; e-mail: some91@mail.ru

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

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

Викулова Ольга Константиновна, д.м.н. [Olga K. Vikulova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 9790-2665;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

Исаков Михаил Андреевич, к.б.н. [Mikhail A. Isakov, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9760-1117>;

eLibrary SPIN: 5870-8933; e-mail: m.isakov@aston-health.com

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>;

eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, к.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

Марова Евгения Ивановна, д.м.н., профессор [Evgenia I. Marova, MD, PhD, professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5130-4157>; e-mail: marova-e@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; email: teofrast2000@mail.ru

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

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

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina.ekaterina@endocrincentr.ru

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Луценко А.С., Пржиялковская Е.Г., Викулова О.К., Исаков М.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Трошина Е.А., Мокрышева Н.Г. Всероссийский Регистр образований гипоталамо-гипофизарной области: клинико-статистический анализ данных по основным заболеваниям на 01.01.2023 // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 318-329. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13054>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lutsenko AS, Przhiyalkovskaya EG, Vikulova OK, Isakov MA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Pigarova EA, Dzeranova LK, Marova EI, Mel'nichenko GA, Platonova NM, Troshina EA, Mokrysheva NG. Russian registry of hypothalamic and pituitary tumors: clinical and statistical analysis for 01.01.2023. *Obesity and metabolism*. 2023; 20 (4):318-329. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13054>



ПОЛИМОРФИЗМ 1166A>C ГЕНА *AGTR1* КАК МАРКЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ ЖИТЕЛЕЙ-СЕВЕРЯН

© И.Н. Безменова*, И.В. Аверьянова

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

Обоснование. В настоящее время дислипидемии принято рассматривать в качестве одного из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что генетические полиморфизмы рецептора ангиотензина II типа I (*AGTR1*) являются генами-кандидатами для гипертонии, диабета, осложнений диабета и ожирения. Поскольку в настоящее время представленные в литературе результаты, демонстрирующие связь полиморфизма 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* с нарушениями углеводного и липидного обмена в популяциях жителей-северян, немногочисленны и противоречивы, наше исследование было направлено на попытку восполнить данный научный пробел.

Цель. Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизма 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* как маркера метаболических нарушений в популяции жителей-северян.

Материалы и методы. В исследованиях приняли участие мужчины-северяне из числа европеоидного населения Магаданской области в возрасте от 24 до 56 лет (средний возраст $43,7 \pm 1,4$ года). У испытуемых проводили определение однонуклеотидного полиморфизма гена *AGTR1* (rs5186) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора реагентов «SNP-Скрин» (производства «Синтол», Россия). Также анализировались показатели физического развития и сердечно-сосудистой системы, концентрации глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина, С-реактивного белка, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности. Стандартными методами были рассчитаны индекс инсулинорезистентности, коэффициент атерогенности.

Результаты. В протестированную выборку вошел 101 доброволец. По результатам генотипирования все обследуемые разделены на две группы: 1-я группа — жители-северяне с гомозиготным генотипом AA (n=55) и 2-я группа — носители полиморфного аллеля *AGTR1**C с генотипами AC и CC (n=46). В наших исследованиях установлено, что группа носителей аллельного варианта *AGTR1**C характеризовалась более неблагоприятными показателями липидограмм: значимо более высокими показателями общего холестерина ($5,77 \pm 0,11$, $p=0,045$), липопротеинов низкой плотности ($3,87 \pm 0,09$, $p=0,009$), а также триглицеридов ($1,43 \pm 0,06$, $p=0,035$) и коэффициента атерогенности ($3,61 \pm 0,10$, $p=0,001$) на фоне значимо более низких показателей липопротеинов высокой плотности ($1,30 \pm 0,03$, $p=0,008$). Тогда как для группы гомозигот AA, напротив, были характерны значимо более высокие показатели гликемии натощак ($5,74 \pm 0,14$, $p=0,006$) и гликированного гемоглобина ($5,74 \pm 0,09$, $p=0,001$), величины которых определяются как состояние преддиабета. Межгрупповых различий в антропометрических характеристиках и гемодинамических показателях сердечно-сосудистой системы выявлено не было.

Заключение. Исследование показало, что в популяции здоровых жителей-северян у носителей полиморфного варианта *AGTR1**C наблюдаются нарушения липидного профиля на фоне оптимизации показателей углеводного обмена с отсутствием влияния на показатели артериального давления и антропометрические характеристики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: углеводный обмен; липидный обмен, полиморфизм 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1*; показатели физического развития; сердечно-сосудистая система.

1166A>C POLYMORPHISM OF THE *AGTR1* GENE AS A MARKER OF METABOLIC DISORDERS IN THE NORTH RESIDENTS

© Irina N. Bezmenova*, Inessa V. Averyanova

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

BACKGROUND: dyslipidemia is currently considered to be one of cardiovascular risk factors. Angiotensin II receptor type I (*AGTR1*) genetic polymorphisms are known as candidate genes for hypertension, diabetes, as well as for diabetes and obesity complications. Until now, there are not much data on how 1166A>C (rs5186) polymorphism of the *AGTR1* gene correlates with Northerners' carbohydrate and lipid metabolism disorders. In addition, the data are contradictory. Following on from this, we see it is relevant to study the subject.

AIM: this research assessed variants of 1166A>C (rs5186) polymorphism of the *AGTR1* gene as a predictor of dyslipidemia, carbohydrate metabolism disorders, overweight, and hypertension.

MATERIALS AND METHODS: the North residents from Magadan Region, Caucasian by ethnicity, aged from 24 to 56 (average age 43.7 ± 1.4 yrs) participated in the survey. By real-time polymerase chain reaction we determined the single nucleotide polymorphism of the *AGTR1* (rs5186) gene. We also analyzed physical development and cardiovascular variables as well as the concentrations of glucose, insulin, glycosylated hemoglobin, C-reactive protein, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol. The insulin resistance index and the atherogenicity coefficient were calculated using standard methods.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: the examined subjects were one hundred and one volunteers. According to the results of genetic analysis, 55 people were assigned to the group of homozygotes for the wild type (AA) and 46 people were assigned to the group of the *AGTR1**C allele variant carriers (heterozygotes and homozygotes AC+CC). Our findings contributed to the evidence on more unfavorable lipid pictures showed by the *AGTR1**C allele variant carriers: significantly high values of total cholesterol ($5,77 \pm 0,11$, $p=0.045$), low-density lipoproteins ($3,87 \pm 0,09$, $p=0.009$), triglycerides ($1,43 \pm 0,06$, $p=0.035$), and atherogenicity coefficient ($3,61 \pm 0,10$, $p=0.001$), along with significantly low values of high-density lipoproteins ($1,30 \pm 0,03$, $p=0.008$). The above indicators were observed as opposed to significantly high fasting glycemia ($5,74 \pm 0,14$, $p=0.006$) and glycosylated hemoglobin ($5,74 \pm 0,09$, $p=0.001$) exhibited by the AA homozygotes subjects whose indices could be defined as the state of prediabetes. No intergroup differences were found in anthropometric or cardiovascular variables.

CONCLUSION: thus, we could see impairments in the lipid pictures of the *AGTR1**C polymorphic variant carriers along with the optimization of carbohydrate metabolism and no effect on the blood pressure or anthropometric characteristics.

KEYWORDS: carbohydrate metabolism; lipid metabolism; genetic polymorphism; human angiotensin II type I receptor gene; physical development indicators; cardiovascular system.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время дислипидемии принято рассматривать в качестве одного из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Состояние дислипидемии связано с хроническим воспалением, что, в свою очередь, потенцирует развитие многих заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, хронические заболевания почек, а также сердечно-сосудистые заболевания [2]. По статистике ВОЗ, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующие позиции во всем мире, опережая смертность от онкологических и инфекционных патологий всех возрастных категорий, в том числе и молодого трудоспособного населения [3].

Учитывая роль генетической предрасположенности в развитии и прогрессировании данной патологии, в настоящее время применяется несколько исследовательских стратегий для раннего выявления и разработки методов профилактики и лечения в группах высокого риска, таких как, например, население северных регионов. Известно, что наиболее чувствительным показателем адаптационной резистентности у жителей Севера являются показатели эндокринно-метаболического гомеостаза [4]. При проживании в экстремальных экологических северных условиях в ответ на стрессовые факторы среды у северян наблюдается переключение энергетического обмена с углеводного типа на липидный. При этом меняются показатели липидного и углеводного обмена, гормонального статуса. Данные изменения находят свое отражение в увеличении степени напряженности в работе многих функциональных систем, что и позволяет относить жителей-северян к группе повышенного риска в отношении развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, дислипидемий и инсулинорезистентности [5].

Молекулярно-эпидемиологические исследования однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов-кандидатов стали эффективным способом изучения патогенеза мультифакториальной патологии, такой как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) представляет собой сложный многоуровневый механизм, регулирующий сосудистый тонус, метаболический гомеостаз, водный и электролитный баланс [6]. Например, на сегодняшний день идентифицировано более 150 генов-кандидатов артериальной гипертен-

зии, и ген рецептора ангиотензина II типа I человека (*AGTR1*) является одним из них. Ген *AGTR1* экспрессируется в организме человека, кодирует рецептор ангиотензина II 1-го типа, локализован на хромосоме 3q21-25 и состоит из 5 экзонов, 4 из которых не транслируются и альтернативно сплайсируются. Полиморфизм 1166A>C (rs5186) в 3'-нетранслируемой области гена *AGTR1* может быть вовлечен в посттранскрипционную модификацию мРНК. Данный полиморфизм влияет на гипотензивную функцию антагонистов рецепторов ангиотензина II, изменяя чувствительность этих рецепторов [7]. Ряд исследований демонстрирует связь 1166A>C (rs5186) полиморфизма гена *AGTR1* с гипертензией, сужением сосудов и задержкой натрия в организме [8, 9].

Было установлено, что полиморфизмы гена *AGTR1* тесно связаны с развитием артериальной жесткости, действуя в комбинации с другими полиморфизмами генов или отдельно [10]. В литературе представлены данные об ассоциации полиморфизма данного гена с развитием сахарного диабета и его осложнений. Так, в исследованиях T.S. Ahluwalia и соавт., 2009 [11], и V.N. Shah и соавт., 2013 [12], показана ассоциация аллеля C (A1166C) гена *AGTR1* с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и генотипа CC с диабетической нефропатией у обследуемых Северной Индии. Однако другое исследование, проведенное P. Prasad и соавт., 2006 [13], не выявило ассоциаций у азиатских пациентов с СД2.

Вопрос вовлеченности полиморфизмов гена *AGTR1* в механизмы развития ожирения до сих пор остается открытым. Существует несколько предположений относительно его роли, включая экспрессию *AGTR1* в жировой ткани, его участие в производстве различных белков и молекул адипоцитами (простаглин, норэпинефрин, оксид азота). В исследованиях казахской популяции показана протективная роль генотипа AC гена *AGTR1* (1166A>C, rs5186) в отношении ожирения [14], в то время как в румынской популяции выявлена значимая связь генотипов CC и AC с ожирением [15]. Однако в других исследованиях подобной ассоциации не обнаружено [16]. Поскольку в настоящее время в литературе не представлено достаточно результатов, демонстрирующих связь полиморфизма 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* с нарушениями углеводного и липидного обменов в популяциях жителей-северян, наше исследование было направлено на попытку заполнить данный научный пробел.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизма 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* как маркера метаболических нарушений в популяции жителей-северян.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе НИЦ «Арктика» ДВО РАН г. Магадана.

Время исследования. Набор материала продолжался с октября 2021 г. по февраль 2022 г.

Исследуемые популяции

Произведено изучение одной популяции мужчин-северян преимущественно европеоидов проживающих или рожденных на территории Магаданской области.

Критерии включения: 1) мужской пол, 2) условно здоровые, относящиеся к 1–2 группам здоровья, 3) неродственные мужчины.

Критерии исключения: 1) наличие подтвержденных хронических или инфекционных заболеваний, 2) наличие жалоб на состояние здоровья в период исследования.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Исследуемая выборка сформирована сплошным методом из числа жителей-северян, удовлетворяющих критериям включения.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое экспериментальное поперечное одновыборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Антропометрическое обследование проводилось в утренние часы (8:00–10:00). Протокол исследования включал следующие измерения: длина тела (см), масса тела (кг), окружность груди (см), окружность талии (см), индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к росту (м) в квадрате. Общее содержание жира (в % от массы тела) в организме измеряли с использованием метода биоэлектрического сопротивления с помощью биоимпедансного анализатора «Диамант-АИСТ» (Россия). С помощью тонометра (Nessei DS-1862, Япония) измеряли показатели систолического (САД, мм рт. ст.) и диастолического (ДАД, мм рт. ст.) артериального давления, пульса (ЧСС, уд./мин). У испытуемых проводили забор венозной крови натощак из локтевой вены вакуумной системой с консервантом (ЭДТА) в лаборатории ООО «Юнилаб-Хабаровск» для оценки показателей липидного и углеводного обменов, а также для молекулярно-генетического исследования.

Методы

Критерии соответствия определены на основании анкетирования участников исследования.

Экстракция ДНК осуществлялась стандартным методом с применением фенол-хлороформа. Для определения однонуклеотидного полиморфизма (SNP) гена *AGTR1*

(rs5186) использовали набор реагентов «SNP-Скрин» (производства «Синтол», Россия) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Анализ глюкозы натощак определяли гексокиназным методом на биохимическом анализаторе AU 680 (Beckman Coulter, США). уровень инсулина определяли с использованием иммунохимического анализатора IMMULITE 2000XPI (Siemens, США) методом ферментативно-усиленной хемилюминесценции. Оценка инсулинорезистентности производилась на основе предложенной D.R Matthews. и соавт. (1985) формуле для расчета индекса HOMA-IR: (Инсулин (мкМЕ/мл) × Глюкоза (ммоль/л))/22,5 [17]. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определяли на автоматическом анализаторе D10 (Bio-Rad, США) с помощью референсного метода — жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления. С-реактивный белок анализировали методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе AU 680 (Beckman Coulter, США).

Содержание общего холестерина (ОХС, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л) определялось колориметрическим фотометрическим методом с использованием AU 680 (Beckman Coulter, США). С использованием полученных показателей оценивали атерогенность липидного профиля на основе расчета коэффициента атерогенности (КА), который вычисляли по следующей формуле: КА=(ОХС–ЛПВП)/ЛПВП [18]. Дислипидемию анализируемых характеристик определяли исходя из критериев Российских рекомендаций VII пересмотра 2020 г. [19] и на основе доклада экспертов NCEP [20].

Анализ в подгруппах

В зависимости от присутствия в генотипе респондентов полиморфного аллеля *AGTR1**C вся анализируемая выборка была разделена на 2 группы: 1-я группа — жители-северяне с гомозиготным генотипом AA (n=55) и 2-я группа — жители-северяне носители полиморфного аллеля *AGTR1**C с генотипами AC и CC (n=46).

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов использовали пакет программ Statistica 7.0. Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней величины признака (m). Межгрупповые различия определяли с помощью t-критерия Стьюдента. При этом критический уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05. Частоты генотипов и аллелей рассчитывали с использованием онлайн-калькулятора равновесия Харди–Вайнберга, представленного на сайте medstatistic.ru. Сравнение частот генотипов осуществляли с применением критерия χ^2 (Пирсона) (при $p > 0,05$ равновесие выполняется).

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИЦ «Арктика» ДВО РАН (протокол №002/021 от 26.11.2021 г.). Все пациенты перед включением в исследование были ознакомлены с целью, задачами и ходом исследования. До включения в исследование у всех участников было получено письменное

Таблица 1. Антропометрические и гемодинамические показатели жителей-северян в выделенных группах (M±m)

Table 1. Anthropometric and hemodynamic parameters of the northerners in the selected groups (M±m).

Изучаемые показатели	Группа 1 (AA)	Группа 2 (AC+CC)	Уровень значимости различий (p)
Средний возраст, лет	42,08±1,59	43,10±1,36	0,787
Масса тела, кг	85,0±1,3	84,5±1,2	0,781
Длина тела, см	178,0±0,8	177,3±0,6	0,489
Общее содержание жира в организме, %	20,8±0,7	20,7±0,6	0,943
ИМТ, кг/м ²	26,8±0,4	26,9±0,4	0,878
САД, мм рт.ст	128,6±1,5	130,6±1,4	0,311
ДАД, мм рт.ст.	81,3±1,1	82,9±0,9	0,082
ЧСС, уд./мин	67,1±1,1	69,5±0,9	0,809

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. BMI — body mass index, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, HR — heart rate.

информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с законом о персональных данных данные были деперсонизированы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследованиях принял участие 101 доброволец в возрасте от 24 до 56 лет (средний возраст 43,7±1,4 года).

Проведенное SNP-тестирование 1166A>C (rs5186) полиморфизма гена *AGTR1* выявило наличие двух аллелей в популяции жителей-северян: *AGTR1**A и *AGTR1**C, частота которых составила 74,50 и 25,50% соответственно. Частота генотипов AA, AC и CC 1166A>C гена *AGTR1* составила 55, 39 и 6%. Уровень аллельного разнообразия по данному локусу равнялся 0,39.

Сравнительный анализ выделенных групп жителей-северян с учетом присутствия аллельного варианта *AGTR1**C не выявил статистически значимых различий ни по одному из изучаемых соматометрических показателей (табл. 1).

Установлено, что доля лиц, характеризующихся избыточной массой тела, исходя из показателей ИМТ, превышающих диапазон, равный 25 кг/м², практически одинакова и составила в 1-й группе 62%, а во 2-й группе — 61%. Также было установлено, что напряженность работы сердечно-сосудистой системы, индексируемая такими параметрами, как САД, ДАД и ЧСС, не зависит от присутствия в генотипе полиморфного аллеля *AGTR1**C и данные параметры значимо не отличались в двух исследуемых группах. Необходимо отметить, что в 1-й группе (жители-северяне с гомозиготным генотипом AA) частота встречаемости обследуемых с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией (АГ) по САД и ДАД составила 33 и 26%, а во 2-й группе (генотипы AC+CC) — 33 и 33% соответственно.

Далее нами были исследованы основные показатели углеводного и липидного обмена в выделенных группах, а также величины С-реактивного белка (полученные результаты представлены в таблице 2).

Таблица 2. Показатели липидного профиля, углеводного обмена и С-реактивного белка в выделенных группах жителей-северян (M±m)

Table 2. Parameters of lipid profile, carbohydrate metabolism and C-reactive protein in selected groups of northerners (M±m).

Изучаемые показатели	Группа 1 (AA)	Группа 2 (AC+CC)	Уровень значимости различий (p)
ОХС, ммоль/л	5,36±0,13	5,77±0,11	0,045
ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,03	1,30±0,03	0,008
ЛПНП, ммоль/л	3,44±0,10	3,87±0,09	0,009
Триглицериды, ммоль/л	1,25±0,06	1,43±0,06	0,035
КА, усл. ед.	3,02±0,10	3,61±0,10	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,74±0,14	5,36±0,04	0,006
Инсулин, мМе/мл	9,63±0,48	9,47±0,47	0,813
НОМА-IR, усл.ед.	2,56±0,14	2,28±0,12	0,043
HbA _{1c} , %	5,74±0,09	5,46±0,01	0,001
С-реактивный белок, мл/л	1,37±0,12	1,81±0,13	0,035

Примечание: ОХС — общий холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, КА — коэффициент атерогенности, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Note. TC — total cholesterol, HDL — high-density lipoprotein, LDL — low-density lipoprotein, CA — atherogenic coefficient, HOMA-IR — insulin resistance index, HbA_{1c} — glycated hemoglobin.

Из приведенных данных видно, что средние значения общего холестерина, ЛПНП, ТГ, КА, а также С-реактивного белка были статистически значимо выше в группе носителей аллельного варианта *AGTR1*С* по сравнению с группой гомозигот АА. При этом необходимо отметить статистически значимо более низкие показатели ЛПВП, гликемии натощак, HbA_{1c} , а также HOMA-IR во второй группе лиц с генотипами АС+СС гена *AGTR1*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Распределение частот генотипов 1166А>С (rs5186) гена *AGTR1* соответствует равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,07$, $p>0,05$). Полученные нами данные по распределению частот аллелей гена *AGTR1* (rs5186) у жителей-северян сопоставимы с мировыми данными, полученными для других популяций Европы. По данным проекта ALFA [7], в мировых популяциях частота минорного аллеля *AGTR1*С* варьирует от 7% у африканцев до 29,5% у европейцев.

Сопоставление с другими публикациями

Сравнительный анализ основных антропометрических показателей, а также их расчетных индексов обследуемых двух групп не выявил межгрупповых значимых отличий по всем анализируемым характеристикам. Необходимо отметить, что, исходя из средних групповых величин ИМТ, все обследуемые жители-северяне характеризовались избыточной массой тела с общим содержанием жира в организме в пределах 20,7–20,8%, что соответствует нормативному референсу для данного показателя. При этом необходимо подчеркнуть, что результаты нашего исследования демонстрируют отсутствие влияния аллельного варианта *AGTR1*С* на развитие избыточной массы тела, что согласуется с полученными данными для египетской популяции [16], но не согласуется с полученными данными других авторов, в которых указывается на более высокие величины ИМТ у гомозигот АА гена *AGTR1* [21], либо, напротив, что СС генотип *AGTR1* (rs5186) может быть фактором риска центрального ожирения [15].

Следует отметить и отсутствие значимых межгрупповых отличий относительно основных характеристик сердечно-сосудистой системы, но при этом необходимо указать на достаточные высокие величины соответствующих показателей, средние величины которых вплотную приближаются к диапазону высокого нормального артериального давления с достаточной долей лиц, превышающих данный предел (в группе 1 — 33% по САД и 26% по ДАД и в группе 2 — 33% по САД и 33% по ДАД). Известно, что РААС представляет собой важный регулятор артериального давления [8]. При этом ангиотензин II является одним из основных компонентов РААС, играющей центральную роль в поддержании артериального давления [22]. Ангиотензин II связывается рецептором и через него выполняет свои действия как мощный вазоконстриктор и стимулятор гипертензии. В большей части исследований доказана ассоциация генотипа СС гена *AGTR1* (rs5186) с предрасположенностью к артериальной АГ. Таким образом, *AGTR1* (rs5186) играет важную роль

в контроле артериального давления и участвует в патогенезе гипертензии [22]. Действительно, в исследованиях С.А. Бойцова [23] показано, что распространенность аллеля *AGTR1*С* (rs5186) среди пациентов с АГ была значимо выше, что позволило авторам исследования заключить, что генотип СС, как и носительство аллеля *AGTR1*С* (rs5186), может рассматриваться в качестве независимого фактора риска формирования АГ у молодых мужчин. Аналогичные выводы получены и в других работах [24]. Следует отметить, что результаты наших исследований здоровых жителей-северян не показали существенного вклада аллельного варианта *AGTR1*С* (rs5186) в формирование напряжения в работе сердечно-сосудистой системы. При этом известно, что экстремальные условия Севера оказывают гипертензивный эффект на организм человека [25], поэтому мы можем предположить, что столь выраженное влияние экстремальных факторов нивелирует вклад генетической компоненты на гемодинамические показатели в данном случае.

Иная картина была выявлена при анализе липидного профиля обследуемых мужчин в зависимости от наличия полиморфизма *AGTR1*С* (rs5186) гена *AGTR1*. Известно, что риск развития дислипидемии зависит от различных факторов и может возникнуть из-за сложного синергетического взаимодействия между генетическим фоном и факторами окружающей среды [26]. В наших исследованиях показано, что группа носителей аллельного варианта *AGTR1*С* (генотипы АС+СС) характеризовалась более неблагоприятными показателями липидограмм. Так, в данной выборке были отмечены значимо более высокие показатели общего холестерина, ЛПНП, а также ТГ и КА, на фоне значимо более низких показателей ЛПВП. Также следует отметить, что в группе носителей полиморфного аллеля *AGTR1*С* (rs5186) (генотипы АС+СС) в сравнении с группой 1 (генотип АА) была выявлена более высокая частота встречаемости гиперхолестеринемии (68% против 47% соответственно), гипертриглицеридемии (30% против 20% соответственно), гипоальфахолестеринемии (18% против 10% соответственно), повышенных величин ЛПНП (78% против 57% соответственно) и КА (70% против 45% соответственно). В целом наши исследования согласуются с литературными данными, демонстрирующими связи аллельного варианта *AGTR1*С* (rs5186) (генотипы СС+АС) с более высоким уровнем ТГ и более низким уровнем холестерина ЛПВП [15], более высоким уровнем холестерина ЛПНП [27] и в целом более высокую частоту дислипидемий [28, 29].

Результаты наших исследования показали, что в группе мужчин — носителей полиморфного аллеля *AGTR1*С* (rs5186) гена *AGTR1* были отмечены значимо более низкие величины уровня глюкозы натощак, HbA_{1c} с величинами HOMA-IR, свидетельствующими об отсутствии инсулинорезистентности. Тогда как для группы гомозигот АА, напротив, были характерны значимо более высокие показатели гликемии натощак и HbA_{1c} , величины которых, исходя из критериев Классификации и диагностики сахарного диабета (2020), определяются как состояние преддиабета (уровень глюкозы натощак 5,6–6,9 ммоль/л или уровень HbA_{1c} 5,7–6,4%) [30]. При этом величины HOMA-IR в данной группе превосходят верхнюю точку нормативного диапазона, равную 2,5 усл. ед.,

и свидетельствуют о признаках инсулинорезистентности у обследуемых первой группы (генотип AA). Необходимо отметить отсутствие значимых межгрупповых отличий относительно показателей базальной инсулинемии. Литературные данные по вовлеченности полиморфизма 1166A>C гена *AGTR1* в развитие нарушений углеводного обмена и патогенеза СД2 типа немногочисленны и противоречивы. Так, в исследованиях K. Higashirua [31], показано, что ген *AGTR1* может быть вовлечен в развитие нарушения углеводного обмена в части СД2 и инсулинорезистентности, тогда как другие исследователи не обнаружили подобной связи между полиморфизмом 1166A>C гена *AGTR1* и диабетом [32]. Хотя механизмы резистентности к инсулину до сих пор не до конца понятны, было высказано предположение, что существует тесная регуляция и функциональное взаимодействие между резистентностью к инсулину и сигнальными путями ангиотензина. Исследование J.A. Miller и соавт. показало, что нормотензивные индивидуумы с генотипом AA имеют более высокую скорость клубочковой фильтрации, чем обследуемые с генотипом AC или CC на исходном уровне, тогда как у лиц с генотипом AA отмечена большая чувствительность к инфузии ангиотензина II [33]. Поэтому авторы [33] предположили, что индивидуумы с генотипом AA более чувствительны к ангиотензину II, который вместе с повышенной активностью РААС притупляет чувствительность к инсулину. РААС стимулирует — задерживает гипергликемию, изменяет секрецию инсулина и снижает чувствительность к инсулину [34]. Исследования показали, что активированный ангиотензин II в скелетных мышцах, жировой ткани и поджелудочной железе влияет на метаболизм глюкозы, что впоследствии приводит к резистентности к инсулину [35]. Недавние исследования показали, что блокада РААС повышает чувствительность к инсулину и улучшает нарушенную из-за ангиотензина II передачу сигналов инсулина, тем самым активируя транспортер глюкозы посредством транслокации из компартмента внутриклеточной мембраны во фракцию плазматической мембраны [36].

C-реактивный белок (СРБ) является чувствительным индикатором воспаления, уровень которого резко повышается в ответ на воспалительные стимулы. Появление высокочувствительных методов измерения низких уровней СРБ в сыворотке привело к накоплению доказательств того, что умеренно повышенные уровни СРБ, предположительно отражающие воспаление низкой степени, являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [37]. В наших исследованиях установлено, что в группе носителей полиморфизма 1166A>C гена *AGTR1*, по сравнению с группой гомозигот AA, были зафиксированы статистически значимо более высокие величины СРБ.

Клиническая значимость результатов

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* у здоровых жителей-северян приводит к изменению значений липидограммы и может служить фактором риска развития дислипидемии, но в отношении параметров углеводного обмена обладает протективным действием и приводит к их оптимизации.

Ограничения исследования

В настоящем исследовании представлены данные о влиянии генетического полиморфизма 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* на развитие дислипидемии и нарушения углеводного обмена. Однако эти показатели являются мультифакториальными, в детерминации которых, наряду с генетическими факторами, и существенную роль играют и факторы среды. Возможно, изменение метаболических показателей и особенности их нарушений в популяции жителей-северян связаны с изменением экспрессии генов под влиянием экстремальных условий Севера и типа питания.

Направления дальнейших исследований

В связи с вышесказанным представляется актуальным дальнейшее изучение функционирования генов под влиянием факторов среды (температурный режим, тип питания и пр.) для понимания молекулярно-физиологических механизмов эндокринно-метаболического гомеостаза и формирования нарушений здоровья населения Севера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что для лиц с генотипом AA характерен более благоприятный липидный профиль, проявляющийся значимо более низкими средними величинами ОХС и ЛПНП, КА и высокими значениями ЛПВП с более низкой частотой встречаемости дислипидемий по соответствующим показателям на фоне выявленной гипергликемии натощак, высокими значениями HbA_{1c} и выявленными признаками инсулинорезистентности. В целом показано, что повышение антиатерогенной защиты организма происходит за счет увеличения уровня ЛПВП и снижения уровня ЛПНП и ОХС, а также КА в группе гомозигот AA. Следует отметить, что наши результаты показали отсутствие взаимосвязи между полиморфизмом 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* и АГ и избыточной массой тела, выборки не различались по анализируемым показателям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счёт бюджетного финансирования ФГБУН Научно-исследовательского центра «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. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Безменова И.Н. — получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Аверьянова И.В. — дизайн исследования, концепция исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Stein R, Ferrari F, Scolari F. Genetics, dyslipidemia, and cardiovascular disease: New insights. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):68. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1161-5>
- Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):S1-S122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.09.002>
- whogis.com [Интернет]. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень ВОЗ. [whogis.com [Internet]. Serdechno-sosudistye zaboлевaniia. Informatsionnyi biulleten' VOZ. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.whogis.com/mediacentre/factsheets/fs317/ru>. Ссылка активна на 20.03.2023.
- Бойко Е.Р., Максимов А.Л., Годовых Т.В., Бичкаева Ф.А. Основные аспекты метаболической адаптации человека на Севере. Человек на Севере: системные механизмы адаптации. — Магадан: СВНЦ ДВО РАН; 2007. [Boiko ER, Maksimov AL, Godovykh TV, Bichkaeva FA. Osnovnye aspekty metabolicheskoi adaptatsii cheloveka na Severe. Chelovek na Severe: sistemnye mekhanizmy adaptatsii. Magadan: SVNTs DVO RAN; 2007. (In Russ.)].
- 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. *Russ Clin Lab Diagnostics*. 2022;67(8):444-450. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-8-444-450>
- Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. *Genome Res*. 2007;17(10):1520-1528. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.6665407>
- The National Center for Biotechnology Information [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> [cited 2023 Mar 23].
- Semianiv MM, Sydorchuk LP, Dzhuryak VS, et al. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension. *J Med Life*. 2021;14(6):782-789. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0018>
- Мулера Т.А., Цыганкова Д.П., Огарков М.Ю. Связь полиморфных вариантов генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, MTHFR и NOS3 с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома в коренной малочисленной популяции шорцев // Ожирение и метаболизм. — 2021 — Т. 18. — №2. — С. 190-197. [Mulerova TA, Tsygankova DP, Ogarkov MYu. Polymorphic variants of ACE, AGT, AGTR1, MTHFR and NOS3 candidate genes connected with arterial hypertension as part of the metabolic syndrome among the shor people. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):190-197. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12295>
- Ou H, Liu D, Zhao G, et al. Association between AT1 receptor gene polymorphism and left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension patients: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):571. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-03024-7>
- Ahluwalia TS, Ahuja M, Rai TS, et al. ACE variants interact with the RAS pathway to confer risk and protection against type 2 diabetic nephropathy. *DNA Cell Biol*. 2009;28(3):141-150. doi: <https://doi.org/10.1089/dna.2008.0810>
- Shah VN, Cheema BS, Sharma R, et al. ACACB gene (rs2268388) and AGTR1 gene (rs5186) polymorphism and the risk of nephropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2013;372(1-2):191-198. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1460-2>
- Prasad P, Tiwari AK, Kumar KP, et al. Chronic renal insufficiency among Asian Indians with type 2 diabetes: I. Role of RAAS gene polymorphisms. *BMC Med Genet*. 2006;7(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-7-42>
- Razbekova M, Issanov A, Chan MY, et al. Genetic factors associated with obesity risks in a Kazakhstani population. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021;4(1):90-101. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2020-000139>
- Procopciuc LM, Sitar-Trut A, Pop D, et al. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). *Eur J Intern Med*. 2010;21(5):414-418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.06.001>
- Abd El-Aziz TA, Mohamed RH, Rezk NA. Association of angiotensin II type I and type II receptor genes polymorphisms with the presence of premature coronary disease and metabolic syndrome. *Mol Biol Rep*. 2014;41(2):1027-1033. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2947-y>
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушение: руководство для врачей. — СПб.: Питер Ком; 1999. [Klimov AN, Nikul'cheva NG. Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narushenie: rukovodstvo dlya vrachei. Saint Petersburg: Piter Kom; 1999. (In Russ.)]
- Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. российские рекомендации, VII пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. — 2020 — Т. 1. — №38 — С. 7-40. [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;1(38):7-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>
- NCEP National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421. doi: <https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3143>
- Abdollahi MR, Gaunt TR, Syddall HE, et al. Angiotensin II type I receptor gene polymorphism: anthropometric and metabolic syndrome traits. *J Med Genet*. 2005;42(5):396-401. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.026716>
- Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(6):H1219-1230. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00796.2011>
- Бойцов С.А. Молекулярная организация генов ангиотензин-превращающего фермента и рецепторов 1-го типа ангиотензина II и состояние регионарной гемодинамики при артериальной гипертензии 1-й степени у молодых мужчин // Кардиология. — 2003. — №5. — С. 37-41. [Boitsov SA. Molekulyarnaya organizatsiya genov angiotenzin-prevrashchayushchego fermenta i retseptorov 1-go tipa angiotenzina II i sostoyanie regionalnoi gemodinamiki pri arterial'noi gipertenzii 1-i stepeni u molodykh muzhchin. *Kardiologiya*. 2003;(5):37-41. (In Russ.)].
- Kretowski A, McFann K, Hokanson JE et al. Polymorphisms of the renin-angiotensin system genes predict progression of subclinical coronary atherosclerosis. *Diabetes*. 2007;56(3):863-871. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-1321>
- Гридин Л.А. Особенности адаптационных реакций человека в условиях Крайнего Севера // Здоровье населения и среда обитания. — 2015. — Т. 4. — №253. — С. 4. [Gridin LA. Peculiarities of human adaptation reactions in the conditions of the Far North. *Public Health and Life Environment*. 2015;4(253):4. (In Russ.)].
- Abou Ziki MD, Mani A. Metabolic syndrome: genetic insights into disease pathogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(2):162-171. doi: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000276>
- Костюченко Г.И., Вьюн О. Г., Костюченко Л.А. Оценка эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией // Здоровье и образование в XXI веке. — 2017. — Т. 19 — № 10. — С. 106-108. [Kostyuchenko GI, Vyun OG, Kostyuchenko LA. Evaluation of hypotensive therapy efficiency in the group of neanic AGE patients in connection with polymorphism of genes associated with arterial hypertension. *Zdorove i obrazovanie v XXI veke*. 2017;19(10):106-108. (In Russ.)].
- Musso G, Saba F, Cassader M, et al. Angiotensin II type 1 receptor rs5186 gene variant predicts incident naflid and associated hypertension: role of dietary fat-induced pro-inflammatory cell activation. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(4):607-619. doi: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000154>

29. Ding Y, Guo DX, Jing Y, et al. Association of PPAR γ and AGTR1 polymorphisms with hypertriglyceridemia in Chinese population. *Biomed Environ Sci*. 2018;31(8):619-622. doi: <https://doi.org/10.3967/bes2018.084>.
30. Prasad P, Tiwari AK, Kumar KP, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S14-S31. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
31. Higashiura K, Ura N, Takada T et al. The effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist on insulin resistance in fructose-fed rats. *Am J Hypertens*. 2000;13(3):290-297. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(99\)00174-0](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00174-0)
32. Savage DA, Feeney SA, Fogarty DG, Maxwell AP. Risk of developing diabetic nephropathy is not associated with synergism between the angiotensin II (type 1) receptor C1166 allele and poor glycaemic control. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(4):891-894. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/14.4.891>.
33. Miller JA, Thai K, Scholey JW. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II. *Kidney Int*. 1999;56(6):2173-2180. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00770.x>
34. Skov J, Persson F, Frøkjaer J, Christiansen JS. Tissue Renin-Angiotensin systems: a unifying hypothesis of metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;(5):23. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00023>
35. Underwood PC, Adler GK. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(1):59-70. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0323-2>
36. Shiuchi T, Iwai M, Li HS et al. Angiotensin II type-1 receptor blocker valsartan enhances insulin sensitivity in skeletal muscles of diabetic mice. *Hypertension*. 2004;43(5):1003-1010. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000125142.41703.64>
37. Wirtz PH, von Känel R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11):111. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0919-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Безменова Ирина Николаевна**, к.б.н. [Irina N. Bezmenova, PhD in biology]; адрес: Россия, 685000, г. Магадан, проспект Карла Маркса, д. 24 [address: 24 Karl Marx Avenue, 685000 Magadan, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-5159>; Researcher ID: ABB-8682-2021; Scopus Author ID: 24171276000; eLibrary SPIN: 9123-7361; e-mail: lependina_bel@mail.ru

Аверьянова Инесса Владиславовна, д.б.н. [Inessa V. Averyanova, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4511-6782>; ResearcherID: AAR-9371-2020; Scopus Author ID: 57009034300; eLibrary SPIN: 9402-0363; e-mail: Inessa1382@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Безменова И.Н., Аверьянова И.В. Полиморфизм 1166A>C гена *AGTR1* как маркер метаболических нарушений в популяции жителей-северян // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 330-337. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12986>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bezmenova IN, Averyanova IV. 1166A>C polymorphism of the *AGTR1* gene as a marker metabolic disorders in the North residents. *Obesity and metabolism*. 2023;20(4):330-337. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12986>

ПОИСК ГЕРМИНАЛЬНЫХ МУТАЦИЙ ПРИ ИНСУЛИНПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© М.Ю. Юкина^{1*}, Е.А. Трошина¹, Н.Ф. Нуралиева¹, С.В. Попов¹, О.Ю. Реброва^{1,2}, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Обоснование. Известно, что инсулинома приблизительно в 5% случаев ассоциирована с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1), при котором прогноз и тактика ведения больных детально разработаны. Установление диагноза при МЭН1 часто не требует генетического подтверждения, поскольку синдром имеет характерную клиническую картину. В то же время в литературе встречается комбинация данной опухоли с другими наследственными синдромами, которые характеризуются наличием злокачественных новообразований различных локализаций, первично-множественного поражения, гормональных и иных нарушений. Таким образом, актуален поиск генетических причин, обуславливающих развитие инсулиномы, помимо МЭН1.

Цель. Оценить частоты выявления генетических причин развития инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы, помимо МЭН1; проанализировать фенотипические особенности пациентов с такими новообразованиями.

Материалы и методы. На основании анализа литературы за период до 2020 г. разработана панель, включающая кодирующие области 10 генов (*MEN1*, *VHL*, *TSC1*, *TSC2*, *KRAS*, *YY1*, *CDKN2A*, *MLH1*, *ADCY1*, *CACNA2D2*), вовлеченных в развитие инсулиномы. 32 пациентам с диагнозом инсулиномы, верифицированным при патоморфологическом исследовании, с отсутствием клинических и/или генетических данных, указывающих на синдром МЭН1, проведено секвенирование панели генов с последующим анализом выявленных генетических вариантов и фенотипических данных, полученных из медицинской документации больных. У одного пациента выполнено дополнительное молекулярно-генетическое исследование панели «Эндом», выявляющей генетические варианты кодирующих регионов 377 генов, связанных с эндокринными заболеваниями.

Результаты. У 8 пациентов (25%, 95% ДИ (11%; 43%)) выявлено 9 вариантов, которые не были классифицированы как доброкачественные, причем у одного пациента выявлено два варианта в гене *TSC2*. Частоты генетических вариантов: *TSC2* — 13%, 95% ДИ (4%; 29%), *MEN1* — 6% (1%; 21%), *MLH1* — 3% (0%; 16%), *CDKN2A/P16^{INK4A}* — 3% (0%; 16%). При сравнении пациентов с выявленными вариантами, за исключением доброкачественных (n=8), и пациентов без мутации или с доброкачественной мутацией (n=24) различий по степени дифференцировки Grade, индексу пролиферации Ki67, частоте наличия сопутствующих опухолей, отягощенного анамнеза, множественного поражения поджелудочной железы или рецидива инсулиномы не выявлено, однако обнаружены статистические тенденции к меньшим значениям возраста пациента при манифестации инсулиномы и большим значениям размера опухоли у пациентов с герминальной мутацией. У пациента, которому выполнено дополнительное молекулярно-генетическое исследование с помощью новой панели «Эндом», выявлены ранее не описанные варианты генов (*APC* и *KIF1B*), ассоциированные с различными спорадическими опухолями, в том числе с эндокринными.

Заключение. Разработана панель из 10 генов, варианты мутаций которых ассоциированы с инсулиномой. Определена относительно высокая встречаемость генетически детерминированной инсулиномы (25% случаев), в половине случаев — на фоне туберозного склероза. Мы считаем актуальной оценку эффективности генетического тестирования для пациентов с инсулиномой. Мы полагаем, в первую очередь должны быть обследованы больные с высоким риском наследственной патологии: при манифестации заболевания в молодом возрасте и наличии опухоли больших размеров. Выявление генетической мутации позволит определить прогноз заболевания, оптимизировать алгоритм наблюдения с целью своевременного выявления сопутствующих заболеваний-компонентов наследственного синдрома, проводить генетическое консультирование семьи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинома; генетические предикторы; герминальные мутации; наследственные синдромы.

SEARCH FOR GERMINAL MUTATIONS IN INSULIN-PRODUCING PANCREATIC TUMORS

© Marina Yu. Yukina^{1*}, Ekaterina A. Troshina¹, Nurana F. Nuralieva¹, Sergey V. Popov¹, Olga Yu. Rebrova^{1,2}, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



BACKGROUND: It is known that insulinoma in approximately 5% of cases is associated with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1), in which the prognosis and management tactics of patients have been developed in detail. The diagnosis of MEN1 often does not require genetic confirmation, since the syndrome has a typical clinical picture. At the same time, a combination of this tumor with other hereditary syndromes is found in the literature, which are characterized by the presence of malignant neoplasms of various localizations, primary multiple lesions, hormonal and other disorders. Thus, it is relevant to search for the genetic causes that cause the development of insulinoma, in addition to MEN1.

AIM: to evaluate the frequency of detection of genetic causes of the development of insulin-producing tumors of the pancreas, in addition to MEN1; to analyze the phenotypic characteristics of patients with such tumors.

MATERIALS AND METHODS: Based on the analysis of literature for the period up to 2020, a panel has been developed that includes coding regions of 10 genes (*MEN1*, *VHL*, *TSC1*, *TSC2*, *KRAS*, *YY1*, *CDKN2A*, *MLH1*, *ADCY1*, *CACNA2D2*) involved in the development of insulinoma. In 32 patients diagnosed with insulinoma, verified by pathomorphological examination, with the absence of clinical and/or genetic data indicating MEN1 syndrome, a panel of genes was sequenced with subsequent analysis of the identified genetic variants and phenotypic data obtained from the medical records of patients. In one patient, an additional molecular genetic study of the «Endom» panel was performed, revealing genetic variants of coding regions of 377 genes associated with endocrine diseases.

RESULTS: In 8 patients (25%, 95% CI (11%; 43%)), 9 variants of mutations were identified that were not classified as benign, at that two mutations in the *TSC2* gene were detected in one patient. Frequencies of genetic variants: *TSC2* — 13%, 95% CI (4%; 29%), *MEN1* — 6% (1%; 21%), *MLH1* — 3% (0%; 16%), *CDKN2A/P16^{INK4A}* — 3% (0%; 16%). When comparing patients with the identified mutation, with the exception of benign (n=8), and patients without mutation or with a benign mutation (n=24), there were no differences in the Grade (degree of differentiation), Ki67 proliferation index, frequency of concomitant tumors, burdened history, multiple pancreatic lesions or recurrence of insulinoma, however, patients with germinal mutation were found at the level of statistical trend to be younger at the manifestation of insulinoma and to have bigger tumors. In a patient who underwent an additional molecular genetic study using the new «Endome» panel, previously undescribed gene variants (*APC* and *KIF1B*) associated with various sporadic tumors, including endocrine ones, were identified.

CONCLUSION: A panel of 10 genes has been developed, mutations of which are associated with insulinoma. A relatively high incidence of genetically determined insulinoma was determined (25% of cases), in half of cases — against the background of tuberous sclerosis. We consider it relevant to evaluate the effectiveness of genetic testing for patients with insulinoma. We believe that, first of all, patients with a high risk of hereditary pathology should be examined: with the manifestation of the disease at a young age and with a large tumor. The identification of a genetic mutation will make it possible to determine the prognosis of the disease, optimize the monitoring algorithm in order to timely identify concomitant diseases-components of the hereditary syndrome, and conduct genetic counseling of the family.

KEYWORDS: insulinoma; genetic predictors; germinal mutations; hereditary syndromes.

ВВЕДЕНИЕ

В практике эндокринолога основной причиной недиабетической гипогликемии (НДГ) является инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы (ПЖ) — инсулинома. Примерно в 5% случаев заболевание ассоциировано с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1), обусловленным нуклеотидной последовательности в гене *MEN1* [1–3]. В литературе описаны единичные клинические случаи инсулиномы при других наследственных синдромах — болезни фон Гиппеля–Линдау (вследствие мутации в гене *VHL*) и туберозного склероза (вследствие мутации в генах *TSC1* и *TSC2*) [4–26]. Немало публикаций относительно найденных соматических мутаций в опухолях не только известных вышеперечисленных генов, но и таких, как *KRAS*, *YY1*, *CDKN2A*, *MLH1*, *ADCY1*, *CACNA2D2*, которые также, предположительно, ответственны за опухолегенез и гиперсекрецию инсулина при данной опухоли (табл. 1) [27]. Могут ли гены, мутации в которых определялись ранее только как соматические, являться причиной синдромальных наследственных нарушений, авторами не уточняется. Как мы знаем, высокая значимость генетического обследования для пациента обусловлена тем, что при известной герминальной мутации прогноз наследственного заболевания, как правило, уже изучен, а тактика ведения больных хорошо разработана. В связи с чем у пациентов с предположительно спорадической инсулиномой, т.е. не ассоциированной с известными наследственными син-

дромами, актуален поиск герминальных мутаций, обуславливающих развитие опухоли.

Большинство экспертов полагаются на несколько основных признаков, которые могут обуславливать наследственную природу опухоли (не только инсулиномы): отягощенный семейный анамнез и анамнез пациента относительно опухолевой патологии (особенно синдромальной), молодой возраст пациента, мультифокальность опухоли, рецидив после оперативного вмешательства, метастатическая опухоль [28].

С учетом вышесказанного, актуальны поиск новых генетических предикторов наследственной инсулиномы, в частности из числа генов, ранее ассоциированных только с соматическими мутациями, и оценка частоты выявления уже известных генетически детерминированных синдромов у пациентов с инсулиномой, помимо МЭН1.

Цель — оценить частоты выявления генетических причин развития инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы, помимо МЭН1; проанализировать фенотипические особенности пациентов с такими опухолями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для составления панели генов-кандидатов проводился анализ зарубежных и российских статей, опубликованных в базе PubMed и Elibrary до 31.12.20 г., включающих следующие ключевые слова: «insulinoma», «germinal mutation», «somatic mutation», «hereditary syndrome».

Таблица 1. Генетические дефекты, ассоциированные с инсулиномой
Table 1. Genetic defects associated with insulinoma

Наследственный синдром ¹	Распространенность ²	ОМIM ¹	Тип наследования ²	Ген	Кодируемый протеин	Вид генетического нарушения	Предполагаемая роль в tumorigenезе/ гиперсекреции инсулина при инсулиноме	Прочие состояния, с которыми могут быть ассоциированы дефекты в гене	Особенности инсулиномы при генетическом дефекте	Ссылки
Множественная эндокринная неоплазия 1 типа (МЭН1)	1/30000	131100	АД	<i>MEN1</i>	Ядерный протеин менин, (опухольный супрессор)	Герминальная мутация	Инактивация менина, регулирующего клеточную пролиферацию, репарацию ДНК и т.д.	Аденомы гипофиза и околощитовидных желез, НЭО ПЖ, опухоли щитовидной железы, надпочечников, кишечника, карциномы легких и др. органов, ангиофибромы, коллагеномы, липомы	5% всех случаев И. В 58% — первое проявление МЭН1; в 76–89% — множественные; в 8,1% — 3; диагностируются в молодом возрасте (30–35 лет ²)	4, 5, 29–38
Синдром фон Гиппеля–Линдау (VHL-синдром)	1/39000–91000	193300	АД	<i>VHL</i>	Опухолевый супрессор VHL	Герминальная мутация	Нарушение обмена кислорода в клетках, усиление образования факторов роста	НЭО и кисты ПЖ, карциномы и поликистоз почек, кисты печени, гемангиобластомы ЦНС и сетчатки, феохромоцитома, др. опухоли	Описан единственный случай	4–11
Туберозный склероз	1–5/10000	191100	АД	<i>TSC1</i>	Гамартин	Герминальная мутация	Изменения в сигнальном пути mTOR	Поражение ЦНС (корковые и субependимальные опухоли, атрофия коры ГМ, гидроцефалия, мальформация Арнольда–Киари, судорожные пароксизмы, ОНМК; аденомы гипофиза, 3 опухоли почек и ГМ, ангиомиолипомы; Д гамартомы и опухоли почек, легких, ПЖ низкой степени 3; изменения со стороны кожи (гипомеланотические макулы, ангиофибромы, «шагреневая кожа» и др.)	Всего описано 14 случаев, не манифестирует как первое проявление заболевания. И, как правило, Д. Только в одном [39] из описанных случаев указана обнаруженная мутация (в гене <i>TSC2</i>), в остальных публикациях мутация не уточняется	4, 10, 12–26, 39–44
		613254		<i>TSC2</i>	Туберин					
-	-	-	-	<i>KRAS</i> (онкоген)	ГТФаза <i>KRAS</i> ³	Соматические мутации	Активация серин/треонин-киназного каскада → нарушение клеточной пролиферации и дифференцировки	Соматические мутации: разные виды рака. Герминальные мутации: синдромы Нунан (АД или АД тип наследования), Костелло (АД тип наследования или НП), кардио-фацио-кутанеальный синдром (АД тип наследования)	Мутации обнаружены в 4/6 3 и 2/8 ДИ [45]; 5/15 ДИ, 0/7 3И, 1/1 печеночных метастазов [46]	45–52
-	-	-	-	<i>YY1</i>	Транскрипционный фактор YY1	Соматическая мутация	↑ транскрипционной активности YY1 усилением экспрессии <i>IDH3A</i> , <i>UCP2</i> , <i>COL1A1</i> ⁴ (?), <i>ADCY1</i> , <i>CACNA2D2</i> ⁵ (см. ниже)	Гиперэкспрессия YY1 коррелирует с неконтролируемой клеточной пролиферацией, опухоорогенезом и метастатическим потенциалом при многих видах 3 новообразований, в т. ч. эндокринных органов	До 33% спорадических И	53–60
-	-	-	-	<i>ADCY1</i>	Нейронспецифическая аденилат-циклаза <i>ADCY1</i> ⁶	Соматические изменения (усиление экспрессии)	Активация <i>ADCY1</i> при увеличении концентрации Ca^{2+} → ускорение синтеза цАМФ → поступление Ca^{2+} в клетку ⁷ → стимуляция секреции инсулина (вне зависимости от уровня глюкозы), пролиферация β-клеток	Герминальные гомозиготные варианты: наследственная тугоухость (АР тип наследования)	Усиление экспрессии <i>ADCY1</i> выявлено в 5/5 И с вариантами в YY1 и не выявлено в 6/6 И без вариантов в YY1	61

Продолжение таблицы 1

Наследственный синдром ¹	Распространенность ²	ОМIM ¹	Тип наследования ²	Ген	Кодируемый белок	Вид генетического нарушения	Предполагаемая роль в тулорогенезе/ гиперсекреции инсулина при инсулиноме	Прочие состояния, с которыми могут быть ассоциированы дефекты в гене	Особенности инсулиномы при генетическом дефекте	Ссылки
	-	-	-	<i>SACNA2D2</i>	Субединица потенциал-управляемых кальциевых каналов <i>SACNA2D2</i>	Соматические изменения (усиление экспрессии)	↑ концентрации Ca^{2+} в β -клетке → хроническая активация эктопической нейрональной ADCY1	Герминальная мутация: эпиплетическая энцефалопатия (АР тип наследования)	Усиление экспрессии <i>SACNA2D2</i> выявлено в 5/5 И с вариантами в YU1 и не выявлено в 6/6 И без вариантов в YU1	55, 62
	-	-	-	<i>CDKN2A / P16^{INK4a}</i> (онкосупрессор)	Протеин p16 (ингибитор циклин-зависимой киназы CDK4 ³)	Соматические изменения: Гомозиготная делеция Аберрантное метилирование промотора	Инактивация <i>CDKN2A</i> → остановка клеточного цикла на стадии G1	Герминальная мутация: наследственные меланомы, рак ПЖ, молочной железы, нейрорфиброма, плоскоклеточный рак головы и шеи, опухоли нервной системы (АД тип наследования) — Ли-Фраумени-подобный синдром	0/14 ДИ и 1/3 ЗИ [63]; 0/9 ДИ и 0/1 ЗИ [64] 2/14 ДИ и 0/3 ЗИ [63]; 0/9 ДИ и 0/1 ЗИ [64]	63–69
	-	-	-	<i>MLH1</i> (онкосупрессор)	Белок репарации MLH1	Соматические изменения: метилирование промотора потеря гетерозиготности	сайленсинг гена → микросателлитная нестабильность ДНК	Герминальная мутация: семейный колоректальный рак (синдром Линча; АД тип наследования); у женщин: рак молочной железы	↓ экспрессии белка MLH1 ассоциировано со ЗИ 12/39 ДИ, 3/9 ЗИ 17/41 ДИ, 9/12 ЗИ	70–72

¹ Если применимо.² Приблизительно на 10 лет раньше, чем при спорадической опухоли.³ Относится к протеинам Ras, которые играют важную роль в сигнальных путях, контролирующих пролиферацию, дифференцировку и старение [73].⁴ Экспрессия *IDH3A*, *UCP2*, *COL1A1* в норме контролируется YU1. *IDH3A* кодирует изоцитрат-дегидрогеназу, увеличение экспрессии которой обнаружено при глоблостоме; *UCP2* кодирует митохондриальный разобщающий белок 2, гиперэкспрессия которого имеет место при многих видах рака; кроме того, варианты данного гена обнаружены у пациентов с врожденным гиперинсулинизмом; *COL1A1* кодирует белок альфа1-цепи коллагена I типа, клеточная экспрессия которого ассоциирована с риском метастазирования при раке молочной железы.⁵ Экспрессия *ADCY1* и *SACNA2D2* в норме не регулируются YU1.⁶ Не экспрессируется нормальной панкреатической тканью.⁷ В норме секреция инсулина стимулируется при увеличении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при поступлении пищи в желудочно-кишечный тракт, а также в процессе метаболизма глюкозы в β -клетках. При уменьшении уровня гликемии секреция инсулина подавляется.⁸ Участвует в клеточном цикле.**Примечание:** И — инсулинома, Д — доброкачественные, З — злокачественные, ↑ — увеличение, ↓ — уменьшение, АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный, ЦНС — центральная нервная система, ГМ — головной мозг, НП — не применимо.^{*} Термин «злокачественная инсулинома» неправомошен. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2019 г., после патоморфологического исследования НЭО классифицируются по степени их дифференцировки, принимается во внимание также наличие метастазов и инвазия в соседние органы. Однако в данной статье для удобства восприятия текста мы будем пользоваться данным термином.**Note:** I — insulinoma, B — benign, M — malignant, ↑ — increase, ↓ — decrease, AD — autosomal dominant, AR — autosomal recessive, CNS — central nervous system, Br — brain, NA — not applicable.^{*} The term "malignant insulinoma" is invalid. According to the classification of the World Health Organization in 2019, after a pathomorphological study, NET are classified according to the degree of their differentiation, the presence of metastases and invasion of neighboring organs is also taken into account. However, in this article, for the convenience of reading the text, we will use this term.

Место и время проведения исследования

Источник случаев: пациенты, проходившие обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в период с 2017 по 2022 гг.

Изучаемые популяции

Набор пациентов проводился на основании следующих критериев включения: мужской или женский пол; возраст 18 лет и старше, подтвержденный данными патоморфологического исследования диагноз инсулин-продуцирующей опухоли (коды МКБ: C25.0–C25.4, C25.7–C25.8), отсутствие клинических или генетических данных за МЭН-1. Критериев исключения не было.

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

Использован сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Данное исследование является наблюдательным одномоментным сравнительным.

Методы исследования

Выполнялись сбор анамнеза, оценка клинических показателей (возраст на момент обследования, пол, возраст манифестации инсулиномы, проведенное оперативное лечение, наличие рецидива инсулиномы, семейный анамнез, наличие сопутствующих опухолей; при выявлении генетического варианта — клинические проявления, соответствующие возможному генетическому синдрому). У одного пациента не удалось получить информацию о наследственности в связи с полным отсутствием информации о родственниках.

Патоморфологическое исследование.

Результаты патоморфологического исследования были получены из предоставленной пациентами медицинской документации. Проводилась оценка числа инсулинпродуцирующих опухолей, их расположения в пределах ПЖ и размера. Максимальный размер опухоли при наличии нескольких опухолей определялся как максимальный размер наибольшей опухоли.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ).

Результаты ИГХ были получены из предоставленной пациентами медицинской документации. Проводилась оценка степени дифференцировки по классификации Grade и индекса пролиферации Ki67. У одного пациента данные ИГХ были недоступны (пациент не предоставил соответствующую медицинскую документацию).

Молекулярно-генетическое исследование.

У всех включенных больных выполнен забор крови из локтевой вены вне зависимости от приема пищи в пробирки с консервантом этилендиаминтетраацетатом в концентрации 1,2–2,0 мг на 1 мл крови. Геномную ДНК экстрагировали с помощью роботизированной станцией MagNA Pure -96 (Roche (La Roche Ltd)) из периферической крови с использованием набора для

выделения геномной ДНК из цельной крови MagNA Pure 96 DNA and Viral Nucleic Acid Small Volume Kit. Качественную и количественную оценку выделенной ДНК проводили с помощью Quant-iT™ dsDNA HS Assay (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) и спектрофотометра Eppendorf Biospectrometer Fluorescence (Eppendorf AG, Germany) соответственно. Подготовку библиотек ампликонов и обогащение ДНК матрицы проводили в соответствии с протоколами производителей (Roche (La Roche Ltd)). Кастомная панель включала кодирующие области генов: *MEN1*, *VHL*, *TSC1*, *TSC2*, *KRAS*, *YY1*, *CDKN2A*, *MLH1*, *ADCY1*, *CACNA2D2* которые, по научным литературным данным и базе данных из OMIM, были описаны как связанные с развитием инсулиномы. Исследование было проведено методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) на платформе Illumina методом парно-концевых прочтений (2x150 п.о.). Обработка данных секвенирования проводилась с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (HG38), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением компьютерных алгоритмов предсказания патогенности вариантов с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и российского руководства по интерпретации данных NGS (SIFT, PolyPhen-2, PROVEAN, CADD и т.д.). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD Exomes для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов. Для предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга и прилежащих к сайту сплайсинга интронных участках использованы программы SpliceAI и AdaBoost. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, HGMD, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и российского руководства по интерпретации данных NGS. Анализировались панели, средняя глубина покрытия которых была не менее 70x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10x — не менее 97%. Стоит отметить, что метод NGS не позволяет достоверно выявлять инсерции и делеции длиной более 10 п.о., варианты в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга), а также варианты в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности паралог (псевдоген). Методика NGS не предназначена для определения фазы пар гетерозиготных мутаций и выявления мутаций в состоянии мозаицизма.

По результатам проведенного секвенирования таргетной панели выполнен анализ генотип-фенотипических особенностей выявленных вариантов на основании данных медицинской документации больных (клинико-анамнестических данных, а также патоморфологии удаленной опухоли).

При дополнительном молекулярно-генетическом исследовании использовалась кастомная панель «Эндом», разработанная в «НМИЦ эндокринологии» в 2020 г. и выявляющая герминальные варианты кодирующих областей 377 генов, связанных с эндокринопатиями: AAAS, ABCA1, ABCC8, ABCD1, ACADM, ACAN, ADAMTSL2, AGL, AGPAT2, AIP, AIRE, AKR1C2, AKT2, ALB, ALDOB, ALG3, ALMS1, ALPL, AMH, AMHR2, ANGPTL3, ANOS1, AP2S1, APC, APOB, AR, ARMC5, ARNT2, ATP6V0A4, ATP6V1B1, ATR, BANF1, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS7, BBS9, BLK, BMP1, BMP15, BRCA1, BRCA2, BSCL2, BSND, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1H, CASR, CAV1, CAVIN1, CBX2, CCDC8, CDC6, CDC73, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2C, CDKN2D, CDT1, CEL, CENPJ, CEP152, CEP63, CGA, CHD7, CHEK2, CIDEA, CILK1, CLCN5, CLCNKA, CLCNKB, COL1A1, COL1A2, COMP, CPT1A, CPT2, CRTAP, CUL3, CUL7, CYB5A, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP24A1, CYP27B1, CYP2R1, DHCR7, DHH, DICER1, DIS3L2, DLK1, DMP1, DMRT1, DNA2, DNMT3L, DRD2, DUOX1, DUOX2, DUOX2A, DUSP6, EGLN1, EGLN2, EGR1, EIF2AK3, EMX2, ENPP1, EPAS1, EPHX2, ESR1, ESR2, ETFA, ETFB, ETFDH, FAN, FAM111A, FBN1, FBP1, FEZF1, FGD1, FGF17, FGF23, FGF8, FGF9, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FH, FKBP10, FKBP4, FLRT3, FOXA2, FOXE1, FOXF2, FOXL2, FOXP3, FSHR, GALNT3, GATA3, GATA6, GCG, GCGR, GCK, GCM2, GH1, GHR, GHRH, GHRHR, GHSR, GLI2, GLIS3, GLUD1, GMNN, GNA11, GNAS, GNRH1, GNRHR, GPC3, H3-3A, H6PD, HADH, HESX1, HK1, HMGA2, HMGCL, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HOXA13, HRAS, HS6ST1, HSD11B1, HSD11B2, HSD17B3, HSD3B2, IFITM5, IGF1, IGF1R, IGSF1, IL17RD, INS, INSL3, INSR, IYD, KCNJ1, KCNJ11, KCNJ5, KCNQ1, KDM6A, KIF1B, KISS1, KISS1R, KL, KLF11, KMT2D, LEP, LEPR, LHB, LHCGR, LHX1, LHX3, LHX4, LHX9, LIPA, LIPE, LMNA, LMNB2, LRP5, MAMLD1, MAP3K1, MAX, MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MCM4, MCM9, MDH2, MEN1, MERTK, MET, MID1, MKKS, MKRN3, MKS1, MPI, MRAP, MRPS22, MTOR, MTPP, NEBL, NEUROD1, NF1, NFIX, NFKB2, NIN, NKX2-1, NKX2-5, NNT, NR0B1, NR3C1, NR3C2, NR5A1, NSD1, NSMF, NTRK2, NUP107, OBSL1, ORC1, ORC4, ORC6, OTX2, P3H1, PAPSS2, PAX4, PAX6, PAX8, PCNT, PCSK1, PDX1, PGM1, PHEX, PHOX2B, PIK3CA, PLIN1, PMM2, PNPLA6, POLD1, POLR3A, POLR3B, POMC, POR, POU1F1, PPARG, PPIB, PPP1R3A, PRKAR1A, PRKCA, PROK2, PROKR2, PROP1, PSMB8, PSMC3IP, PTEN, PTF1A, PTGDS, PTH1R, PTTG2, RBBP8, RBM28, RET, RFX6, RNF216, RNPC3, RNU4ATAC, RSP01, RXFP2, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SECISBP2, SEMA3A, SERPINF1, SERPINH1, SH2B1, SHH, SIM1, SLC16A1, SLC16A2, SLC25A32, SLC26A3, SLC26A4, SLC2A2, SLC34A1, SLC34A3, SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3, SLC5A5, SLC9A3R1, SOHLH1, SOX10, SOX2, SOX3, SOX9, SP7, SPRY4, SRD5A2, SRY, STAR, STAT5B, SUPT3H, TAC3, TACR3, TBC1D4, TBCE, TBX1, TBX19, TG, THRA, THRB, TMEM127, TMEM38B, TP53, TPO, TRAIP, TRH, TRHR, TSHB, TSHR, TSPYL1, TTC8, TTR, TUB, UBR1, UCP2, VDR, VHL, WDR11, WFS1, WNK4, WNT1, WNT4, WRN, WT1, ZFP57, ZFPM2, ZMPSTE24.

Статистический анализ.

Выполнялся с помощью с пакета STATISTICA v. 13 (TIBCO, США). Для количественных признаков в качестве описательных статистик приведены медиана, интерквартильный интервал, минимум и максимум, для качественных — абсолютные и относительные частоты. Для сравнения независимых групп по количественным признакам применялся U-критерий Манна–Уитни (U-тест); по качественным признакам — критерий Фримена–Холтона (КФХ) и двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ₂). Доверительные интервалы для относительных

частот вычислялись методом Клоппера–Пирсона. Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05, выполнялась его коррекция на множественную проверку гипотез с использованием поправки Бонферрони. Статистическая тенденция определялась при значениях уровня значимости в интервале от скорректированного порогового уровня значимости до 0,05.

Этическая экспертиза

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании проведенного анализа литературы нами разработана панель генов-кандидатов, в которую включено 10 генов: *MEN1*, *VHL*, *TSC1*, *TSC2*, *KRAS*, *YY1*, *CDKN2A*, *MLH1*, *ADCY1*, *CACNA2D2* (табл. 1).

В исследование включены 32 пациента, в т.ч. 22 женщины и 10 мужчин, медианный возраст обследуемых — 41 год (диапазон от 18 до 69 лет). Результаты анамнестического исследования 32 пациентов и молекулярно-генетического исследования 9 пациентов, у которых выявлены различные варианты таргетных генов, представлены в таблицах 2 и 3.

В результате проведенного исследования у 9 пациентов (28%) выявлены 11 генетических вариантов (все гетерозиготные), из них 1 патогенный, 1 вероятно патогенный, 2 неопределенного значения, 5 вероятно доброкачественных и 2 доброкачественных. Выявлены генетические варианты следующих пяти генов (в порядке убывания частот):

- *TSC2* (всего 6, в т.ч. 1 вероятно патогенный, 1 неопределенного значения, 3 вероятно доброкачественные и 1 доброкачественный);
- *MEN1* (всего 2; 1 патогенный, 1 вероятно доброкачественный);
- *MLH1* (1 вероятно доброкачественный);
- *ADCY1* (1 доброкачественный);
- *CDKN2A/P16^{INK4A}* (1 вариант неопределенного значения).

Таким образом, у 8 пациентов из 32 (25%, 95% ДИ 11–43%) выявлены варианты генов, не классифицированные как доброкачественные, со следующими частотами:

- *TSC2* (4/32=13% (4%; 29%))*;
- *MEN1* (2/32=6% (1%; 21%));
- *MLH1* (1/32=3% (0%; 16%));
- *CDKN2A/P16^{INK4A}* (1/32=3% (0%; 16%)).

Подчеркиваем, что доброкачественные варианты не учитывались в данном анализе, так как накопленные мировые данные достоверно свидетельствуют об отсутствии их ассоциации с развитием заболевания.

Далее мы разделили всех обследованных пациентов на две группы:

1. пациенты с герминальной мутацией, за исключением доброкачественных (n=8);
2. пациенты без герминальной мутации или с доброкачественной мутацией (n=24).

Описательная статистика и результаты сравнения групп приведены в табл. 4. Различия групп по изучаемым признакам не обнаружены. Имеются статистические

* У пациента №12 обнаружены две мутации в гене *TSC2*.

Таблица 2. Анамнестические данные пациентов (n=32)

Table 2. Anamnestic data of patients (n=32)

№ пациента	Возраст манифестации НДГ, лет	Возраст на момент обследования, лет	Пол	Объем оперативного вмешательства	Число инсулином	Размеры инсулиномы, см	Локализация инсулиномы	Г	Симптомы гипогликемии после операции	Сопутствующая патология	Семейный анамнез
1	24	35 (рецидив)	ж	Энуклеация опухоли	2	1,6×1,0	Хвост ПЖ	НД	Да (рецидив)	Узловой зоб	Неотягощен
				Энуклеация опухоли (рецидив)		1,2×1,0×0,4 (рецидив)	Хвост ПЖ (рецидив)	1 (рецидив)	Нет		
2	55	57	м	Субтотальная резекция ПЖ	1	2,0	Хвост ПЖ	2	Нет	Рак сигмовидной кишки (радикальное лечение). Простые кисты печени. Кисты почек	Неотягощен
3	34	32	ж	Энуклеация опухоли	1	1,0×0,8×0,8	Головка ПЖ	1	Нет	Гормонально-неактивное объемное образование правого надпочечника, узловой зоб	Неотягощен
4	50	51	ж	Экстирпация головки ПЖ	1	1,0×0,9×0,9	Головка ПЖ	1	Нет	Аденоматозный полип желудка	Отец: рак легкого; мать: рак кишечника
5	39	41	ж	Дистальная резекция ПЖ	5	1,3×0,9×1,0; 0,1–0,4 (4 образования)	Хвост ПЖ	1	да	Гормонально-неактивная микроаденома гипофиза, полипы желчного пузыря	врожденные пороки развития у ребенка
				Оперативное лечение не выполнялось	2	1,5×0,9×1,6; 0,8×0,6×0,7	Головка ПЖ, перешеек ПЖ	НП	НП		
6	31	33	м	Энуклеация опухоли	1	1,9×1,6×1,0	Головка ПЖ	1	Нет	Липоматоз подкожной клетчатки предплечий и правого бедра, кисты печени	Дядя по материнской линии: опухоль ГМ
7	38	44	м	Энуклеация опухоли	1	2,0×2,6×1,9 ¹	Головка ПЖ ¹	1	Нет	Метастатическое поражение лимфоузла шеи слева неясного гистогенеза, гормонально- неактивная микроаденома гипофиза, объемное образование в области левого преддверно- улиткового нерва, очаговые структуры легких, кортикальная атрофия лобных, теменных долей больших полушарий ГМ, судорожный синдром, ОНМК, гидроцефалия, когнитивные нарушения, органическое расстройство личности	Мать: смерть в молодом возрасте в связи с несчастным случаем
8	57	61	ж	Энуклеация опухоли	1	2,0×2,0×1,7	Хвост ПЖ	2	Нет	Множественные кистозные образования головки и хвоста ПЖ, кисты почек, печени, узловой зоб	Отец: рак легких, щитовидной железы
9	55	69	ж	Дистальная резекция хвоста ПЖ	1	1,3	Хвост ПЖ	1	Нет	Гормонально-неактивная микроаденома гипофиза, гормонально-неактивное объемное образование правого надпочечника, кисты почек, печени	Отец и мать: заболевание щитовидной железы (название патологии указать затрудняется)

Продолжение таблицы 2

№ пациента	Возраст манифестации НДГ, лет	Возраст на момент обследования, лет	Пол	Объем оперативного вмешательства	Число инсулином	Размеры инсулиномы, см	Локализация инсулиномы	Г	Симптомы гипогликемии после операции	Сопутствующая патология	Семейный анамнез
10	51	55	ж	Гастропанкреатодуоденальная резекция	2	1,0	Головка ПЖ	1	Нет	Гормонально-неактивное объемное образование ПЖ, ангиомиолипома левой почки, кисты почек	Дед: рак желудка
						0,4	Головка ПЖ	1			
11	27	29	ж	Панкреатодуоденальная резекция	1	0,5	Головка ПЖ	2	Нет	Нет	Неотягощен
12	16	18	м	Энуклеация опухоли	1	2,5×1,7×2,3	Хвост ПЖ	1	Нет	Нет	Неотягощен
13	23	23	ж	Энуклеация опухоли	1	1,2	Хвост ПЖ	2	Нет	Нет	Бабушка по отцовской линии: рак почки, молочной железы
14	40	41	м	Энуклеация опухоли	1	1,5	Хвост ПЖ	2	Нет	Нет	Неотягощен
15	58	59	ж	Энуклеация опухоли	1	2,3×2,0×2,2	Хвост ПЖ	2	Нет	Кавернозная ангиома правой теменной доли, рак правой почки, липома правой почки, паранеопластические кисты левой почки, объемное образование печени, ОНМК, гидроцефалия, узловый зоб	Неотягощен
16	23	37	м	Субтотальная дистальная резекция ПЖ	1	НД	Хвост ПЖ	НД	Да (через 14 лет)	Нет	Неотягощен
	37			Панкреатодуоденальная резекция, атипичная резекция 7 сегмента печени		0,9	Головка ПЖ (микродуоденотомия; метастаз НЭО в пещень)	НД	Да	Очаги в легких, метастазы в печени, узловый зоб	
17	16	26	ж	Энуклеация опухоли	1	2,0×1,5×1,0	Граница хвоста и тела ПЖ	1	Нет	Мальформация Арнольда–Киари 1, узловый зоб	Дед: ОНМК в 49 лет
18	10	32	м	Энуклеация опухоли	3	2,5	Головка ПЖ	3	Да	Нет	Неотягощен
				Резекция головки и тела ПЖ		1,2	НД	3	Да	Нет	
				Субтотальная панкреатэктомия		0,6	НД	3	Да	Нет	
				Гастропанкреатодуоденальная резекция		1,5	Головка ПЖ	1	Да ²	Метастазы в печень и мезогастральные л/у (выявлены через 10 лет после оперативного лечения)	
19	30	48	м	Энуклеация опухоли	1	3,2×3,1×1,3	Тело ПЖ	1	Нет	Папиллярный рак щитовидной железы, кисты почек	Неотягощен
20	26	38	ж	Энуклеация опухоли	1	1,0×0,5×0,4	Головка ПЖ	2	Нет	Полип желудка, киста почки	Неотягощен

№ пациента	Возраст манифестации НДГ, лет	Возраст на момент обследования, лет	Пол	Объем оперативного вмешательства	Число инсулином	Размеры инсулиномы, см	Локализация инсулиномы	G	Симптомы гипогликемии после операции	Сопутствующая патология	Семейный анамнез
21	60	61	ж	Дистальная резекция ПЖ	1	1,4×1,3×1,3	Хвост ПЖ	1	Нет	Киста тела ПЖ, гормонально неактивное объемное образование правого надпочечника, образование сигмовидной кишки, кисты почек, узловой зоб	Неотягощен
22	42	43	ж	Дистальная резекция ПЖ	1	2,0×1,2×1,0	Тело ПЖ	2	Нет	Гепатоцеллюлярная аденома	ССЗ
23	33	34	м	Энуклеация опухоли	1	2,0×1,0×0,5	Хвост ПЖ	2	Нет	Киста печени, полипы желчного пузыря, новообразование кожи неясного генеза	Неотягощен
24	43	44	ж	Энуклеация опухоли	1	1,7×1,3×1,2	Головка ПЖ	1	Нет	Киста почки, липома почки, киста печени	Дед по материнской линии: рак легких
25	50	54	ж	Дистальная резекция ПЖ	1	3,0×2,7×1,5	Хвост ПЖ	2	Нет	Нет	Отец: рак прямой кишки
26	28	29	м	Субтотальная резекция ПЖ	1	1,5	Хвост ПЖ	2	Нет	Нет	Неотягощен
27	25	27	ж	Частичная (атипичная) резекция хвоста ПЖ	2	1,0×0,8×0,5	Хвост ПЖ	1	Нет	Гормонально-неактивное объемное образование правого надпочечника, узловой зоб	Неотягощен
						1,0					
28	54	65	ж	Дистальная резекция хвоста ПЖ	1	1,5	Хвост ПЖ	1	Нет	Образование в затылочной области	ССЗ
29	60	64	ж	Дистальная резекция хвоста ПЖ	2	1,5	Тело ПЖ	2	Нет	Гиперпаратиреоз. Менингиома правого мосто-мозжечкового угла. Субкапсулярная киста правой почки.	Неотягощен
						1,0	Хвост ПЖ				
30	37	37	ж	Энуклеация опухоли	1	1,5	Хвост ПЖ	1	Нет	Параовариальная киста, правосторонний узловой зоб	Отец: рак кожи, ССЗ, мать: рак мозга
31	26	38	ж	Субтотальная резекция ПЖ	1	1,0	Хвост ПЖ	1	Нет	Нет	Тетя: заболевание щитовидной железы (не уточняется)
32	61	63	ж	Резекция SVI печени	1	2,7×3,3×3,5	Печень (метастаз)	2	Да	Нет	Мать: рак желудка
		67		Оперативное лечение не выполнялось	1	1,6×1,1	Хвост ПЖ	НП	НП		

¹ По результатам инструментальных исследований.

² В послеоперационном периоде развился сахарный диабет, инициирована инсулинотерапия аналогами инсулина ультракороткого и длительного действия. На момент включения в исследование аналог инсулина длительного действия был отменен. Наиболее вероятно, имел место сочетанный генез гипогликемий – вследствие гиперсекреции инсулина метастазами, тяжелой органной недостаточности (печеночная; хроническая болезнь почек).

Примечания: м — мужской пол, ж — женский пол, НД — нет данных, НП — не применимо, НДГ — недиабетическая гипогликемия, ПЖ — поджелудочная железа, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, л/у — лимфатические узлы, ГМ — головной мозг, G — степень дифференцировки по классификации Grade.

Note: m — male, f — female, ND — no data, NA — not applicable, NDH — nondiabetic hypoglycemia, P — pancreas, CVD — cardiovascular disease, S — stroke, l/n — lymph nodes, B — brain, G — degree of differentiation according to the Grade classification.

Таблица 3. Результаты молекулярно-генетического обследования пациентов с выявленными вариантами таргетных генов (n=9)
Table 3. The results of a molecular genetic examination of patients with identified variants of targeted genes (n=9)

№ пациента	Предполагаемый генетический диагноз (дефектный ген)	Вариант	Классификация варианта по данным базы varsome [https://varsome.com/]	Зиготность	Прочие клинические проявления синдрома у пациента
6	Туберозный склероз (<i>TSC2</i>)	с.2098-55C>T (однонуклеотидная замена)	Д	Гетеро-	Липоматоз подкожной клетчатки предплечий и правого бедра
	МЭН1 (<i>MEN1</i>)	с.1201-42 1201-39delGAGT (индел)	Вероятно Д	Гетеро-	
7	Туберозный склероз (<i>TSC2</i>)	с.2071C>T (однонуклеотидная замена)	Неопределенного значения	Гетеро-	Метастатическое поражение лимфоузла шеи слева неясного гистогенеза, гормонально-неактивная микроаденома гипофиза, очаговые структуры легких, кортикальная атрофия лобных, теменных долей больших полушарий ГМ, судорожный синдром, ОНМК, гидроцефалия, когнитивные нарушения, органическое расстройство личности
12	Туберозный склероз (<i>TSC2</i>)	с.1443+37C>T (однонуклеотидная замена)	Вероятно Д	Гетеро-	-
		с.3131+8C>T (однонуклеотидная замена)	Вероятно Д	Гетеро-	
13	Синдром Линча (<i>MLH1</i>)	с.207+41A>G (однонуклеотидная замена)	Вероятно Д	Гетеро-	-
17	Туберозный склероз (<i>TSC2</i>)	с.1883G>A (однонуклеотидная замена)	Вероятно патогенный	Гетеро-	Мальформация Арнольда–Киари
18	МЭН1 (<i>MEN1</i>)	с.284 367del:p.95 123del (не описан)	Патогенный	Гетеро-	Первичный гиперпаратиреоз ¹
20	Наследственная тугоухость (<i>ADCY1</i>)	с.789+114A>G (однонуклеотидная замена)	Д	Гетеро-	-
23	Наследственные формы меланомы, рака ПЖ, молочной железы, саркомы (<i>CDKN2A/P16^{INK4A}</i>)	с.145C>G	Неопределенного значения	Гетеро-	Дерматофиброма
24	Туберозный склероз (<i>TSC2</i>)	с.1258-33G>A (однонуклеотидная замена)	Вероятно Д	Гетеро-	Липома почки

¹ До включения в настоящее исследование проведено позкзонное секвенирование по Сэнгеру гена *MEN1* — мутации не обнаружено.

Примечания: Д — доброкачественный, МЭН1 — множественная эндокринная неоплазия 1 типа, ПЖ — поджелудочная железа, ГМ — головной мозг, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Note: B — benign, MEN1 — multiple endocrine neoplasia type 1, P — pancreas, B — brain, S — stroke.

Таблица 4. Сравнительный анализ основных характеристик групп
Table 4. Comparative analysis of the main characteristics of the groups

Характеристики	Пациенты с герминальной мутацией (за исключением доброкачественных) n=8	Пациенты без герминальной мутации или с доброкачественной мутацией n=24	P**, тест
Возраст манифестации инсулиномы, лет*	27 [16; 36]	41 [28; 55]	0,015, U-тест
Отягощенный семейный анамнез, n	4***	11	0,685, ТКФ ₂
Максимальный размер опухоли, см*	2,0 [1,8; 2,5]	1,5 [1,0; 1,8]	0,022, U-тест
Множественное поражение ПЖ и/или рецидив инсулиномы, n	1	6	0,646, ТКФ ₂
Сопутствующие опухоли, n	5	18	0,654 ТКФ ₂
Инсулинома, n			
G1	6	12***	0,075, КФХ
G2	1	11	
G3	1	0	
Ki67 (G)			
<3% (G1)	6	12***	0,412, ТКФ ₂
≥3% (G2 и G3)	2	11	

Примечания: ПЖ — поджелудочная железа, G — степень дифференцировки по классификации Grade, Ki67 — индекс пролиферации.

* Me [Q1; Q3].

** Пороговый $P_c=0,05$; $7 \approx 0,007$ (поправка Бонферрони).

*** У одного пациента данные были недоступны.

Note: P — pancreas, G — degree of differentiation according to Grade classification, Ki67 — proliferation index.

тенденции к большим значениям возраста манифестации инсулиномы и меньшим максимальным размерам опухоли в группе 2.

В связи с отсутствием генетических нарушений у двух пациентов с метастатической инсулиномой (№16 и №32) по результатам секвенирования таргетной панели из 10 генов было интересно провести расширенное молекулярно-генетическое исследование у этих пациентов. У пациента №16 образец для дополнительного исследования был недоступен, а пациентке №32 проведено секвенирование расширенной панели «Эндом». Общая характеристика генов, выявленных у пациентки №32, и ее результаты молекулярно-генетического исследования представлены в таблицах 5 и 6 соответственно.

В результате проведенного дополнительного исследования у пациента №32 выявлены ранее не описанные варианты генов (*APC* с.5473G>T и *KIF1B* с.2882G>A), ассоциированные с различными спорадическими опухолями, в том числе с эндокринными, но не с наследственной инсулиномой.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время генетический скрининг заболеваний, ассоциированных с инсулиномой, в России не проводится или в лучшем случае ограничивается исследованием гена *MEN1*. Результаты нашей работы предполагают необходимость генетического обследования не только для исключения МЭН1, но и расширения спектра исследуемых генов.

Так, в общей когорте пациентов встречались варианты генов *TSC2*, *MEN1*, *MLH1*, *CDKN2A/P16^{INK4A}*. При этом важно отметить, что результаты нашей работы не отражают истинную частоту встречаемости МЭН1 у пациентов с инсулиномой, так как критерием включения

в настоящее исследование было отсутствие признаков синдрома МЭН1 и в первую очередь — отсутствие главного его компонента — первичного гиперпаратиреоза. Как бы то ни было, частота синдрома МЭН1 в обследованной когорте сопоставима с литературными данными (5%) [2, 3, 82].

У половины пациентов с наличием герминальной мутации (в общей когорте n=4, 13%) выявлены варианты (однонуклеотидные замены) в гене *TSC2* (не классифицированные как доброкачественные), это немногим меньше общего числа случаев, описанных в мировой литературе [16–22, 25, 39–44]. В связи с малочисленностью описанных ранее случаев в целом утверждение о неопределенном и вероятно доброкачественном значении выявленных вариантов можно поставить под серьезное сомнение. А наличие компонентов синдрома у пациента и у его родственников еще раз подтверждает этот факт. Таким образом, мы с большой долей уверенности можем предполагать наличие у пациентов туберозного склероза.

В связи с этим важно отметить, что с течением времени, по мере накопления новых клинических данных, вариант может быть «переклассифицирован». Так, на момент получения результатов генетического тестирования пациента №17 в 2020 г. вариант расценивался как «неопределенного значения», однако на момент подготовки статьи к публикации в 2023 г. его статус изменился на «вероятно патогенный».

У одного пациента (№12) инсулинома была единственным проявлением синдрома, у троих (№6, 17 и 24) — ведущим, а у больного №7 отмечались выраженные неврологические нарушения, характерные для туберозного склероза. С учетом относительно молодого возраста пациентов № 6, 12, 17 и 24 мы можем предполагать, что такие и другие нарушения могут проявиться у них в будущем.

Таблица 5. Общая характеристика генов, выявленных у пациентки №32 с помощью панели «Эндом»

Table 5. General characteristics of genes identified in patient No. 32 using the «Endom» panel

Ген	Наследственный синдром/патологическое состояние	Распространенность наследственного синдрома*	OMIM*	Тип наследования*	Кодируемый протеин	Вид генетического нарушения	Предполагаемая роль в опухоленезе	Компоненты синдрома*	Ссылки
<i>KIF1B</i> (локус <i>KIF1B</i> — онко-прессор)	Болезнь Шарко–Мари–Тута 2A1 типа	< 1 / 1000000	118210	АД	Кинезино-подобный белок KIF1B (содержит субъединицы α и β)	Герминальная мутация	-	Прогрессирующая слабость и атрофия дистальных мышц конечностей, снижение сухожильных рефлексов, деформация стоп и кистей, сенсорные нарушения	74, 75
	Феохромоцитома, парагангиома	-	-	-		Соматические мутации	Нарушение апоптоза	-	76
	Нейробластома	-	-	-		Потеря гетерозиготности (локуса <i>KIF1B</i>) в ткани			77
<i>APC</i>	Семейный аденоматозный полипоз	1–9 / 100000	175100	АД	Белок аденоматозного полипоза толстой кишки	Герминальная мутация	Нарушения регуляции wnt-сигнального пути	Остеомы черепа и нижней челюсти, аномалии зубов и фибромы на волосистой части головы, плечах, руках и спине в рамках синдрома Гарднера	78, 79
	Спорадический колоректальный рак	-	-	-		Соматические мутации		-	80
	Спорадические гастроэнтеро-панкреатические НЭО ¹	-	-	-		Потеря метилирования с нарушением экспрессии в ткани		-	81

¹ В исследование включено 26 образцов ткани инсулиномы.

* Если применимо.

Примечания: OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man, АД — аутомно-доминантный, НЭО — нейроэндокринные опухоли.

Note: OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man, AD — autosomal dominant, NET — neuroendocrine tumors.

Таблица 6. Результаты молекулярно-генетического исследования пациентки №32 с помощью панели «Эндом»

Table 6. Results of a molecular genetic study of patient No. 32 using the «Endom» panel

Предполагаемый генетический диагноз (дефектный ген)	Вариант	Классификация варианта по данным базы varsome [https://varsome.com/]	Зиготность	Прочие клинические проявления синдрома у пациента
Болезнь Шарко–Мари–Тута 2A1 типа (<i>KIF1B</i>)	c.2882G>A; не описан	Неопределенного значения	Гетеро-	Выраженная слабость в нижних конечностях
Семейный аденоматозный полипоз (<i>APC</i>)	c.5473G>T; не описан	Неопределенного значения	Гетеро-	Колоноскопия не проводилась

Также в нашем исследовании, как и по данным литературы [17–22, 25, 39–44], инсулинома у пациентов с предположительным диагнозом «туберозный склероз» была доброкачественной (степень дифференцировки G1).

Варианты гена *MEN1* обнаружены у двух пациентов обследованной когорты. При этом у пациента №6 выявленный вариант классифицирован как вероятно доброкачественный и сочетался с доброкачественным вариантом с.2098-55C>T в гене *TSC2*. Никаких значимых клинических признаков МЭН1 у пациента не было, но отмечалось наличие множественных образований кожи — предположительно липом, которые могут встречаться при МЭН1 [83].

Генетический вариант с.284 367del:p.95 123del в гене *MEN1* у пациента №18 является патогенным и описан впервые. Особенностью данного клинического случая является манифестация множественной злокачественной инсулиномы в детском возрасте с развитием гипогликемического синдрома, резистентного к терапии диазоксидом. Примечательно, что пациенту №18 ранее выполнялся безуспешный поиск вариантов в гене *MEN1* методом сэнгеровского поззонного секвенирования, в связи с чем он не противоречил «критериям включения» нашего исследования.

Вместе с тем у ряда пациентов с фенотипом МЭН, но без первичного гиперпаратиреоза (с аденомой гипофиза (n=3: №5, 7 и 9)), вариантов в гене *MEN1* не были обнаружены. Эти данные согласуются с результатами исследования других научных групп: приблизительно у 5–10% пациентов с фенотипическими компонентами МЭН1 не выявляется никаких мутаций в гене *MEN1* [84–86]. Для таких случаев в будущем целесообразно расширить таргетную генетическую панель зондов, включив в нее гены, герминальные мутации в которых ответственны за фенокопии синдрома: *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CDC73*, *CASR*, *RET* и *AIP* [87].

Остальные выявленные нами герминальные варианты ранее были описаны в литературе только как соматические. Так, у пациентки №13 выявлен вариант гена *MLH1*, признаков синдрома Линча у самой больной не было (с учетом результата генетического анализа пациентке проведено обследование для исключения колоректального рака и рака молочной железы — не обнаружены), но наследственностьотягощена по раку молочной железы. В сообщении Nance M.E. и соавт. [88] описан случай инсулиномы в рамках генетически доказанного МЭН1 и синдрома Линча у брата пробанда, что свидетельствует о возможной взаимосвязи генов *MEN1* и *MLH1*; в пользу данного предположения свидетельствует случай развития соматической мутации (с.1546_1547insC) в *MEN1* (в ткани аденомы гипофиза) у пациента с синдромом Линча [89].

Так же, как и у пациента №13, у пациентов №20 и 23 значимых клинических признаков, ассоциированных с герминальной мутацией в генах *ADCY1* и *CDKN2A/P16^{INK4A}*, выявлено не было. Так, согласно литературным данным, в ткани опухоли с соматической мутацией гена *YY1* отмечается усиление экспрессии гена *ADCY1* [56]. Однако у пациента №20 изменений в гене *YY1* не обнаружено. Также больной не сообщал о нарушении слуха, с которым, по данным литературы, ассоциирован вариант (с.3112C>T (p.Arg1038*)) в гене *ADCY1* [61]. Возможно дан-

ные герминальные варианты, при которых описаны достаточно тяжелые фенотипические проявления, у наших пациентов манифестируют не полностью и проявляются только в виде инсулин-продуцирующей опухоли. Следовательно, клиническое значение выявленных изменений требует уточнения.

По аналогии клиническое уточнение требуется и для пациента №32. Более того, об ассоциации изменений в *KIF1B* с инсулиномой ранее не сообщалось, а обнаруженные мутации (*APC* с.5473G>T и *KIF1B* с.2882G>A) описаны нами впервые. Примечательно, что патогенные мутации гена *KIF1B* вызывают развитие болезни Шарко–Мари–Тута 2A1 типа, в то время как пациентка жаловалась на выраженную слабость в нижних конечностях (является одним из клинических проявлений данной патологии) [75]. Если о соматических изменениях гена *APC* в гастроэнтеропанкреатических НЭО, включая инсулиному, ранее сообщалось в литературе [81], то герминальная мутация у пациента с инсулинпродуцирующей опухолью нами описана впервые. Учитывая ассоциацию варианта *APC* с семейным аденоматозным полипозом, пациентке рекомендовано проведение колоноскопии. У больной отягощен наследственный анамнез по раку желудка (относительно семейного аденоматозного полипоза родственники не обследовались).

Таким образом, в нашем исследовании у 28% пациентов с инсулиномой выявлены гетерозиготные герминальные мутации, и у 4 из 7 из них встречался отягощенный семейный анамнез, ассоциированный с синдромальной патологией. Учитывая полученные результаты, мы считаем крайне актуальным внедрение генетического тестирования для пациентов с инсулиномой. В первую очередь должны быть обследованы больные с высоким риском наследственной патологии, а именно: молодого возраста и с большим размером опухоли. Выявление генетической мутации позволит определить прогноз заболевания, оптимизировать алгоритм наблюдения с целью своевременного выявления сопутствующих заболеваний-компонентов наследственного синдрома, проводить генетическое консультирование семьи.

Подчеркнем, что количественный состав генов панели нуждается в регулярном дополнении с включением новых генов-кандидатов, связанных с инсулиномой, и это подтверждает случай пациентки №32, у которой были обнаружены вышеописанные варианты в генах *APC* и *KIF1B* с использованием панели «Эндом». Также, в работе 2021 г. [87] для выявления наследственной причины заболевания было предложено секвенирование и анализ генов *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CDC73*, *CASR*, *RET*, *AIP*. Таким образом, с целью поиска генетических вариантов в известных генах-кандидатах целесообразно проводить полноэкзомное секвенирование. При отрицательном результате полноэкзомного секвенирования в последующем возможен повторный анализ ранее секвенированного образца с исследованием новых драйверных генов, впервые описанных в ассоциации с инсулиномой. Кроме того, при наличии в лаборатории мощностей высокопроизводительного секвенирования такой дизайн является экономически более выгодным в сравнении с исследованием небольшой кастомной панели. Целесообразен также поиск новых генов-предикторов заболевания с помощью полноэкзомного или, что

предпочтительнее, полногеномного секвенирования в большей популяции пациентов с инсулиномой, в том числе в ядерных семьях. Анализ всего генома полезен для выявления клинически значимых вариантов, расположенных в некодирующих областях, включая интронные и межгенные области. Накопление такого пула данных необходимо для более четкой характеристики фенотип-генотипических особенностей опухолей и корректного определения патогенности выявленных вариантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в России проведено исследование, направленное на поиск новых генетических (герминальных) предикторов инсулиномы.

Одним из результатов нашей работы стала составленная на основании анализа литературы за период до 2020 г. панель из 10 генов, мутации которых ассоциированы с инсулиномой: *MEN1*, *VHL*, *TSC1*, *TSC2*, *KRAS*, *YY1*, *CDKN2A*, *MLH1*, *ADCY1*, *CACNA2D2*. Варианты генов, не классифицированные как доброкачественные, выявлены у 26%, 95% ДИ (12%; 45%) пациентов. Определена относительно высокая (13%, (4%; 30%)) встречаемость инсулиномы на фоне такой наследственной опухолевой патологии, как tuberous sclerose. Может ли она достигать показателей сочетания инсулиномы и МЭН-1, остается предметом дальнейших исследований.

При сравнении пациентов с герминальной мутацией, за исключением доброкачественных, и пациентов без герминальной мутации или с доброкачественной мутацией, различий по степени дифференцировки Grade, индексу пролиферации Ki67, частоте наличия сопутствующих опухолей, отягощенному анамнезу, множественного поражения поджелудочной железы или рецидива инсулиномы не выявлено. Однако обна-

ружены статистические тенденции к меньшим значениям возраста пациента при манифестации инсулиномы и большим значениям размера опухоли у пациентов с герминальной мутацией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР 123021300096-3 «Новые генетические предикторы (варианты) опухолевых и неопухолевых эндокринных заболеваний у взрослых, определяемые методом полногеномного секвенирования, в том числе в ядерных семьях» (2023–2025 гг.).

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с членами редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Трошиной Е.А., Мокрышевой Н.Г. Остальные авторы статьи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Вклад авторов: Юкина М.Ю. — анализ литературных данных; разработка концепции и дизайна исследования; проведение обследования пациентов; сбор материала; участие в проведении лабораторных исследований; получение, анализ и интерпретация результатов; написание статьи; Трошина Е.А. — помощь в разработке концепции и дизайна исследования; внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; одобрение финальной версии рукописи; Нуралиева Н.Ф. — помощь в сборе материала; подготовка статьи к публикации; Попов С.В. — проведение генетического исследования пациентам; Реброва О.Ю. — внесение существенной (важной) правки в анализ и интерпретацию результатов; Мокрышева Н.Г. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Davi MV, Boninsegna L, Dalle Carbonare L, et al. Presentation and outcome of pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Neuroendocrinology*. 2011;94(1):58-65. doi: <https://doi.org/10.1159/000326164>
- Marini F, Falchetti A, Monte F Del, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1(1):38. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-38>
- Vantyghem M-C, Kottler M-L. Endocrinologie. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68(1):1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.01.003>
- Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. *An online catalog of human genes and genetic disorders* [cited 23.12.2023]. Available from: <https://www.omim.org/>
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008;113(7):1807-1843. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.23648>
- Binderup MLM, Galanakis M, Budtz-Jørgensen E, et al. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (vHL) in Denmark. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(3):301-307. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.173>
- The National Center for Biotechnology Information [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7428#general-protein-info>
- Binkovitz LA, Johnson CD, Stephens DH. Islet cell tumors in von Hippel-Lindau disease: increased prevalence and relationship to the multiple endocrine neoplasias. *Am J Roentgenol*. 1990;155(3):501-505. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.155.3.1974734>
- Mikhail MI, Singh AK. *Von Hippel Lindau Syndrome*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- Vezzosi D, Bennet A, Maiza JC, et al. Diagnosis and Treatment of Insulinomas in the Adults. *Basic and Clinical Endocrinology Up-to-Date*. 2011;(155):501-505. doi: <https://doi.org/10.5772/17452>
- Kim YH, Jung HL, Yang A, et al. A case of Von Hippel-Lindau disease presented with multiple pancreatic cysts and medullary hemangioblastoma. *Clin Pediatr Hematol*. 2020;27(1):67-71. doi: <https://doi.org/10.15264/cpho.2020.27.1.67>
- Orpha.net [Internet]. *The portal for rare diseases and orphan drugs* [cited 23.12.2023]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=805
- Zamora EA, Aeddula NR. *Tuberous Sclerosis*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- Kingswood C, Bolton P, Crawford P, et al. The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: A retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(2):296-308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.11.011>
- Grilli G, Moffa A, Perfetto F, et al. Neuroimaging features of tuberous sclerosis complex and Chiari type I malformation: A rare association. *J Pediatr Neurosci*. 2018;13(2):224. doi: https://doi.org/10.4103/JPN.JPN_76_17
- Eledrisi MS, Stuart CA, Alshanti M. Insulinoma in a patient with tuberous sclerosis: is there an association? *Endocr Pract*. 2002;8(2):109-112. doi: <https://doi.org/10.4158/EP8.2.109>
- Boubaddi NE, Imbert Y, Tissot B, et al. Secreting insulinoma and Bourneville's tuberous sclerosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21(4):343.
- Comninou AN, Yang L, Abbara A, et al. Frequent falls and confusion: recurrent hypoglycemia in a patient with tuberous sclerosis complex. *Clin Case Rep*. 2018;6(5):904-909. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.1483>

19. Gutman A, Leffkowitz M. Tuberous sclerosis associated with spontaneous hypoglycaemia. *Br Med J*. 1959;2(5159):1065-1068. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5159.1065>
20. Kang MY, Yeoh J, Pondicherry A, et al. Insulinoma and tuberous sclerosis: A possible mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway abnormality? *J Endocr Soc*. 2017;1(9):1120-1123. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00160>
21. Kim H, Kerr A, Morehouse H. The association between tuberous sclerosis and insulinoma. *AJNR*. 1995;16(7):1543-1544.
22. Davoren PM, Epstein MT. Insulinoma complicating tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(12):1209. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.12.1209>
23. Al-Saleem T, Wessner LL, Scheithauer BW, et al. Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer*. 1998;83(10):2208-2216. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981115\)83:10<2208::AID-CNCR21>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981115)83:10<2208::AID-CNCR21>3.0.CO;2-K)
24. Yapici Z, Dörtcan N, Baykan BB, et al. Neurological aspects of tuberous sclerosis in relation to MRI/MR spectroscopy findings in children with epilepsy. *Neural Res*. 2007;29(5):449-454. doi: <https://doi.org/10.1179/016164107X163996>
25. Saredo AT, Flores A, Giaccaglia S, et al. Association of tuberous sclerosis complex (tsc) and insulinoma in a pediatric patient. *ESPE Abstracts* [Internet]. 2019;(92):P1-240. Available from: <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0092/hrp0092p1-240>
26. Regazzo D, Gardiman MP, Theodoropoulou M, Scaroni C, Occhi G, Ceccato F. Silent gonadotroph pituitary neuroendocrine tumor in a patient with tuberous sclerosis complex: evaluation of a possible molecular link. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2018;2018. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0086>
27. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А. Генетические предикторы инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы // *Альманах клинической медицины*. — 2019. — Т. 47. — №2. — С. 149-155. [Yukina MY, Nuralieva NF, Troshina EA. Genetic predictors of insulin-producing pancreatic tumor. *Alm Clin Med*. 2019;47(2):149-155. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-019>
28. Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Mirallie É, Pattou F. Insulinoma of genetic aetiology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):200-202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.05.006>
29. U.S. National Library of Medicine [Internet]. *Multiple endocrine neoplasia* [cited 25.12.2023]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/multiple-endocrine-neoplasia/#frequency>
30. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:1-15. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00339>
31. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119. doi: <https://doi.org/10.1159/000335591>
32. Jyotsna VP, Malik E, Birla S, Sharma A. Novel MEN 1 gene findings in rare sporadic insulinoma—a case control study. *BMC Endocr Disord*. 2015;15(1):44. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0041-2>
33. Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, et al. Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN consortium of Japan. *Endocr J*. 2012;59(10):859-866. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0173>
34. Kwon EB, Jeong HR, Shim YS, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting as hypoglycemia due to insulinoma. *J Korean Med Sci*. 2016;31(6):1003-1006. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.6.1003>
35. Akhtar Y, Verardo A, Crane JL. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting with concurrent insulinoma and prolactinoma in early-adolescence. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2018;2018(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/s13633-018-0061-6>
36. Fabbri HC, Mello MP de, Soardi FC, et al. Long-term follow-up of an 8-year-old boy with insulinoma as the first manifestation of a familial form of multiple endocrine neoplasia type 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(8):754-760. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000800016>
37. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1568-1577. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3659>
38. Vezzosi D, Cardot-Bauters C, Bouscaren N, et al. Long-term results of the surgical management of insulinoma patients with MEN1: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) retrospective study. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):309-319. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0878>
39. Librandi K, Grimaldi S, Catalano S, et al. Insulinoma in pediatric tuberous sclerosis complex: a case report. *Front Pediatr*. 2023;11:1216201. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1216201>
40. Qahtani Mohammed SAL, Bojal Shoukat A, Alqarzaie Abdullah A, Alqahtani Abdulaziz A. Insulinoma in tuberous sclerosis: An entity not to be missed. *Saudi Med J*. 2021;42(3):332-337. doi: <https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.3.20200490>
41. Le Berre J-P, Bey Boeglin M, Duverger V, et al. Seizure and Bourneville tuberous sclerosis: think about insulinoma. *Rev Med Interne*. 2009;30(2):179-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.04.010>
42. Piskinpas H, Dogansen SC, Metin D, et al. Is there a relationship between tuberous sclerosis complex and insulinoma? *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2022;18(3):350-354. doi: <https://doi.org/10.4183/aeb.2022.350>
43. Davidson SI. A Case of tuberous sclerosis with hypoglycemia attacks. *Dapim Refuim*. 1960;(19):70-73.
44. Simon J, Pitre J, Chapuis Y, et al. Hypoglycémie chez une patiente atteinte de sclérose tubéreuse de Bourneville. *Revue de Méd Interne*. 1995;17:172.
45. Pavelic K, Hrascan R, Kapitanovic S, et al. Molecular genetics of malignant insulinoma. *Anticancer Res*. 1996;16(4A):1707-1717.
46. Hrascan R, Pećina-Slaus N, Martić TN, et al. Analysis of selected genes in neuroendocrine tumours: insulinomas and pheochromocytomas. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(8):1015-22. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01755.x>
47. Gremer L, Merbitz-Zahradnik T, Dvorsky R, et al. Germline KRAS mutations cause aberrant biochemical and physical properties leading to developmental disorders. *Hum Mutat*. 2011;32(1):33-43. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21377>
48. Duerr EM, Chung DC. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):1-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.12.001>
49. The National Center for Biotechnology Information [Internet]. KRAS proto-oncogene, GTPase [Homo sapiens (human)]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3845#general-protein-info>
50. The portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Noonan syndrome. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=648
51. The portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Costello syndrome. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=3071
52. The portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Cardiofaciocutaneous syndrome. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=GB&Expert=1340
53. Wang H, Bender A, Wang P, et al. Insights into beta cell regeneration for diabetes via integration of molecular landscapes in human insulinomas. *Nat Commun*. 2017;8(1):767. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00992-9>
54. Irshad K, Jyotsna VP, Agarwal S, et al. T372R mutation status in Yin Yang 1 gene in insulinoma patients. *Horm Metab Res*. 2017;49(6):452-456. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-107244>
55. Cao Y, Gao Z, Li L, et al. Whole exome sequencing of insulinoma reveals recurrent T372R mutations in YY1. *Nat Commun*. 2013;4(1):2810. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms3810>
56. Cromer MK, Choi M, Nelson-Williams C, et al. Neomorphic effects of recurrent somatic mutations in Yin Yang 1 in insulin-producing adenomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(13):4062-4067. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1503696112>
57. Liu J, Shen J-X, Wu H-T, et al. Collagen 1A1 (COL1A1) promotes metastasis of breast cancer and is a potential therapeutic target. *Discov Med*. 2018;25(139):211-223.
58. Stegh A. CSIG-21. IDH3 promotes glioblastoma growth through regulation of one carbon metabolism. *Neuro Oncol*. 2017;19(S6):vi54. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox168.215>
59. Liu CH, Huang ZH, Dong XY, et al. Inhibition of uncoupling protein 2 enhances the radiosensitivity of cervical cancer cells by promoting the production of reactive oxygen species. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020(S6):1-13. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/5135893>
60. González-Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F, et al. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. *PLoS One*. 2008;3(12):e3850. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003850>

61. Santos-Cortez RLP, Lee K, Giese AP, et al. Adenylate cyclase 1 (ADCY1) mutations cause recessive hearing impairment in humans and defects in hair cell function and hearing in zebrafish. *Hum Mol Genet.* 2014;23(12):3289-3298. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu042>
62. Pippucci T, Parmeggiani A, Palombo F, et al. A novel null homozygous mutation confirms CACNA2D2 as a gene mutated in epileptic encephalopathy. *PLoS One.* 2013;8(12):e82154. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082154>
63. Bartsch DK, Kersting M, Wild A, et al. Low frequency of p16(INK4a) alterations in insulinomas. *Digestion.* 2000;62(2-3):171-177. doi: <https://doi.org/10.1159/000007810>
64. Lubomierski N, Kersting M, Bert T, et al. Tumor suppressor genes in the 9p21 gene cluster are selective targets of inactivation in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Cancer Res.* 2001;61(15):5905-5910.
65. Jouenne F, de Beauchene IC, Bollaert E, et al. Germline CDKN2A/P16INK4A mutations contribute to genetic determinism of sarcoma. *J Med Genet.* 2017;54(9):607-612. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104402>
66. Jiao Y, Feng Y, Wang X, et al. Regulation of tumor suppressor gene CDKN2A and encoded p16-INK4a protein by covalent modifications. *Biochemistry.* 2018;83(11):1289-1298. doi: <https://doi.org/10.1134/S0006297918110019>
67. Borg A, Sandberg T, Nilsson K, et al. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(15):1260-1266. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/92.15.1260>
68. Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, et al. CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2002;236(6):730-737. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-200212000-00005>
69. Chan SH, Lim WK, Michalski ST, et al. Germline hemizygous deletion of CDKN2A-CDKN2B locus in a patient presenting with Li-Fraumeni syndrome. *npj Genomic Med.* 2016;1(1):16015. doi: <https://doi.org/10.1038/npjgenmed.2016.15>
70. Mei M, Deng D, Liu T-H, et al. Clinical implications of microsatellite instability and MLH1 gene inactivation in sporadic insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3448-3457. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0173>
71. Momma T, Gonda K, Akama Y, et al. MLH1 germline mutation associated with Lynch syndrome in a family followed for more than 45 years. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):67. doi: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0792-0>
72. Harkness EF, Barrow E, Newton K, et al. Lynch syndrome caused by MLH1 mutations is associated with an increased risk of breast cancer: a cohort study. *J Med Genet.* 2015;52(8):553-556. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103216>
73. Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. *An online catalog of human genes and genetic disorders* [cited 25.12.2023]. Available from: <https://www.omim.org/entry/190070>
74. KIF1B kinesin family member 1B [Homo sapiens (human)]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23095#general-protein-info>
75. Федорова В.С., Смочилин А.Г., Куляхтин А.И., и др. Болезнь Шарко-Мари-Тутса: описание двух клинических случаев заболевания у членов одной семьи (отца и дочери) // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* — 2020. — Т. 27. — №2. — С. 63-71. [Fedорова VS, Smochilin AG, Kulyakhtin AI, et al. Charcot-Marie-Toots disease: description of 2 clinical cases of the disease in members of the same family (father and daughter). *Sci Notes Pavlov Univ.* 2020;27(2):63-71. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-2-63-71>
76. Evenepoel L, Helaers R, Vroonen L, et al. KIF1B and NF1 are the most frequently mutated genes in paraganglioma and pheochromocytoma tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(8):L57-L61. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0061>
77. Munirajan AK, Ando K, Mukai A, et al. KIF1B functions as a haploinsufficient tumor suppressor gene mapped to chromosome 1p36.2 by inducing apoptotic cell death. *J Biol Chem.* 2008;283(36):24426-24434. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M802316200>
78. APC regulator of WNT signaling pathway. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/324>
79. FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS 1; FAP1. Available from: <https://omim.org/entry/175100>
80. Fodde R. The APC gene in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2002;38(7):867-871. doi: [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(02\)00040-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(02)00040-0)
81. Arnold CN, Sosnowski A, Schmitt-Gräff A, et al. Analysis of molecular pathways in sporadic neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *Int J Cancer.* 2007;120(10):2157-2164. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.22569>
82. Davi MV, Boninsegna L, Dalle Carbonare L, et al. Presentation and outcome of pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Neuroendocrinology.* 2011;94(1):58-65. doi: <https://doi.org/10.1159/000326164>
83. Li J, Zeng L, Yang Y, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting multiple lipomas and hypoglycemia onset. *Am J Case Rep.* 2012;(13):224-229. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.883383>
84. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Front Horm Res.* 2013;(41):63-78. doi: <https://doi.org/10.1159/000345670>
85. Şimşir İY, Ertan Y, Sözbilen M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 4 (MEN4) syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7(S2):77-92
86. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(1-2):2-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.002>
87. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: Latest insights. *Endocr Rev.* 2021;42(2):133-170. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa031>
88. Nance ME, Verma R, DeClue C, et al. Imaging and diagnostic challenges in a patient with refractory hypoglycemia caused by insulinomas related to multiple endocrine neoplasia type 1. *Cureus.* 2020;12(5):e8208. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.8208>
89. Uraki S, Ariyasu H, Doi A, et al. Atypical pituitary adenoma with MEN1 somatic mutation associated with abnormalities of DNA mismatch repair genes; MLH1 germline mutation and MSH6 somatic mutation. *Endocr J.* 2017;64(9):895-906. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0036>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

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

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

Попов Сергей Владимирович, к.б.н. [Sergey V. Popov, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-3557>; e-mail: popov.sergei@endocrincentr.ru

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: rebrova.olga@endocrincentr.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Попов С.В., Реброва О.Ю., Мокрышева Н.Г. Поиск герминальных мутаций при инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 338-354. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13068>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Popov SV, Rebrova OYu, Mokrysheva NG Search for germinal mutations in insulin-producing pancreatic tumors *Obesity and metabolism*. 2023;20(4):338-354. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13068>

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ «12 МИШЕНЕЙ»



© А.Е. Неймарк*, Ш.А. Еганян

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

Актуальность разработки индивидуальной модели психологического сопровождения пациентов бариатрической хирургии «12 мишеней» в рамках мультидисциплинарного подхода лечения ожирения обусловлена тем, что результативность хирургического лечения значительно подвержена влиянию индивидуально-психологических особенностей пациента. Комплексная оценка психологического состояния пациентов и проведение психокоррекционных мероприятий до и после выполнения бариатрических операций позволяют повысить эффективность хирургического лечения и предотвратить риски рецидива.

Индивидуальная модель психологического сопровождения бариатрического пациента «12 мишеней» построена по принципу психокоррекционной программы, которая представляет собой интегративный подход с использованием психотерапевтического инструментария различных направлений клинической психологии и психотерапии. Выделено 12 универсальных мишеней психокоррекционного воздействия в работе с бариатрическими пациентами. Программа реализуется в два этапа: психологическая подготовка к бариатрической операции, психологическая адаптация к физиологическим и психологическим изменениям в послеоперационный период.

В программе индивидуального психологического сопровождения приняли участие 20 бариатрических пациентов, из них 11 человек (1-я группа) участвовали во всех этапах психокоррекционных мероприятий; 9 человек (2-я группа) не проходили психологическую подготовку к операции, они были включены уже во 2-й этап работы по психологической адаптации к физиологическим и психологическим изменениям в послеоперационный период. Промежуточные результаты оценки эффективности психологического сопровождения пациентов, которые опираются на процент снижения индекса массы тела, показывают достижение стабильности в снижении избыточной массы тела в процессе психологических интервенций в обеих группах.

Описанная модель психологической работы позволит клиническим психологам, работающим в мультидисциплинарной команде в бариатрии, ориентироваться на универсальные мишени проблемного поля бариатрического пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: модель психологического сопровождения; 12 мишеней; бариатрический пациент; бариатрическая хирургия.

INDIVIDUAL MODEL OF PSYCHOLOGICAL SUPPORT BARIATRIC SURGERY PATIENTS «12 TARGETS»

© Aleksandr E. Neimark*, Shushanik A. Eganian

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

The relevance of developing an individual model of psychological support for patients with bariatric surgery «12 targets» in the framework of a multidisciplinary approach to the treatment of obesity is due to the fact that the effectiveness of surgical treatment is significantly influenced by the individual psychological characteristics of the patient. A comprehensive assessment of the psychological state of patients and the implementation of psychocorrective measures before and after bariatric surgery can improve the effectiveness of surgical treatment and prevent the risk of relapse.

The individual model of the psychological support of the bariatric patient is built on the principle of a psycho-correction program, which is an integrative approach using psychotherapeutic tools from various areas of clinical psychology and psychotherapy. 12 universal targets of psycho-corrective influence in work with bariatric patients have been identified. The program is implemented in two stages: psychological preparation for bariatric surgery, psychological adaptation to physiological and psychological changes in the postoperative period.

20 bariatric patients took part in the program of individual psychological support, 11 of them (group 1) participated in all stages of psycho-corrective measures; 9 people (group 2) did not undergo psychological preparation for surgery, they were already included in the second stage of work on psychological adaptation to physiological and psychological changes in the postoperative period. Intermediate results of evaluating the effectiveness of psychological support for patients, which are based on the percentage of BMI reduction, show the achievement of stability in reducing overweight in the process of psychological interventions in both groups.

The described model of psychological work will allow clinical psychologists working in a multidisciplinary team in bariatrics to focus on the universal targets of the problem field of a bariatric patient.

KEYWORDS: psychological support model; 12 targets; bariatric patient; bariatric surgery.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность избыточного веса и ожирения за последние десятилетия и в развитых, и в развивающихся странах мира достигла эпидемических показателей. ВОЗ объявила ожирение глобальной эпидемией, которая в настоящее время является одной из наиболее значимых проблем медицины. Количество пациентов, страдающих ожирением, превышает 650 млн человек. Этот диагноз стремительно «молодеет»: доля детей и подростков с повышенной массой тела растет год от года. В целом в мире от последствий избыточного веса и ожирения умирают больше людей, чем от последствий аномально низкой массы тела. Число людей с ожирением превышает число людей с пониженной массой тела; такое положение дел наблюдается во всех регионах, кроме некоторых районов Африки к югу от Сахары и Азии [1]. Затраты системы здравоохранения и экономические последствия ожирения весьма существенны, в развитых странах ~2–8% от общих затрат здравоохранения напрямую связаны с проблемой ожирения [2].

Актуальность проблемы ожирения заключается еще и в том, что тяжелые формы ожирения, так называемое «морбидное ожирение», при котором индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м², являются причиной развития серьезных заболеваний сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем, сахарного диабета 2 типа, что, в свою очередь, снижает продолжительность и качество жизни человека [3–5].

Американское общество специалистов в области метаболической и бариатрической хирургии (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Update to the 2014–2015) определяет ожирение как хроническое рецидивирующее многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и биомеханическому воздействию жировой ткани на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья [6].

Ожирение является сложной проблемой, как известно, сложные поведенческие проблемы невозможно решить простыми способами. Для большинства пациентов, страдающих морбидным ожирением, лечение с помощью консервативных методов (диетотерапия, фармакотерапия, физические нагрузки) малоэффективно. Успехи консервативной терапии на практике столь низки потому, что игнорируется баланс наслаждения больного, для которого в целом более приемлемым и переносимым является сохранять свой избыточный вес, чем разбираться со своими проблемами [7, 8]. Современные рекомендации профессиональных сообществ смещают акцент с коррекции веса на улучшение показателей здоровья пациента. Лечение ожирения не должно ограничиваться упрощенным подходом меньше есть, больше двигаться. Понимание физических, психологических, социально-экономических особенностей человека позволяет разрабатывать индивидуальный план лечения. Основной задачей в терапии ожирения является постепенная поведенческая модификация, в т.ч. нормализация пищевого поведения с закреплением правильного пищевого стереотипа, что требует проведения продолжительных терапевтических курсов [6]. Одним из патогенетических

факторов, запускающих процесс набора лишнего веса, является психогенное перекармливание, которое, в свою очередь, провоцируется переживанием стресса. Это актуализирует проблему поиска новых высокоэффективных способов терапии нарушений пищевого поведения, разработки комплексных персонализированных программ, построенных с учетом психологических особенностей людей, склонных к конкретному виду перекармливания [9].

Одним из наиболее эффективных способов лечения ожирения стала бариатрическая хирургия. Хирургическое лечение позволяет не только снизить вес, но и существенно сократить частоту развития сопутствующих ожирению заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца), тем самым увеличивая продолжительность жизни человека и улучшая ее качество [3]. Количество бариатрических операций, выполняемых в мире, ежегодно увеличивается, сегодня в год выполняется ~700 тысяч вмешательств. Бариатрические операции включены в большинство клинических рекомендаций как один из методов лечения выраженного (морбидного) ожирения [6, 10].

Согласно национальным клиническим рекомендациям по ожирению Минздрава 2020 г., хирургическое лечение рекомендуется пациентам с морбидным ожирением в возрасте 18–60 лет при неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий при ИМТ >40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ >35 кг/м² и наличии тяжелых заболеваний (сахарный диабет 2 типа, заболевания суставов, синдрома обструктивного апноэ сна), на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела [11].

Ожирение, как полиэтиологическое заболевание, требует мультидисциплинарного подхода в рамках биопсихосоциальной модели на всех этапах бариатрического лечения. Несмотря на значимую эффективность, хирургическое лечение — лишь одна составляющая комплексного подхода к лечению ожирения, поскольку его результативность значительно подвержена влиянию различных факторов, в том числе психологического состояния пациента [3, 12].

При этом остаются малоизученными психологические факторы, участвующие в снижении избыточной массы тела в послеоперационный период, выявление которых может иметь прогностическую ценность для улучшения результатов лечения морбидного ожирения [13]. В настоящее время не существует ведущей теории, объясняющей механизмы развития нарушений питания и ожирения, в связи с этим особую важность представляют использование персонализированного подхода в лечении и разработка психокоррекционных программ [14, 15]. Важно отметить, что психологическое сопровождение пациента является неотъемлемой составляющей хирургического лечения ожирения. Одним из важных компонентов комплексного лечения является проведение психологической диагностики психоэмоционального состояния пациентов и психокоррекционных мероприятий в периоды до и после проведения бариатрических операций [16–18]. Предоперационная психологическая оценка позволяет выявить предикторы отдаленных результатов бариатрической операции, выявление этих факторов риска обеспечивает важные цели для пред- и послеоперационных клинических вмешательств с целью улучшения результатов

хирургического лечения [19]. Психологическое сопровождение после бариатрической операции позволяет повысить уровень физического и психологического благополучия пациентов и обеспечивает долгосрочное поддержание веса [20, 21].

Позитивный результат операции возможен только при полной переоценке взглядов на собственную жизнь во всех ее сферах — отношении к себе и собственному здоровью, постановке и достижению жизненных целей и задач, характеру питания и физической активности, развитию ответственности за свою жизнь. То, что эти перемены произойдут сами собой, маловероятно, даже после такого мощного воздействия, как хирургическое вмешательство. Несравнимо чаще достижение результата требует осознанных усилий не только в связи с соматическими проблемами послеоперационного периода, но и с негативными реакциями психического свойства на вынужденные изменения жизненного стереотипа [22]. Необходимость изменения привычного образа жизни и питания, невозможность снятия эмоционального напряжения привычным способом из-за необходимости выполнения послеоперационных рекомендаций может приводить к снижению качества жизни после операции. В свою очередь, субъективная неудовлетворенность качеством своей жизни является одной из причин эмоционального переедания, что может вести к повторному набору веса. Психологические программы, направленные на улучшение восприятия качества жизни, могут помочь в борьбе с ожирением и набором веса после бариатрического оперативного лечения [23]. Результаты различных научных исследований и обзор литературы свидетельствуют о важности предоперационной психологической оценки состояния пациентов бариатрической хирургии и острой необходимости оказания им индивидуальной послеоперационной психологической поддержки [24–26].

Лечение психогенного переедания осуществляется в рамках ведущих психотерапевтических подходов, однако в них, как правило, нет специализированных программ, которые могут быть реализованы в рамках персонализированного подхода, опирающегося на выделение индивидуальных мишеней психотерапевтического воздействия [9]. Единичные интегрированные программы психологической коррекции, используемые в комплексном лечении ожирения, позволяют увеличить эффективность лечения в долгосрочной перспективе [16, 27]. В бариатрической хирургии отсутствует разработанный подход индивидуально-психологической работы с пациентом, что является актуальной научно-практической задачей, требующей взаимодействия широкого круга специалистов. Разработка программы психокоррекции индивидуально-психологических особенностей пациентов бариатрической хирургии, препятствующих успешному снижению избыточной массы тела в послеоперационный период, и психологическое сопровождение на всех этапах лечения позволят повысить эффективность хирургического лечения. Представленная индивидуальная модель психологического сопровождения бариатрического пациента «12 мишеней» является мишенецентрированной и учитывает как индивидуально-психологические особенности лиц с ожирением, так и особенности психоэмоционального состояния, свой-

ственные бариатрическим пациентам после операции. Модель разработана на основе практического опыта психологической работы с бариатрическими пациентами, результатов зарубежных психологических исследований бариатрических пациентов, в том числе, предварительно проведенного исследования «Психологические факторы в снижении избыточной массы тела после бариатрических операций» [28–30]. В научном исследовании была проведена оценка психологического симптоматического статуса 32 бариатрических пациентов с исходным ИМТ 45,36 кг/м² [31]. Анализ научных данных позволил выделить 12 универсальных мишеней психокоррекционного воздействия в работе с бариатрическими пациентами, которые могут воздействовать на эффективность хирургического лечения.

Индивидуальная модель психологического сопровождения бариатрического пациента построена по принципу психокоррекционной программы, которая представляет собой интегративный подход с использованием психотерапевтического инструментария различных направлений клинической психологии и психотерапии: когнитивно-поведенческая психотерапия, транзактный анализ, семейная психотерапия, арт-терапия, нейролингвистическое программирование, гештальт-терапия. Научно-методологической основой программы явились концепция личности как многоуровневой системы отношений, выражающей личностный опыт и определяющей переживания человека (Мясищев В.Н.); теория психосоматических взаимоотношений В.А. Ананьева (биопсихосоциальная концепция); системно-структурный подход (Ломов Б.Ф., Ананьев Б.Г.), комплексный подход к терапии избыточного веса и ожирения [32–34].

ЦЕЛЬ

Демонстрация предварительных результатов оценки эффективности индивидуальной модели психологического сопровождения бариатрического пациента «12 мишеней» на примере серии клинических случаев.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Место и время проведения

Место проведения. Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Минздрава России, НИЛ хирургии метаболических нарушений.

Время проведения. В период с 2017 г. по 2022 г.

Изучаемые популяции

Изучалась одна популяция.

Критерии включения: недостаточный уровень психологической готовности к бариатрической операции; наличие трудностей в адаптации после операции.

Описание медицинского вмешательства.

Психокоррекционная работа проводилась индивидуально клиническим психологом. Пациентам пояснялись цели и необходимость проводимых мероприятий. Первый этап работы включает в себя диагностический блок и психологическую подготовку пациента к предстоящей операции. Продолжительность работы психолога

с бариатрическим пациентом определяется индивидуально. Перед выполнением бариатрической операции проводится до 5 сессий, частота встреч — 1 раз в неделю, длительность сессии — 60 минут.

Второй этап работы включает в себя психологическую адаптацию пациента к физиологическим и психологическим изменениям в послеоперационный период. После выполнения бариатрической операции проводится от 10 сессий и до периода достижения стабильного результата в снижении массы тела, частота встреч — 1 раз в неделю, длительность сессии — 60 минут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В программе индивидуального психологического сопровождения и психокоррекции приняли участие 20 бариатрических пациентов (3 мужчин и 17 женщин), из них 11 человек составили 1-ю группу, 9 пациентов — 2-ю группу. Пациенты 1-й группы участвовали в двух этапах психокоррекционных мероприятий, включающих в себя, как психологическую подготовку к бариатрической операции, так и психологическую адаптацию к физиологическим и психологическим изменениям в послеоперационный период. Средний исходный ИМТ пациентов 1-й группы до хирургического вмешательства составлял $47,7 \text{ кг/м}^2$ ($+63,2$; -35). После психокоррекционных мероприятий средний ИМТ составляет $34,3 \text{ кг/м}^2$ ($+53$; -28). Пациенты 2-й группы не проходили психологическую подготовку к операции и были включены во второй этап работы по психологической адаптации к физиологическим и психологическим изменениям в послеоперационный период. Участники 2-й группы обратились за психологической помощью с различными трудностями (остановка или набор веса, тяга к пище и возврат эпизодов переедания) спустя 6 мес и более, после бариатрической операции. Средний исходный ИМТ пациентов 2-й группы до хирургического вмешательства составлял $48,6 \text{ кг/м}^2$ ($+65,3$; -35). Спустя 6 мес и более, после хирургического вмешательства, в момент обращения за психологической помощью средний ИМТ составлял $38,7 \text{ кг/м}^2$ ($+53$; -30). После проведенных мероприятий по психологической адаптации к послеоперационному периоду во 2-й группе средний ИМТ составил 36 кг/м^2 ($+46$; -29). Средний возраст пациентов в обеих группах — 40 лет ($+53$; -23). В 3 случаях была выполнена операция мини-гастрошунтирование, остальным — лапароскопическая продольная резекция желудка.

Психодиагностический блок позволяет предварительно оценить индивидуально-психологические особенности пациента перед бариатрической операцией, определить тип пищевого поведения, изучить общее эмоциональное состояние и выявить уровень психологической готовности пациента к операции. На основе результатов психодиагностики индивидуально-психологических особенностей пациента разрабатывается индивидуальный план ведения пациента с целью сопровождения его на всех этапах лечения.

Первый этап работы включает в себя психологическую подготовку пациента к предстоящей операции. При этом основными мишенями перед принятием решения о проведении бариатрической операции являются

тревожно-депрессивная симптоматика, низкая приверженность лечению, низкий уровень психологической готовности к бариатрической операции, недостаточная мотивация, нереалистичные ожидания. При обнаружении выраженной тревожно-депрессивной симптоматики пациент направляется к врачу-психотерапевту для подключения фармакотерапии в рамках комплексного лечения.

Второй этап работы включает в себя психологическую адаптацию пациента к физиологическим и психологическим изменениям в послеоперационный период. Основными мишенями после выполненной бариатрической операции в работе с пациентом являются неадаптивный образ жизни, стратегии поведения и привычки, способствующие перееданию и набору веса, страхи, нарушенное пищевое поведение, вторичные выгоды ожирения, дезадаптивные мысли и убеждения, адаптационные ресурсы.

Ниже представлены 12 основных мишеней, которые содержатся в проблемном поле психологической работы с бариатрическим пациентом (рис. 1).

1. Неадаптивный образ жизни — гиподинамия, нарушенный сон, отсутствие режима питания, отсутствие заботы о себе и своем здоровье, характерные для пациентов с морбидным ожирением.
2. Стратегии поведения и привычки, способствующие перееданию и набору веса, — пищевые стратегии, стереотипы поведения, индивидуальные способы реагирования на внутренние и внешние сигналы, сохранение которых после операции может снижать эффективность лечения.
3. Тревножно-депрессивная симптоматика — высокая тревожность и подавленность могут способствовать увеличению количества эпизодов переедания, после которых тревожно-депрессивная симптоматика, как правило, нарастает.
4. Страхи — перед бариатрической операцией страхи связаны с предстоящими изменениями, страх перед неизвестностью, страх смерти и травматизации во время хирургического вмешательства; после операции — страх «разорвать желудок», страх обратного набора веса, социальные страхи.
5. Низкая приверженность лечению — несоблюдение пациентом рекомендаций, неготовность сотрудничать с командой специалистов, неумение длительное время соблюдать правила и предписания, трудности в принятии ответственности за выздоровление и неорганизованность снижают эффективность проводимых лечебных мероприятий.
6. Низкий уровень психологической готовности к бариатрической операции — наличие слабой и нестабильной мотивации, неготовность модифицировать образ жизни, низкая приверженность лечению.
7. Недостаточная мотивация — отсутствие внутренней осознанной мотивации к лечению, основанной на субъективно переживаемом страдании от ожирения. Недостаточная мотивация бывает связана с тем, что человек адаптируется к ограничениям, связанным с тяжелым весом.
8. Нарушенное пищевое поведение — активность одной из форм нарушений пищевого поведения: эмоциональное, ограничительное, экстернальное может



Рисунок 1. 12 мишеней модели индивидуального психологического сопровождения бариатрических пациентов.

Figure 1. 12 targets of the model of individual psychological support for bariatric patients.

приводить к пищевым срывам в послеоперационный период и снижать качество жизни пациента.

9. Вторичные выгоды ожирения — потребности, которые продолжают удовлетворяться благодаря ожирению, могут способствовать удержанию веса после операции.
10. Дезадаптивные мысли и убеждения, способствующие удержанию лишнего веса. Примеры: «Я не могу съесть лишь одно печенье, мне нужно съесть всю пачку»; «Если я займусь своим здоровьем, то у меня не останется времени на семью и работу».
11. Нереалистичные ожидания — нереалистичные представления пациента в отношении предстоящей операции и снижении веса приводят к переживанию фрустрации и снижению успешности лечения.
12. Недостаточность адаптационных ресурсов, личностных и социальных — несоответствие возможностей личности пациента требованиям послеоперационного периода, трудности в приспособлении к изменениям и психосоциальной интеграции, мобилизации ресурсов и поиска способов замещения пищевых привычек, отсутствие социальной поддержки.

В рамках данной модели не выделяются первичные и вторичные воздействия, каждая мишень исследуется и прорабатывается на всем пути лечения и рассматривается во взаимозависимости всех действующих факторов.

В блоке оценки эффективности психокоррекционных воздействий проведена сравнительная оценка снижения процента избыточной массы тела группы пациентов, участвующих во всех этапах психокоррекционных мероприятий в процессе лечения (рис. 2), с группой пациентов, которые получали психологическую поддержку только после бариатрической операции (рис. 3). Оценка ИМТ после операции проводилась индивидуально на разных этапах лечения в зависимости от прохождения пациентом необходимых этапов психологического сопрово-

ждения. Как показано в рис. 2, средний исходный ИМТ пациентов 1-й группы до хирургического вмешательства составлял 47,7 кг/м². Благодаря участию во всех этапах психологического сопровождения пациентам 1-й группы удалось достичь стабильности в снижении массы тела — средний ИМТ 34,3 кг/м².

Как показано на рис. 3, средний исходный ИМТ пациентов 2-й группы до хирургического вмешательства составлял 48,6 кг/м². Спустя 6 мес и более, после хирургического вмешательства, в момент обращения за психологической помощью у пациентов отмечалась остановка или тенденция к набору веса и возврат эпизодов переедания, при этом средний ИМТ составлял 38,7 кг/м². В период проводимых мероприятий по психологической адаптации к физиологическим и психологическим изменениям в послеоперационный период во 2-й группе удалось достичь стабильного снижения массы тела — средний ИМТ составил 36 кг/м².

Промежуточные результаты оценки эффективности реализуемой модели показывают, что в обеих группах психологические интервенции позволили добиться стабильности в снижении избыточной массы тела. При этом более успешное снижение массы тела отмечается в 1-й группе, прошедшей все этапы психологической работы. Дальнейшее наблюдение пациентов обеих групп выявило оптимизацию психоэмоционального статуса пациентов, во взаимодействии с бариатрическим хирургом присутствие конструктивного комплаенса.

Нежелательные явления

В ходе проведения психокоррекционных мероприятий не отмечалось нежелательных явлений. Специалистами была обеспечена конфиденциальность полученных психологических данных в каждом отдельном случае.



Рисунок 2. Измерение динамики воздействия проводимых психокоррекционных мероприятий на эффективность снижения избыточной массы тела в 1-й группе пациентов.

Figure 2. Measurement of the dynamics of the impact of ongoing psycho-corrective measures on the effectiveness of reducing excess body weight in group 1 of patients.



Рисунок 3. Измерение динамики воздействия проводимых психокоррекционных мероприятий на эффективность снижения избыточной массы тела во 2-й группе пациентов.

Figure 3. Measurement of the dynamics of the impact of ongoing psycho-corrective measures on the effectiveness of reducing excess body weight in group 2 patients.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление с другими публикациями

Сопоставление наших данных с данными зарубежных исследований показало, что существующие программы психологической поддержки бариатрических пациентов в основном направлены на более узкие мишени: мотивационная поддержка, диетическое просвещение, модификация образа жизни, самоконтроль. При этом в данных программах не учитывается тот факт, что для изменения поведения в первую очередь необходимо работать с эмоциональной и когнитивной сферой, в частности с убеждениями, способствующими переизбытку и набору веса [35, 36]. Можно заключить, что предлагаемая индивидуальная модель психологического сопровождения пациентов бариатрической хирургии «12 мишеней» нацелена на решение более широкого круга проблем, что создает большую психологическую безопасность для пациента в период лечения. Более того, как показывает промежуточная проверка эффективности проводимой психологической работы, недостаточная психологическая готовность к бариатрической операции может создавать трудности адаптации к новой реальности после операции и замедлять процесс снижения массы тела.

Клиническая значимость результатов

Представленная научная статья описывает 12 универсальных мишеней в психологической работе с бариатрическими пациентами, которые могут являться, в том числе, прогностическими критериями при оценке результатов успешности снижения веса после хирургического вмешательства. В статье представлены промежуточные результаты оценки эффективности индивидуальной модели психологического сопровождения пациентов бариатрической хирургии «12 мишеней», которые опираются на процент снижения ИМТ. При этом ожидается, что психологическая работа с указанными мишенями позволяет реализовать следующие задачи.

1. Принятие пациентом ответственности за выздоровление.
2. Усиление мотивации в снижении лишнего веса.
3. Оптимизация эмоционального состояния.
4. Формирование осознанного пищевого поведения.
5. Формирование конструктивного комплаенса и повышение психологической готовности пациента к бариатрической операции.
6. Модификация образа жизни.
7. Профилактика рисков рецидива в послеоперационный период.
8. Активация внутренних ресурсов и развитие на их основе адаптивных стратегий поведения.
9. Формирование реалистичных ожиданий в отношении хирургического лечения.
10. Успешное снижение избыточной массы тела и удержание достигнутого веса в долгосрочной перспективе.

На сегодняшний день бариатрическая хирургия является наиболее эффективной долговременной терапией для ведения пациентов с морбидным ожирением, однако бариатрические пациенты могут сталкиваться с новыми специфическими психологическими и клиническими проблемами после операции. Описанная модель работы с бариатрическим пациентом позволит клиническим психологам, работающим в мультидисциплинарной команде в бариатрии, ориентироваться на универсальные мишени проблемного поля бариатрического пациента.

Ограничения

Ограниченность результатов проводимых психокоррекционных мероприятий может быть связана с небольшой выборкой и неравномерным распределением групп (1-я группа — 11 человек, 2-я группа — 9 человек), набором пациентов в одном центре.

Направления дальнейших исследований

В настоящее время продолжают участие в психокоррекционных мероприятиях 11 пациентов из обеих групп. В дальнейшем планируются включение большего числа

участников в программу индивидуального психологического сопровождения на всех этапах хирургического лечения и масштабная оценка эффективности психологических интервенций с проведением статистического анализа и оценки представленных мишеней до и после участия в программе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность психокоррекционных воздействий определяется процентом снижения избыточной массы тела после проведенной операции и его стабильности, удержанием веса в долгосрочной перспективе, изменением образа жизни пациента, эмоциональным благополучием в период снижения веса, формированием и сохранением конструктивного комплаенса, отношением к здоровью как к неотъемлемой ценности, отсутствием рецидивов.

Психокоррекционные мероприятия на всех этапах хирургического лечения позволяют создать для бариатрического пациента «психологический корсет», который, в свою очередь, позволит повысить его адаптивность, жизнестойчивость и готовность к изменениям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Средства государственного задания № 121031000362-3.

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

Участие авторов. Неймарк А.Е. — концепция модели психокоррекционной программы, идея презентации модели в форме научной публикации, содействие в создании программы, утверждение рукописи для публикации; Еганян Ш.А. — автор программы индивидуального психологического сопровождения пациентов бариатрической хирургии «12 мишеней», подбор техник и методов, выявление мишеней психокоррекции, реализация и описание формы работы. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в индивидуальной психокоррекционной работе и публикации персональной медицинской информации в обобщенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- WHO 2020. *Obesity and overweight* [cited 29.11.2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Available from: https://www.who.int/europe/health-topics/obesity#tab=tab_2.
- Российское общество бариатрических хирургов. *Клинические рекомендации по бариатрической и метаболической хирургии*. — М.: 2014. [Russian Society of Bariatric Surgeons. *Clinical recommendations for bariatric and metabolic surgery*. Moscow: 2014. (In Russ.)].
- Марголин М., Шмелёва Н., Марголина Е., и др. Дооперационная психологическая оценка пациента, как критерий эффективности бандажирования желудка / Материалы Пятого российского симпозиума с международным участием 25–27 июня 2009 г. «Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений» Самара. 2009. С. 47. [Margolin M, Shmelyova N, Margolina E, et al. *Preoperative psychological evaluation of the patient as a criterion of the effectiveness of gastric banding*. (Conference proceedings) Fifth Russian Symposium with International Participation June 25–27, 2009 "Surgical treatment of obesity and metabolic disorders". Samara. 2009. P. 47. (In Russ.)].
- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003;289(2):187–193. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.187>
- Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., и др. *Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография*. М.: ООО «Силиция-Полиграф»; 2021. 174 с. [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. *Obesity: evaluation and management of patients. Collective monograph*. Moscow: Silicea-Polygraph LLC; 2021. 174 p. (In Russ.)].
- Любан-Плоцца Б., Пельдингер В., Крөггер Ф. *Психосоматический больной на приеме у врача*. СПб.: НИП ИМ. В.М. Бехтерева; 1994. 245 с. [Luban-Plozza B, Peldinger V, Kroeger F. *Psychosomatic patient at a doctor's appointment*. Saint Petersburg: NIP im. VM. Bekhtereva; 1994. 245 p. (In Russ.)].
- Менделевич В.Д., Соловьева С.Л. *Неврология и психосоматическая медицина*. — М.: ИД «Городец», 2020. 600 с. [Mendelevich VD, Solovieva SL. *Neurology and psychosomatic medicine*. Moscow: Publishing house «Gorodets»; 2020. 600 p. (In Russ.)].
- Караваева Т.А., Фомичева М.В. Психогенное переживание: проблемы классификации, диагностики, подходы к психотерапии (обзор литературы) // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. — 2022. — Т. 56. — №2. — С. 21–34. [Karavaeva TA, Fomicheva MV. Psychogenic overeating: problems of classification, diagnosis, approaches to psychotherapy (literature review). *VM Bekhterev Rev Psychiatry Med Psychol*. 2022;56(2):21–34. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-2-21-34>
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obesity Surgery*. 2017;9(27):2279–2289. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2666-x>
- Клинические рекомендации «Ожирение». М.; 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/28_2. Дата обращения 28.11.2023. [Klinicheskie rekomendacii «Ozhirenie». Moscow; 2020. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/28_2. Accessed 28.11.2023. (In Russ.)].
- Завражных Л.А., Смирнова Е.Н., Зинковская Т.М. Влияние психологического профиля на эффективность лечения больных метаболическим синдромом // *Практическая медицина*. — 2010. — №43. — С. 118–121. [Zavrazhnykh LA, Smirnova EN, Zinkovskaya TM. Influence of the psychological profile on the effectiveness of treatment of patients with metabolic syndrome. *Practical medicine*. 2010;(43):118–121. (In Russ.)].
- van Hout GCM, Verschure SKM, Van Heck GL. Psychosocial Predictors of Success following Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2005;15(4):552–560. doi: <https://doi.org/10.1381/0960892053723484>
- Малкина-Пых И.Г. *Психосоматика: новейший справочник*. — М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Сова; 2003. 928 с. [Malkina-Pykh IG. *Psychosomatics: the latest reference book*. Moscow: Eksmo Publishing House; Saint Petersburg: Owl; 2003. 928 p. (In Russ.)].
- Малкина-Пых И. Г. *Лишний вес. Освободиться и забыть. Навсегда*. — М.: Эксмо; 2007. 256 с. [Malkina-Pykh I. G. *Overweight. Release and forget. Forever*. Moscow: Eksmo; 2007. 256 p. (In Russ.)].
- Фирсова Л.Д., Аскерханов Р.Г. *Психотерапевтическая поддержка пациентов после бариатрических операций / В кн.: Сборник тезисов 5–6 марта 2015 г. 41-я научная сессия ЦНИИГ «Расширяя границы»*. — М.? С. 62. [Firsova LD, Askerkhanov RG. *Psychotherapeutic support for patients after bariatric surgery* In: *Collection of abstracts March 5–6, 2015 41st scientific session of the Central Research Institute of Human Resources «Expanding the boundaries»*. Moscow: 2015 P. 62. (In Russ.)].
- Kubik JF, Gill RS, Laffin M, Karmali S. The impact of bariatric surgery on psychological health. *J Obes*. 2013;2013:1–5. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/837989>
- Livhits M, Mercado C, Yermilov I, et al. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: Systematic review. *Obes Surg*. 2012;22(1):70–89. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0472-4>

19. Martin-Fernandez KW, Marek RJ, Heinberg LJ, Ben-Porath YS. Six-year bariatric surgery outcomes: the predictive and incremental validity of presurgical psychological testing. *Surg Obes Relat Dis*. 2021;17(5):1008-1016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.01.012>
20. Ristano A, Caltabiano ML. Psychological support and well-being in post-bariatric surgery patients. *Obes Surg*. 2019;29(2):739-743. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3599-8>
21. Van Zyl N, Andrews L, Williamson H, Meyrick J. The effectiveness of psychosocial interventions to support psychological well-being in post-operative bariatric patients: A systematic review of evidence. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(5):404-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.05.005>
22. Фирсова Л.Д., Бодунова Н.А., Ромашкина Н.В. Особенности психической сферы пациентов с ожирением до и после бариатрической операции // *Эффективная фармакотерапия*. — 2021. — Т. 17. — №28. — С. 80-84. [Firsova LD, Bodunova NA, Romashkina NV. Features of the mental sphere of obese patients before and after bariatric surgery. *Effective pharmacotherapy*. — 2021. — Т. 17. — №28. — С. 80-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-28-80-84>
23. Гуреева И.Л., Смурова Е.Л., Семикова Г.В., и др. Особенности пищевого поведения у пациентов с морбидным ожирением до и после бариатрической операции // *Медицинская психология в России*. — 2022. — Т. 14. — № 5. [Gureeva IL, Smurova EL, Semikova GV, et al. Features of eating behavior in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Med. psihol Ross*, 2022;14(5). (In Russ.)] Доступно по: http://mprj.ru/archiv_global/2022_5_76/nomer02.php
24. Lai C, Aceto P, Santucci FR, et al. Preoperative psychological characteristics affecting mid-term outcome after bariatric surgery: a follow-up study. *Eat Weight Disord*. 2021;26(2):585-590. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-020-00892-w>
25. Mento C, Silvestri MC, Muscatello MRA, et al. The role of body image in obese identity changes post bariatric surgery. *Eat Weight Disord*. 2022;27(4):1269-1278. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01270-w>
26. Dendasck CV, Santos RB dos, Santos VM, et al. The importance of psychological and nutritional follow-up after bariatric surgery: Literature review. *Rev Científica Multidiscip Núcleo do Conhecimento*. 2021;27(4):20-44. doi: <https://doi.org/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/psychology/after-bariatric>
27. Гаранина Е.Ю. Психологическая коррекция при терапии ожирения: влияние на показатели тревожности // *Проблемы современного педагогического образования*. — 2019. — №62-2. — С. 280-282. [Garanina EYu. Psychological correction in the treatment of obesity: influence on indicators of anxiety. *Problems of modern pedagogical education*. 2019;62-2:280-282. (In Russ.)].
28. Wykowski K, Krouse HJ. Self-Care predictors for success post-bariatric surgery. *Gastroenterol Nurs*. 2013;36(2):129-135. doi: <https://doi.org/10.1097/SGA.0b013e3182891295>
29. Poole NA, Atar A AL, Kuhanendran D, et al. Compliance with surgical after-care following bariatric surgery for morbid obesity: a retrospective study. *Obes Surg*. 2005;15(2):261-265. doi: <https://doi.org/10.1381/0960892053268499>
30. Kaly P, Orellana S, Torrella T, et al. Unrealistic weight loss expectations in candidates for bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(1):6-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.10.012>
31. Неймарк А.Е., Еганян Ш.А., Гальченко М.И. Психологические факторы в снижении избыточной массы тела после бариатрических операций // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №3. — С. 62-68. [Neimark AE, Eganian SA, Galchenko MI. Psychological factors in reducing excess body weight after bariatric surgery. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):62-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10043>
32. Анянцев Б.Г. *Человек как предмет познания*. — СПб.: Питер, 2000. 288с. [Ananiev BG. *Man as an object of knowledge*. Saint Petersburg: Piter; 2000. 288 p. (In Russ.)].
33. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. *Психосоматическая медицина: кратк. учебн.* / пер с нем. Обухова Г.А., Бруенко А.В. — М.: Гэотар Медиа, 1999. 376 с. [Brautigam W., Christian P., Rad M. *Psychosomatic Medicine: Brief. Textbook*. Lane with it Obukhova GA, Bruencko AV. Moscow: Geotar Media, 1999. 376 p. (In Russ.)].
34. Кабанов М.М. Охрана психического здоровья и проблема стигматизации и комплаенса // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 1997. — №4. — С. 58-62. [Kabanov MM. Mental health protection and the problem of stigmatization and compliance. *Social and clinical psychiatry*. 1997;(4):58-62. (In Russ.)].
35. Gallé F, Marte G, Cirella A, et al. An exercise-based educational and motivational intervention after surgery can improve behaviors, physical fitness and quality of life in bariatric patients. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241336. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241336>
36. Shinan-Altman S, Sandbank GK, Katzav HN, Soskolne V. Participating in bariatric support groups: the effects on self-management changes. *Int J Behav Med*. 2023;30(1):19-29. doi: <https://doi.org/10.1007/s12529-022-10066-w>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Неймарк Александр Евгеньевич**, к.м.н. [Aleksandr E. Neimark, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. [address: 2 Akkuratov street, 197341 St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>; eLibrary SPIN: 6554-3217; e-mail: sas_spb@mail.ru

Еганян Шушаник Арамовна, к.п.н. [Shushanik A. Eganian, PhD in psychology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-7884>; eLibrary SPIN: 6961-9592; e-mail: shushanna25@mail.ru

*Автор ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИТИРОВАТЬ:

Неймарк А.Е., Еганян Ш.А. Индивидуальная модель психологического сопровождения пациентов бариатрической хирургии «12 мишеней» // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 355-362. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10084>

TO CITE THIS ARTICLE:

Neimark AE, Eganian ShA. Individual model of psychological support bariatric surgery patients «12 targets». *Obesity and metabolism*. 2023;20(4):355-362. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10084>

ОБРАЗОВАНИЕ НАДПОЧЕЧНИКА, ПРОДУЦИРУЮЩЕЕ МЕТАБОЛИТЫ СТЕРОИДОГЕНЕЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР



© К.В. Иващенко*, К.А. Комшилова, Н.В. Молашенко, А.А. Лавренюк, А.М. Лапшина, И.В. Ким, В.А. Иоутси, М.А. Анцупова, М.В. Уткина, Н. М. Платонова, Е.А. Трошина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Избыток андрогенов и их предшественников является одной из ведущих причин нарушений менструального цикла и репродуктивной функции у женщин. Нами представлено клиническое наблюдение пациентки 32 лет с жалобами на нарушение менструального цикла, первичное бесплодие, отклонениями в стероидогенезе по результатам мультистероидного профиля (резкое повышение 17-ОН-прогестерона) и образованием надпочечника по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Первоначально установленный диагноз неклассической врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) не был подтвержден в ходе дальнейшего обследования (отсутствие подавления 17-ОН-прогестерона на фоне терапии высокими дозами дексаметазона, отсутствие гирсутизма) и генетического типирования (отрицательные результаты полного секвенирования гена *CYP21A2*). После проведения адреналэктомии с опухолью отмечены полная нормализация уровня метаболитов стероидогенеза: прогестерона, 17-ОН-прогестерона, 21-дезоксикортизола и восстановление менструального цикла.

Представленное клиническое наблюдение является особенно интересным ввиду крайне малой распространенности опухолей надпочечников с сочетанным нарушением нескольких ферментов стероидогенеза. Пациентам с клинико-лабораторными признаками гиперандрогении, у которых не удается однозначно установить причину заболевания, рекомендуются проведение мультистероидного анализа крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием, применение высокоточных визуализирующих методов исследования надпочечников и яичников (магнитно-резонансная томография органов малого таза, МСКТ надпочечников), генетическое исследование на выявление мутаций гена *CYP21A2* как ведущей причины развития ВДКН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бесплодие; 17-ОН прогестерон; врожденная дисфункция коры надпочечников; опухоль надпочечника; гиперандрогения.

STEROID METABOLITES PRODUCING ADRENAL ADENOMA: A CASE REPORT

© Kseniya V. Ivashchenko^{1*}, Kseniya A. Komshilova¹, Natalya V. Molashenko¹, Anastasia A. Lavreniuk¹, Anastasia M. Lapshina¹, Ilya V. Kim¹, Vitaly A. Ioutsi¹, Maria A. Antsupova¹, Marina V. Utkina¹, Nadegda M. Platonova¹, Ekaterina A. Troshina¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hyperandrogenism is the most prevalent cause of menstrual cycle abnormalities and infertility in women. Here, we present a case of a 32-year-old woman with a 7-year history of menstrual irregularity and infertility. Laboratory test results revealed elevated 17-hydroxyprogesterone, progesterone 21-deoxycortisol. Abdominal computed tomography found a 3,9x2,9x2,6 cm left adrenal tumor. Non-classic congenital adrenal hyperplasia was diagnosed initially, however, treatment with supraphysiological doses of dexamethasone proved ineffective and progesterone and 17-hydroxyprogesterone levels remained high. Genetic testing revealed no 21-hydroxylase deficiency. Laparoscopic adrenalectomy was performed with subsequent pathological report being compatible with an adrenal cortical adenoma. 17-hydroxyprogesterone, progesterone 21-deoxycortisol levels returned to the normal range postoperatively and the patient's menstrual cycle normalized without additional medication.

Steroid metabolites producing adenomas are also extremely rare with only a few cases found in patients without previous CAH diagnosis. When a patient with clinically and biochemically diagnosed NCCAH demonstrate no typical features and shows poor response to steroid therapy, the patient should receive multiteroid LC-MS/MS assay for glucocorticoids and androgens, adrenal and ovarian imaging and undergo *CYP21A2* gene mutation analysis.

KEYWORDS: infertility; 17-hydroxyprogesterone; congenital adrenal hyperplasia; adrenal tumor; hyperandrogenism.

ВВЕДЕНИЕ

Избыток андрогенов и их предшественников является одной из ведущих причин нарушений менструального цикла и репродуктивной функции у женщин. К самым распространенным причинам гиперандрогении относятся синдром поликистозных яичников (СПКЯ), врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН),

синдром Кушинга и андроген-продуцирующие опухоли различной локализации.

17-гидроксипрогестерон (17-ОН-прогестерон, или 17-ОНП) — промежуточный стероид в биосинтезе андрогенов, эстрогенов и глюкокортикоидов, продукт метаболических превращений прогестерона и 17-гидроксипрегненолона [1]. Исследование уровня 17-ОНП является обязательным этапом в диагностическом поиске генеза

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



гиперандрогении. Повышение уровня базального 17-ОНР выше 30 нмоль/л (выше 100 нмоль/л при стимуляции адренокортикотропного гормона (АКТГ)) в сочетании с типичными проявлениями заболевания позволяет судить о наличии у пациента ВДКН, тогда как его определение в «серой зоне» (базальный уровень 6–30 нмоль/л или 30–45 нмоль/л при стимуляции АКТГ) не всегда сочетается с наличием ВДКН, может являться следствием носительства гетерозиготных мутаций *CYP21A2* и требует проведения генетического исследования [2].

Дефицит 21-гидроксилазы является наиболее распространенной причиной гиперандрогении и бесплодия у женщин детородного возраста, что нередко приводит к гипердиагностике ВДКН на основании сходства клинических симптомов и лабораторных отклонений без проведения генетического тестирования. Стоит отметить, что длительный избыток АКТГ может приводить к гиперплазии ткани надпочечников и формированию вторичных опухолей у пациентов с некомпенсированными классическими формами ВДКН. Клиническое течение андроген-продуцирующих опухолей характеризуется сходной клинической картиной с ВДКН, что затрудняет диагностику и в купе с редкой распространенностью часто приводит к позднему выявлению и лечению заболевания.

Представленный случай является первым описанием в российской научной литературе редкого варианта опухоли надпочечника, продуцирующей метаболиты стероидогенеза, включая 17-ОНР, и применения мультистероидного гормонального анализа сыворотки крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) и методов генетического анализа для дифференциальной диагностики генеза гиперандрогении.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка 32 лет была госпитализирована в Институт клинической эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в июле 2022 г. с жалобами на нарушение менструального цикла. Из анамнеза известно: менархе установилось в 13 лет, менструальный цикл был регулярным, беременностей не было. С 25 лет начала отмечать нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, в течение 6 лет получала различные схемы оральных контрацептивов без значимого эффекта.

Впервые повышение уровня 17-ОНР до 20,89 нмоль/л выявлено в 2020 г. Учитывая отсутствие возможности проведения теста с синтетическим аналогом АКТГ, выполнено исследование 11 частых мутаций гена *CYP21A2* — патогенных и вероятно-патогенных вариантов обнаружено не было. Учитывая повышение уровня 17-ОНР и клиническую картину (нарушение менструального цикла, первичное бесплодие), заподозрена неклассическая форма ВДКН. Инициирована терапия глюкокортикоидами — дексаметазон 0,5 мг с последующей титрацией дозы до 1 мг, однако уровень 17-ОНР оставался повышенным.

В феврале 2021 г. по месту жительства проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов забрю-

шинного пространства, выявлено образование левого надпочечника размерами 2,8x2,4x2,2 см, был рекомендован динамический контроль. Через год выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) надпочечников с контрастным усилением, подтверждено наличие образования левого надпочечника размерами 3,9x2,9x2,6 см, неоднородной структуры, плотностью в нативную фазу 22–28 HU с неравномерным накоплением контрастного вещества. По месту жительства исследованы уровни метилированных катехоламинов: метанефрин суточной мочи — 316,0 мкг/сут, норметанефрин — 1084,0 мкг/сут (референсный интервал и факт наличия консерванта неизвестны), согласно выписному эпикризу из истории болезни, заподозрена феохромоцитома.

При осмотре в отделении обращало на себя внимание изменение внешности по кушингоидному типу: перераспределение подкожно-жировой клетчатки, «лунообразное лицо», матронизм. На фоне приема 1 мг дексаметазона уровень 17-ОНР составил 76,2 нмоль/л, результаты гормонального исследования представлены в таблице 1. В связи с отсутствием клинических проявлений гирсутизма подсчет гирсутного числа не проводился.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза объем яичников: правый — 9,2 см³, левый — 8,7 см³, структура яичников однородная, со множественными фолликулами диаметром 0,4–0,8 см по периферии и в центре. Толщина эндометрия 0,3 см, признаки гипоплазии матки.

По данным МСКТ визуализировано образование левого надпочечника с четкими ровными контурами размерами 3,5x3,4x3,2 см, плотностью в нативную фазу от 12 HU до 17 HU, с наличием многочисленных сосудов в структуре, при контрастном усилении накапливает контраст, плотность по фазам 70–160–75 HU (артериальная-венозная-отсроченная) (рис. 1). Коэффициент абсолютного вымывания контрастного вещества — 59%, относительного — 53%. КТ-характеристики соответствуют злокачественному фенотипу.

Проведено исключение гормональной активности данного образования. Данных за феохромоцитому/паранглиому и первичный гиперальдостеронизм не получено (табл. 1).

Ввиду отсутствия подавления 17-ОНР на фоне приема больших доз глюкокортикоидов, а также развития ятрогенного гиперкортицизма рекомендовано постепенное уменьшение дозы дексаметазона с дальнейшей отменой препарата.

В октябре 2022 г., в ходе повторной госпитализации в Центр, после отмены дексаметазона сохранялось повышение 17-ОНР до 54,3 нмоль/л, снижение общего тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) (табл. 1).

Дополнительно выполнено полное секвенирование гена *CYP21A2* по Сэнгеру — патогенных и вероятно-патогенных вариантов, а также вариантов с неизвестной клинической значимостью не обнаружено.

Учитывая отсутствие клинических проявлений гиперандрогении, отсутствие подавления 17-ОНР на фоне ранее проводимой терапии высокими дозами дексаметазона, диагноз неклассической формы ВДКН поставлен под сомнение.

Таблица 1. Результаты лабораторных методов исследования за время наблюдения

Table 1. Results of laboratory testing during the observation period

Показатель	Первая госпитализация в Центр	Вторая госпитализация в Центр	Третья госпитализация в Центр	Единицы измерения	Референсный интервал
17-ОНР	76,2	54,3	4,02	нмоль/л	0,8–7
Тестостерон	0,451	0,202	1,09	нмоль/л	0,7–2,7
ДГЭА-С	0,49	0,26	0,306	мкмоль/л	1,65–11
ЛГ	2,51	-	-	Ед/л	2,6–12,1
ФСГ	3,83	-	-	Ед/л	1,9–11,7
Эстрадиол	109,4	-	-	пмоль/л	97–592
Пролактин	426,1	-	-	мЕд/л	94–500
Кортизол крови, утро	353,3	350,6	309,7	нмоль/л	171–536
Свободный кортизол суточной мочи	-	137,2	31,61	нмоль/сут	100–379
Кортизол слюны, вечер	-	9,57	6,77	нмоль/л	0,5–9,65
Кортизол крови утром в ходе НПТ	-	272,6	5,68	нмоль/л	<50
АКТГ, утро	-	24,86	47,97	пг/мл	7,2–63,3
Метанефрин, суточная моча	126,45	-	-	мкг/сут	25–312
Норметанефрин, суточная моча	122,7	-	-	мкг/сут	35–445
Альдостерон, в покое сидя	697	-	-	пмоль/л	69,8–1085,8
Ренин прямой	25,14	-	-	мЕд/л	2,8–39,9

Таблица 2. Стероидный профиль до и после левосторонней адреналэктомии

Table 2. Steroid profile before and after adrenalectomy

Показатель	До операции	После операции	Единицы измерения	Референсный интервал
17-ОНР	39.2	1.1	нмоль/л	0.2–6.0
11-дезоксикортизол	2.6	3.2	нмоль/л	0.0–10.0
21-дезоксикортизол	3.90	<0.01	нмоль/л	0.00–1.20
Андростендион	3.03	1.50	нмоль/л	0.80–9.00
Кортикостерон	5.7	8.4	нмоль/л	1.0–50.0
Тестостерон	1.44	0.46	нмоль/л	0.30–2.50
Кортизол	172	211	нмоль/л	140–630
Альдостерон	93.00	225.00	пмоль/л	70.00–980.00
Дезоксикортикостерон	0.48	0.47	нмоль/л	0.00–0.58
Кортизон	57	55	нмоль/л	33–97
Прегненолон	3.5	0.3	нмоль/л	0.0–7.0
Прогестерон	14.8	0.7	нмоль/л	0.0–1.5
Дегидроэпиандростерон	2.1	2.1	нмоль/л	4.0–50.0
17-гидроксипрегненолон	0.9	2.4	нмоль/л	0.0–20.0

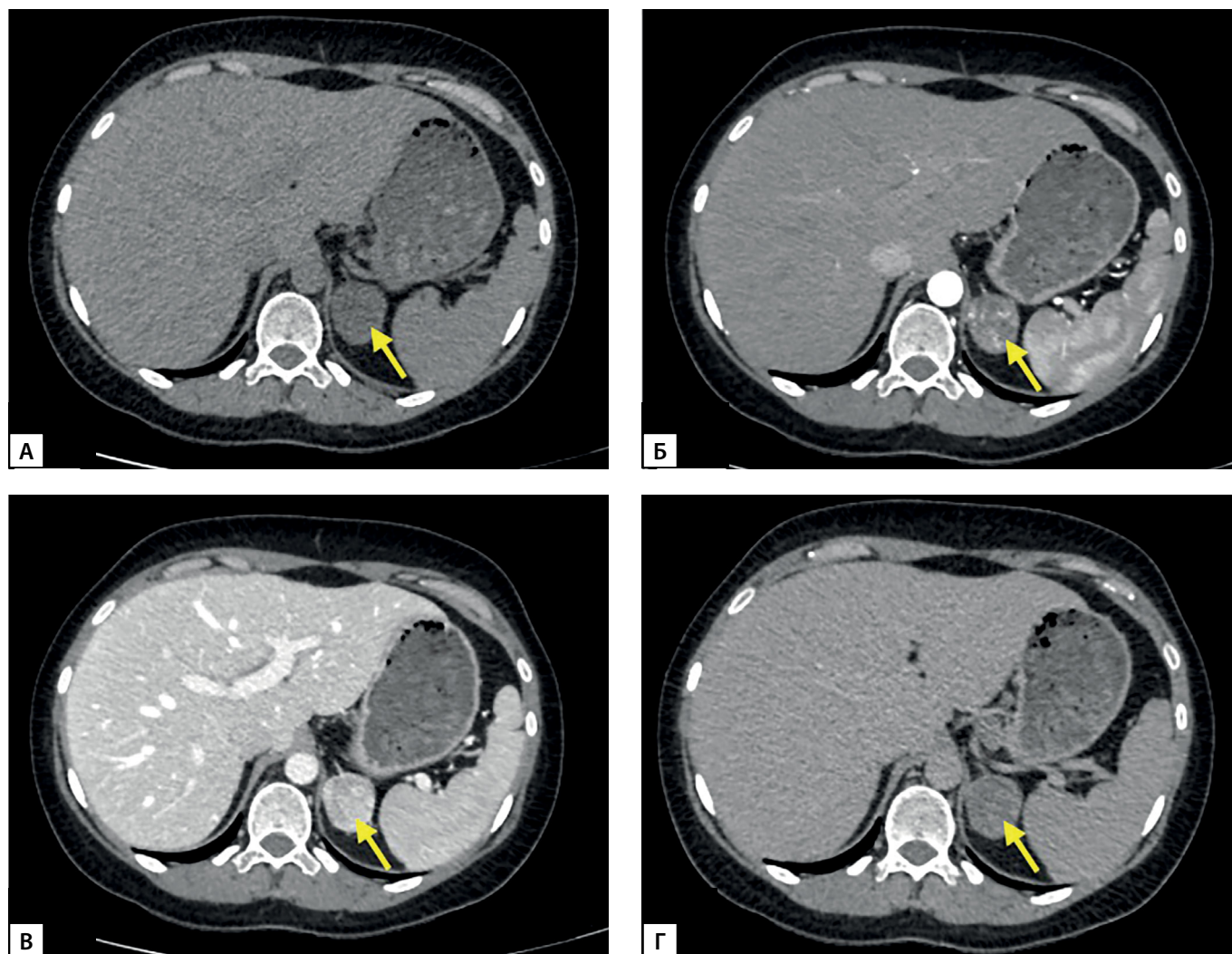


Рисунок 1. МСКТ надпочечников: А — нативная фаза; Б — артериальная фаза; В — венозная фаза; Г — отсроченная фаза.

Figure 1. MSCT scan of adrenal glands: A — native phase; B — arterial phase; C — venous phase; D — delayed phase.

На фоне отмены дексаметазона отмечалось отсутствие подавления утреннего кортизола крови в ходе ночного подавляющего теста (НПТ) с 1 мг дексаметазона, однако свободный кортизол суточной мочи и вечерней слюны оставались в пределах референсных значений, без подавления уровня АКТГ (табл. 1), что было расценено как субклинический эндогенный гиперкортицизм.

Ввиду неоднозначности клинической картины проведен мультидисциплинарный консилиум при участии эндокринологов, гинекологов и эндокринных хирургов. По итогам консилиума, учитывая высокий онкологический риск образования левого надпочечника, а также невозможность полностью исключить гиперпродукцию образований метаболитов глюкокортикоидного ряда, принято решение о проведении оперативного лечения в объеме левосторонней адреналэктомии с опухолью.

В до- и послеоперационном периоде выполнен мультистероидный анализ сыворотки крови методом ВЭЖХ-МС/МС. После проведения левосторонней адреналэктомии отмечено снижение уровней прогестерона, 17-ОНР и 21-дезоксикортизола ниже предела детектирования, что попадает в референсный интервал (табл. 2).

Гистологическая картина удаленной опухоли соответствует смешанноклеточной аденоме коры надпочечника

(по системе Weiss — 0 баллов). На рис. 2 представлено микроскопическое строение опухоли. При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) выявлена позитивная реакция опухолевых клеток с меланом А, ингибином α и SF1, индекс пролиферации Ki67 составил 5,6%.

После адреналэктомии пациентка отметила восстановление регулярного менструального цикла без медикаментозной терапии. Через 4 мес после хирургического лечения при повторной госпитализации 17-ОНР — 4,02 нмоль/л. Данных за эндогенный гиперкортицизм не получено (табл. 1).

Учитывая значение кортизола крови утром в «серой» зоне, снижение уровня кортизола в суточной моче, проведена проба с инсулиновой гипогликемией. Согласно полученным результатам (повышение кортизола крови до 507 нмоль/л на фоне гипогликемии), надпочечниковая недостаточность была исключена.

На основании данных ИГХ, нормализации гормональных лабораторных показателей стероидогенеза, уровней кортизола крови и суточной мочи в послеоперационном периоде сделан вывод об автономной гиперпродукции удаленной опухолью метаболитов стероидогенеза, включая 17-ОНР.

Пациентка планирует беременность.

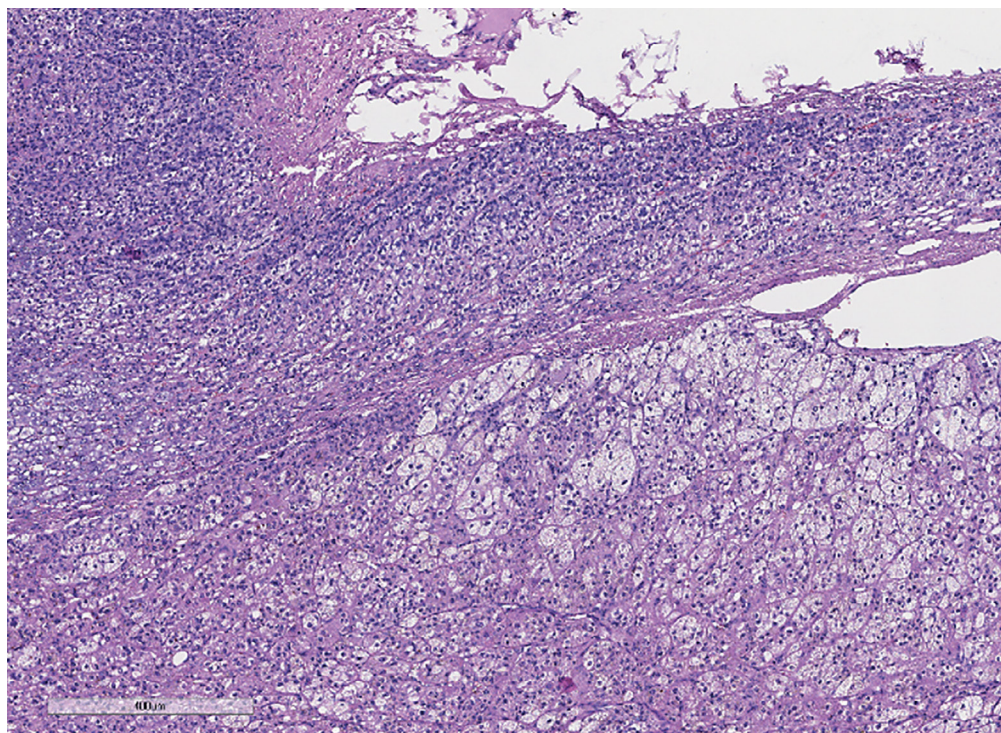


Рисунок 2. Данные патоморфологического исследования надпочечника. К надпочечнику неравномерной толщины прилежит неинкапсулированная четко отграниченная опухоль из компактных клеток и клеток с оптически «пустой» цитоплазмой, трабекулярного или альвеолярного строения (окраска гематоксилином и эозином x400).

Figure 2. Histopathological study of the adrenal gland. An unevenly thickened adrenal gland is adjacent to a non-encapsulated, well-demarcated tumor consisting of compact cells and cells with optically «empty» cytoplasm, with a trabecular or alveolar structure (stained with hematoxylin and eosin, x400).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема дифференциальной диагностики синдрома гиперандрогении часто встает перед эндокринологами и гинекологами. Опухолевый генез этого состояния поддается радикальному лечению. Подходы к консервативному лечению неопухолевого генеза синдрома определены в консенсусах европейских и американских специалистов [3, 4].

Нами представлено клиническое наблюдение пациентки 32 лет с жалобами на нарушение менструального цикла, первичное бесплодие, отклонениями в стероидогенезе по результатам мультистероидного профиля (повышение 17-ОНР) и образованием надпочечника по данным МСКТ. Первоначально установленный диагноз нВДКН не был подтвержден по данным клинического течения заболевания (отсутствие подавления 17-ОНР на фоне терапии высокими дозами дексаметазона, отсутствие гирсутизма), отрицательных результатов полного секвенирования гена *CYP21A2*. После проведения адреналэктомии с опухолью отмечена полная нормализация уровня метаболитов стероидогенеза: прогестерона, 17-ОНР, 21-дезоксикортизола и восстановление менструального цикла.

Проявления заболевания для большинства пациенток с нВДКН включают в себя гирсутизм и акне в сочетании с нарушениями менструального цикла, у части пациенток — первичное бесплодие или привычное невынашивание беременности. Для коррекции гиперандрогении применяется терапия препаратами оральных контрацептивов или глюкокортикоидов (по показани-

ям). В представленном клиническом случае пациентки проводимое лечение супрафизиологическими дозами глюкокортикоидов не только не привело к снижению уровня 17-ОНР и восстановлению менструального цикла, но стало причиной развития ятрогенного гиперкортицизма.

Было предположение о наличии у пациентки вторичной опухоли надпочечника в сочетании с нВДКН. Согласно современным представлениям, развитие гиперплазии и образований надпочечников связано с их избыточной стимуляцией АКТГ и является следствием длительной декомпенсации заболевания [5]. Среди пациентов с классической формой ВДКН у 11–58% выявляется узловатая гиперплазия надпочечников, а у пациентов более старшего возраста структурные изменения надпочечников могут выявляться до 82% случаев [6]. Образования надпочечников, по данным работы Nermoen I. и коллег, выявлялись в 29,3% случаев среди пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы [5]. Согласно данным метаанализа, проведенного в 2016 г., в 0,8–5,9% случаев инциденталом надпочечников по результатам лабораторных исследований был установлен диагноз дефицита 21-гидроксилазы, при этом данные генетического тестирования позволяли однозначно верифицировать диагноз в 0,8% и свидетельствовали о носительстве в 10,2% случаев [7]. Показатель 0,8% свидетельствует о более частой встречаемости дефицита 21-гидроксилазы у пациентов с инциденталом надпочечников по сравнению с общей популяцией. По результатам крупного популяционного исследования, проведенного шведскими учеными в 2005–2019 гг., среди 26 573 пациентов с инциденталомами в 20 случаях

(0,08%) выявлялся дефицит 21-гидроксилазы (7 пациентов с классическими формами ВДКН (0,03%), 13 (0,05%) — с нВДКН) [8]. Стоит отметить, что среди 144 124 пациентов контрольной группы без подтвержденных образований надпочечников нВДКН была выявлена в единственном случае.

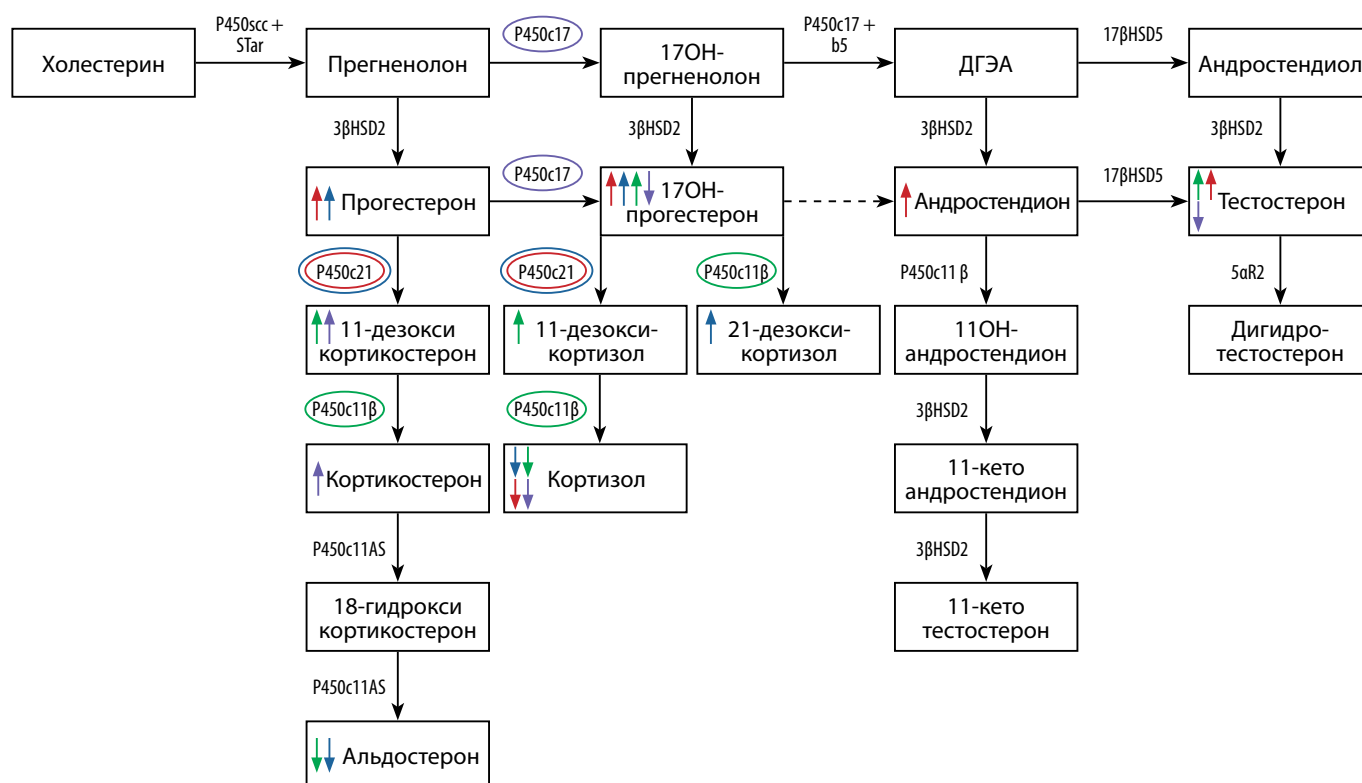
В представленном клиническом случае был сделан вывод о наличии у пациентки гормонально активного образования надпочечника с редкой гиперпродукцией метаболитов стероидогенеза (17-ОНР, 21-дезоксикортизола, прогестерона) на фоне нарушения работы нескольких ферментов стероидогенеза: *3βHSD2*, *P450C17*, *P450c11β* (рис. 3). Большую роль в постановке диагноза, подтверждении надпочечникового генеза гиперандрогении сыграл анализ мультистероидного профиля. Проведение рутинных гормональных исследований выявило только изолированное повышение уровня 17-ОНР, тогда как применение хромато-масс-спектрометрических методов исследования позволило одновременно провести качественную и количественную оценку содержания различных стероидных гормонов и их метаболитов и выявить вышеописанные нарушения их синтеза.

Несмотря на злокачественный фенотип образования по данным МСКТ, гистологическое исследование удаленной опухоли определило ее доброкачественную природу. Позитивная иммуноэкспрессия мелана А, ингибина α и SF1 характерна для стероидпродуцирующих опухолей

коры надпочечников независимо от их потенциала злокачественности [9].

При дефиците 21-гидроксилазы определяется повышение 17-ОНР в сочетании с андростендионом и тестостероном, снижение кортизола, при сольтеряющей форме — дополнительно повышается 21-дезоксикортизол, снижается альдостерона, при дефиците — 11β-гидроксилазы: повышение 11-дезоксикортикостерона (основной маркер), 11-дезоксикортизола, тестостерона, снижение альдостерона. Для дефицита 17α-гидроксилазы характерно снижение кортизола, андрогенов, в том числе 17-ОНР, тестостерона, повышение предшественников минералокортикоидов: 11-дезоксикортизола, кортикостерона.

Андроген-продуцирующие опухоли надпочечников являются крайне редкой причиной гиперандрогении у женщин. В недавнем популяционном исследовании, включавшем 1287 человек, был зарегистрирован единственный случай избытка андрогенов опухолевого генеза (0,1%) [10]. По данным другого исследования, включавшего 1205 человек, андроген-продуцирующие опухоли были выявлены у 20 человек (1,7%) [11]. Вариант автономной секреции отдельных метаболитов стероидогенеза является еще менее распространенным. В мировой литературе описание данной патологии представлено в виде единичных клинических наблюдений [12], и истинная ее частота остается неизвестной.



Дефицит 21-гидроксилазы (изолированный)
 Дефицит 21-гидроксилазы (сольтеряющая форма)
 Дефицит 11β-гидроксилазы
 Дефицит 17α-гидроксилазы

Рисунок 3. Нарушения ферментов стероидогенеза.

Figure 3. Disorders of steroidogenesis enzymes.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение является особенно интересным ввиду крайне малой распространенности опухолей надпочечников, с сочетанной гиперпродукцией различных метаболитов стероидогенеза, включая 17-ОНР. Диагностика осложняется схожестью клинических проявлений с нВДКН, что нередко приводит к назначению нерациональной терапии и позднему выявлению заболевания, а также отсутствием рутинных специфических диагностических тестов, позволяющих однозначно диагностировать именно образование надпочечника в качестве первопричины гиперандрогении.

Пациентам с клинко-лабораторными признаками гиперандрогении, у которых не удается однозначно установить причину заболевания, рекомендуются проведение мультистероидного анализа крови методом ВЭЖХ-МС/МС, применение высокоточных визуализирующих методов исследования надпочечников и яичников (МРТ органов малого таза, МСКТ надпочечников), генетическое исследование на выявление мутаций гена *CYP21A2* как ведущей причины развития ВДКН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России «Разработка новых технологий диагностики и мониторинга опухолей коры надпочечников с использованием метаболомных и протеомных технологий», рег. No 123021300098-7.

Генетическое исследование выполнено в рамках гранта «Создание и развитие научного центра мирового уровня “Национальный центр персонализированной медицины эндокринных заболеваний”» (соглашение №075-15-20220310), рег. No 122112200001-4.

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

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с членами редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Е.А. Трошиной и Н.Г. Мокрышевой.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Wong FCK, Chan AZ, Wong WS, et al. Hyperandrogenism, elevated 17-hydroxyprogesterone and its urinary metabolites in a young woman with ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified: case report and review of the literature. *Case Rep Endocrinol.* 2019;2019:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/9237459>
2. Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Трошина Е.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у взрослых пациентов: алгоритм диагностики и лечения // *Consilium Medicum*. — 2017. — Т. 19. — №4. — С. 70-74. [Molashenko NV, Sazonova AI, Troshina EA. Congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in adulthood patients: diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):70-74. In Russ.].
3. Goodman NF, Bledsoe MB, Cobin RH, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders [published correction appears in *Endocr Pract.* 2008;14(6):802]. *Endocr Pract.* 2001;7(2):120-134. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.7.2.120>
4. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233-1257. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00241>
5. Nermoen I, Falhammar H. Prevalence and characteristics of adrenal tumors and myelolipomas in congenital adrenal hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2020;26(11):1351-1365. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0058>
6. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(3):685-689. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.74.3.1311000>
7. Falhammar H, Torpy DJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency presenting as adrenal incidentaloma: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2016;22(6):736-752. doi: <https://doi.org/10.4158/EP151085.RA>
8. Sahlander F, Patrova J, Mannheimer B, et al. Congenital adrenal hyperplasia in patients with adrenal tumors: a population-based case-control study. *J Endocrinol Invest.* 2022;46(3):559-565. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01933-0>
9. Sbiera S, Schmull S, Assie G, et al. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):E161-E171. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0653>
10. Ebbelohj A, Li D, Kaur RJ, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(11):894-902. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30314-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30314-4)
11. Elhassan YS, Idkowiak J, Smith K, et al. Causes, patterns, and severity of androgen excess in 1205 consecutively recruited women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):1214-1223. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02426>
12. Tsai W-H, Wong C-H, Dai S-H, et al. Adrenal tumor mimicking non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(3):1214-1223. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.526287>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ивашенко Ксения Валерьевна [Kseniya V. Ivashchenko, MD];** адрес: Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0786-7809>; e-mail: kseniya223@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

Молашенко Наталья Валерьевна, к.м.н. [Natalya V. Molashenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-1210>; eLibrary SPIN: 5679-2808; e-mail: molashenko@mail.ru

Лавренюк Анастасия Андреевна [Anastasiia A. Lavreniuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>; e-mail: lavanasta.box@gmail.com

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasia M. Lapshina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; SPIN: 7666-5950; e-mail: anastasya.lapshina@endocrincentr.ru

Ким Илья Викторович, к.м.н. [Ilya V. Kim, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7552-259X>;

eLibrary SPIN: 7409-6123; e-mail: ilyakim@yandex.ru

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

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

Анцупова Мария Анатольевна [Maria A. Antsupova]; e-mail: masha_ancupova@mail.ru

Уткина Марина Валерьевна, к.б.н. [Marina V. Utkina, PhD in biology]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8144-4188>;

e-mail: mv.utkina@yandex.ru

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

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

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990. e-mail: troshina@inbox.ru

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokryshevan@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Иващенко К.В., Комшилова К.А., Молашенко Н.В., Лавренюк А.А., Лапшина А.М., Ким И.В., Иоутси В.А., Анцупова М.А., Уткина М. В., Платонова Н. М., Трошина Е.А., Мокрышева Н.Г. Образование надпочечника, продуцирующее метаболиты стероидогенеза: клинический случай и краткий обзор // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 363-370. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13050>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivashchenko KV, Komshilova KA, Molashenko NV, Lavreniuk AA, Lapshina AM, Kim IV, Ioutsi VA, Antsupova MA, Utkina MV, Platonova NM, Troshina EA. Steroid metabolites producing adenoma: a case report. *Obesity and metabolism*. 2023;20(4):363-370. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13050>

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ»

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. **Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 6000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» - «Просмотреть свойства документа» - «Статистика»). В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. **Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

1.3. **Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

1.3.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**
- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.)
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения необходимо в скобках указать ФИО руководителя учреждения и его должность. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем

регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений, новостей, некрологов, редакторских заметок – не более 150 слов).

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова - от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

1.3.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию
- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом, или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

1.3.3. **Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материалы и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).

1.3.4. **Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.
 - **Информация о спонсорстве.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
 - **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся её авторами.
- 1.3.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти на сайте журнала в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них:
- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.
 - Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников;
 - В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
 - В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «и др.» или "et al.". Недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.
 - Формат пристатейных списков литературы должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных (см. раздел «Оформление библиографии»). При ссылке на журнальные статьи (наиболее частый источник информации для цитирования) следует придерживаться шаблона:
Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год;Том(Номер):стр-стр.
 - Следует обратить внимание на то, что после инициал авторов не следует ставить точки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «/». Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи. Пример:
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. NEJM. 2002 Jul 25;347(4):284-287.
Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Ожирение и метаболизм. 2010;(3):17–22.
2. **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.
 3. **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.
 4. **Рисунки** должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.
 5. **Изображения** (НЕ графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации) необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. К изображениям относятся снимки, полученные в ходе визуализирующих методов исследования, фотографии, скриншоты экранов и др. Файлам изображений необходимо

присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен

этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

Интернет-сайт журнала «Ожирение и Метаболизм»:
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

Журнал «Ожирение и Метаболизм» рекомендован ВАК для публикации результатов научных работ.

**Оформить подписку на журнал можно
в любом почтовом отделении связи.
Индекс издания – 18351**

**Рукописи для публикации в журнале следует подавать в редакцию через сайт
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>**

