

# Можирение и метаболизм

**250**

*Редакционная  
статья*

**252**

*Научные  
исследования*

**295**

*Научные  
обзоры*

**331**

*Клинический  
случай*



**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 2023	1.3
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 2022	1,849

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:** Сумина С.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: Н.П. Тарасова  
Вёрстка и оформление: Тюрина А.И.  
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 02.10.2024 г.  
Подписано в печать 30.10.2024 г.  
Формат 60x90/8  
Печать офсетная  
Усл. печ. л. 5,5  
Тираж 4000 экз.  
Отпечатано с готовых диапозитивов

При перепечатке ссылка на журнал  
«Ожирение и Метаболизм» обязательна

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

**ПОДПИСКА:**

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

Возрастная категория 16+

На первой странице обложки:  
Леопольд Франц Ковальский, «Игра в теннис», 1856

© ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава  
России, 2024

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

# Ожирение и метаболизм

Том 21, №3 Июль-Сентябрь 2024

## ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

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

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ**

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

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

**FOUNDERS & PUBLISHER**  
Endocrinology Research Centre  
Russian Association of Endocrinologists

History: 2004–present

#### INDEXATION

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

# Obesity and metabolism

Vol. 21, Issue 3 July-September 2024

## QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

SCOPUS metrics	CiteScore 2023	1.3
	SJR 2023	0,158 (Q4)
	SNIP 2023	0.342

Scopus coverage years: from 2016 to 2024

#### CONTACTS:

**WEB:** <https://www.omet-endojournals.ru/>  
**Address:** 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia

**Online version editorial manager:** Sofia V. Sumina  
**E-mail:** omet@endojournals.ru

#### PRINTING HOUSE

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

Copyeditor, proofreader: Tarasova N.P.  
Layout editor: Tyurina A.I.

#### SUBSCRIPTION

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

#### DISTRIBUTION

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

#### APC

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

On the front cover page:

Leopold Franz Kowalski, "A game of tennis", 1856

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

#### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

#### MANAGING EDITOR

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

#### SCIENTIFIC EDITOR

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

#### EDITORIAL BOARD:

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

#### EDITORIAL COUNCIL:

Ametov A.S. (Moscow, Russia)  
Antsiferov M.B. (Moscow, Russia)  
Dogadin S.A. (Krasnoyarsk, Russia)  
Marova E.I. (Moscow, Russia)  
Mitsich D. (Belgrad, Serbia)  
Nikitin Yu.A. (Novosibirsk, Russia)  
Norkus A. (Kaunas, Lithuania)  
Smirnova E.N. (Perm, Russia)  
Verbovoy A.F. (Samara, Russia)  
Vorobyev S.V. (Rostov-on-Don, Russia)  
Vorohobina N.V. (Saint-Petersburg, Russia)  
Vorontsov A.V. (Moscow, Russia)  
Zalevskaya A.G. (Saint-Petersburg, Russia)  
Zubeev P.S. (Nizhny Novgorod, Russia)

# СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ЮБИЛЕЙ	ANNIVERSARY
<b>150 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ НИКОЛАЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА СЕМАШКО</b> Копытина Д.А., Сумина С.В., Дзеранова Л.К.	<b>150<sup>th</sup> ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF NIKOLAI ALEXANDROVICH SEMASHKO</b> Kopytina D.A., Sumina S.V., Dzeranova L.K.
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>ORIGINAL STUDIES</b>
<b>АССОЦИАЦИИ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА С УРОВНЕМ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У МУЖЧИН</b> В.С. Шрамко, Е.В. Каштанова, Л.В. Щербаклова, Я.В. Полонская, Е.М. Стахнёва, Ю.И. Рагино	<b>ASSOCIATIONS OF BODY MASS INDEX WITH THE LEVEL OF FREE FATTY ACIDS IN MEN</b> Shramko V.S., Kashtanova E.V., Shcherbakova L.V., Polonskaya Y.V., Stakhneva E.M., Ragino Y.I.
<b>НОВЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ИНФУЗИОННОЙ ПРОБЫ С 3%-НЫМ ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ РАСТВОРОМ НАТРИЯ ХЛОРИДА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА И ПЕРВИЧНОЙ ПОЛИДИПСИИ</b> Н.Н. Катамадзе, Е.А. Пигарова, О.Ю. Реброва, Л.К. Дзеранова, Е.Г. Пржиялковская, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина	<b>NEW DIAGNOSTIC CRITERION FOR A 3% HYPERTONIC SALINE INFUSION TEST FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DIABETES INSIPIDUS AND PRIMARY POLYDIPSIA</b> Katamadze N.N., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Rebrova O.Y., Przhiyalkovskaya E.G., Platonova N.M., Troshina E.A.
<b>ДВУХГОДИЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОЧЕНЬ НИЗКОЧАСТОТНОГО СПЕКТРА ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В СВЯЗИ С ИЗМЕНЕНИЯМИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА ДЕВОЧЕК ОТ 10 ДО 12 ЛЕТ</b> О.В. Филатова, Н.А. Шишкина	<b>TWO-YEAR STUDY OF THE VLF SPECTRUM OF HEART RATE VARIABILITY IN CONNECTION WITH CHANGES IN THE BODY COMPOSITION OF GIRLS FROM 10 TO 12 YEARS OLD</b> Filatova O.V., Shishkina N.A.
<b>АССОЦИАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ TCF7L2, FABP2, FTO, DRD2, MC4R С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ У ЖЕНЩИН</b> А.А. Иванова, Е.С. Шабанова, В.В. Зорина, А.А. Гуражева, С.В. Максимова, С.К. Малютина, В.Н. Максимов	<b>ASSOCIATION OF SINGLE NUCLEOTIDE VARIANTS OF THE TCF7L2, FABP2, FTO, DRD2, MC4R GENES WITH MORBID OBESITY IN WOMEN</b> Ivanova A.A., Shabanova E.S., Zorina V.V., Gurazheva A.A., Maksimova S.V., Malyutina S.K., Maksimov V.N.
<b>МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИСТИННОЙ ГИНЕКОМАСТИИ У ВЗРОСЛЫХ МУЖЧИН С ИЗБЫТКОМ МАССЫ ТЕЛА</b> С.Х. Эристави, Р.В. Роживанов, Л.В. Никанкина, Г.С. Колесникова, Е.Р. Роживанова, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева	<b>DRUG TREATMENT OF TRUE GYNecomASTIA IN OVERWEIGHT ADULT MEN</b> Eristavi S.K., Rozhivanov R.V., Nikankina L.V., Kolesnikova G.S., Rozhivanova E.R., Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G.
ОБЗОРЫ	REVIEWS
<b>ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВЫХ МОЛЕКУЛ НА ПЕРЕХОД БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В БЕЖЕВУЮ</b> В.С. Егорова, Д.Т. Гурциева, А.Д. Егоров	<b>NUTRIENT MOLECULES AFFECTING THE WHITE-TO-BEIGE ADIPOSE TISSUE TRANSITION</b> Egorova V.S., Gurtsieva D.T., Egorov A.D.
<b>КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ КАК ОДИН ИЗ «ПУСКОВЫХ» ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ</b> А.О. Томилова, Е.А. Шестакова, М.Д. Самсонова, М.В. Шестакова	<b>ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS AS ONE OF THE "TRIGGER" FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES IN INDIVIDUALS WITH OBESITY</b> Tomilova A.O., Shestakova E.A., Samsonova M.D., Shestakova M.V.
<b>МИКРОБИОТА И СИНДРОМ ПОВЫШЕННОЙ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 И 2 ТИПА</b> Я.В. Дворянчиков, С.М. Деунежева, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков	<b>SYNDROME OF INCREASED INTESTINAL PERMEABILITY IN TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS</b> Dvoryanchikov Y.V., Deunezheva S.M., Beloglazov V.A., Yatskov I.A.
<b>ОЖИРЕНИЕ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ВИТАМИН D</b> Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова	<b>OBESITY, DIABETES AND VITAMIN D</b> Pigarova E.A., Dzeranova L.K.
<b>ДИЕТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БАРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПИТАНИЯ</b> А.Е. Неймарк, С.Е. Лапшина, А.С. Шуляковская	<b>DIETARY RECOMMENDATIONS FOR BARIATRIC PATIENTS</b> Neimark A.E., Lapshina S.E., Shulyakovskaya A.S.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	CASE REPORT
<b>МОРБИДНОЕ ОЖИРЕНИЕ У ПАЦИЕНТА С АКРОМЕГАЛИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</b> Г.Д. Габайдзе, М.А. Перепелова, Е.Г. Пржиялковская, Е.А. Пигарова, А.Г. Кузьмин, О.И. Венгржиновская, А.М. Лапшина, Л.К. Дзеранова	<b>OBESITY IN A PATIENT WITH ACROMEGALY: A CASE REPORT</b> Gabaidze G.D., Perepelova M.A., Przhiyalkovskaya E.G., Pigarova E.A., Kuzmin A.G., Vengrzhinovskaya O.I., Lapshina A.M., Dzeranova L.K.

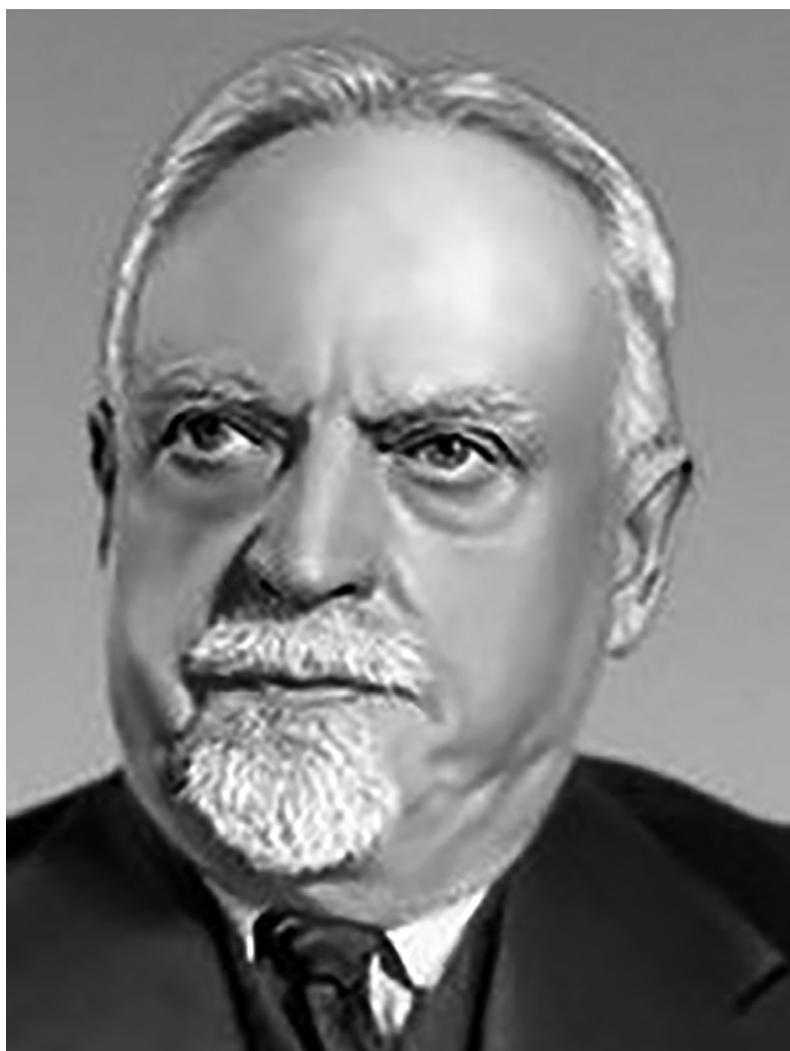
## 150 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ НИКОЛАЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА СЕМАШКО



© Копытина Д.А., Сумина С.В., Дзеранова Л.К.

Николай Александрович Семашко — выдающийся российский врач и ученый, оставивший значительный след в истории отечественной медицины и здравоохранения. Он родился 20 сентября 1874 года в селе Ливенское Елецкого уезда Орловской губернии (ныне — Задонский район Липецкой области). Получив медицинское образование, Николай Александрович стал одной из ключевых фигур в развитии здравоохранения в стране, особенно в период после Октябрьской революции 1917 года.

### 150<sup>th</sup> ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF NIKOLAI ALEXANDROVICH SEMASHKO



Николай Александрович Семашко  
Nikolai Alexandrovich Semashko

На протяжении своей карьеры Николай Александрович выступал за создание доступной медицинской помощи для всех слоев населения, независимо от социального статуса человека и материального положе-

ния. Это стремление к обеспечению справедливости в системе здравоохранения стало основным аспектом его работы и привело к значительным изменениям в медицине.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

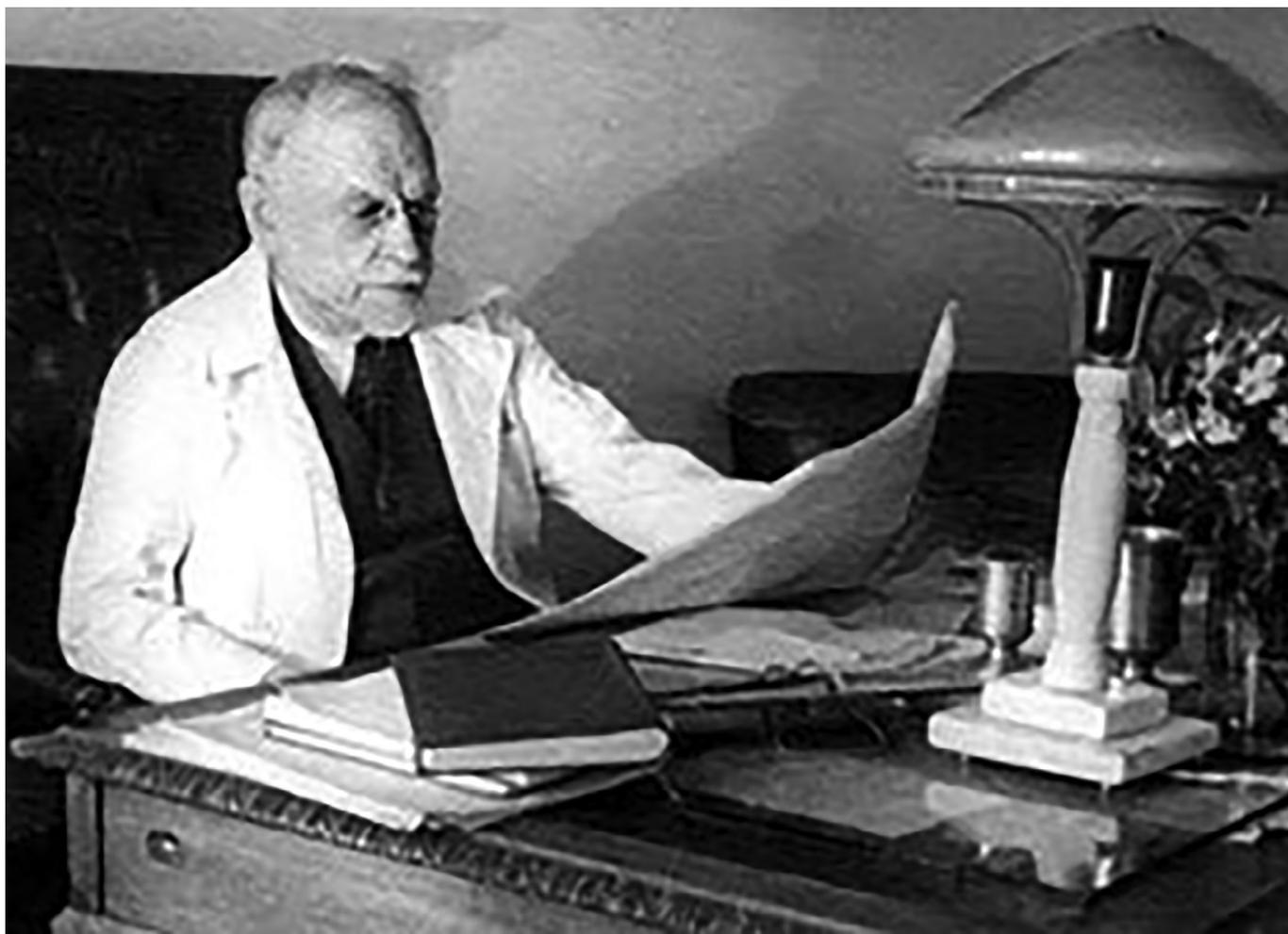
© Endocrinology Research Centre, 2024

Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21. – №3. – С. 250-251

doi: <https://doi.org/10.14341/omet13185>

Obesity and metabolism. 2024;21(3):250-251





Николай Александрович Семашко  
Nikolai Alexandrovich Semashko

В июле 1918 года создан народный комиссариат здравоохранения, в котором Семашко избран председателем. Это был первый в мире самостоятельный центральный орган, ведающий всем медицинским и санитарным делом страны.

Одним из самых значительных достижений Николая Александровича на посту председателя народного комиссариата стало внедрение принципа унифицированной медицинской помощи. Этот подход основывался на создании единой системы здравоохранения, которая объединяла различные уровни медицинской помощи — от амбулаторной до стационарной. Благодаря этому принципу медицинские услуги стали более доступными, а качество лечения — высоким. Семашко Н.А. настаивал на том, что здравоохранение должно быть не только эффективным, но и гуманным, что проявлялось в его индивидуальном подходе к каждому пациенту.

За время пребывания Николая Александровича Семашко на должности наркома снизилась заболеваемость и смертность от инфекционных заболеваний, увеличилось число больничных коек, количество врачебно-амбулаторных учреждений и женских консультаций. В 1978 году система Семашко признана ВОЗ лучшей в мире.

Чрезвычайно высока роль Николая Александровича Семашко в развитии эндокринологической службы нашей страны. В 1925 году в соответствии с приказом

Николая Александровича на базе института органопрепаратов и органотерапии образован Государственный институт экспериментальной эндокринологии РСФСР. Институт занимался разработкой и внедрением в промышленное производство таких препаратов, как адреналин, панкреатин, паракрин, была разработана оригинальная технология производства инсулина. Благодаря Семашко начата работа по ликвидации йодного дефицита в стране.

В 1932 году по инициативе Николая Александровича Семашко и при его активном участии создан Научно-исследовательский институт питания (НИИ питания). Этот институт стал центром исследований в области питания, что включало изучение как научных аспектов, так и практических рекомендаций по обеспечению населения качественными продуктами.

Николай Александрович Семашко ушел из жизни в 1949 году в возрасте 75 лет, но его наследие живет по сей день. Его труды и реформы стали основой для дальнейшего развития медицинской науки и практики в России и продолжают вдохновлять новые поколения врачей и ученых. В условиях современных вызовов в области здравоохранения идеи о доступности, гуманности и качестве медицинской помощи становятся все более актуальными. Таким образом, Николай Александрович остается символом прогресса и гуманизма в медицине.

## АССОЦИАЦИИ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА С УРОВНЕМ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У МУЖЧИН



© В.С. Шрамко\*, Е.В. Каштанова, Л.В. Щербакова, Я.В. Полонская, Е.М. Стахнёва, Ю.И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия

**Обоснование.** У людей с избыточным количеством жировой ткани наблюдаются повышенные уровни свободных жирных кислот (СЖК) в крови, что в итоге приводит к нарушениям метаболизма липидов и резистентности к инсулину, которые являются основными факторами в развитии сахарного диабета.

**Цель.** Изучить содержание СЖК в плазме крови, а также их ассоциации с массой тела у мужчин.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое обсервационное одномоментное исследование. Выборка формировалась случайным репрезентативным методом, сопоставимая по полу и возрасту. В плазме крови определяли уровни СЖК методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

**Результаты.** В исследование включены 250 мужчин. Отобранные участники были разделены на группы согласно их индексу массы тела (ИМТ): группа 1 — 62 человека с ИМТ  $\leq 24,9$  кг/м<sup>2</sup>, группа 2 — 101 человек с ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, группа 3 — 87 человек с ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>. Мужчин с ожирением разделили на группу 4 — 62 человека с ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>, группу 5 — 19 человек с ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>, группу 6 — 6 человек с ИМТ  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup>.

Содержание докозатетраеновой кислоты было выше в группах 2 ( $p=0,002$ ) и 5 ( $p=0,003$ ) при сравнении с группой 1. Содержание гамма-линоленовой кислоты было выше в группе 3, чем в группе 1 ( $p=0,041$ ). Уровни олеиновой, линолевой, дигомо-гамма-линоленовой, мидовой, арахидоновой, эйкозапентаеновой кислот были выше в группе 5, чем в группе 1 ( $p=0,007$ ,  $p=0,023$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,019$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,001$  соответственно), а также чем в группе 2 ( $p=0,006$ ,  $p=0,017$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,001$  соответственно). Содержание нервоновой кислоты выше в группах 1 ( $p=0,029$ ) и 2 ( $p=0,012$ ), чем в группе 4. Ожирение ассоциировано с повышением уровня гамма-линоленовой (1,030, 1,006–1,056,  $p=0,015$ ) и эйкозапентаеновой кислотами (1,061, 1,000–1,125,  $p=0,045$ ) и снижением уровня нервоновой кислоты (0,953, 0,913–0,994,  $p=0,027$ ).

**Заключение.** Уровни СЖК плазмы крови значительно отличаются у мужчин с нормальной массой тела и наличием ожирения. Содержание олеиновой, гамма-линоленовой, мидовой, дигомо-гамма-линоленовой, арахидоновой, докозатетраеновой и эйкозапентаеновой ЖК были значительно выше у мужчин с ожирением 2 степени. Увеличение уровня гамма-линоленовой и эйкозапентаеновой кислот и снижение уровня нервоновой кислоты ассоциированы с ожирением независимо от возраста.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; индекс массы тела; кровь; жирные кислоты.

## ASSOCIATIONS OF BODY MASS INDEX WITH THE LEVEL OF FREE FATTY ACIDS IN MEN

© Victoriya S. Shramko\*, Elena V. Kashtanova, Liliya V. Shcherbakova, Yana V. Polonskaya, Ekaterina M. Stakhneva, Yulia I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

**BACKGROUND:** The people with an excessive amount of adipose tissue have elevated levels of free fatty acids (FFA) in the blood, which ultimately leads to disorders of lipid metabolism and insulin resistance, which are the main factors in the development of diabetes mellitus.

**AIM:** To study the content of FFA in blood plasma, as well as their association with body weight in men.

**MATERIALS AND METHODS:** A single-center observational one-stage study was conducted. The sample was formed by a random representative method, comparable by sex and age. The levels of FFA were determined in the blood plasma by high-performance liquid chromatography with mass spectrometry.

**RESULTS:** The study included 250 men. The selected participants were divided into groups according to their body mass index (BMI): Group 1 — 62 people with BMI  $\leq 24.9$  kg/m<sup>2</sup>, Group 2 — 101 people with BMI 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>, Group 3 — 87 people with BMI  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>. Obese men were divided into: Group 4 — 62 people with BMI 30.0–34.9 kg/m<sup>2</sup>, Group 5 — 19 people with BMI 35.0–39.9 kg/m<sup>2</sup>, Group 6 — 6 people with BMI  $\geq 40.0$  kg/m<sup>2</sup>.

The content of docosaturated acid was higher in groups 2 ( $p=0.002$ ) and 5 ( $p=0.003$ ), when compared with group 1. The content of gamma-linolenic acid was higher in group 3 than in group 1 ( $p=0.041$ ). Concentration of oleic; linoleic; dihomogamma-linolenic; midic; arachidonic; eicosapentaenoic acids were higher in group 5 than in group 1 ( $p=0.007$ ,  $p=0.023$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.019$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.001$ , respectively), and also than in group 2 ( $p=0.006$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0.007$ ,  $p=0.007$ ,  $p=0.008$ ,  $p=0.001$ , respectively). The content of nervonic acid is higher in groups 1 ( $p=0.029$ ) and 2 ( $p=0.012$ ) than in group 4. Obesity is associated with increased levels of gamma-linolenic (1.030, 1.006–1.056,  $p=0.015$ ) and eicosapentaenoic acids (1.061, 1.000–1.125,  $p=0.045$ ), and a decrease in the level of nervonic acid (0.953, 0.913–0.994,  $p=0.027$ ).

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**CONCLUSION:** The FFA levels of blood plasma is significantly different in men with normal body weight and the presence of obesity. The content of oleic, gamma-linolenic, midic, digomo-gamma-linolenic, arachidonic, docosatetraenoic and eicosapentaenoic acids was significantly higher in men with grade 2 obesity. An increase in the level of gamma-linolenic and eicosapentaenoic acids, and a decrease in the level of nervonic acid are associated with obesity, regardless of the age.

**KEYWORDS:** obesity; body mass index; blood; fatty acids.

## ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение приобрело характер эпидемии во всем мире и стало серьезной проблемой общественного здравоохранения. Ожидается, что к 2030 г. 51% населения будет страдать ожирением [1]. Согласно данным, в России распространенность избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения уже составляет от 20,5 до 54%. При этом в сибирской популяции распространенность ожирения составляет 35,0% (среди мужчин — 20,7%, среди женщин — 47,0%) [2].

Избыточное потребление пищи, особенно с высоким содержанием жиров и сахаров, считается одним из факторов риска развития ожирения [1]. Предыдущие исследования показали, что потребление омега ( $\omega$ )-6 жирных кислот (ЖК) возросло, тем самым значительно увеличивая соотношение  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 ЖК более чем 20:1 [3]. Такое изменение состава полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) существенно увеличивает частоту и распространенность избыточной массы тела и ожирения [4]. С увеличением массы тела возрастает размер адипоцитов, те в свою очередь высвобождают свободные жирные кислоты (СЖК) в кровь [5]. Ввиду высокого уровня СЖК активизируются процессы перекисного окисления (ПОЛ), что приводит к избытку активных форм кислорода (АФК) и последующему развитию воспалительного процесса [6]. Вместе с тем повышенные уровни СЖК являются одной из основных причин развития инсулинорезистентности [7]. В последнее время молекулы СЖК рассматриваются не просто как промежуточные продукты метаболизма, но и как важные сигнальные молекулы, воздействующие на специфические ядерные рецепторы [8].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования стало изучение содержания СЖК в плазме крови, а также их ассоциации с массой тела у мужчин.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

**Место проведения.** Настоящее исследование было проведено на базе НИИТГМ — филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

**Время исследования.** Включение участников в исследование проводилось в период с марта 2021 по апрель 2022 гг.

### Исследуемые популяции (одна или несколько)

**Критерии включения:** возраст 35–74 лет, наличие информированного согласия, постоянно проживающие на территории г. Новосибирска (не мигранты и не командированные).

**Критерии исключения:** возраст <35 либо >74 лет, наличие острых респираторных заболеваний.

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

Выборка для участия в исследовании формировалась случайным репрезентативным методом, сопоставимая по полу и возрасту.

### Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное одномоментное одновыборочное (изучалась одна популяция).

### Методы

Всем участникам проводились антропометрические измерения в утренние часы, в помещении. Рост и массу тела измеряли с помощью ростомера и электронных весов. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / \text{Рост (м}^2\text{)}.$$

Окружность талии измерялась в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии с помощью сантиметровой ленты. При окружности талии у мужчин >94 см диагностировали абдоминальное ожирение (АО) по критериям ВНОК.

Биохимические исследования проводили в Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТГМ — филиал ИЦиГ СО РАН. Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеинов высокой плотности (ЛВП) определяли энзиматическими методами с использованием наборов «Thermo Fisher Scientific» на биохимическом анализаторе «Konelab Prime 30i» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Уровни липопротеинов низкой плотности (ЛНП) рассчитаны с использованием формулы Фридвальда.

В плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией определяли следующие ЖК: альфа-линоленовая (С 18:3,  $\omega$ -3), эйкозапентаеновая (С 20:5,  $\omega$ -3), докозагексаеновая (С 22:6,  $\omega$ -3), линолевая (С 18:2,  $\omega$ -6), гамма-линоленовая (С 18:3,  $\omega$ -6), дигомо-гамма-линоленовая (С 20:3,  $\omega$ -6), арахидоновая (С 20:4,  $\omega$ -6), докозатетраеновая (С 22:4,  $\omega$ -6), докозапентаеновая (С 22:5,  $\omega$ -6), гексадеценовая (С 16:1,  $\omega$ -9), олеиновая (С 18:1,  $\omega$ -9), миновая (С 20:3,  $\omega$ -9), нервонная (С24:1,  $\omega$ -9).

### Статистический анализ

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета SPSS 13.0. Для оценки характера распределения признаков использовался тест Колмогорова-Смирнова. Ввиду ненормального распределения показателей, описательная статистика для непрерывных признаков представлена в виде медианы (Me) и [25%; 75%], где 25% — 1-й квартиль; 75% — 3-й квартиль. Для сравнения групп использовался непараметрический критерий

для k-независимых групп Kruskal-Wallis. Для попарного сравнения групп использовали непараметрический аналог метода множественного сравнения — критерий Данна. Категориальные переменные представлены в виде % от абсолютного числа (n). Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий Пирсона ( $\chi^2$ ). Оптимальный порог отсечения уровней ЖК для идентификации наличия избыточной массы тела или ожирения определяли с помощью ROC-анализа. Ассоциативные связи были изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Уровень значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ .

### Этическая экспертиза

Локальный этический комитет НИИТПМ филиала ИЦиГ СО РАН одобрил программу «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири», номер протокола 69 от 29.09.2020 г.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 250 мужчин со средним возрастом  $54,8 \pm 10,2$  года. Отобранные в исследование мужчины были разделены на группы согласно ИМТ: группа 1 (1) — 62 человека с нормальной массой тела ( $ИМТ \leq 24,9$  кг/м<sup>2</sup>), группа 2 (2) — 101 человек с избыточной массой тела ( $ИМТ 25,0-29,9$  кг/м<sup>2</sup>), группа 3 (3) — 87 человек с ожирением ( $ИМТ \geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>). Далее мужчин с ожирением (3) разделили на: группа 4 (4) — 62 человека с ожирением 1 степени ( $ИМТ 30,0-34,9$  кг/м<sup>2</sup>), группа 5 (5) — 19 человек с ожирением 2 степени ( $ИМТ 35,0-39,9$  кг/м<sup>2</sup>), группа 6 (6) — 6 человек с ожирением 3 степени ( $ИМТ \geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup>).

В таблице 1 представлены клинично-anamnestическая характеристика и липидный профиль обследованных мужчин в зависимости от наличия и типа ожирения.

В таблице 2 представлено содержание изучаемых СЖК в зависимости от наличия и типа ожирения.

При анализе групп мужчин с нормальной и избыточной массой тела была получена разница для уровня докозатетраеновой кислоты (13,0 [11,0; 17,0] против 16,0 [12,0; 25,5],  $p=0,002$ ). После проведенного однофакторного ROC-анализа был определен оптимальный порог отсечения для уровня докозатетраеновой ЖК крови в 17,5 нмоль/мл (рис. 1), который с чувствительностью 40% и специфичностью 77% свидетельствует о наличии избыточной массы тела (площадь под кривой  $0,601 \pm 0,041$ ;  $p=0,017$ ).

При анализе группы мужчин с нормальной массой тела и группы лиц с ожирением 1 степени была получена разница для уровня нервоновой кислоты (48,5 [39,0; 54,0] против 41,0 [37,5; 48,0],  $p=0,029$ ). Уменьшение уровня нервоновой ЖК (рис. 2) ниже 45 нмоль/мл (оптимальный порог отсечения) с чувствительностью 68,9% и специфичностью 56,5% свидетельствует о наличии ожирения 1 степени (площадь под кривой  $0,614 \pm 0,037$ ;  $p=0,029$ ).

По проведенному однофакторному ROC-анализу групп мужчин с нормальной массой тела и ожи-

рением 2 степени (рис. 3) был определен оптимальный порог отсечения для: уровня эйкозапентаеновой кислоты в плазме крови в 24,0 нмоль/мл (площадь под кривой  $0,768 \pm 0,053$ ;  $p=0,011$ ) с чувствительностью 68% и специфичностью 77%; уровня линолевой кислоты — в 2,24 мкмоль/мл (площадь под кривой  $0,673 \pm 0,069$ ;  $p=0,023$ ) с чувствительностью 63% и специфичностью 69%; уровня гамма-линоленовой кислоты — в 38,0 нмоль/мл (площадь под кривой  $0,740 \pm 0,059$ ;  $p=0,0004$ ) с чувствительностью 68% и специфичностью 66%; уровня дигомо-гамма-линоленовой кислоты — в 54,0 нмоль/мл (площадь под кривой  $0,672 \pm 0,065$ ;  $p=0,012$ ) с чувствительностью 64% и специфичностью 64%; уровня арахидоновой кислоты — в 486,0 нмоль/мл (площадь под кривой  $0,679 \pm 0,062$ ;  $p=0,009$ ), с чувствительностью 60% и специфичностью 71%; уровня докозатетраеновой кислоты — в 18,0 нмоль/мл (площадь под кривой  $0,698 \pm 0,065$ ;  $p=0,003$ ) с чувствительностью 60% и специфичностью 79%; уровня олеиновой кислоты — в 1,36 мкмоль/мл (площадь под кривой  $0,679 \pm 0,065$ ;  $p=0,009$ ) с чувствительностью 60% и специфичностью 77%; уровня мидовой кислоты — в 5,0 нмоль/мл (площадь под кривой  $0,639 \pm 0,063$ ;  $p=0,042$ ) с чувствительностью 52% и специфичностью 58% — свидетельствуют о наличии ожирения 2 степени.

Следующим этапом был проведен анализ уровня изучаемых СЖК, ассоциированных с ожирением ( $ИМТ \geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>) в модели многофакторного логистического регрессионного анализа (табл. 3).

Результаты регрессионного анализа показали, что ожирение ( $ИМТ \geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>) ассоциировано с увеличением уровня эйкозапентаеновой ( $p=0,045$ ) и гамма-линоленовой кислоты ( $p=0,015$ ), а также с уменьшением уровня нервоновой кислоты ( $p=0,027$ ). При включении в Модель возраста сохраняются значимые независимые ассоциации для гамма-линоленовой и нервоновой ЖК.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Избыточная масса тела и ожирение представляют собой серьезную угрозу общественному здоровью во всем мире [9]. В настоящее время избыточную массу тела или ожирение имеют порядка 2 млрд человек, и эта цифра неуклонно растет примерно на 1% в год [10]. Кроме того, каждое увеличение ИМТ на одну единицу выше нормальной массы тела повышает риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11].

У людей с избыточным количеством жировой ткани наблюдаются повышенные уровни СЖК в крови, что в итоге приводит к нарушениям метаболизма липидов [12], резистентности к инсулину и клеточной дисфункции, которые являются основными факторами в развитии СД2 [13]. Capurso C. et al. показали, что повышение уровня СЖК в висцеральной жировой ткани, прежде всего за счет избыточного липолиза, лежит в основе дисфункции рецепторов инсулина и резистентности к инсулину [14]. Кроме того, Cohen G. et al. обнаружили, что в метаболическом ответе бета-клеток поджелудочной железы на глюкозу высвобождение  $\omega$ -6 ЖК в цитоплазме связано с ПОЛ, тем самым вызывая инсулиновый ответ [15].

**Таблица 1.** Клинико-anamnестическая характеристика и липидный профиль обследованных мужчин в зависимости от наличия и типа ожирения  
**Table 1.** Clinical-anamnestic characteristics and lipid profile of the examined men, depending on the presence and type of obesity

Показатели	ИМТ ≤24,9 кг/м <sup>2</sup> (1) n=62	ИМТ 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> (2) n=101	ИМТ ≥30,0 кг/м <sup>2</sup> (3) n=87	ИМТ 30,0–34,9 кг/м <sup>2</sup> (4) n=62	ИМТ 35,0–39,9 кг/м <sup>2</sup> (5) n=19	ИМТ ≥40,0 кг/м <sup>2</sup> (6) n=6	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>1-4</sub>	P <sub>1-5</sub>	P <sub>1-6</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>2-4</sub>	P <sub>2-5</sub>	P <sub>2-6</sub>
Средний возраст	55,0 [46,7; 63,0]	54,0 [45,0; 64,0]	53,0 [46,7; 63,0]	53,0 [49,0; 66,0]	57,0 [50,0; 64,0]	57,0 [46,7; 60,25]	0,898	0,873	0,909	0,464	0,823	0,958	0,740	0,448	0,892
ЧСС уд/мин	72,5 [64,7; 81,0]	68,0 [62,0; 76,0]	73,0 [66,0; 82,0]	72,0 [66,0; 78,5]	79,0 [64,0; 80,0]	84,5 [76,5; 95,7]	0,060	0,660	0,618	0,422	<b>0,031</b>	<b>0,013</b>	0,106	<b>0,036</b>	<b>0,006</b>
Систолическое АД, мм рт.ст.	130,0 [119,5; 140,0]	133,0 [124,0; 145,5]	140,0 [130,0; 155,0]	140,0 [130,0; 149,5]	136,0 [129,0; 60,0]	155,0 [146,25; 172,5]	0,078	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,020</b>	<b>0,001</b>	<b>0,010</b>	<b>0,028</b>	0,138	<b>0,007</b>
Диастолическое АД, мм рт.ст.	84,5 [78,0; 92,0]	87,0 [81,0; 97,5]	91,0 [85,0; 100,0]	90,0 [84,0; 100,0]	92,5 [88,0; 100,0]	98,5 [96,5; 100,0]	0,056	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>	<b>0,008</b>	0,061	<b>0,045</b>	<b>0,014</b>
Окружность талии, см	81 [76,0; 85,0]	93,0 [88,0; 98,0]	106,1 [101,8; 114,25]	104,0 [99,5; 107,0]	115,0 [113,0; 120,0]	136,0 [126,0; 137,5]	<b>0,001</b>								
Холестерин, ммоль/л	4,9 [4,4; 5,72]	5,1 [4,3; 5,95]	5,3 [4,37; 6,02]	5,4 [4,5; 6,2]	5,1 [4,1; 5,8]	5,15 [4,65; 5,55]	0,482	0,236	0,109	0,768	0,776	0,582	0,264	0,450	0,839
Триглицериды, ммоль/л	0,94 [0,79; 1,32]	1,42 [1,01; 1,9]	1,76 [1,25; 2,51]	1,68 [1,21; 2,35]	2,35 [1,19; 3,11]	2,0 [1,64; 2,32]	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>0,034</b>	<b>0,010</b>	<b>0,050</b>
ЛПВП, ммоль/л	1,42 [1,18; 1,66]	1,27 [1,11; 1,42]	1,15 [1,25; 2,51]	1,17 [0,99; 1,41]	1,09 [0,96; 1,18]	1,25 [1,03; 1,35]	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,049</b>	<b>0,015</b>	0,095	<b>0,009</b>	0,477
ЛПНП, ммоль/л	3,03 [2,47; 3,64]	3,14 [2,52; 3,96]	3,30 [2,73; 3,72]	3,33 [2,65; 4,03]	3,17 [2,77; 3,36]	3,07 [2,21; 3,52]	0,381	0,169	0,115	0,564	0,728	0,529	0,433	0,925	0,511
Глюкоза, ммоль/л	5,45 [5,0; 5,82]	5,7 [5,3; 6,2]	5,95 [5,4; 6,85]	5,8 [5,4; 6,3]	7,6 [6,4; 8,1]	5,75 [5,35; 8,32]	0,067	<b>0,001</b>	<b>0,044</b>	<b>0,001</b>	0,109	<b>0,002</b>	0,460	<b>0,001</b>	0,446
Статус курения [absolute in %]	33,9%	32,7%	26,7%	33,9%	10,5%	0	0,875	0,911	0,948	0,052	–	0,885	0,819	0,054	–

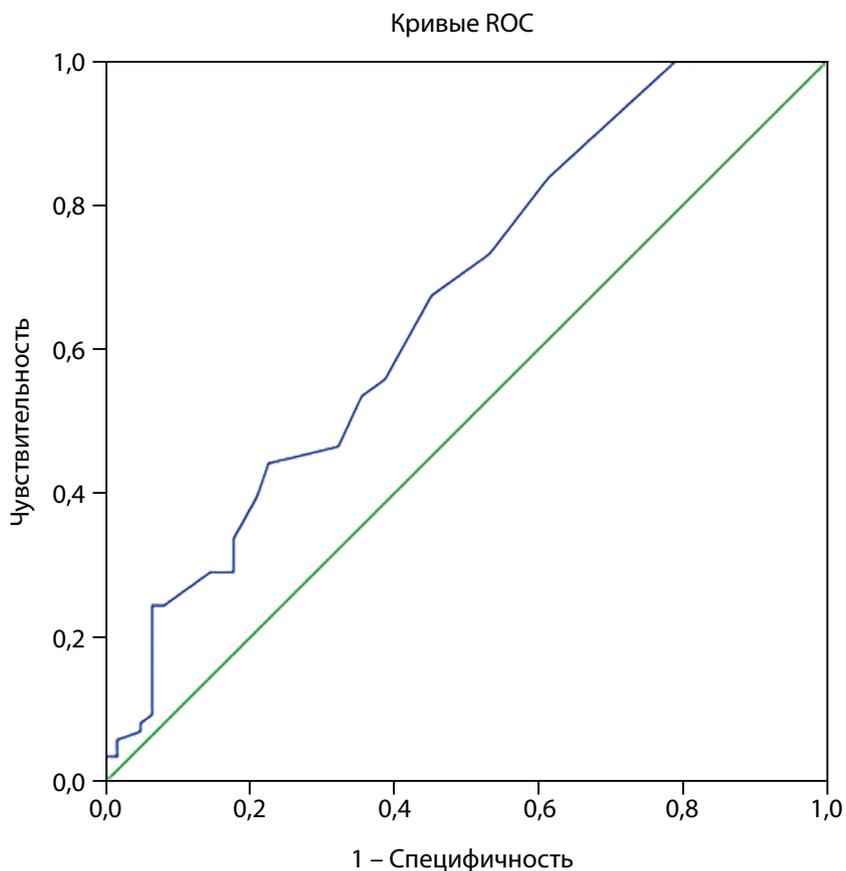
**Примечание:** АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЧСС — частота сердечных сокращений. Данные представлены в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей — Me [25%; 75%], % от абсолютного числа (n). Статистически значимые различия считали при p<0,05.

**Note:** BP — blood pressure; BMI — body mass index; HDL — high density lipoproteins; LDL — low density lipoproteins; heart rate — heart rate. The data are presented as a median indicating the 1st and 3rd quartiles — Me [25%; 75%], % of the absolute number (n). The statistically significant difference was considered at p<0,05.

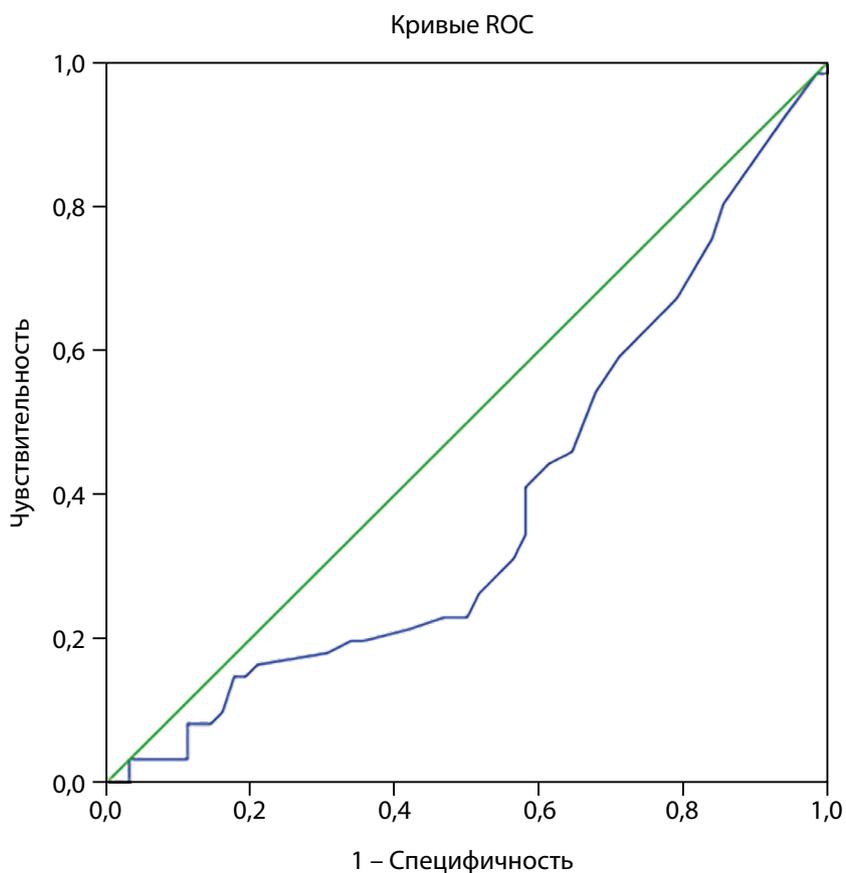
Таблица 2. Распределение свободных жирных кислот плазмы крови в зависимости от наличия и типа ожирения  
Table 2. Distribution of free fatty acids in blood plasma depending on the presence and type of obesity

Жирные кислоты (нмоль/мл)	ИМТ ≤24,9 кг/м <sup>2</sup> (1) n=62	ИМТ 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> (2) n=101	ИМТ ≥30,0 кг/м <sup>2</sup> (3) n=87	ИМТ 30,0–34,9 кг/м <sup>2</sup> (4) n=62	ИМТ 35,0–39,9 кг/м <sup>2</sup> (5) n=19	ИМТ ≥40,0 кг/м <sup>2</sup> (6) n=6	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>1-4</sub>	P <sub>1-5</sub>	P <sub>1-6</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>2-4</sub>	P <sub>2-5</sub>	P <sub>2-6</sub>
Альфа-линоленовая кислота, C 18:3, ω-3	54,0 [39,0; 63,0]	56,0 [42,0; 71,5]	55,0 [41,0; 72,5]	55,0 [37,0; 67,0]	68,0 [46,0; 87,0]	53,0 [40,25; 113,5]	0,422	0,462	0,931	0,064	0,908	0,938	0,424	0,093	0,935
Эйкозопентаеновая кислота, C 20:5, ω-3	18,5 [14,0; 24,0]	19,0 [15,0; 26,0]	20,0 [15,0; 28,5]	18,0 [15,0; 23,0]	28,0 [25,0; 37,0]	22,0 [14,75; 45,25]	0,287	<b>0,050</b>	0,678	<b>0,001</b>	0,283	0,312	0,481	<b>0,001</b>	0,460
Докозагексаеновая кислота, C 22:6, ω-3	52,0 [46,0; 64,25]	52,0 [46,0; 65,5]	54,0 [48,0; 71,5]	53,0 [48,0; 68,0]	64,0 [47,0; 113,0]	56,5 [47,25; 138,0]	0,887	0,186	0,451	0,081	0,465	0,202	0,484	0,121	0,481
Линолевая кислота* C 18:2, ω-6	1,81 [1,34; 2,5]	1,76 [1,24; 2,51]	1,91 [1,32; 2,66]	1,86 [1,23; 2,47]	2,51 [1,68; 3,47]	1,48 [1,27; 2,9]	0,864	0,495	0,970	<b>0,023</b>	0,665	0,363	0,955	<b>0,017</b>	0,850
Гамма-линоленовая кислота, C 18:3, ω-6	31,0 [21,0; 42,5]	30,0 [22,0; 46,5]	35,5 [26,7; 58,2]	31,0 [21,5; 52,0]	46,0 [33,0; 77,0]	59,5 [34,7; 105,7]	0,323	<b>0,041</b>	0,439	<b>0,003</b>	<b>0,015</b>	0,171	0,985	<b>0,013</b>	<b>0,036</b>
Дигомма-линоленовая кислота, C 20:3, ω-6	51,0 [46,7; 59,7]	51,0 [46,0; 62,0]	54,0 [48,0; 73,0]	50,0 [48,0; 62,5]	58,0 [53,0; 98,0]	52,5 [42,25; 175,5]	0,928	0,102	0,440	<b>0,004</b>	0,792	0,121	0,544	<b>0,007</b>	0,781
Арахидоновая кислота, C 20:4, ω-6	409,0 [324,7; 530,2]	381,0 [316,0; 562,0]	403,0 [333,2; 579,7]	378,0 [315,0; 532,0]	551,0 [409,0; 720,0]	426,5 [360,2; 784,2]	0,875	0,573	0,503	<b>0,006</b>	0,547	0,416	0,673	<b>0,008</b>	0,469
Докозатетраеновая кислота, C 22:4, ω-6	13,0 [11,0; 17,0]	16,5 [12,0; 25,5]	15,0 [11,0; 22,0]	13,0 [10,0; 20,5]	22,0 [12,0; 29,0]	16,0 [11,0; 26,5]	<b>0,002</b>	0,177	0,841	<b>0,003</b>	0,367	0,861	0,059	<b>0,044</b>	0,776
Докозапентаеновая кислота, C 22:5, ω-6	8,0 [6,0; 12,5]	8,0 [6,0; 14,0]	8,0 [6,0; 13,25]	7,0 [6,0; 12,5]	9,0 [7,0; 21,0]	9,5 [5,5; 26,75]	0,531	0,417	0,802	0,120	0,681	0,861	0,679	0,227	0,826
Гексадеценовая кислота, C 16:1, ω-9	18,0 [16,0; 23,0]	19,0 [16,0; 26,0]	18,0 [16,0; 23,0]	17,0 [15,0; 22,0]	21,0 [17,0; 25,0]	17,5 [16,0; 26,5]	0,675	0,966	0,529	0,098	0,792	0,848	0,374	0,167	0,935
Олеиновая кислота* C 18:1, ω-9	0,93 [0,76; 1,31]	0,94 [0,75; 1,51]	0,95 [0,76; 1,49]	0,83 [0,74; 1,27]	1,41 [0,98; 1,99]	1,25 [0,72; 2,27]	0,810	0,622	0,445	<b>0,007</b>	0,478	0,805	0,225	<b>0,006</b>	0,401
Мириновая кислота, C 20:3, ω-9	4,0 [3,0; 8,0]	4,0 [3,0; 7,0]	4,0 [3,0; 8,0]	4,0 [2,0; 7,5]	7,0 [4,0; 11,0]	5,0 [2,0; 16,0]	0,904	0,698	0,551	<b>0,019</b>	0,891	0,548	0,527	<b>0,007</b>	0,712
Нервоновая кислота, C 24:1, ω-9	48,5 [39,0; 54,0]	45,0 [39,0; 53,0]	42,5 [38,0; 51,2]	41,0 [37,5; 48,0]	43,0 [40,0; 52,0]	45,5 [40,75; 52,25]	0,801	0,102	<b>0,029</b>	0,620	0,237	<b>0,050</b>	<b>0,012</b>	0,666	0,217

Примечание: \* — единицы измерения для линолевой и олеиновой кислоты представлены в мкмоль/мл, ω — омега; ИМТ — индекс массы тела. Данные представлены в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей — Me [25%; 75%]. Статистически значимым различие считали при p<0,05.  
Note: \* — units of measurement for linoleic and oleic acid are presented in μmol/ml, ω — omega, BMI — body mass index. The data are presented as a median indicating the 1st and 3rd quartiles — Me [25%; 75%]. The statistically significant difference was considered at p<0,05.



**Рисунок 1.** ROC-анализ докозатетраеновой кислоты для идентификации наличия избыточной массы тела.  
**Figure 1.** ROC-analysis of docosatetraenoic acid to identify the presence of excess body weight.



**Рисунок 2.** ROC-анализ нервоновой кислоты для идентификации наличия ожирения 1 степени.  
**Figure 2.** ROC-analysis of nervonic acid to identify the presence of obesity 1 grade.

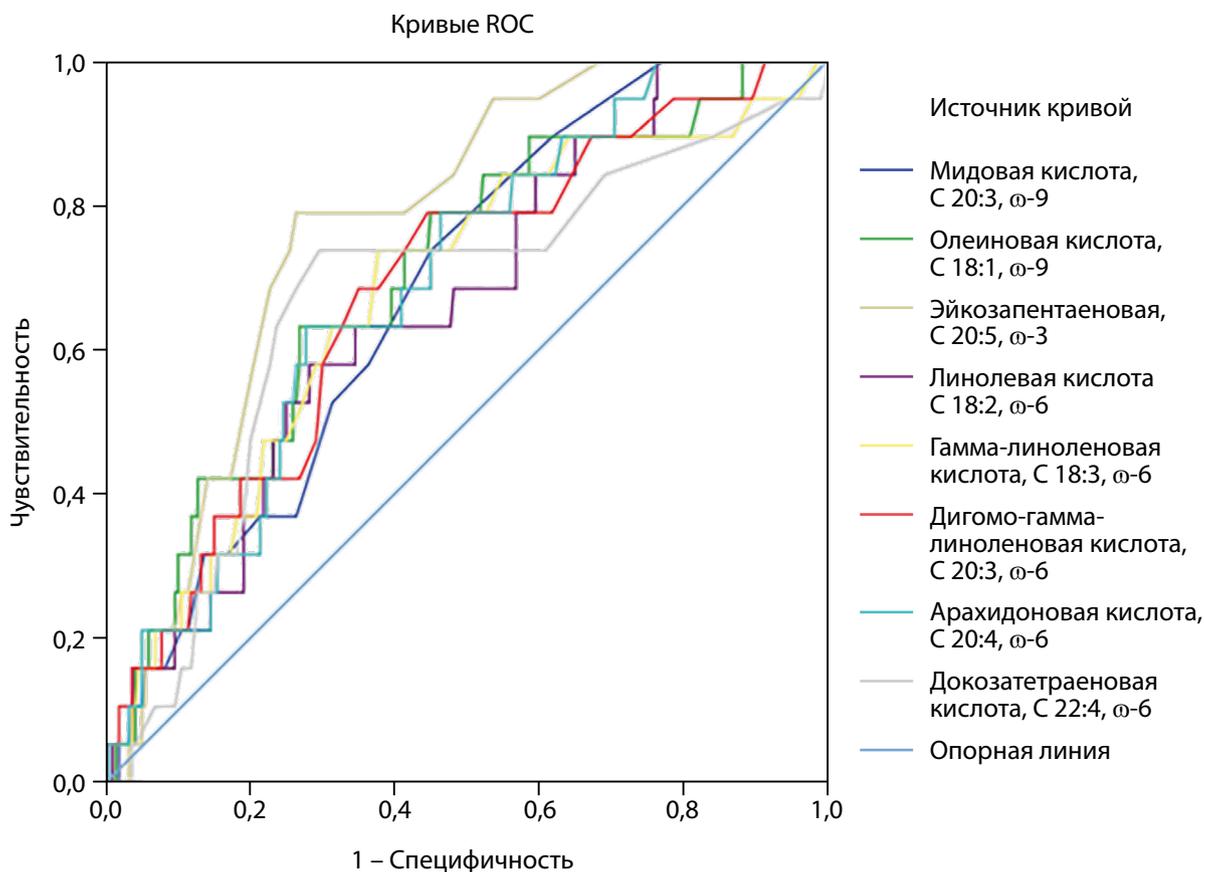


Рисунок 3. ROC-анализ жирных кислот для идентификации наличия ожирения 2 степени.

Figure 3. ROC-analysis of fatty acids to identify the presence of obesity 2 grade.

Таблица 3. Ассоциации ожирения и уровня свободных жирных кислот

Table 3. Associations of obesity and free fatty acid levels

Параметр	Модель 1	Модель 2 (с учетом возраста)
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, ω-3	1,005 (0,982–1,028), p=0,685	1,004 (0,980–1,029), p=0,754
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, ω-3	<b>1,061 (1,000–1,125), p=0,045</b>	1,050 (0,983–1,120), p=0,145
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, ω-3	0,986 (0,962–1,009), p=0,231	0,987 (0,962–1,013), p=0,320
Линолевая кислота* С 18:2, ω-6	0,999 (0,998–1,000), p=0,282	1,000 (0,999–1,001), p=0,463
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, ω-6	1,030 (1,006–1,056), p=0,015	1,032 (1,004–1,061), p=0,024
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, ω-6	1,007 (0,985–1,030), p=0,548	1,004 (0,979–1,030), p=0,746
Арахидоновая кислота, С 20:4, ω-6	1,001 (0,996–1,005), p=0,680	1,002 (0,997–1,008), p=0,361
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, ω-6	1,038 (0,952–1,132), p=0,396	1,022 (0,927–1,127), p=0,657
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, ω-6	0,995 (0,923–1,073), p=0,897	0,987 (0,911–1,071), p=0,758
Гексадеценовая кислота, С 16:1, ω-9	0,999 (0,930–1,073), p=0,975	0,976 (0,904–1,054), p=0,533
Олеиновая кислота* С 18:1, ω-9	1,000 (0,999–1,001), p=0,792	1,000 (0,999–1,001), p=0,977
Мидовая кислота, С 20:3, ω-9	0,929 (0,807–1,070), p=0,308	0,932 (0,803–1,082), p=0,356
Нервоновая кислота, С24:1, ω-9	0,953 (0,913–0,994), p=0,027	0,940 (0,898–0,985), p=0,009

Примечание: ω — омега.

Данные представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал для ОШ. Статистически значимым различие считали при p<0,05.

Note: ω — omega.

The data is presented as an odds ratio (OR) and a 95% confidence interval for OR. The difference was considered statistically significant when p<0,05.

Результаты настоящего исследования показывают, что существуют значительные различия в содержании СЖК плазмы крови между мужчинами с нормальной и избыточной массой тела и/или наличием ожирения. В частности, содержание докозатетраеновой кислоты было выше в группе с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) и с наличием ожирения 2 степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>) при сравнении с группой, участники которой имели нормальную массу тела (ИМТ ≤ 24 кг/м<sup>2</sup>). Содержание гамма-линоленовой кислоты было выше в группе мужчин с ожирением (в основном за счет лиц с ИМТ ≥ 35,0 кг/м<sup>2</sup>), чем в группе мужчин с нормальной массой тела, а также чем в группе с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>). Кроме того, мы обнаружили, что концентрации шести ЖК (С 18:1; С 18:2; С 20:3 ω-6; С 20:3 ω-9; С 20:4; С 20:5) были значительно выше в группе с ожирением 2 степени, чем в группе с нормальной массой тела, а также чем в группе с избыточной массой тела. При анализе содержания ЖК у мужчин с ИМТ ≥ 35,0 кг/м<sup>2</sup> (объединив группы 5 и 6 в одну в связи с небольшим количеством участников) значимая разница сохранилась для всех ЖК, кроме линолевой кислоты. Напротив, содержание нервнооной кислоты отмечается выше в группах с ИМТ ≤ 29,9 кг/м<sup>2</sup>, чем у лиц с ожирением. Данные изменения уровня СЖК могут указывать на предрасположенность к развитию осложнений, таких как метаболический синдром и/или резистентность к инсулину.

Мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК) химически классифицируются как ЖК, содержащие одну двойную связь (в отличие от насыщенных ЖК, не имеющих двойных связей, и ПНЖК, содержащих две или более двойных связей) [16]. Одной из наиболее распространенных МНЖК является олеиновая ЖК (С 18:1), которая входит в состав как растительных масел, так и животных жиров [17]. Установлено, что С 18:1 является основным акцептором АФК при моделировании окислительного стресса. Считается, что олеиновая кислота может уменьшать содержание ОХС и атерогенных ЛНП в крови, снижая риск развития ССЗ [18]. Однако в работе Warensjö E. et al. высокое содержание олеиновой кислоты в сыворотке предсказывало как ССЗ, так и общую смертность [19]. Показано, что МНЖК у детей с избыточной массой тела характеризуются значительно более высоким содержанием пальмитоолеиновой и олеиновой ЖК и более высокой активностью фермента стеарил-КоА-десатуразы [18]. В поперечном исследовании Kang M. et al. [20] повышение С18:1 и Δ9-десатуразы у людей с избыточной массой тела объясняется избытком висцерального жира и изменением активности десатуразы ЖК в зависимости от площади висцерального жира. Более того, высокий уровень олеиновой ЖК имеет молекулярное значение — она является предпочтительным субстратом для синтеза ТГ и эфиров холестерина [21]. Вполне вероятно, что полученные нами различия в уровне олеиновой кислоты могут быть связаны с гипертриглицеридемией, т.к. уровень ТГ крови оказался повышенным у лиц с ожирением, особенно в группе мужчин с ИМТ ≥ 35,0 кг/м<sup>2</sup> — 2,35 ммоль/л, что не противоречит литературным данным [18, 21].

Гамма-линоленовая кислота представляет собой ω-6 ПНЖК, цепь которой состоит из 18 атомов углерода. Содержится в маслах из растительных семян, и обычно ее применяют в составе пищевых добавок. Образуется

из пищевой линолевой кислоты под действием десатураз и элонгаз [17]. Однако биологически важными ω-6 ПНЖК принято считать дигомо-гамма-линоленовую и арахидоновую ЖК, которые, в свою очередь, синтезируются из гамма-линоленовой кислоты [22]. Поэтому в литературе данные о влиянии гамма-линоленовой ЖК на сердечно-сосудистые события или показатели метаболического синдрома практически отсутствуют [23]. Тем не менее несколько обзоров и метаанализов поставили под сомнение в эффективности добавок, обогащенных гамма-линоленовой кислотой, особенно в контексте атопического дерматита и ревматоидного артрита [22, 24]. В настоящем исследовании уровни изучаемых ω-6 ПНЖК были выше в группе с ожирением 2 степени, чем в группе с нормальной или с избыточной массой тела. Более того, уровни гамма-линоленовой ЖК были значимо выше у лиц с ожирением, чей ИМТ составлял ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup>, что довольно ожидаемо, поскольку линолевая кислота является предшественником для синтеза ω-6 ПНЖК. Наши данные согласуются с исследованием Pickens S.A. et al., где большинство ω-6 ПНЖК были повышены как у участников с избыточной массой тела, так и у пациентов с ожирением [25]. A Liu L. et al. определили потенциальные биомаркеры-индикаторы СЖК, в том числе линолевую кислоту, в диагностике изолированной гипергликемии и СД2 [26]. Вместе с тем спор о том, являются ли эффекты ω-6 ПНЖК про- или противовоспалительными, пока что сохраняется [17], поэтому необходимо их дальнейшее изучение.

Эйкозапентаеновая кислота представляет собой ω-3 незаменимую ПНЖК (С20:5). В организм человека поступает с жирной рыбой, пищевыми морскими водорослями или в качестве добавок [17]. Биосинтезируется из основного предшественника α-линоленовой кислоты (С 18:3 ω-3) [27]. Известно, что эйкозапентаеновая ЖК благотворно влияет на множественные процессы, включая эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, облегчение атерогенной дислипидотеинемии, увеличение синтеза эйкозаноидов и др. [28]. Несмотря на это, в нескольких исследованиях с изучением содержания ω-3 С 20:5 обнаружены противоречивые результаты. Ранее, в популяционном исследовании, проведенном в Канаде, было показано, что ω-3 ПНЖК в составе фосфолипидов плазмы положительно коррелируют с окружностью талии [29]. В исследовании Alsharari Z.D. et al. существовала пограничная значимая разница по признаку пола в ассоциациях между эйкозапентаеновой ЖК и АО, а также эйкозапентаеновая ЖК была взаимосвязана с окружностью талии и ожирением у женщин. Однако уровень другой ω-3 ПНЖК, докозагексаеновой, был обратно пропорционален распространенности АО [30]. Sikorska-Wisniewska M. et al. были обнаружены сильные ассоциации между ω-3 эйкозапентаеновой ЖК и жировой массой у пациентов, находящихся на диализе. Авторы пришли к заключению, что увеличение ω-3 ПНЖК может способствовать улучшению прогноза пациентов с ожирением [31]. В настоящем исследовании уровни эйкозапентаеновой кислоты были значительно выше в группе с ожирением 2 степени, чей ИМТ составлял ≥ 35,0 кг/м<sup>2</sup>, чем в группе с нормальной или с избыточной массой тела. Кроме того, в группе с ожирением 2 степени отмечается наибольший уровень глюкозы крови — 7,6 ммоль/л. Вероятно, вследствие повышенного уровня глюкозы в крови увеличивается высвобождение

СЖК из увеличенных адипоцитов, в том числе и С 20:5 [32]. Кроме того, нами не учитывалось количество потребления  $\omega$ -3 ПНЖК, поступаемых с пищей. Таким образом, невозможно установить, обусловлены ли наблюдаемые различия в профиле  $\omega$ -3 ПНЖК пищевыми привычками и/или ограничениями, или другими факторами. Поэтому наши выводы нуждаются в дальнейшем подтверждении в более крупном исследовании с учетом различных ковариат питания (например, потребление рыбы), чтобы включить эти данные в модель.

Нервоновая кислота представляет собой еще одну омега-9 МНЖК с очень длинной цепью (С 24:1). Содержится в маслах семян рапса и горчицы [33]. Наиболее известная своей ролью в нервной системе, является промежуточным звеном в биосинтезе миелина и одной из основных ЖК в сфинголипидах мозга [34]. Вместе с тем изучается ее связь с маркерами воспаления, ССЗ, а также со смертностью от всех причин [35]. Oda E. et al. сообщили, что нервоновая кислота отрицательно коррелирует с факторами сердечно-сосудистого риска и может оказывать профилактическое действие при метаболических нарушениях [36]. В исследовании Fox T.E. et al. было обнаружено снижение уровня нервоновой кислоты при СД 1 типа и при ожирении [37]. При изучении пациентов с метаболическим синдромом было показано, что содержание С 24:1 в липидах сыворотки ниже у лиц с метаболическим синдромом по сравнению с субъектами без метаболического синдрома [38]. Кроме того, нервоновая кислота плазмы крови значительно ниже у тучных людей по сравнению с худыми, и обратно коррелирует с ИМТ [25]. В нашем исследовании были обнаружены более низкие уровни нервоновой кислоты у мужчин с ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, чем у мужчин с нормальной или избыточной массой тела. Вероятно, с увеличением массы жировой ткани нарушается регуляция экспрессии элонгазы-6 и дельта-9 десатуразы ЖК (ферменты, ответственные за синтез МНЖК [39]), что объясняет снижение уровня нервоновой ЖК.

Результаты многофакторного анализа показывают, что ожирение ассоциировано с повышением уровня ПНЖК, С 18:3 ( $\omega$ -6) и С 20:5 ( $\omega$ -3), и снижением уровня МНЖК, С 24:1 ( $\omega$ -9). Дальнейшие исследования позволят понять, являются ли повышенный уровень гамма-линоленовой и эйкозапентаеновой, а также снижение уровня нервоновой ЖК причинным фактором или же лишь второстепенным звеном в патогенезе метаболических нарушений, связанных с ожирением.

#### Ограничения исследования

Исследование имеет ограничение в связи с изучением небольшой выборки мужчин (250 человек), и нет сравнения с группой женщин того же возраста. В настоящем исследовании не учитывалось количество потребления  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК, поступаемых с пищей.

#### Направления дальнейших исследований

Данное исследование было пилотным, и его результаты свидетельствуют о том, что изучение свободных жирных кислот плазмы крови является перспективным направлением в раскрытии механизмов формирования у пациентов ожирения. Наиболее значимые результаты могут быть получены при проведении исследования в более крупном формате (добавить количество участ-

ников в группы 5 и 6). Планируется учет различных ковариат питания (например, потребление рыбы). Кроме того, запланировано включить группу женщин, изучить их гормональный статус, что позволит определить, являются ли данные изменения в уровне жирных кислот причинным или все же второстепенным звеном в патогенезе ожирения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровни СЖК плазмы крови у мужчин с нормальной массой тела значительно отличаются от уровней СЖК у лиц с избыточной массой тела или ожирением. В настоящем исследовании мы обнаружили, что концентрации олеиновой (С 18:1), гамма-линоленовой (С 18:3), мидовой (С 20:3,  $\omega$ -9), дигомо-гамма-линоленовой (С 20:3,  $\omega$ -6), арахидоновой (С 20:4), докозатетраеновой (С 22:4) и эйкозапентаеновой (С 20:5) ЖК были значительно выше в группе с ожирением 2 степени, чем в группе с нормальной массой тела. Кроме того, мы определили, что увеличение уровня ПНЖК, гамма-линоленовой (С 18:3,  $\omega$ -6) и эйкозапентаеновой (С 20:5,  $\omega$ -3), и снижение уровня МНЖК, нервоновой (С 24:1,  $\omega$ -9), ассоциированы с ожирением независимо от возраста мужчин. Таким образом, выявление изменений уровня СЖК может стать полезным для диагностики пациентов в качестве ранних факторов, влияющих на развитие метаболического синдрома.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа проведена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № FWNR-2024-0004.

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

**Участие авторов.** Шрамко В.С. — получение и анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы; Каштанова Е.В. — внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы; Щербакова Л.В. — внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы; Полонская Я.В. — одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы; Стахнёва Е.М. — одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы; Рагино Ю.И. — дизайн исследования, внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>
- Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 96-105. [Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
- Simopoulos AP. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*. 2016;8:128. doi: <https://doi.org/10.3390/nu8030128>
- Ichimura A, Hasegawa S, Kasubuchi M, et al. Free fatty acid receptors as therapeutic targets for the treatment of diabetes. *Front. Pharmacol*. 2014;5:236. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00236>
- Ebbert JO, Jensen MD. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia. *Nutrients*. 2013;5(2):498-508. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5020498>
- Longo M. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(9):2358. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
- Вельков В.В. Свободные жирные кислоты новый маркер инсулинорезистентности и ишемии // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2008. — 4. — С. 120-122. [Velkov VV. Free fatty acids are a new marker of insulin resistance and ischemia. *Far Eastern Medical Journal*. 2008;4:120-122. (In Russ.)]
- Исаева А.П., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., и др. Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы // *Вопросы питания*. — 2018. — Т. 87. — №1. — С. 18-27. [Isaeva AP, Gapparova KM, Chekhonina YuG, et al. Characteristics of free fatty acid metabolism in pathogenesis of obesity: current view. *Nutrition issues*. 2018; 87(1): 18–27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10002>
- Ataey A, Jafarvand E, Adham D, et al. The Relationship Between Obesity, Overweight, and the Human Development Index in World Health Organization Eastern Mediterranean Region Countries. *J Prev Med Public Health*. 2020; 53(2):98-105. doi: <https://doi.org/10.3961/jpmph.19.100>
- Родионова Т.И., Тепаева А.И. Ожирение — глобальная проблема современного общества // *Фундаментальные исследования*. — 2012. — Т.12 №1. — С. 132-136. [Rodionova TI, Tepaeva AI. Obesity — the global problem of modern society. *Fundamental research*. 2012;12 (1):132-136. (In Russ.)].
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-e39. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
- Ma XL, Meng L, Li LL, et al. Plasma Free Fatty Acids Metabolic Profile Among Uyghurs and Kazaks With or Without Type 2 Diabetes Based on GC-MS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(10):604-611. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-121263>
- Xin Y, Wang Y, Chi J, et al. Elevated free fatty acid level is associated with insulin-resistant state in nondiabetic Chinese people. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:139-147. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S186505>
- Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol*. 2012;57(2-4):91-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.05.003>
- Cohen G, Shamni O, Avrahami Y, et al. Beta cell response to nutrient overload involves phospholipid remodelling and lipid peroxidation. *Diabetologia*. 2015;58(6):1333-43. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3566-z>
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients*. 2012;11(4):1989-2007. doi: <https://doi.org/10.3390/nu4121989>
- Shramko VS, Polonskaya YV, Kashtanova EV, et al. The Short Overview on the Relevance of Fatty Acids for Human Cardiovascular Disorders. *Biomolecules*. 2020; 10(8):1127. doi: <https://doi.org/10.3390/biom10081127>
- Люднина А.Ю., Бойко Е.Р. Функциональная роль мононенасыщенных жирных кислот в организме человека // *Успехи физиологических наук*. — 2013. — Т. 44. — №4. — С. 51-64. [Lyudnina AY, Boyko ER. The functional role of monounsaturated fatty acids in the human body. *Successes of physiological sciences*. 2013; 44 (4):51-64. (In Russ.)]
- Warensjö E, Sundström J, Vessby B, Cederholm T, Risérus U. Markers of dietary fat quality and fatty acid desaturation as predictors of total and cardiovascular mortality: a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):203-209. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.1.203>
- Kang M, Lee A, Yoo HJ, Kim M, et al. Association between increased visceral fat area and alterations in plasma fatty acid profile in overweight subjects: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):248. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0642-z>
- Gambino R, Bugianesi E, Rosso C, et al. Different Serum Free Fatty Acid Profiles in NAFLD Subjects and Healthy Controls after Oral Fat Load. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):479. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17040479>
- Sergeant S, Rahbar E, Chilton FH. Gamma-linolenic acid, Dihomo-gamma linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:77-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.020>
- Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD011094. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011094.pub3>
- Bamford JT, Ray S, Musekiwa A, et al. Oral evening primrose oil and borage oil for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(4):CD004416. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004416.pub2>
- Pickens CA, Sordillo LM, Comstock SS, et al. Plasma phospholipids, non-esterified plasma polyunsaturated fatty acids and oxylipids are associated with BMI. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2015;95:31-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.12.001>
- Liu L, Li Y, Guan C, et al. Free fatty acid metabolic profile and biomarkers of isolated post-challenge diabetes and type 2 diabetes mellitus based on GC-MS and multivariate statistical analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010;878(28):2817-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.08.035>
- Valenzuela R, Ortiz M, Hernández-Rodas MC, et al. Targeting n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Med Chem*. 2020;27(31):5250-5272. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867326666190410121716>
- Borow KM, Nelson JR, Mason RP. Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):357-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.035>
- Dewailly E, Blanchet C, Gingras S, et al. Cardiovascular disease risk factors and n-3 fatty acid status in the adult population of James Bay Cree. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):85-92. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.1.85>
- Alsharari ZD, Risérus U, Leander K, et al. Serum Fatty Acids, Desaturase Activities and Abdominal Obesity - A Population-Based Study of 60-Year Old Men and Women. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170684. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170684>
- Sikorska-Wisniewska M, Mika A, Śledziński T, et al. Disorders of serum omega-3 fatty acid composition in dialyzed patients, and their associations with fat mass. *Ren Fail*. 2017;39(1):406-412. doi: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1295870>
- Albracht-Schulte K, Gonzalez S, Jackson A, et al. Eicosapentaenoic Acid Improves Hepatic Metabolism and Reduces Inflammation Independent of Obesity in High-Fat-Fed Mice and in HepG2 Cells. *Nutrients*. 2019;11(3):599. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030599>
- Fan Y, Meng HM, Hu GR, et al. Biosynthesis of nervonic acid and perspectives for its production by microalgae and other microorganisms. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018;102(7):3027-3035. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-018-8859-y>
- Pellegrini CN, Buzkova P, Lichtenstein AH, et al. Individual non-esterified fatty acids and incident atrial fibrillation late in life. *Heart*. 2021;107(22):1805-1812. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317929>
- Delgado GE, Krämer BK, Lorkowski S, et al. Individual omega-9 monounsaturated fatty acids and mortality-The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):126-135.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.10.015>

36. Oda E, Hatada K, Kimura J, et al. Relationships between serum unsaturated fatty acids and coronary risk factors: negative relations between nervonic acid and obesity-related risk factors. *Int Heart J*. 2005;46(6):975-85. doi: <https://doi.org/10.1536/ihj.46.975>
37. Fox TE, Bewley MC, Unrath KA, et al. Circulating sphingolipid biomarkers in models of type 1 diabetes. *J Lipid Res*. 2011;52(3):509-17. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M010595>
38. Yamazaki Y, Kondo K, Maeba R, et al. Proportion of nervonic acid in serum lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome. *J Oleo Sci*. 2014;63(5):527-37. doi: <https://doi.org/10.5650/jos.ess13226>
39. Wang Y, Botolin D, Xu J, et al. Regulation of hepatic fatty acid elongase and desaturase expression in diabetes and obesity. *J Lipid Res*. 2006;47(9):2028-41. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M600177-JLR20>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\***Шрамко Виктория Сергеевна**, к.м.н. [**Viktoriya S. Shramko**, MD, PhD]; адрес: Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1 Bogatkov street, 630089 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>; ResearcherID: ABG-9543-2020; Scopus Author ID: 57194556107; eLibrary SPIN: 7626-9238; e-mail: Nosova@211.ru, Shramko-90@inbox.ru

**Каштанова Елена Владимировна**, д.б.н. [Elena V. Kashtanova, MD, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>; Researcher ID: J-4675-2016; Scopus Author ID: 8645249000; eLibrary SPIN: 3580-2051; e-mail: [elekastanova@yandex.ru](mailto:elekastanova@yandex.ru)

**Щербакова Лилия Валерьевна** [Liliya V. Shcherbakova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>; Researcher ID: ABA-9069-2021; Scopus Author ID: 15030341800; eLibrary SPIN: 5849-7040; e-mail: [9584792@mail.ru](mailto:9584792@mail.ru)

**Полонская Яна Владимировна**, д.б.н. [Yana V. Polonskaya, MD, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>; Researcher ID: H-4397-2016; Scopus Author ID: 57216801775; eLibrary SPIN: 7584-5646; e-mail: [yana-polonskaya@yandex.ru](mailto:yana-polonskaya@yandex.ru)

**Стахнёва Екатерина Михайловна**, к.б.н. [Ekaterina M. Stakhneva, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>; Researcher ID: R-1589-2016; Scopus Author ID: 24774022600; eLibrary SPIN: 7154-5094; e-mail: [stahneva@yandex.ru](mailto:stahneva@yandex.ru)

**Рагино Юлия Игоревна**, д.м.н., профессор [Yulia I. Ragino, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>; ResearcherID: E-9498-2015; Scopus Author ID: 6602418274; eLibrary SPIN: 3163-4119; e-mail: [ragino@mail.ru](mailto:ragino@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Щербакова Л.В., Полонская Я.В., Стахнёва Е.М., Рагино Ю.И. Ассоциации индекса массы тела с уровнем свободных жирных кислот у мужчин // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 252-262. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12938>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Shramko VS, Kashtanova EV, Shcherbakova LV, Polonskaya YaV, Stakhneva EM, Ragino Yul. Associations of body mass index with the level of free fatty acids in men. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):252-262. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12938>

# НОВЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ИНФУЗИОННОЙ ПРОБЫ С 3%-НЫМ ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ РАСТВОРОМ НАТРИЯ ХЛОРИДА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА И ПЕРВИЧНОЙ ПОЛИДИПСИИ



© Н.Н. Катамадзе<sup>1\*</sup>, Е.А. Пигарова<sup>1</sup>, О.Ю. Реброва<sup>1,2</sup>, Л.К. Дзеранова<sup>1</sup>, Е.Г. Пржиялковская<sup>1</sup>, Н.М. Платонова<sup>1</sup>, Е.А. Трошина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Цель исследования.** Определить значение осмоляльности мочи при проведении пробы с 3%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида, позволяющее выполнить дифференциальную диагностику несахарного диабета (НД) и первичной полидипсии (ПП).

**Материалы и методы.** Проведено интервенционное одномоментное исследование на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В исследование с сентября 2021-го по сентябрь 2023 г. включено 90 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии. Всем пациентам последовательно проведены два теста с осмотической стимуляцией: инфузионная проба с 3%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида и проба с депривацией жидкости. Заключительный диагноз устанавливался по результатам пробы с депривацией жидкости, анамнестических данных пациента (перенесенные операции, заболевания гипоталамо-гипофизарной области, наличие психических заболеваний), данных МРТ (наличие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на T1-взвешенных изображениях, выявленная опухоль или инфильтративное образование гипоталамо-гипофизарной области, наличие кисты кармана Ратке).

**Результаты.** Заключительный диагноз НД установлен 48 пациентам, ПП — 42 пациентам. Найдена отрезная точка осмоляльности мочи при выполнении инфузионной пробы с 3%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида, которая позволила хорошо дифференцировать эти два состояния: при значении осмоляльности мочи меньше или равного 377 мОсм/кг устанавливается диагноз НД, при больших значениях — ПП. Чувствительность полученного критерия — 89%, 95% ДИ (77%; 97%), специфичность — 98% (87%; 100%), прогностическая ценность положительного результата (НД) — 98% (88%; 100%), прогностическая ценность отрицательного результата (ПП) — 89% (76%; 96%), общая точность — 93% (86%; 98%).

**Заключение.** Предложенный критерий дифференциальной диагностики обладает сопоставимой с оригинальной пробой Fenske диагностической точностью в отношении дифференциальной диагностики НД и ПП, при этом безопасность при проведении пробы может быть выше.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** несахарный диабет; инфузионная проба с 3%-ным гипертоническим раствором.

## NEW DIAGNOSTIC CRITERION FOR A 3% HYPERTONIC SALINE INFUSION TEST FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DIABETES INSIPIDUS AND PRIMARY POLYDIPSIA

© Nino N. Katamadze<sup>1\*</sup>, Ekaterina A. Pigarova<sup>1</sup>, Larisa K. Dzeranova<sup>1</sup>, Olga Yu. Rebrova<sup>1,2</sup>, Elena G. Przhialkovskaya<sup>1</sup>, Nadezhda M. Platonova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian

**AIM:** To determine the value of urine osmolality when conducting a test with 3% hypertonic sodium chloride solution, which allows for the differential diagnosis of diabetes insipidus (DI) and primary polydipsia (PP).

**METHODS:** An interventional cross-sectional study was conducted at the (Endocrinology Research Center. The study included 90 patients with polyuria-polydipsia syndrome from September 2021 to September 2023. All patients underwent sequential two tests with osmotic stimulation: 3% hypertonic saline infusion test and a water deprivation test. The final diagnosis was established based on the results of a fluid deprivation test, the patient's anamnestic data (previous operations, diseases of the hypothalamic-pituitary region, the presence of mental illnesses), MRI data (the presence of a hyperintense signal from the posterior pituitary on T1-weighted images, a detected tumor or infiltrative formation of the hypothalamic-pituitary area, presence of Rathke's pouch cyst).

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**RESULTS:** 48 patients with a final diagnosis of DI and 42 with a final diagnosis of PP were analysed. A cut-off point for urine osmolality during infusion test with 3% hypertonic saline was found: values less than or equal to 377 mOsm/kg support the diagnosis of DI, and values higher than 377 mOsm/kg support the diagnosis of PP. The sensitivity of the criterion is 89%, 95% CI (77%; 97%), specificity — 98% (87%; 100%), PPV — 98% (88%; 100%), NPV — 89% (76%; 96%), accuracy 93% (86%; 98%).

**CONCLUSION:** The proposed criterion for differential diagnosis has comparable diagnostic accuracy in relation to the differential diagnosis of DI and PP, while the safety of the test may be higher.

**KEYWORDS:** 3% hypertonic saline infusion test; diabetes insipidus.

## ВВЕДЕНИЕ

Нарушения механизмов регуляции водно-электролитного обмена могут приводить к развитию синдрома полиурии-полидипсии, который включает в себя преимущественно три состояния: центральный несахарный диабет (ЦНД) вследствие недостаточной секреции аргинин вазопрессина (АВП), нефрогенный несахарный диабет (ННД), обусловленный нечувствительностью почек к действию АВП, и первичную полидипсию (ПП), которая проявляется компульсивным приемом избыточного количества жидкости и последующим физиологическим подавлением секреции АВП [1].

Многие годы «золотым стандартом» дифференциальной диагностики ПП и несахарного диабета (НД) является проба с водной депривацией (*син.* проба с сухоедением). Протокол данной пробы подразумевает отказ от приема жидкости в течение длительного времени с измерением осмоляльности крови/мочи и натрия крови, что позволяет косвенно определить действие АВП [2–6].

Анализ 2399 человек российского регистра пациентов с центральным несахарным диабетом (РосрегЦНД) показал, что только 4% из них в рамках установки диагноза проходили функциональное тестирование. А при учете в качестве компенсации ЦНД уровня натрия отмечено, что в 14,6% (113/775) случаев у пациентов выявлялась гипонатриемия, что является нехарактерным для ЦНД и расценено как следствие неисключения ПП и гипердиагностики ЦНД. При этом в данной группе пациентов функциональные пробы не проводились вовсе, и ни у одного пациента, которому были проведены функциональные пробы, не было выявлено снижения уровня натрия крови [7]. Это подтверждает важность проведения проб с функциональным тестированием сохранности осмотически-опосредованной секреции АВП для дифференциальной диагностики ПП и НД.

Причиной низкой имплементации функциональных проб у пациентов с синдромом полидипсии-полиурии является недостаточная квалификация врачей, необоснованные страхи сложности проведения пробы и особенности лабораторного тестирования на пробе — необходимость получения результатов натрия и других электролитов, осмоляльности крови и мочи в режиме «cito!», а также неосведомленность о возможности расчета показателя осмоляльности вместо его прямого измерения. Также врачи считают достаточным доказательством ЦНД, когда у пациента с синдромом полидипсии-полиурии и гипотонической полиурией исключается сахарный диабет (СД), что, безусловно, не может исключить ПП и связанные с ней риски гипонатриемии при назначении десмопрессина [8].

Техническим препятствием для проведения пробы с водной депривацией является ее преждевременное

прекращение, что обусловлено как ограничением рабочих часов лаборатории, так и врача (средняя продолжительность теста составляет 8–16 часов), а также усталостью самого пациента, которому в рамках пробы не разрешается ничего пить и, как правило, есть [2]. Поэтому поиск альтернативных путей дифференциальной диагностики ПП и НД, с лучшей переносимостью и более короткой продолжительностью, является критически важной задачей.

В 2018 г. в качестве альтернативного теста для диагностики полиурического синдрома была предложена инфузионная проба с 3%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида [9], введение которого дает более быстрое нарастание и достижение осмотического стимула, являющегося триггером к выбросу АВП. Согласно данным разработчиков пробы, инфузионная проба с 3%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида с предложенными ими критериями диагностики показала достаточно высокую общую диагностическую точность — 95,2%, 95% ДИ (89,4%; 98,1%). Недостатками этой пробы являются введение довольно большого объема гипертонического раствора — от 1800 мл (болеусное введение 250 мл в начале, далее — 0,15 мл/кг/мин до 3-х часов), что потенциально может приводить к развитию ятрогенной гипернатриемии.

Ранее нами была предложена модификация этой пробы, заключающаяся в уменьшении количества вводимого гипертонического раствора (150 мл в течение 10–15 минут, затем со скоростью 300 мл/час — до 3 часов), что снижает вероятность развития гипернатриемии. Ограничение времени введения раствора дает дополнительную безопасность и позволяет проводить пробу в условиях отсроченного получения результатов анализов из лаборатории, что крайне актуально в современных реалиях [10]. Однако и эта модификация имеет недостаток: невозможность канальцевого аппарата почек сконцентрировать мочу за столь короткий срок для достижения дифференциально-диагностических критериев [8], в связи с чем актуальна дальнейшая модификация пробы с целью установки оптимального критерия интерпретации ее результатов при одновременном сокращении времени введения гипертонического раствора натрия хлорида, направленного на улучшение переносимости пробы пациентами.

## Цель исследования

Определить значение осмоляльности мочи при проведении пробы с 3%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида, позволяющее выполнить дифференциальную диагностику НД (Е23.2, N25.1) и ПП (Е87.8).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

Набор пациентов выполнялся в период с сентября 2021-го по сентябрь 2023 г. в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на базе Института клинической эндокринологии в отделениях нейроэндокринологии, остеопороза и остеопатий.

### Исследуемые популяции

Целевая популяция определялась критериями включения и исключения.

**Критерии включения:** пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 50 лет, с заключительным диагнозом НД (ЦНД, ННД) и ПП.

### Критерии исключения

1. Беременность и период грудного вскармливания.
2. Концентрация Na в крови выше 145 ммоль/л.
3. Декомпенсация соматических заболеваний по мнению исследователя.

Проведенное нами исследование является интервенционным одномоментным.

**Способ формирования выборки** — сплошной.

### Дизайн исследования

Одномоментное исследование.

### Методы

Всем пациентам, включенным в исследование, проведены две пробы с осмотической стимуляцией (разница во времени между двумя пробами составляла не менее 12 часов, прием десмопрессина в случае его применения был отменен за 24 часа до начала проведения проб): проба с депривацией жидкости и затем инфузионная проба с 3%-ным гипертоническим раствором NaCl. Протокол проведения проб подробно описан ранее [8].

Для постановки заключительного диагноза НД использовалась совокупность анамнестических данных пациента (перенесенные операции, заболевания гипоталамо-гипофизарной области, наличие психических заболеваний), данных МРТ (наличие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на T1 взвешенных изображениях, выявленная опухоль или инфильтративное образование гипоталамо-гипофизарной области, наличие кисты кармана Ратке), результатов пробы с депривацией жидкости (пробы с сухоедением) согласно клиническим рекомендациям (КР) [2]. Заключительный диагноз устанавливался независимо двумя экспертами, «ослепленными» от иных данных о пациенте (Е.А.П. и Л.К.Д.). При несовпадении оценок привлекался третий независимый эксперт (Е.Г.П.).

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом №24 от 24.11.2021 ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Все авторы подтверждают точность и полноту представленных данных, а также соответствие исследования представленному протоколу. Информированное согласие на проведение описываемого в статье исследования получено от всех пациентов.

### Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica v. 13 (TIBCO, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медианы, нижних и верхних квартилей — Me [Q1; Q3], качественных признаков в виде абсолютных и относительных частот — n (%). Сравнение двух независимых групп для бинарных признаков проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ<sub>2</sub>), для количественных признаков — с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест).

Для поиска отрезных точек использовали ROC-анализ. Отрезная точка выбиралась с помощью критерия Юдена. Для оценки диагностической способности отрезной точки рассчитывали диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), прогностическую ценность положительного результата и отрицательного результатов (ПЦПР, ПЦОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ) по методу Клоппера-Пирсона.

Критический уровень статистической значимости  $P_0$  при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Значения  $p$  в диапазоне от критического до 0,05 интерпретировали как индикаторы статистической тенденции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 90 пациентов, в т.ч. 48 пациентов с заключительным диагнозом НД и 42 пациента с заключительным диагнозом ПП, описание и сравнение групп приведены в табл. 1.

Статистически значимые различия между исследуемыми группами пациентов обнаружены по частоте гипопитуитаризма, вторичного гипогонадизма, вторичной надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза, сигнала от нейрогипофиза и оперативного вмешательства в гипоталамо-гипофизарной области — характерным проявлениям патологии гипоталамо-гипофизарной области.

Далее выполнен поиск отрезной точки осмоляльности мочи на пробе, которая позволила бы хорошо дифференцировать эти два состояния. Результаты ROC-анализа: AUC ROC=0,981, 95% ДИ (0,960; 1,000),  $p<0,001$ . Отрезная точка — 377 мОсм/кг. Матрица классификации — таблица 2.

Операционные характеристики пробы:

ДЧ = 89%, 95% ДИ (77%; 97%);  
ДС = 98%, 95% ДИ (87%; 100%);  
ПЦПР = 98%, 95% ДИ (88%; 100%);  
ПЦОР = 89%, 95% ДИ (76%; 96%);  
общая точность = 93%, 95% ДИ (86%; 98%).

Таким образом, осмоляльность мочи  $\leq 377$  мОсм/кг при проведении пробы — аргумент в пользу диагноза НД, значения  $>377$  мОсм/кг — в пользу диагноза ПП.

### Обсуждение результатов

#### Репрезентативность выборки

Несмотря на то, что проведено одноцентровое исследование, репрезентативность выборки была обеспечена сплошным включением пациентов согласно критериям включения и исключения, регламентированных для

Таблица 1. Описательная статистика и сравнение групп пациентов с НД и ПП

Table 1. Descriptive statistics and comparison of groups of patients with DI and PP

Показатели	Заключительный диагноз		P, тест
	Несахарный диабет (n=48)	Первичная полидипсия (n=42)	
	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
Возраст	34 [28; 45]	37 [27; 51]	0,331 <sup>1</sup>
Мужской пол	17 (35%)	12 (29%)	0,508 <sup>2</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30 [24; 33]	25 [21; 28]	0,008 <sup>1</sup>
Гипопитуитаризм	31 (65%)	5 (12%)	<0,001 <sup>2</sup>
Вторичный гипогонадизм	27 (56%)	2 (5%)	<0,001 <sup>2</sup>
Вторичная надпочечниковая недостаточность	24 (50%)	1 (2%)	<0,001 <sup>2</sup>
Вторичный гипотиреоз	27 (56%)	5 (12%)	<0,001 <sup>2</sup>
Дефицит гормона роста	12 (25%)	0 (0%)	<0,001 <sup>2</sup>
Гиперпролактинемия	11 (23%)	3 (7%)	0,046 <sup>2</sup>
Наличие кисты кармана Ратке	3 (6%)	4 (10%)	0,701 <sup>2</sup>
Сигнал от нейрогипофиза	19 (40%)	35 (83%)	<0,001 <sup>2</sup>
Наличие опухоли на момент обследования	11 (23%)	1 (2%)	0,005 <sup>2</sup>
Послеоперационный пациент	27 (56%)	5 (12%)	<0,001 <sup>2</sup>
Полидипсия, л	6,0 [5,0; 9,5]	5,5 [5,0; 7,0]	0,038 <sup>1</sup>
Полиурия, л	6,0 [5,0; 9,0]	5,5 [5,0; 7,0]	0,146 <sup>1</sup>
Na, базальная точка, ммоль/л	140,1 [138,7; 142,0]	139,0 [137,9; 139,7]	0,003 <sup>1</sup>
Осмоляльность плазмы, базальная точка, мОсм/кг	290 [287; 293]	288 [284; 290]	0,006 <sup>1</sup>
Осмоляльность мочи, базальная точка, мОсм/кг	117 [78; 179], n=24	228 [128; 359], n=16	0,027 <sup>1</sup>
Калий, ммоль/л	4,2 [3,9; 4,5]	4,4 [4,1; 4,6]	0,297 <sup>1</sup>
Кальций, ммоль/л	2,4 [2,3; 2,5]	2,4 [2,3; 2,4]	0,916 <sup>1</sup>
Глюкоза, ммоль/л	4,71 [4,41; 5,18]	4,84 [4,40; 5,06]	0,786 <sup>1</sup>

Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/21=0,002$ .

<sup>1</sup> — ТКФ<sub>2</sub>

<sup>2</sup> — U-тест.

<sup>1</sup> — Fisher-Freeman-Halton Test

<sup>2</sup> — U-test

Таблица 2. Матрица классификации заключительного диагноза и уровней осмоляльности мочи на инфузионной пробе с 3%-ным гипертоническим раствором

Table 2. Matrix for classification of final diagnosis and urine osmolality levels using a 3% hypertonic saline infusion test

Осмоляльность мочи	Заключительный диагноз	
	Несахарный диабет	Первичная полидипсия
<=377 мОсм/кг	43	1
>377 мОсм/кг	5	41

данного состояния отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями, а также тем, что госпитализация пациентов в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России осуществлялась для пациентов всех регионов страны, таким образом, исследуемая нами выборка пациентов являлась репрезентативной.

#### Сопоставление с другими публикациями

Крупных проспективных исследований, исследующих протокол инфузионной пробы и критерии ее интерпретации, разработанных Fenske W. et al. [9], после 2018 г. проведено не было. Нами был выполнен пилотный анализ проведения пробы (неопубликованные данные), который показал значимую частоту повышения уровня натрия крови более 150 ммоль/л и гипердиагностику НД за счет большого объема вводимого гипертонического раствора и высокой отрезной точки по осмоляльности мочи (800 мОсм/кг) соответственно. В связи с этим нами был модифицирован протокол пробы с уменьшением суммарного вводимого объема гипертонического раствора с целью снижения риска гипернатриемии, повышения безопасности проведения пробы и выполнено настоящее исследование с включением 90 пациентов с синдромом полиурии-полидипсии для уточнения критериев дифференциальной диагностики форм НД и ПП.

#### Клиническая значимость результатов

Полученные нами значения операционных характеристик для определенной отрезной точки осмоляльности мочи при проведении пробы с 3%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида не отличаются от аналогичных значений при применении предыдущих правил интерпретации результатов пробы [10], что указывает на высокое качество дифференциальной диаг-

ностики НД и ПП при повышенной безопасности проведения пробы за счет снижения количества вводимого гипертонического раствора.

#### Ограничения исследования

Найденная нами отрезная точка осмоляльности мочи была получена благодаря использованию заключительного диагноза, который по-прежнему основан на мнении экспертов в условиях отсутствия «золотого стандарта» диагностики НД и ПП.

Направление дальнейших исследований: оценка переносимости и безопасности, а также трудоемкости пробы с 3%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида для медицинского персонала и лабораторий.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен новый критерий осмотической концентрации мочи, с помощью которого с высокой диагностической точностью при проведении инфузионной пробы с 3%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида можно провести дифференциальную диагностику ПП и НД.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено за счет НИР: «Эндокринно-опосредованные нарушения осмотического гомеостаза: изучение этиологических и патогенетических факторов, разработка персонализированных подходов дифференциальной диагностики». Рег. № НИОКТР АААА-А17-117012610108-6.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int.* 1976;10(1):25-37. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1976.76>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — № 2. — С. 56-71. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu nesaharnogo diabeta u vzroslyh. *Ozhirenie i metabolizm*. 2018;15(2):56-71 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9670>
- Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* 1970;73(5):721-729. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-73-5-721>
- Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome—revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1506-1515. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2345>
- Fenske W, Alolio B. Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3426-3437. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1981>
- Nigro N, Grossmann M, Chiang C, Inder WJ. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J.* 2018;48(3):244-253. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.13627>
- Пигарова Е.А. Первичные и вторичные синдромы гипонатриемии в эндокринологии, их современная диагностика и лечение: Дис. ... док. мед. наук. — Москва; 2019. [Pigarova EA. Pervichnie i vtorichnie sindromy giponatriemii v endokrinologii, ih sovremennaya diagnostika i lechenie. [dissertation] Moscow; 2009. (In Russ.)]
- Achinger SG, Ayus JC. Use of Desmopressin in Hyponatremia: Foe and Friend. *Kidney Med.* 2019;1(2):65-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2019.02.002>
- Fenske W, Refardt J, Chifu I, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med.* 2018;379(5):428-439. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803760>
- Катамадзе Н.Н., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Реброва О.Ю., Трошина Е.А. Проба с гипертоническим раствором для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии: оценка диагностической точности // *Ожирение и метаболизм*. [Katamadze NN, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rebroya OYu., Troshina EA. Proba s gipertonicheskim rastvorom dlya differencial'noj diagnostiki nesaharnogo diabeta i pervichnoj polydipsii: ocenka diagnosticheskoy tochnosti. *Ozhirenie i metabolizm*. 2024;21(1):5-13. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13093>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\*Катамадзе Нино Николаевна [Nino N. Katamadze, PhD student]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanova street 11 bld 2, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-8731>; SPIN-код: 6755-9320; e-mail: nincho.1994@mail.ru

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-6331; e-mail: [kpigarova@gmail.com](mailto:kpigarova@gmail.com)

**Дзеранова Лариса Константиновна**, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, ScD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>;  
SPIN-код: 2958-5555; e-mail: [dzeranovalk@yandex.ru](mailto:dzeranovalk@yandex.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: [o.yu.rebrova@gmail.com](mailto:o.yu.rebrova@gmail.com)

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

**Пржиялковская Елена Георгиевна**, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: [przhialkovskaya.elena@gmail.com](mailto:przhialkovskaya.elena@gmail.com)

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; SPIN-код: 4053-3033; e-mail: [doc-platonova@inbox.ru](mailto:doc-platonova@inbox.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Катамадзе Н.Н., Пигарова Е.А., Реброва О.Ю., Дзеранова Л.К., Пржиялковская Е.Г., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Новый диагностический критерий инфузионной пробы с 3%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида для дифференциальной диагностики несахарного диабета и первичной полидипсии // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 263-268. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13132>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Katamadze NN, Pigarova EA, Rebrova OY, Dzeranova LK, Przhialkovskaya EG, Platonova NM, Troshina EA. New diagnostic criterion for a 3% hypertonic saline infusion test for the differential diagnosis of diabetes insipidus and primary polydipsia. *Obesity and metabolism*. 2022;21(3):263-268. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13132>

## ДВУХГОДИЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОЧЕНЬ НИЗКОЧАСТОТНОГО СПЕКТРА ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В СВЯЗИ С ИЗМЕНЕНИЯМИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА ДЕВОЧЕК ОТ 10 ДО 12 ЛЕТ



© О.В. Филатова\*, Н.А. Шишкина

Алтайский государственный университет, Барнаул, Россия

**Обоснование.** Морфологические изменения во время пубертатного скачка роста могут служить своего рода моделью вариации компонентного состава тела и, в частности, жировой массы тела (ЖМТ) без каких-либо вмешательств в организм человека и связанных с ними изменений variability ритма сердца (ВРС).

**Цель.** Выявить содружественные изменения показателей VLF спектра variability ритма сердца и компонентного состава тела у девочек в ходе двухгодичного исследования в возрастном промежутке от 10 до 12 лет.

**Материалы и методы.** Электрокардиография, антропометрия, биоимпедансометрия.

**Результаты.** Проведено двухгодичного открытое неконтролируемое нерандомизированное одноцентровое исследование-наблюдение 60 девочек в возрастном промежутке от 10 до 12 лет. Взятый возрастной диапазон позволил получить широкое варьирование показателя прироста жировой массы тела (ЖМТ%) от отрицательных до положительных значений. При уменьшении ЖМТ% статистически значимо повышалась абсолютная ( $ms^2$ ) и относительная (%) мощность колебаний очень низкочастотной составляющей VLF в ВРС. В ответ на повышение ЖМТ% наблюдалась обратная картина. Показатель VLF ( $ms^2$ ) связан положительной умеренной связью с величиной основного обмена (ОО) в возрасте 10 лет ( $r=0,314$ ,  $p=0,013$ ). В свою очередь в этом же возрасте показатель ЖМТ% связан средней отрицательной связью с показателем ОО ( $r=-0,681$ ,  $p<0,001$ ).

**Заключение.** У девочек пубертатного возраста изменение композитного состава тела с уменьшением жировой массы связано с увеличением абсолютной ( $ms^2$ ) и относительной (%) мощности колебаний очень низкочастотной составляющей VLF в ВРС.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** variability сердечного ритма; снижение жировой массы тела; биоимпедансометрия.

## TWO-YEAR STUDY OF THE VLF SPECTRUM OF HEART RATE VARIABILITY IN CONNECTION WITH CHANGES IN THE BODY COMPOSITION OF GIRLS FROM 10 TO 12 YEARS OLD

© Olga V. Filatova\*, Natalya A. Shishkina

Altai State University, Barnaul, Russia

**BACKGROUND:** morphological changes during the pubertal growth spurt can serve as a model for variation in body composition and, in particular, body fat mass (BFM) without any interventions in the human body and associated changes in heart rate variability (HRV).

**AIM:** to study concomitant changes in the VLF spectrum of heart rate variability and body composition in girls during a Two-year study in the age range from 10 to 12 years.

**MATERIALS AND METHODS:** electrocardiography, anthropometry, bioimpedansometry.

**RESULTS:** we conducted a three-year open, uncontrolled, non-randomized study-observation of 60 girls in the age range from 10 to 12 years. This age range made it possible to obtain a wide variation in the rate of increase in body fat mass (BFM%) from negative to positive values. The oscillation power of the very low-frequency component (VLF,  $ms^2$  and %) in the HR variability increased statistically significantly with decreasing BFM %. In response to an increase in BMT%, reverse changes were observed. The VLF parameter ( $ms^2$ ) is associated with a positive moderate relationship with the basal metabolic rate (BM) at the age of 10 years ( $r=0.314$ ,  $p=0.013$ ). At the same age, the BFM % parameter is associated with an average negative relationship with the BM parameter ( $r=-0.681$ ,  $p<0.001$ ).

**CONCLUSION:** in pubertal girls, the change in the composite body composition with a decrease in fat mass is associated with an increase in the absolute ( $ms^2$ ) and relative (%) power of oscillations of the very low-frequency VLF component in HRV.

**KEYWORDS:** heart rate variability; decrease in body fat; bioimpedansometry.

### ОБОСНОВАНИЕ

Современные представления о сердечно-сосудистой системе как обобщенном индикаторе адаптивных реакций организма позволяют использовать анализ ритма сердечных сокращений для характеристики

состояния механизмов регуляции физиологических функций, включая общую активность регуляторных механизмов, нейрогуморальную регуляцию сердца, активность автономной нервной системы и соотношение активностей ее симпатического и парасимпатического отделов [1]. Анализ variability ритма сердца

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



(BPC) — это современная методология исследования и оценки состояния регуляторных систем организма [2]. Механизмы возникновения и изменения BPC представляют существенный теоретический и практический интерес. Считается, что ведущую роль в формировании BPC играют парасимпатические и симпатические влияния на сердце [3, 4]. Общепринятым считается, что мощность диапазона высокочастотного спектра HF кардиоинтервалов обусловлена активностью вагуса [3, 5]. Однако физиологическая природа волн BPC, особенно низкочастотного диапазона спектра (LF и VLF), еще окончательно не раскрыта [4, 6, 7, 8]. Р.М. Баевским с соавт. [3] были определены направления дальнейшего развития методов анализа BPC, к которым относилось в том числе изучение медленных волн 2-го порядка (VLF) спектра сердечного ритма.

Сердечно-сосудистой системе, кроме выполнения гидродинамических функций, отводится роль согласующего звена во взаимоотношениях механизмов регуляции и информации с морфологическими структурами организма [цит. по: 8]. Хотя онтогенетическая динамика показателей вариабельности PC изучена достаточно хорошо [9, 10, 11], работы, посвященные изучению взаимосвязи показателей вариабельности PC и компонентного состава тела детей, носят единичный характер [12]. Особый интерес в этом отношении представляет период полового созревания, которому свойственны значительные морфофункциональные перестройки. По мнению многих авторов, 10-летний возраст у девочек является критическим [13], поскольку в нем усиливаются ростовые процессы многих морфометрических показателей, связанные с начальными стадиями полового созревания. Морфологические изменения во время пубертатного скачка роста могут служить своего рода моделью вариации компонентного состава тела и, в частности, жировой массы тела (ЖМТ) без каких-либо вмешательств в организм человека. Изучение взаимосвязи вариабельности сердечного ритма в связи с изменением компонентного состава тела, с показателями обмена веществ поможет понять физиологический смысл медленных волн 2-го порядка (VLF) спектра сердечного ритма и ответить на вопрос, обладают ли люди с более высокой спектральной мощностью VLF в спектре BPC лучшей способностью «сжигать» жиры, более легко индуцируя процессы липолиза, чем люди с более низкой мощностью медленных волн сердечного ритма VLF.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить содружественные изменения показателей VLF спектра вариабельности ритма сердца и компонентного состава тела у девочек в ходе двухгодичного исследования в возрастном промежутке от 10 до 12 лет.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Исследование проводилось в Алтайском государственном университете на кафедре зоологии и физиологии.

*Период исследования:* сентябрь 2021 – сентябрь 2023 гг.

## Исследуемые популяции (одна или несколько)

### Изучалась одна популяция

*Критерии включения:* пол — женский, возраст — на первом этапе исследования возраст от 9 лет 6 месяцев до 10 лет 5 месяцев 29 дней.

*Критерии исключения:* не применялись. Состав обследуемой группы сокращался приблизительно на 10% в год вследствие выбытия девочек (переезда и т.п.).

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

Использован сплошной способ формирования выборки.

## Дизайн исследования

Двухгодичное открытое неконтролируемое нерандомизированное одноцентровое исследование-наблюдение. Первый замер был проведен в сентябре 2021 г. Повторные исследования проводились с интервалом в один год.

## Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

В рамках исследования проводились антропометрия, биоимпедансометрия с изучением композиционного состава тела человека, электрокардиография.

## Методы

Антропометрические исследования включали измерение длины тела (ДТ), массы тела (МТ). Массо-ростовые отношения оценивались посредством использования индекса массы тела ( $ИМТ = МТ(кг) / ДТ(м)^2$ ).

Для характеристики уровня полового развития использовалась комплексная фенотипическая оценка полового развития по J. Tanner [14]. При оценке степени полового созревания использовали методику Л.Г. Тумилович и соавт. [15], в основу которой положена цифровая (балльная) оценка степени развития каждого полового признака и их биологической значимости. Известно, что вторичные половые признаки появляются в строгой последовательности: вначале начинают развиваться молочные железы (телархе, Ma), затем происходит скачок роста, и появляется лобковое оволосение (пубархе, P), далее — оволосение в подмышечных впадинах (аксилархе, Ax), и только после этого возникает менархе (Me) [14]. По половой формуле рассчитывали балл полового развития (БПР) ( $MaPAxMe$ ) [15].

Компонентный состав тела оценивали при помощи аппарата для биоимпедансометрии ABC-01 «Медасс», который позволяет определять жировую массу в абсолютных (ЖМТ, кг) и относительных единицах (ЖМТ%), тощую безжировую массу, активную клеточную массу, массу скелетной мускулатуры, общее количество жидкости в организме, внеклеточную жидкость, основной обмен (ОО), удельный основной обмен (УОО), нормированный ОО (НОО) (ОО/кг тощей массы тела).

Исследование BPC осуществляли с использованием электрокардиографа «Поли-спектр-8\EX» на пятиминутных записях с применением программного обеспечения фирмы «Нейрософт» (г. Иваново, РФ). Электроды

накладывались в стандартных отведениях. Изучали спектральные показатели ВРС: VLF ( $\text{мс}^2, \%$ ) — мощность волн в диапазоне очень низких частот (0–0,04 Гц), LF ( $\text{мс}^2, \%$ ) — мощность волн в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц), HF ( $\text{мс}^2, \%$ ) — мощность волн в диапазоне высоких частот (0,15–0,4 Гц), TP ( $\text{мс}^2$ ) — общую мощность спектра.

### Статистический анализ

#### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические расчеты были выполнены с использованием программного обеспечения SPSS 21.0. Принято, что показатели ВРС имеют лог-нормальное распределение [13], поэтому все показатели ВРС анализируются с применением непараметрических критериев. В таблицах и тексте количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического (M), ошибки среднего (SE); величины с отличным от нормального распределением — в виде медианы (Me) и перцентильного ранжирования ( $Q_{25-75}$  — 25 и 75 перцентили). Выборки данных проверяли на нормальность распределения, для чего был использован критерий Шапиро-Уилка при уровне значимости  $p > 0,05$  для групп с  $N < 30$ , критерий Колмогорова-Смирнова для групп с  $N > 30$ . Для сравнения трех независимых групп с распределением, отличающимся от нормального, использовали критерий множественного сравнения Краскала-Уоллиса. При сравнении возрастных изменений применяли критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Различия значений исследуемых параметров считали статистически значимыми при 95% пороге вероятности ( $p < 0,05$ ). Анализ корреляционных связей признаков проводили непараметрическим методом корреляции по Спирмену с расчетом коэффициента корреляции и уровнем  $p$ .

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный

университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, протокол №8 от 30.11.2023 г. Представители (родители) участников исследования подписали информированное согласие до включения в исследование и согласие для обработки персональных данных.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования было обследовано 77 девочек в возрасте 10 лет. Продольные исследования осложняются тем, что состав обследуемой группы неизбежно меняется — сокращается приблизительно на 10% в год. Окончательной обработке подвергнуты результаты обследования 60 человек. Характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

#### Основные результаты исследования

Взятый нами возрастной диапазон позволил получить широкое варьирование прироста показателя ИМТ (Me — 0,55,  $Q_{25-75}$  — 0,12–0,72, Min — -1,5, Max — 4,6  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) от 10 до 11 лет от отрицательных до положительных значений, что сопровождалось соответствующими изменениями ЖМТ в абсолютных (кг) и относительных единицах (%). У 50% девочек наблюдалась отрицательная динамика ЖМТ%, у 8% ЖМТ% не изменилась, у 42% наблюдался прирост ЖМТ%. Средний прирост относительной жировой массы тела составил (Me) 0,0 % ( $Q_{25-75}$  — -2,9÷3,0). Показатель дельта ЖМТ% в представленной выборке варьировал от -18% (Min) до +17% (Max). Мы разделили выборку на три группы: 1 — девочки, отрицательный прирост ЖМТ% у которых был менее 25-го центиля (<-2,9%), 2 — девочки, у которых прирост ЖМТ% находился в диапазоне от 25-го до 75-го центиля (-2,9÷3,0%), 3 — девочки, у которых прирост ЖМТ% был выше 75-го центиля (>3,0%). Погодовая динамика ЖМТ у девочек трех групп представлена в таблице 2. К 12 годам у девочек первой и второй групп увеличивалась ЖМТ, у девочек третьей группы не менялась. Девочки первой группы характеризовались максимальными темпами (8,3±1,18  $\text{см}/\text{год}$ ) годового прироста ДТ

Таблица 1. Общая характеристика обследованных девочек

Table 1. General characteristics of the surveyed girls

Показатель	Возраст (лет)		
	10	11	12
Масса тела, кг	33,3±0,82	38,2±1,09	43,6±1,30
Длина тела, см	140,0±0,69	147,0±0,89	154,7±0,96
ИМТ, $\text{кг}/\text{см}^2$	17,0±0,35	17,6±0,45	18,3±0,52

Таблица 2. Погодовая динамика прироста (дельты) жировой массы тела (%) у девочек в возрастном промежутке от 10 до 12 лет

Table 2. Age dynamics of growth (delta) of body fat mass (%) in girls in the age range from 10 to 12 years

Группы	№	Возрастной промежуток										Различия между возрастом 11 и 12 лет P
		от 10 до 11 лет					от 11 до 12 лет					
		Me	$Q_{25-75}$	Min	Max	P	Me	$Q_{25-75}$	Min	Max	P	
1	20	-7,2	-13,0–5,02	-18,0	-3,0	$P_{1-2} < 0,001$	6,0	5,0–14,0	3,0	19,0	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,03$	0,003
2	40	0,0	-1,92–1,82	-2,8	3,0	$P_{1-3} < 0,001$	2,0	-1,0–5,0	-12,0	8,0		0,020
3	20	5,5	4,0–6,9	4,0	17,0	$P_{2-3} < 0,001$	0,0	-1,5–8,0	-21,0	25,0		

от 10 до 11 лет по сравнению со второй ( $6,4 \pm 0,32$  см/год) и третьей ( $6,3 \pm 0,93$  см/год) группами. Отрицательная динамика ЖМТ у девочек первой группы, возможно, связана с более высокими темпами роста.

Половая формула и балл полового развития девочек представлена в таблицах 3, 4. Из таблицы 4 видно, что у девочек первой группы минимальный, у девочек третьей группы — максимальный БПР. У девочек третьей группы к возрасту 12 лет наблюдается максимальное увеличение БПР (табл. 4), хотя различия не являются значимыми между группами.

Спектральные показатели ВРС в изученной выборке представлены в таблице 5. От 10 до 12 лет снижается общая мощность спектра (TP,  $mc^2$ ) за счет падения абсолютной мощности низкочастотной (LF,  $mc^2$ ) и высокочастотной (HF,  $mc^2$ ) составляющих в ВРС.

По результатам спектрального анализа ВРС выявлены изменения частотных составляющих колебаний ритма сердца (РС). В первой группе обнаружено статистически значимое преобладание абсолютной спектральной мощности диапазона очень медленных волн VLF ( $mc^2$ ) в спектре РС. К возрасту 11 лет в первой группе статистически значимо повышалась, а к возрасту 12 лет снижалась абсолютная ( $mc^2$ ) и относительная (%) мощность колебаний очень низкочастотной составляющей VLF в ВРС (табл. 6). В третьей группе, напротив, к возрасту 11 лет статистически значимо снижалась, а к возрасту 12 лет не изменялась абсолютная ( $mc^2$ ) мощность колебаний очень низкочастотной составляющей VLF в ВРС, относительная (%) мощность волн VLF снижалась к возрасту 11 лет, а затем повышалась к возрасту 12 лет.

Таблица 3. Оценка уровня биологического развития девочек 10–12 лет

Table 3. Assessment of the level of biological development of girls aged 10–12 years

		Степень развития вторичных половых признаков (половая формула)			Менструальная функция		
		Возраст (лет)			Возраст (лет)		
		10	11	12	10	11	12
1	15	$Ma_{0-2} P_{0-1} Ax_{0-1}$	$Ma_{0-3} P_{0-2} Ax_{0-2}$	$Ma_{2-3} P_{0-3} Ax_{0-2}$	$Me_{0-1}$	$Me_{0-1}$	$Me_{0-3}$
2	30	$Ma_{0-2} P_{0-2} Ax_{0-3}$	$Ma_{0-3} P_{0-3} Ax_{0-3}$	$Ma_{1-3} P_{0-3} Ax_{0-3}$	$Me_{0-2}$	$Me_{0-2}$	$Me_{0-3}$
3	15	$Ma_{0-1} P_{0-1} Ax_{0-1}$	$Ma_{0-2} P_{0-2} Ax_{0-2}$	$Ma_{0-3} P_{0-2} Ax_{0-2}$	$Me_{0-1}$	$Me_{0-2}$	$Me_{0-3}$

Таблица 4. Балл полового развития девочек 10–12 лет

Table 4. Sexual development score for girls 10–12 years old

		Балл полового развития ( $Me, Q_{25-75}$ )						$\Delta_{10-11 \text{ лет}}$		$\Delta_{11-12 \text{ лет}}$	
		10		11		12		Me	$Q_{25-75}$	Me	$Q_{25-75}$
		Me	$Q_{25-75}$	Me	$Q_{25-75}$	Me	$Q_{25-75}$				
1	15	0,0	0,0–1,9	1,9	1,2–3,1	3,8	3,1–6,7	1,2	0,1–1,9	1,8	0,3–3,53
2	30	1,0	0,0–1,5	1,9	1,2–2,4	3,7	2,4–5,5	1,2	0,3–1,5	1,9	1,2–2,35
3	15	1,2	0,0–1,2	2,3	1,2–2,7	4,3	2,8–8,8	1,2	0,0–1,5	3,1	1,8–6,4

Таблица 5. Спектральные показатели вариабельности СР у девочек 10–12-летнего возраста

Table 5. Spectral indicators of HR variability in girls 10–12 years of age

Показатели	Возраст (лет)						Различия между возрастом 10 и 11 лет p	Различия между возрастом 10 и 12 лет p
	10 (N=60)		11 (N=60)		12 (N=60)			
	Me	$Q_{25-75}$	Me	$Q_{25-75}$	Me	$Q_{25-75}$		
VLF $mc^2$	925,0	634,0–1594,0	954,0	684,0–2323,0	952,0	603,0–1680,8		
VLF%	28,1	19,5–35,6	32,5	25,3–45,6	34,5	24,2–44,2	0,006	<0,001
LF, $mc^2$	1253,0	719,0–2523	1238,0	716,0–2131,0	958,0	566,5–1528,0		0,039
LF%	32,8	26,6–43,3	32,6	21,3–42,9	27,4	22,0–42,4		
HF, $mc^2$	1336,0	733,7–2978	1185,0	699,5–1709,7	843,5	543,5–1753,0		
HF%	39,1	22,3–47,0	29,4	17,9–41,4	30,7	23,1–42,1	0,010	
TP, $mc^2$	4452,5	2364–7598	3964	2213,0–7102,0	2992,0	1941,0–5134,0		

Таблица 6. Спектральные показатели вариабельности СР у девочек 10–12-летнего возраста с различной направленностью изменения относительной жировой массы тела  
 Table 6. Spectral indicators of HR variability in girls 10-12 years of age with different directions of changes in the relative fat mass

Показатели	Группы	№	Возраст (лет)						Различия между возрастом 10 и 11 лет		Различия между возрастом 11 и 12 лет	
			10		11		12		P	P	P	P
			Me	Q <sub>25-75</sub>	P	Me	Q <sub>25-75</sub>	P				
VLF, Mc <sup>2</sup>	1	15	1024,5	774,3–1958,8	P <sub>1-2</sub> = 0,045 P <sub>1-3</sub> = 0,050	1209,0	893,3–2199,0	P <sub>1-2</sub> = 0,009 P <sub>1-3</sub> = 0,012	1112,3	720,0–2302,0	P <sub>1-2</sub> = 0,009 P <sub>1-3</sub> = 0,018	0,010
	2	30	896,5	553,5–1083,0		808,5	585,8–1524,3		952,7	540,0–2268,1		
	3	15	877,0	454,5–1824,5		812,5	620,0–872,3		816,0	429,5–962,3		
VLF%	1	15	21,9	17,7–35,5		31,5	27,3–38,8		25,3	17,0–26,4		0,001
	2	30	26,2	19,4–33,1		31,6	22,3–41,8		34,4	22,2–45,2		0,001
	3	15	29,8	20,58–47,58		27,2	18,7–41,8		35,9	26,5–44,5		0,001
LF, Mc <sup>2</sup>	1	15	1463,5	1011,8–2798,8		1309,5	1097,5–1964,0		1147,2	560,0–2891,8		
	2	30	953,5	710,0–1968,8		1094,0	558,3–2158,5		1002,5	578,3–1937,0		
	3	15	734,5	448,3–2924,0		964,5	512,3–1881,3		797,2	235,2–1175,3		
LF%	1	15	35,6	21,8–44,82		35,7	25,6–43,9		35,4	18,2–48,4		
	2	30	32,8	23,35–41,4		32,1	28,2–42,98		31,3	31,0–46,0		
	3	15	32,3	31,0–46,9		35,7	27,7–44,1		27,6	24,9–43,1		
HF, Mc <sup>2</sup>	1	15	1460,5	980,8–3055,3		1151,0	790,5–1469,8		1123,0	424,6–2680,0		
	2	30	1034,5	669,8–2353,0		810,5	434,3–1379,0		880	552,0–2061,5		
	3	15	1004,0	173,5–1893,8		732,5	517,3–1537,8		689,5	442,8–914,5		
HF%	1	15	39,6	25,9–59,1		30,0	18,2–41,1		27,6	24,5–42,9		0,012
	2	30	39,8	26,8–48,9		31,7	17,4–42,1		37,3	28,0–52,0		
	3	15	31,5	22,5–43,7		31,5	22,5–43,7		31,5	22,5–43,7		
TP, Mc <sup>2</sup>	1	15	5550,0	3651,5–7786,0		4595,5	3048,5–5603,3		4834,2	2522,2–5416,7		0,050
	2	30	3813,0	2352,0–5645,3		2719,0	1945,0–4910,0		2314,3	1737,0–3696,0		
	3	15	2339,5	1436,5–6309,5		2849,0	1524,0–4498,5		2221,5	1089,0–3475,8		

**Таблица 7.** Корреляционные связи между показателями обмена веществ, относительной жировой массой тела и баллом полового развития, отдельными показателями половой формулы**Table 7.** Correlations between metabolic indicators, relative body fat mass and sexual development score, individual indicators of the sex formula

Показатели	Возраст	Ма		Р		Ах		БПР	
		r	p	r	p	r	p	r	p
ОО	10	0,396	0,002			0,463	<0,001	0,444	<0,001
	11	0,660	<0,001			0,273	0,038	0,621	<0,001
	12	0,450	0,001	0,289	0,044	0,371	0,009		
НОО	10	-0,386	0,002			-0,310	0,015	-0,396	0,002
	11	-0,615	<0,001			-0,282	0,002	-0,625	<0,001
	12	-0,319	0,025						
ЖМТ%	10								
	11								
	12			-0,345	0,014	0,325	0,021		

Определенный интерес представляет изучение мощности диапазона VLF в его соотношении с общими показателями обмена, а также сопоставление показателей обмена веществ и ЖМТ%. В нашем исследовании показатель VLF ( $\text{мс}^2$ ) связан положительной умеренной связью с величиной ОО в возрасте 10 лет ( $r=0,314$ ,  $p=0,013$ ). В свою очередь в этом же возрасте показатель ЖМТ% связан отрицательной связью средней силы с показателем ОО ( $r=-0,681$ ,  $p<0,001$ ).

Показатель ОО в возрасте 10 лет связан положительными связями как с показателем БПР, так и с отдельными параметрами полового созревания: телархе (Ма), аксилархе (Ах) (табл. 7). К возрасту 11 лет связи между ОО и БПР, Ма усиливаются, а между ОО и Ах — ослабевают. В возрасте 12 лет появляется положительная корреляционная связь между ОО и пубархе (Р). Показатель нормированного ОО (ОО/кг ТМТ) связан отрицательными связями с показателем БПР и с отдельными параметрами полового созревания: Ма, Ах. Иными словами, чем более высокие темпы полового созревания наблюдаются у девочек, тем ниже у них интенсивность обмена веществ. К возрасту 11 лет эти связи между НОО и БПР, Ма также усиливаются, а между НОО и Ах ослабевают. В возрасте 12 лет показатель ЖМТ% связан отрицательной связью с показателем пубархе.

#### Дополнительные результаты исследования

Прирост дельт абсолютной мощности волн VLF ( $\text{мс}^2$ ) с увеличением дельт ЖМТ% описывается уравнением:

$$y = -38,59x - 55,54$$

(при достоверности аппроксимации данных 33%) (рис. 1).

Изменение VLF ( $\text{мс}^2$ ) на 33% связано с изменением ЖМТ% ( $R^2=0,326$ ,  $p<0,01$ ). Величина  $R^2$  указывает на умеренную силу связи между этими показателями. Из рис. 1 видно, что при увеличении дельт ЖМТ% снижается дельта абсолютной (VLF,  $\text{мс}^2$ ) мощности колебаний очень низкочастотной составляющей кардиоритма. Коэффициент корреляции ( $r=-0,571$ ,  $p<0,001$ ) также указывает на уме-

ренную силу отрицательной связи между этими показателями. Прирост дельт относительной мощности волн VLF (%) с увеличением дельт ЖМТ% описывается уравнением:  $y = -0,761x + 2,432$  (при достоверности аппроксимации данных 25%) (рис. 2).

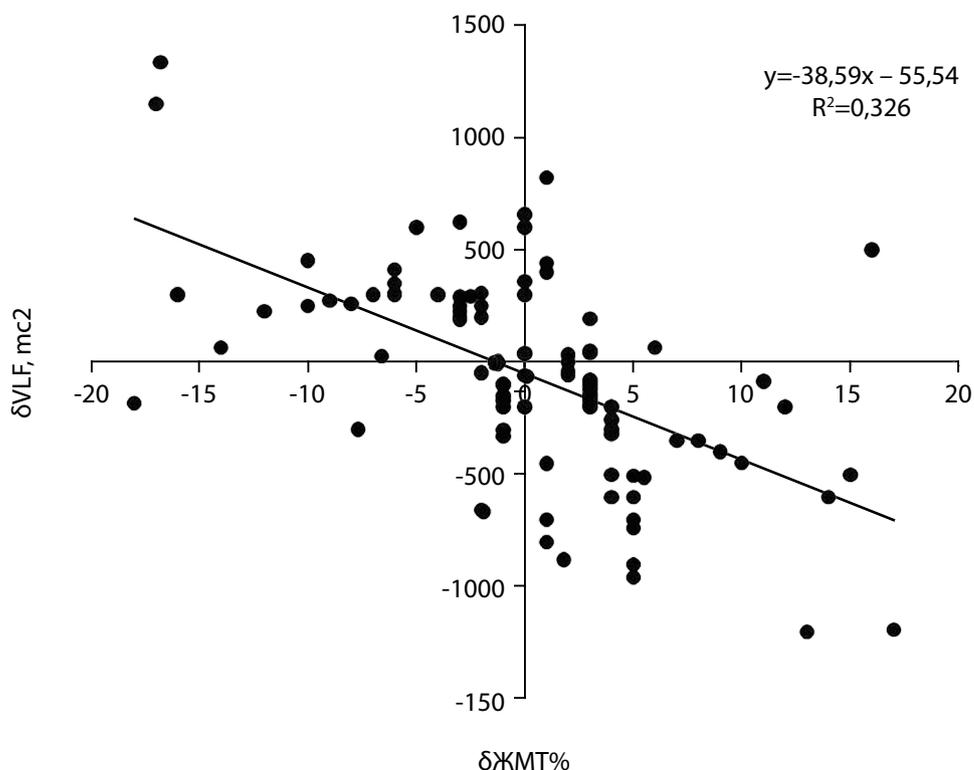
Изменение VLF (%) на 25% связано с изменением ЖМТ% ( $R^2=0,253$ ,  $p<0,01$ ). Из рис. 2 видно, что при увеличении дельт ЖМТ% снижается дельта относительной (VLF%) мощности колебаний очень низкочастотной составляющей кардиоритма. Коэффициент корреляции ( $r=-0,503$ ,  $p<0,001$ ) также указывает на умеренную силу отрицательной связи между этими показателями.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Сопоставление с другими публикациями

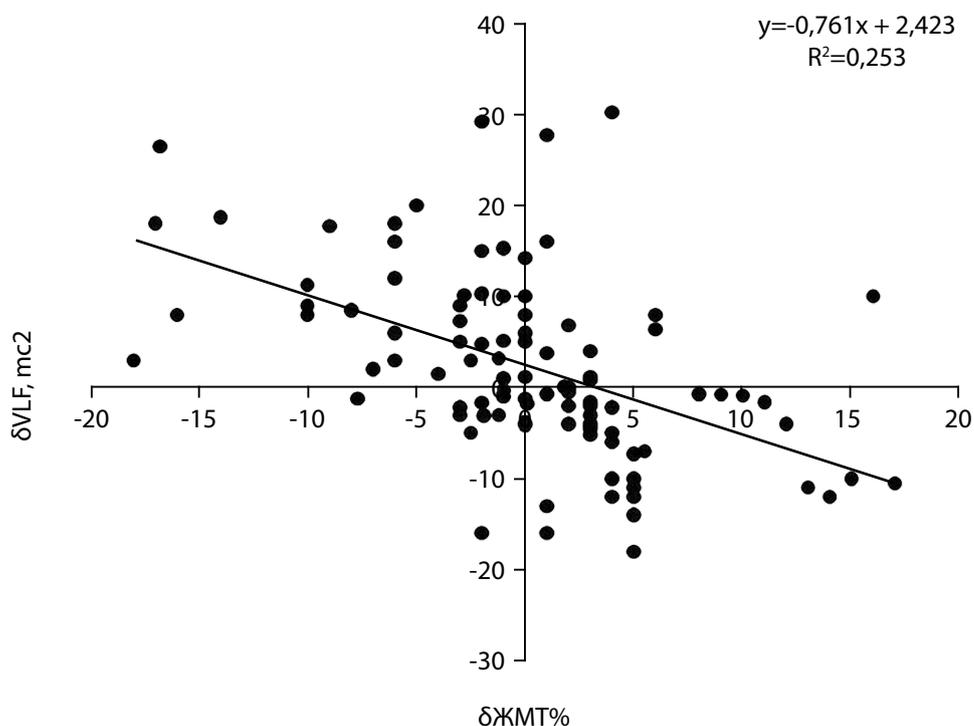
Возраст позиционируется в качестве одной из потенциальных детерминант, значительно модифицирующих ВРС [16, 17]. Полученные нами данные, касающиеся вариабельности РС в данном возрастном промежутке, воспроизводят ранее представленные результаты [18] — от 10 до 12 лет снижается общая мощность спектра (TR,  $\text{мс}^2$ ).

Полученные нами данные позволяют говорить о том, что лица с максимальной абсолютной спектральной мощностью диапазона очень медленных волн VLF ( $\text{мс}^2$ ) продемонстрировали большее снижение ЖМТ%. Абсолютная ( $\text{мс}^2$ ) и относительная (%) мощность колебаний очень низкочастотной составляющей VLF в ВРС демонстрируют увеличение в ответ на снижение ЖМТ% и, напротив, уменьшение в ответ на увеличение ЖМТ%. Хотя реакции VLF более выражены на уменьшение ЖМТ%, чем на ее увеличение. Полученные нами результаты согласуются с рядом исследований, посвященных изучению связи VLF-компоненты ВРС с метаболическими процессами в организме. J. Pumprija et al. обнаружили увеличение спектральной мощности очень низкой полосы частот VLF при бесконтактном радиочастотном воздействии на подкожный жир в брюшной полости, которое сопровождалось уменьшением окружности



**Рисунок 1.** Зависимость дельт абсолютной (VLF,  $\text{mc}^2$ ) мощности колебаний очень низкочастотной составляющей кардиоритма от дельт относительной жировой массы тела: на рисунке приведено уравнение зависимости.

**Figure 1.** Dependence of the deltas of the absolute (VLF,  $\text{mc}^2$ ) oscillation power of the very low-frequency component of the heart rate on the deltas of the relative body fat mass: the figure shows the equation of dependence.



**Рисунок 2.** Зависимость дельт относительной (VLF, %) мощности колебаний очень низкочастотной составляющей кардиоритма от дельт относительной жировой массы тела: на рисунке приведено уравнение зависимости.

**Figure 2.** Dependence of the deltas of the relative (VLF, %) oscillation power of the very low-frequency component of the heart rate on the deltas of the relative body fat mass: the figure shows the equation of dependence.

живота и снижением ЖМТ%. Пациенты с более высокой начальной мощностью VLF продемонстрировали значительно большее снижение окружности живота и ЖМТ% путем коррекции радиочастотным воздействием, чем те, которые имели более низкую начальную спектральную мощность VLF. Авторы объяснили полученные результаты тем, что более сильное снижение процентного содержания телесного жира после серии лечения наблюдалось у пациентов с более высоким начальным уровнем адипонектина, который коррелировал с мощностью VLF волн [19].

Возможно, более высокие значения VLF-компоненты спектра, отмеченные у девочек со снижением ЖМТ% к 11 годам, связаны с процессами образования и использования энергии, происходящими в организме в ходе пубертата. Действительно, по мнению ряда авторов, диапазон 20–30-секундных колебаний (VLF) отражает уровень основного обмена (что подтвердилось в нашем исследовании), терморегуляции, эрготропных функций [20]. Существует также мнение, что VLF является хорошим индикатором управления метаболическими процессами [21]. О тесной связи VLF-компоненты ВРС с метаболическими процессами в организме свидетельствуют исследования, в которых показано, что суточная динамика уровня концентрации в сыворотке крови гормона жировых клеток — лептина — полностью повторяет суточную динамику VLF-компоненты ВРС [21]. Известно, что в биологических системах существует тесная связь между информационными и энергетическими процессами как на уровне клетки, так и на системном уровне. Медленные колебания метаболических процессов в организме необходимы для передачи биохимической информации в виде концентрационных волн на макроскопические расстояния за время, которое на несколько порядков меньше, чем время диффузии. Такое быстрое прохождение биохимической информации — одно из необходимых условий функционирования организма [цит. по: 20]. Результаты исследования служат еще одним доказательством метаболического происхождения VLF-волн.

#### Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является неравночисленность выборок лиц с различной погодовой динамикой ЖМТ. При увеличении объема выборки групп результаты исследования могут быть уточнены.

#### Направления дальнейших исследований

Планируется увеличение мощности исследования путем увеличения размера выборки.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взятый нами возрастной диапазон позволил получить широкое варьирование прироста показателя ЖМТ от отрицательных до положительных значений. Положительная динамика ЖМТ связана с относительно ускоренным половым созреванием, отрицательная — с более высокими темпами роста (вытягиванием в длину). Чем более высокие темпы полового созревания наблюдаются у девочек, тем ниже у них интенсивность обмена веществ. У девочек пубертатного возраста изменение композитного состава тела с уменьшением жировой массы связано с увеличением абсолютной (мс<sup>2</sup>) и относительной (%) мощности колебаний очень низкочастотной составляющей VLF в ВРС. Проведенные нами исследования подтверждают актуальность использования ВРС при оценке влияния изменения компонентного состава тела на деятельность сердечно-сосудистой системы.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Участие авторов.** Филатова О.В. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, переработка первого варианта статьи на предмет важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи; Шишкина Н.А. — получение, анализ и интерпретация данных, подготовка первого варианта статьи.

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

**Благодарности.** Авторы статьи выражают благодарность Ворониной Инне Юрьевне, доценту кафедры зоологии и физиологии АлтГУ за оказание технической помощи и помощи в переводе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Баевский Р., Орлов О. Методы и приборы космической кардиологии на борту Международной космической станции. — Litres, 2022. [Baevskij R, Orlov O. Metody i pribory kosmicheskoj kardiologii na bortu Mezhdunarodnoj kosmicheskoj stancii. — Litres, 2022. (In Russ.)]
2. Берсенева Е.Ю., Суворов А.В., Семенов Ю.Н. и др. Новые приборы для анализа вариабельности сердечного ритма в космической медицине и перспективы их использования в клинической медицине и в прикладной физиологии // *Материалы XXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием* (18–22 сентября 2017 г., Воронеж). — М.: Изд-во Истоки, 2017. — С. 2424–2426. [Bersenev EYU, Suvorov AV, Semenov YUN, i dr. Novye pribory dlya analiza variabel'nosti serdechnogo ritma v kosmicheskoj medicinie i perspektivy ih ispol'zovaniya v klinicheskoy medicinie i v prikladnoj fiziologii. *Materialy XXIII s'ezda fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem* (18–22 sentyabrya 2017 g., Voronezh). — M.: Izd-vo Istoki, 2017: 2424–2426. (In Russ.)]
3. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // *Вестник аритмологии*. — 2001. — №24. — С. 65–87. [Baevskij RM, Ivanov GG, Gavrilushkin AP, Dovgaleckij PYA, Kukushkin YUA, i dr. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnyh elektrokardiograficheskikh sistem. *Vestnik aritmologii*. 2001;24:65–87. (In Russ.)]
4. Goldstein DS, Benth O, Park MY, Sharabi Y. LF power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol*. 2011;(96):1255–1261. doi: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.056259>
5. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol*. 2013;(4):26–32. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00026>

6. Курьянова Е.В. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований. 2-е изд., испр. и доп. — Астрахань: Астраханский ун-т. — 2011. [Kur'yanova EV. Vegetativnaya regulatsiya serdechnogo ritma: rezul'taty i perspektivy issledovaniy. 2-e izd., ispr. i dop. — Astrahan': Astrahanskij un-t. 2011. (In Russ.)]
7. Курьянова Е.В., Трясучев А.В., Ступин В.О., Жукова Ю.Д., Лычагина С.Н. Влияние стимуляции и блокады дофаминергической системы на вариабельность сердечного ритма нелинейных крыс // *Естественные науки*. — 2015. — Т. 53. — №4. — С. 63–72. [Kur'yanova EV, Tryasuchev AV, Stupin VO, Zhukova YUD, Lychagina SN. Vliyanie stimulyacii i blokady dofaminergicheskoy sistemy na variabel'nost' serdechnogo ritma nelinejnyh krys. *Estestvennyye nauki*. 2015;53(4):63–72. (In Russ.)]
8. Ступин В.О., Курьянова Е.В., Трясучев А.В. Особенности изменений вариабельности сердечного ритма нелинейных крыс при введении дофамина и стимуляции центральной дофаминергической системы // *Естественные науки*. — 2018. — №1. — С. 58–65. [Stupin VO, Kur'yanova EV, Tryasuchyov AV. Osobennosti izmenenij variabel'nosti serdechnogo ritma nelinejnyh krys pri vvedenii dofamina i stimulyacii central'noj dofaminergicheskoy sistemy. *Estestvennyye nauki*. 2018;(1):58–65. (In Russ.)]
9. Сеницкая Е. Ю., Волокитина Т. В. Оценка функционального состояния вегетативной регуляции сердечного ритма у детей младшего школьного возраста // *Экология человека*. — 2012. — №7. — С. 29–37. [Sinickaya EYU, Volokitina TV. Ocenka funkcional'nogo sostoyaniya vegetativnoj regulyacii serdechnogo ritma u detej mladshogo shkol'nogo vozrasta. *Ekologiya cheloveka*. 2012;(7):29–37. (In Russ.)]
10. Томилова Е.А., Ларькина Н.Ю., Колпаков и др. Интегративная оценка вегетативного статуса у детей различных функциональных типов конституции // *Медицинская наука и образование Урала*. — 2017. — Т. 18. — №2. — С. 123–127. [Tomilova EA, Lar'kina NYU, Kolpakov, i dr. Integrativnaya ocenka vegetativnogo statusa u detej razlichnyh funkcional'nyh tipov konstitucii. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2017;18(2):123–127. (In Russ.)]
11. Литовченко О.Г., Уханова А.А. Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы детей 11–12 лет, проживающих в условиях северного региона // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. — 2019. — Т. 21. — №3. — С. 27–31. [Litovchenko OG, Uhanova AA. Pokazateli funkcional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy detej 11–12 let, prozhivayushchih v usloviyah severnogo regiona. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Puls»*. 2019;21(3):27–31. (In Russ.)]
12. Филатова О.В., Богданова Т.А., Томилова И.Н. Особенности вариабельности ритма сердца, состава тела и параметров биоимпедансометрии у девочек в зависимости от темпов биологического созревания // *Экология человека*. — 2020. — №2. — С. 24–32. [Filatova OV, Bogdanova TA, Tomilova IN. Osobennosti variabel'nosti ritma serdca, sostava tela i parametrov bioimpedansometrii u devochek v zavisimosti ot tempov biologicheskogo sozrevaniya. *Ekologiya cheloveka*. — 2020. — №2. — С. 24–32. (In Russ.)]
13. Тамбовцева Р.В. Зависимость энергетического метаболизма физической работоспособности детей допубертатного периода от эндогенных факторов // *Актуальные проблемы биохимии и биоэнергетики спорта XXI века*. — 2016. — С. 25–30. [Tambovtseva RV. Zavisimost' energeticheskogo metabolima fizicheskoj rabotosposobnosti detej dopubertatnogo perioda ot endogennyh faktorov. *Aktual'nyye problemy biohimii i bioenergetiki sporta XXI veka*. 2016:25–30. (In Russ.)]
14. Руководство по детской эндокринологии / Под ред. Ч.Г.Д. Брука, Р.С. Браун. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. [Rukovodstvo po detskoj endokrinologii / Pod red. CH.G.D. Bruka, R.S. Braun. M.: GEOTAR-Media. 2009. (In Russ.)]
15. Тумилович Л.Г., Сальникова Г.П., Дзюба Г.И. Оценка степени полового развития девочек // *Акушерство и гинекология*. — 1975. — №3. — С. 54–56. [Tumilovich LG, Sal'nikova GP, Dzyuba GI. Ocenka stepeni polovogo razvitiya devochek. *Akush. i gin.* 1975;3:54–56. (In Russ.)]
16. Kuo TBJ, Lin T, Yang CCH, Li C-L, Chen C-F, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol Circ Physiol*. 1999;277(6):H2233–H2239. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.277.6.H2233>
17. Gąsior JS, Sacha J, Pawłowski M, et al. Normative Values for Heart Rate Variability Parameters in School-Aged Children: Simple Approach Considering Differences in Average Heart Rate. *Front Physiol*. 2018;9(1):28–35. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01495>
18. Догадкина С.Б. Особенности вегетативной нервной регуляции сердечного ритма у школьников 11–13 лет // *Новые исследования*. — 2015. — №2(43). — С. 21–26. [Dogadkina SB. Osobennosti vegetativnoj nervnoj regulyacii serdechnogo ritma u shkol'nikov 11–13 let. *Novyye issledovaniya*. 2015;2(43):21–26. (In Russ.)]
19. Pahlavani N, Nattagh-Eshtivani E, Amanollahi A, et al. Effects of microwave technology on the subcutaneous abdominal fat and anthropometric indices of overweight adults: A clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.14245>
20. Кудря О.Н. Влияние физических нагрузок разной направленности на вариабельность ритма сердца у спортсменов // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2009. — Т. 8. — №1. — С. 36–42. [Kudrya ON. Vliyanie fizicheskikh nagruzok raznoj napravlenosti na variabel'nost' ritma serdca u sportsmenov. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2009;8(1):36–42. (In Russ.)]
21. Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, et al. A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: The relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrcm.163.6.2004175>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

Шишкина Наталья Александровна, магистрант [Natalya A. Shishkina, master's student]; адрес: Россия, 656049, Барнаул, пр. Ленина д. 61 [address: 61 Lenin Avenue, 656049 Barnaul, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9086-5582>

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Филатова О.В., Шишкина Н.А. Двухгодичное исследование очень низкочастотного спектра вариабельности ритма сердца в связи с изменениями компонентного состава тела девочек от 10 до 12 лет // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 269–277. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13082>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Filatova OV, Shishkina NA. Two-year study of very low frequency heart rate variability in relation to changes in body composition in 10- to 12-year-old girls. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):269–277. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13082>

## АССОЦИАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *TCF7L2*, *FABP2*, *FTO*, *DRD2*, *MC4R* С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ У ЖЕНЩИН



© А.А. Иванова\*, Е.С. Шабанова, В.В. Зорина, А.А. Гуражева, С.В. Максимова, С.К. Малютина, В.Н. Максимов

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

**Обоснование.** Ожирение — широко распространенное заболевание, ассоциированное с серьезными осложнениями и являющееся фактором риска многих хронических патологий. Наиболее распространенным типом ожирения является мультифакторное ожирение, в патогенез которого вовлечены внешние и внутренние факторы, в том числе генетические, вклад которых составляет около 40–70%.

**Цель.** Поиск и изучение ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности rs9939609 гена *FTO*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2*, rs17782313 гена *MC4R* с морбидным ожирением у женщин.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования — случай-контроль. Группа морбидного ожирения и контрольная группа сформированы из банка ДНК участниц международного проекта HAPIEE. Генотипирование выполнено методами полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (TaqMan зонды, Applied Biosystems, США). Статистический анализ выполнен в программном обеспечении SPSS с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону, точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве уровня значимости использован  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Группу морбидного ожирения составили 192 женщины (средний возраст  $57,02 \pm 7,16$  года) с ИМТ более  $40 \text{ кг/м}^2$ , контрольную группу — 450 женщин (средний возраст  $55,44 \pm 7,41$  года) с нормальным ИМТ ( $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ ). Не выявлено статистически значимых различий между группами по частотам генотипов и аллелей rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2* ( $p > 0,05$ ). В группе морбидного ожирения доля носительниц генотипа ТТ rs9939609 гена *FTO* статистически значимо меньше, а генотипа АТ значимо больше, чем в контрольной группе (ОШ=0,579, 95% ДИ 0,399–0,840,  $p=0,004$ ; ОШ=1,408, 95% ДИ 1,003–1,976,  $p=0,047$  соответственно). Гетерозиготный генотип ТС rs17782313 гена *MC4R* встречается статистически значимо чаще (ОШ=1,825, 95% ДИ 1,257–2,652,  $p=0,002$ ), а гомозиготный генотип ТТ — реже (ОШ=0,500, 95% ДИ 0,346–0,723,  $p < 0,001$ ) в группе морбидного ожирения по сравнению с контрольной группой.

**Заключение.** Гетерозиготные генотипы вариантов rs9939609 гена *FTO* (АТ) и rs17782313 гена *MC4R* (ТС) являются генотипами риска, гомозиготный генотип ТТ вариантов является условно протективным в отношении морбидного ожирения у женщин. Однонуклеотидные варианты rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2* не ассоциированы с морбидным ожирением у женщин.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; морбидное ожирение; rs9939609; *FTO*; rs7903146; *TCF7L2*; rs1799883; *FABP2*; rs1800497; *DRD2*; rs17782313; *MC4R*.

## ASSOCIATION OF SINGLE NUCLEOTIDE VARIANTS OF THE *TCF7L2*, *FABP2*, *FTO*, *DRD2*, *MC4R* GENES WITH MORBID OBESITY IN WOMEN

© Anastasiya A. Ivanova, Elizaveta S. Shabanova, Valentina V. Zorina, Anna A. Gurazheva, Sofia V. Maksimova, Sofia K. Malyutina, Vladimir N. Maksimov

Research Institute of Internal and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

**BACKGROUND:** Obesity is a widespread disease associated with serious complications. Obesity is a risk factor for many chronic diseases. The most common type of obesity is polygenic obesity, the pathogenesis of which involves external and internal factors, including genetic ones.

**AIM:** Search and study of the association of variants of the nucleotide sequence rs9939609 of the *FTO* gene, rs7903146 of the *TCF7L2* gene, rs1799883 of the *FABP2* gene, rs1800497 of the *DRD2* gene, rs17782313 of the *MC4R* gene with morbid obesity in women.

**MATERIALS AND METHODS:** Study design is case-control study. The morbid obesity group and the control group were formed from the DNA bank of participants of the international project HAPIEE. Genotyping was performed by PCR-RFLP and real-time PCR (TaqMan probes, Applied Biosystems, USA). Statistical analysis was performed in SPSS software using Pearson's chi-square test, Fisher's exact two-tailed test with Yates' correction for continuity. The significance level was used  $p < 0.05$ .

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**RESULTS:** Morbid obesity group included 192 women (mean age 57.02±.16 years) with BMI over 40 kg/m<sup>2</sup>, control group included 450 women (mean age 55.44±7.41 years) with normal BMI (18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>). There were no statistically significant differences between the groups in the frequencies of genotypes and alleles rs7903146 of the *TCF7L2* gene, rs1799883 of the *FABP2* gene, rs1800497 of the *DRD2* gene ( $p>0.05$ ). In the group of morbid obesity, the proportion of carriers of the TT genotype rs9939609 of the *FTO* gene was statistically significantly lower, and the AT genotype was significantly higher than in the control group (OR=0.579, 95% CI 0.399–0.840,  $p=0.004$ ; OR=1.408, 95% CI 1.003–1.976,  $p=0.047$ , respectively). The heterozygous TC genotype rs17782313 of the *MC4R* gene is statistically significantly more common (OR=1.825, 95% CI 1.257–2.652,  $p=0.002$ ), while the homozygous TT genotype is less common (OR=0.500, 95% CI 0.346–0.723,  $p<0.001$ ) in group of morbid obesity compared with the control group.

**CONCLUSION:** Heterozygous genotypes of the rs9939609 of the *FTO* gene (AT) and rs17782313 of the *MC4R* gene (TC) are risk genotypes; the homozygous genotype TT of the variants is protective for morbid obesity in women. Single nucleotide variants rs7903146 of the *TCF7L2* gene, rs1799883 of the *FABP2* gene, and rs1800497 of the *DRD2* gene are not associated with morbid obesity in women.

**KEYWORDS:** obesity; morbid obesity; rs9939609; *FTO*; rs7903146; *TCF7L2*; rs1799883; *FABP2*; rs1800497; *DRD2*; rs17782313; *MC4R*.

## ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение — широко распространенное заболевание, ассоциированное с серьезными осложнениями, повышающее риск развития ишемической болезни сердца, сахарного диабета второго типа (СД2), артериальной гипертензии и почечной недостаточности [1–3]. Ожирение, в первую очередь морбидное, ассоциировано с тяжелым течением и смертностью при гриппе и COVID-19 [4]. Морбидное ожирение — это ожирение с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением или ожирение с ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> вне зависимости от осложнений [5]. Морбидное ожирение чаще встречается у женщин, и в возрастном диапазоне 40–59 лет [1].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, на 2019 г. насчитывалось 2,3 миллиона, или 1,9% жителей страны с диагностированным ожирением. Среди регионов России наиболее остро проблема ожирения стоит в Алтайском крае, в котором у 5,8% жителей выявлено ожирение, Магаданской (3,5%) и Курганской (3,1%) областях [6].

Исследования семей и близнецов показали, что вклад генетических факторов в патогенез ожирения составляет около 40–70% [50]. Ожирение с точки зрения генетики можно разделить на моногенное ожирение (мутации в генах, кодирующих участников лептин-меланокортинового пути — *AGRP*, *PYY*, *MC4R*), синдромальное ожирение (вследствие аномалий органов и систем организма, в том числе нервной системы), полигенное ожирение [7].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования является поиск и изучение ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности rs9939609 гена *FTO*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2*, rs17782313 гена *MC4R* с морбидным ожирением у женщин.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования** — случай-контроль. Группа морбидного ожирения и контрольная группа сформированы из банка ДНК участниц международного проекта Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe (HAPIEE). В группу морбидного ожирения включали жен-

щин с ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>, в контрольную группу с нормальным ИМТ.

## Методы

Генотипирование выполнено методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДФ) в 5% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr) (rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2*, rs17782313 гена *MC4R*) и ПЦР в режиме реального времени (rs9939609 гена *FTO*, rs7903146 гена *TCF7L2*) с использованием TaqMan зондов (Applied Biosystems, США).

Для генотипирования по rs1799883 гена *FABP2* использовали праймеры: 5'-ACAGGTGTTAATATAGTGAAG-3'(F) и 5'-TACCCTGAGTTCAGTTCCTGC-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20 мМ, Tween-20 0,01%, 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, по 0,8 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности ДНК-полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95 °С 30 секунд, отжиг праймеров 56 °С 30 секунд и элонгацию 72 °С 30 секунд. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы AsplI («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 180 п.н. После проведения рестрикции при генотипе AA детектировался продукт 180 п.н., при GG генотипе — продукты 99 п.н. и 81 п.н., при гетерозиготном генотипе AG все перечисленные продукты: 180 п.н., 99 п.н., 81 п.н.

Для генотипирования по rs17782313 гена *MC4R* использовали праймеры: 5-AAGCAGGAGAGATTGTATCT-3'(F) и 5-GCTGAGACAGGTTTCATAAAA-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20 мМ, Tween-20 0,01%, 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, по 0,6 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности ДНК-полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию 95 °С 30 секунд, отжиг праймеров 60 °С 30 секунд и элонгацию 72 °С 30 секунд. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы TaqI («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 208 п.н. После проведения рестрикции при генотипе TT детектировался продукт 208 п.н., при CC генотипе — продукты 187 п.н. и 21 п.н., при гетерозиготном генотипе TC все перечисленные продукты: 208 п.н., 187 п.н., 21 п.н.

Для генотипирования по rs1800497 гена *DRD2* использовали праймеры: 5'-CCTTCCTGAGTGCATCAAC-3'(F) и 5'-ACGGCTCCTTGCCCTCTAG-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСl (рН 9,0) 75 мМ,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  20 мМ, Tween-20 0,01%, 2,5 мМ  $\text{MgCl}_2$ , по 0,8 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности ДНК-полимеразы. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 29 циклов, включающих денатурацию 95 °С 30 секунд, отжиг праймеров 59 °С 30 секунд и элонгацию 72 °С 30 секунд. Рестриктию проводили с 10 единицами активности рестриктазы TaqI («СибЭнзим», Новосибирск). После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 237 п.н., при СС генотипе — продукты 125 п.н. и 112 п.н., при гетерозиготном генотипе СТ все перечисленные продукты: 237 п.н., 125 п.н., 112 п.н [8].

Проверка корректности работы методик ПЦР-ПДРФ проведена с помощью секвенирования по Сэнгеру.

#### Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов осуществлена в программном обеспечении SPSS. Полученные результаты генотипирования статистически обработаны с использованием критерия  $\chi^2$  оценено соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей, отношение шансов по конкретному аллелю или генотипу вычислены с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону, точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве уровня значимости использован  $p < 0,05$ . Дополнительно проведен анализ ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с морбидным ожирением с использованием бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной взято наличие/отсутствие морбидного ожирения, в то время как независимыми переменными являлись генотип, возраст, нарушения углеводного обмена (по критериям ВОЗ),

СД в анамнезе (факт упоминания диагноза СД врачом по данным анкетирования). Полученная Exp (B) интерпретируется как отношение шансов и 95% доверительный интервал для Exp (B).

#### Этическая экспертиза

Проект НАРПЕ одобрен этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН (протокол №1 от 14.03.2001). Все обследованные давали информированное согласие на участие в исследовании.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Группу морбидного ожирения составили 192 женщины (средний возраст  $57,02 \pm 7,16$  года) с ИМТ более  $40 \text{ кг/м}^2$ , контрольную группу — 450 женщин (средний возраст  $55,44 \pm 7,41$  года) с нормальным ИМТ. ИМТ рассчитывался по формуле: масса тела в килограммах, деленная на квадрат роста в метрах,  $\text{кг/м}^2$  [5]. Средний ИМТ в группе морбидного ожирения составил  $44,1 \pm 3,8 \text{ кг/м}^2$  (минимальный ИМТ —  $40 \text{ кг/м}^2$ , максимальный ИМТ —  $60,26 \text{ кг/м}^2$ ). Средний ИМТ в контрольной группе —  $23,2 \text{ кг/м}^2$  (минимальный ИМТ —  $20,02 \text{ кг/м}^2$ , максимальный ИМТ —  $24,99 \text{ кг/м}^2$ ). У 43 человек из контрольной группы (9,6%) и 85 человек в группе морбидного ожирения (44,3%) выявлены нарушения углеводного обмена. Согласно данным опросника врач говорил о диагнозе СД 9 женщинам (2%) из группы контроля и 27 женщинам из группы морбидного ожирения (14,1%).

Частоты генотипов вариантов rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs9939609 гена *FTO*, rs1800497 гена *DRD2*, rs17782313 гена *MC4R* находятся в равновесии Харди-Вайнберга в контрольной группе ( $\chi^2 = 1,07; 0,03; 1,21; 0,24; 0,004$ ).

Не выявлено статистически значимых различий между группой морбидного ожирения и контрольной группой по частотам генотипов и аллелей однонуклеотидных вариантов rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2* ( $p > 0,05$ ) (рис. 1–3).

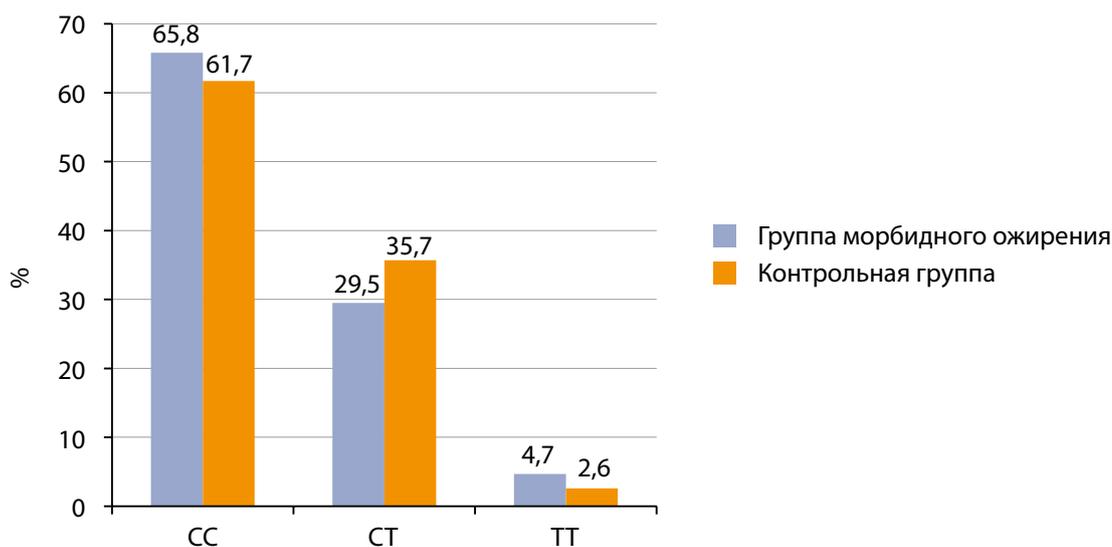
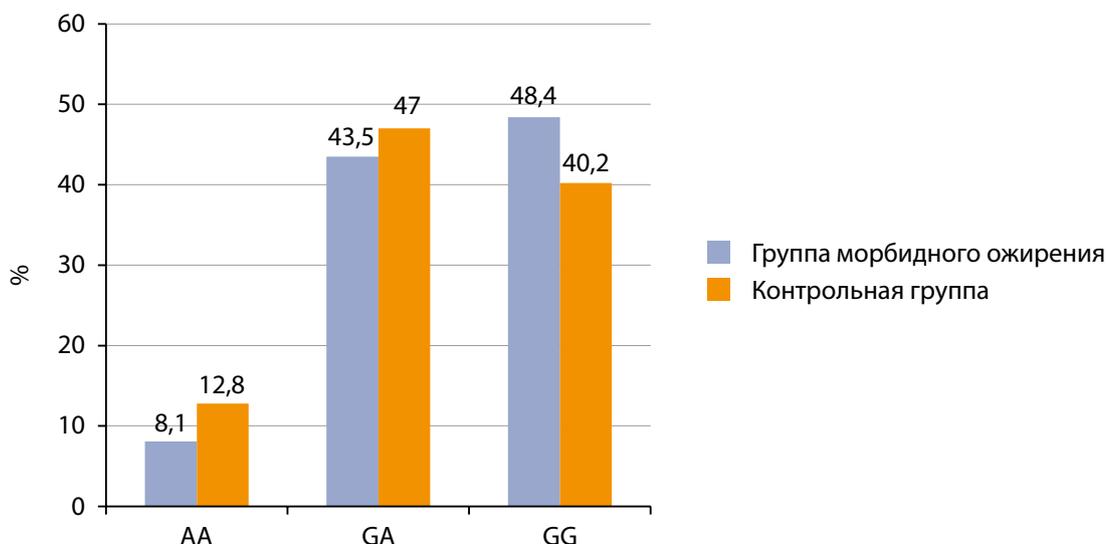


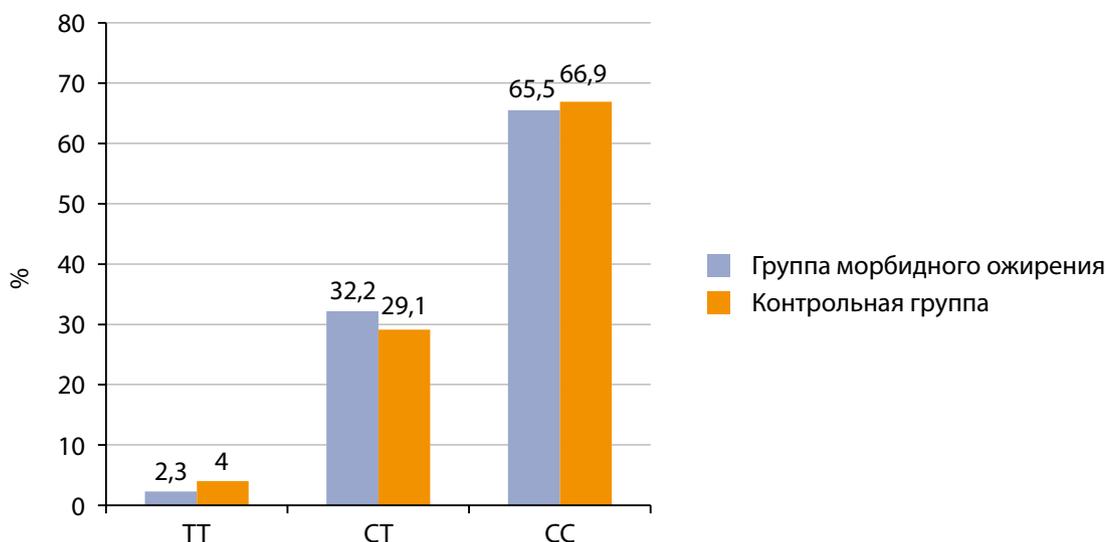
Рисунок 1. Частоты генотипов однонуклеотидного варианта rs7903146 гена *TCF7L2* в группе морбидного ожирения и контрольной группе.

Figure 1. Frequencies of genotypes of the single nucleotide variant rs7903146 гена *TCF7L2* gene in the group of morbid obesity and the control group.



**Рисунок 2.** Частоты генотипов однонуклеотидного варианта rs1799883 гена *FABP2* в группе морбидного ожирения и контрольной группе.

**Figure 2.** Frequencies of genotypes of the single nucleotide variant rs1799883 of the *FABP2* gene in the group of morbid obesity and the control group.



**Рисунок 3.** Частоты генотипов однонуклеотидного варианта rs1800497 гена *DRD2* в группе морбидного ожирения и контрольной группе.

**Figure 3.** Frequencies of genotypes of the single nucleotide variant rs1800497 of the *DRD2* gene in the group of morbid obesity and the control group.

Найдены статистически значимые различия между группами по частотам генотипов вариантов rs9939609 гена *FTO* ( $p=0,015$ ) и rs17782313 гена *MC4R* ( $p=0,001$ ).

В группе морбидного ожирения доля носительниц генотипа ТТ варианта rs9939609 гена *FTO* статистически значимо меньше, а генотипа АТ значимо больше, чем в контрольной группе (ОШ=0,579, 95%ДИ 0,399–0,840,  $p=0,004$ ; ОШ=1,408, 95%ДИ 1,003–1,976,  $p=0,047$  соответственно) (рис. 4). Отношение шансов обнаружить носителя аллеля А в группе морбидного ожирения (46,6%) в 1,366 раза больше по сравнению с контрольной группой (39,0%) (95%ДИ 1,073–1,738,  $p=0,013$ ),

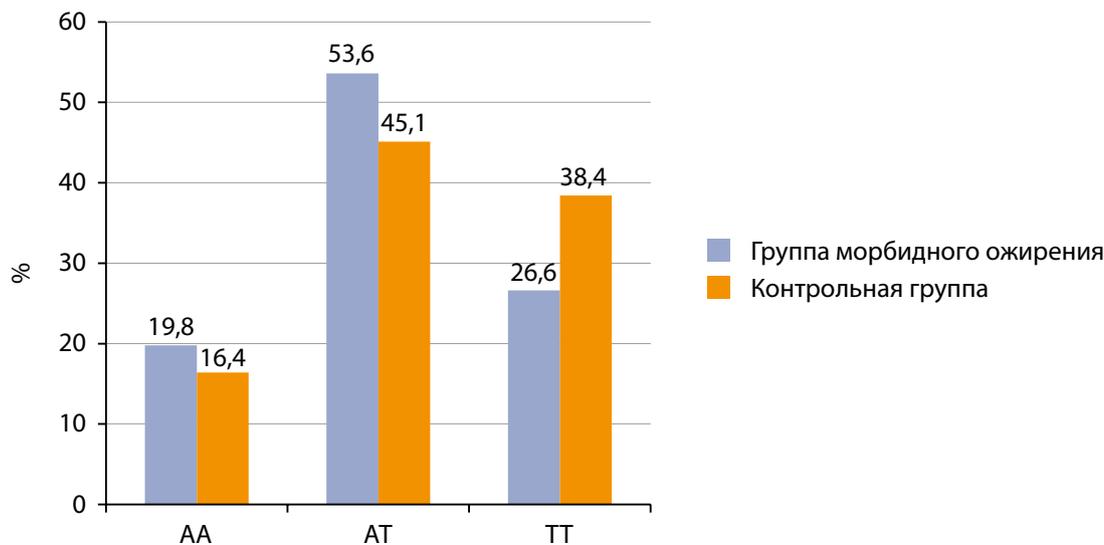
Гетерозиготный генотип ТС варианта rs17782313 гена *MC4R* встречается статистически значимо чаще (ОШ=1,825, 95%ДИ 1,257–2,652,  $p=0,002$ ), а гомозиготный генотип ТТ — реже (ОШ=0,500, 95%ДИ 0,346–0,723,

$p<0,001$ ) в группе морбидного ожирения по сравнению с контрольной группой (рис. 5). Отношение шансов обнаружить носителя аллеля С в группе морбидного ожирения (28,9%) в 1,72 раза больше по сравнению с контрольной группой (19,1%) (95%ДИ 1,278–2,316,  $p=0,0004$ ),

По данным регрессионного анализа статистически значимая ассоциация генотипов вариантов rs9939609 гена *FTO* и rs17782313 гена *MC4R* с морбидным ожирением не зависит от включения в модель дополнительных категориальных переменных (нарушения углеводного обмена, СД в анамнезе).

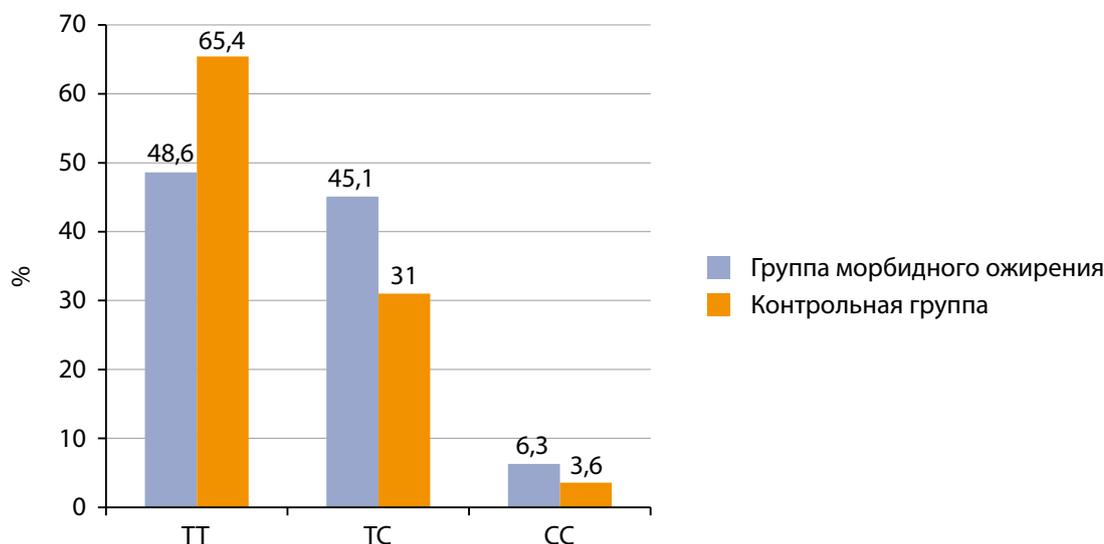
## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, на олигогенное/моногенное ожирение приходится около 2–3% от всех случаев



**Рисунок 4.** Частоты генотипов однонуклеотидного варианта rs9939609 гена *FTO* в группе морбидного ожирения и контрольной группе.

**Figure 4.** Frequencies of genotypes of the single nucleotide variant rs9939609 *FTO* gene in the group of morbid obesity and the control group.



**Рисунок 5.** Частоты генотипов однонуклеотидного варианта rs17782313 гена *MC4R* в группе морбидного ожирения и контрольной группе.

**Figure 5.** Frequencies of genotypes of the single nucleotide variant rs17782313 *MC4R* gene in the group of morbid obesity and the control group.

ожирения. Мультифакторное полигенное ожирение — наиболее распространенная форма данного состояния. Согласно результатам поискового исследования Vettori A, et al. известно 44 генетических локуса, которые ассоциированы с полигенным ожирением [9]. Целью данного исследования стала проверка ассоциации с морбидным ожирением у женщин из популяции г. Новосибирска некоторых из известных молекулярно-генетических маркеров ожирения. Морбидное ожирение более распространено у женщин, чем у мужчин, поэтому объектом исследования стали женщины. Группа контроля статистически значимо не отличается по возрасту от группы морбидного ожирения. Полученные частоты генотипов в контрольной группе исследуемых однонуклеотидных вариантов соответствуют ожидаемым согласно равновесию Харди-Вайнберга.

Ген *TCF7L2* (transcription factor 7 like 2, 10q25.2-q25.3) кодирует транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в Wnt-сигнальном пути. Белок вовлечен в поддержание гомеостаза глюкозы крови [10]. Однонуклеотидный вариант rs7903146 (g.53341C>T), локализованный в интроне гена *TCF7L2*, ассоциирован с риском СД2 как в российских, так и в зарубежных исследованиях [11–55]. Также вариант ассоциирован с риском развития ожирения [15–56]. В исследовании, выполненном в Тюмени, показана ассоциация генотипа TT варианта rs7903146 гена *TCF7L2* с избыточной массой тела с детского и/или подросткового возраста у женщин. Исследование проведено у женщин в возрастном диапазоне 18–45 лет, в группу ожирения включены женщины с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> [18]. В Новосибирске для мужчин идентифицирован генотип CC полиморфизма

в качестве протективного в отношении ожирения (ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup>) в возрастной группе 25–35 лет [19]. В Китае найдена ассоциация варианта с ожирением на фоне СД2 [55]. В небольшом исследовании в Камеруне не обнаружили ассоциации варианта rs7903146 гена *TCF7L2* с ожирением [20].

Ген *FABP2* (fatty acid binding protein 2, 4q26) кодирует внутриклеточный белок, который участвует в транспорте и внутриклеточном метаболизме длинноцепочечных жирных кислот, а также процессах клеточного роста и пролиферации [21]. Однонуклеотидный вариант rs1799883 (с.163A>G) гена *FABP2* — миссенс-вариант, приводящий к замене аминокислоты триптофан на аланин в 55 позиции аминокислотной последовательности белка (р.Thr55Ala). Данные по ассоциации варианта с заболеваниями противоречивы. Полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* ассоциирован с риском СД2 по результатам исследования в республике Татарстан и не ассоциирован с ним по данным исследования в Новосибирске [13, 22]. Подобные различия могут быть обусловлены этническими генетическими особенностями, так как, например, в одном из метаанализов показано, что вариант rs1799883 гена *FABP2* является маркером СД2 для азиатов, но не для европейцев [23]. У мужчин — жителей Кузбасса не найдена ассоциация варианта rs1799883 гена *FABP2* с ожирением (в исследовании в группу ожирения включали мужчин с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) [24]. В Якутии, наоборот, показана ассоциация гетерозиготного генотипа AG с ожирением [26]. В Китае показана ассоциация генотипов варианта rs1799883 гена *FABP2* с ожирением и метаболическим синдромом, но не с СД2. Метаанализ этих же исследователей показал, что вариант ассоциирован с СД2, метаболическим синдромом, но не ожирением [27]. Таким образом, однозначных данных по ассоциации исследуемого варианта с заболеваниями нет.

Ген *DRD2* (dopamine receptor D2, 11q23.2) кодирует D2 подтип дофаминового рецептора. Миссенс-мутации гена *DRD2* вызывают миоклоническую дистонию, некоторые варианты гена ассоциированы с развитием шизофрении [28]. Однонуклеотидный вариант rs1800497 (TaqI) расположен в 3'-нетранслируемой области гена *DRD2*, позже был отнесен к соседнему гену *ANKK1* (ankyrin repeat and kinase domain containing 1, 11q23.2), в котором он является миссенс-вариантом (с.2137G>A, р.Glu713Lys) [29]. Вариант rs1800497 хорошо исследован в отношении фармакогенетики некоторых лекарственных веществ и в связи с психическими нарушениями (шизофрения, склонность к суицидам), алкогольной зависимостью [30, 31]. В российских исследованиях найдена ассоциация варианта rs1800497 гена *DRD2* с выраженностью проявлений расстройств пищевого поведения у пациентов с избыточной массой тела, а также у девушек в возрасте 16–23 лет с массой тела, ИМТ, обхватом талии, величиной жировых складок на животе, плече и бедре [32, 33]. Ассоциация варианта rs1800497 гена *DRD2* с нарушениями пищевого поведения получена и в зарубежных исследованиях, в одном из них не было найдено ассоциации варианта с ожирением [34, 35]. В США найдена ассоциация варианта с окружностью талии у молодых людей [36]. В Иране показана ассоциация rs1800497 гена *DRD2* с расстройством пищевого поведения и ИМТ [37]. В крупном бри-

танском исследовании ассоциация варианта с ожирением не была подтверждена [38].

Согласно результатам проведенного исследования, однонуклеотидные варианты rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2* не ассоциированы с морбидным ожирением у женщин из популяции г. Новосибирска.

Ген *FTO* (*FTO* alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase, 16q12.2) кодирует ядерный белок, функция которого пока не известна. Исследования показывают ассоциацию вариантов гена с ИМТ, риском ожирения и СД2 [39]. Однонуклеотидный вариант rs9939609 (g.87653T>A) локализован в интроне гена *FTO* и изучен на ассоциацию с ожирением во многих российских и зарубежных исследованиях на разных возрастных, половых и этнических группах. В Новосибирске у мужчин 25–35 лет генотип AA варианта идентифицирован как генотип риска ожирения (ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup>) [19]. У жителей Московской и Свердловской областей, мужчин — жителей Кузбасса также найдена ассоциация варианта rs9939609 гена *FTO* с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>): генотип AA и AT варианта являются генотипами риска [24, 25]. У женщин татарской этнической принадлежности найдена ассоциация варианта rs9939609 гена *FTO* с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) [40]. У детей возраста 7–17 лет из республики Татарстан показана ассоциация варианта с избытком массы тела II степени [41]. С ожирением у детей 7–18 лет в г. Иркутск и Ангарск ассоциирован генотип AA rs9939609 гена *FTO* [42]. Этот же генотип варианта ассоциирован с более высоким ИМТ, а в группе мужчин — с окружностью талии и бедер и массой тела в российском исследовании жителей Курска, Калининграда, Санкт-Петербурга [43]. Та же ассоциация генотипа AA с ИМТ найдена в исследовании в Якутии [44]. По данным крупного исследования на базе проекта ЭССЕ-РФ в Санкт-Петербурге, показано, что у метаболически здоровых людей с ожирением чаще встречается генотип TT rs9939609 гена *FTO*, что не совпадает с данными описанными выше, где генотип AA или аллель A являются генотипом или аллелем риска ожирения [45]. В исследовании в Ростове-на-Дону также генотипом риска ожирения стал генотип TT (для детей 3–17 лет) [46]. В зарубежных исследованиях показано, что аллель A варианта rs9939609 гена *FTO* является фактором риска увеличения жировой массы [47]. Вариант rs9939609 гена *FTO* ассоциирован с морбидным ожирением, по данным исследования GWAS в Китае, с морбидным ожирением у женщин, по данным исследования случай-контроль в США [48–51].

Согласно данным проведенного исследования у женщин генотип AT и аллель A rs9939609 гена *FTO* являются генотипом и аллелем риска морбидного ожирения, генотип TT rs9939609 гена *FTO* ассоциирован с протективным эффектом в его отношении. Полученные результаты не противоречат данным мировых исследований.

Ген *MC4R* (melanocortin 4 receptor, 18q21.32) кодирует рецептор, взаимодействующий с адренокортикотропным и меланоцитстимулирующим гормоном. Ген не содержит интронов, мутации гена вызывают развитие аутосомно-доминантного ожирения [49]. Генотип CC rs17782313 (g.60183864T>C) гена *MC4R* является генотипом риска СД2, по данным исследования

в Башкортостане, но не в Новосибирске, где не найдено ассоциации варианта с СД2 [52, 53]. У женщин татарской этнической принадлежности найдена ассоциация варианта rs17782313 гена *MC4R* с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>), у бурят подросткового возраста — с массой тела [40, 54]. Согласно данным зарубежного метаанализа за 2020 г., rs17782313 гена *MC4R* ассоциирован с ожирением [55]. В Индии показана ассоциация варианта (аллель С) с ожирением с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> [56]. В Бразилии и Латвии не найдена ассоциация варианта rs17782313 гена *MC4R* с тяжелым ожирением, в Саудовской Аравии показана ассоциация с умеренным ожирением [57–59].

По результатам проведенного исследования, генотип ТС и аллель С варианта rs17782313 гена *MC4R* являются генотипом и аллелем риска морбидного ожирения у женщин. Генотип ТТ rs17782313 гена *MC4R* ассоциирован с протективным эффектом в отношении морбидного ожирения у женщин из популяции г. Новосибирска.

Проведенный регрессионный анализ позволяет сделать вывод о том, что, несмотря на присутствие в группе морбидного ожирения и контрольной группе лиц с нарушениями углеводного обмена (с которыми ассоциированы исследуемые варианты rs9939609 гена *FTO* и rs17782313 гена *MC4R* по данным литературы), ассоциация вариантов получена именно с морбидным ожирением, и нарушения углеводного обмена не влияют на значимость полученных результатов.

#### Ограничения исследования

Протоколом исследования не было предусмотрено ведение участниками пищевых дневников, а также определение их пищевого поведения. Исследование проведено только в группе женщин 45–69 лет, что требует проведения дополнительных исследований в группе мужчин и лиц молодого, подросткового и детского возраста для оценки значимости выявленных молекулярно-генетических маркеров морбидного ожирения rs9939609 гена *FTO* и rs17782313 гена *MC4R* в развитии данной нозологии в общей популяции. Результаты исследования могут быть полезны при разработке полигенного рискосчетчика морбидного ожирения для женщин

из европеоидной сибирской популяции. Несомненное преимущество такого подхода заключается в неизменности молекулярно-генетических маркеров в течение жизни индивидуума. То есть оценка риска может быть дана уже при рождении. Вероятно, поэтому в мире проводится много исследований, нацеленных на создание таких полигенных рискосчетчиков для распространенных заболеваний.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не обнаружено ассоциации с морбидным ожирением у женщин из популяции г. Новосибирска однонуклеотидных вариантов rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799883 гена *FABP2*, rs1800497 гена *DRD2*. Однонуклеотидные варианты rs9939609 гена *FTO* и rs17782313 гена *MC4R* ассоциированы с морбидным ожирением у женщин из популяции г. Новосибирска: гомозиготный генотип ТТ вариантов является условно протективным, а гетерозиготные генотипы — генотипами риска морбидного ожирения.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено в рамках ГЗ № FWNR-2024-0004, FWNR-2023-0004.

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

**Участие авторов.** Иванова А.А. — статистический анализ, написание статьи; Шабанова Е.С. — интерпретация результатов, написание статьи; Зорина В.В. — молекулярно-генетический анализ, написание статьи; Гуражева А.А. — молекулярно-генетический анализ (проверка корректности работы тест-систем ПЦР с ПДРФ), написание статьи; Максимова С.В. — участие в разработке тест-систем для ПЦР с ПДРФ, генотипирование; Малинина С.К. — формирование групп для исследования; Максимов В.Н. — разработка тест-систем для ПЦР с ПДРФ, дизайн исследования, написание статьи.

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief*. 2020;(360):1–8
- Frigolet ME, Dong-Hoon K, Canizales-Quinteros S, Gutiérrez-Aguilar R. Obesity, adipose tissue, and bariatric surgery. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(1):3–14. doi: <https://doi.org/10.24875/BMHIM.19000115>
- Ghosh S, Sinha JK, Raghunath M. 'Obesageing': Linking obesity & ageing. *Indian J Med Res*. 2019;149(5):610–615. doi: [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_2120\\_18](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2120_18)
- Zhao X, Gang X, He G, et al. Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:595109. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.595109>
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации // *Consilium Medicum*. — 2021. — Т. 23. — №4. — С. 311–325. [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>
- Статистическая информация [Электронный ресурс]. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya>
- Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706978. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- Wang TJ, Huang SY, Lin WW, et al. Possible interaction between MAOA and DRD2 genes associated with antisocial alcoholism among Han Chinese men in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(1):108–14
- Vettori A, Pompucci G, Paolini B et al. Genetic background, nutrition and obesity: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(4):1751–1761. doi: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201902\\_17137](https://doi.org/10.26355/eurrev_201902_17137)
- dbGene. [Internet]. TCF7L2 transcription factor 7 like 2 [Homo sapiens (human)]. - [cited 2023 Jan 17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6934>
- Авзалетдинова Д.Ш., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В., и др. Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане. // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 119–124. [Avzaltdinova DS, Sharipova LF, Kochetova OV, et al. The association of TCF7L2 rs7903146 polymorphism with type 2 diabetes mellitus among Tatars of Bashkortostan. *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):119–124. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004138-45>

12. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — №4. — С. 17-22. [Bondar'IA, Filipenko ML, Shabel'nikova OYu, Sokolova EA. Rs7903146 variant of TCF7L2 gene and rs1801282 variant of PPARG2 gene (Pro12Ala) are associated with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population. *Diabetes mellitus*. 2013;16(4):17-22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2013417-22>
13. Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А., и др. Ассоциация полиморфизмов генов TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №10. — С. 40-47. [Mel'nikova ES, Rymar OD, Ivanova AA, et al. Association of polymorphisms of genes TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(10):40-47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000393>
14. Zhang L, Zhang M, Wang JJ, et al. Association of TCF7L2 and GCG Gene Variants with Insulin Secretion, Insulin Resistance, and Obesity in New-onset Diabetes. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(11):814-817. doi: <https://doi.org/10.3967/bes2016.108>
15. Bride L, Naslavsky M, Lopes Yamamoto G, et al. TCF7L2 rs7903146 polymorphism association with diabetes and obesity in an elderly cohort from Brazil. *PeerJ*. 2021;9:e11349. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.11349>
16. Noordam R, Zwetsloot CPA, de Mutsert R, et al. Interrelationship of the rs7903146 TCF7L2 gene variant with measures of glucose metabolism and adiposity: The NEO study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(2):150-157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.012>
17. Srivastava A, Mittal B, Prakash J, et al. A multianalytical approach to evaluate the association of 55 SNPs in 28 genes with obesity risk in North Indian adults. *Am J Hum Biol*. 2017;29(2). doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.22923>
18. Сметанина С.А. Избыточная масса тела с детского и подросткового возраста как фактор риска метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста // *Медицинская наука и образование Урала*. — 2015. — Т. 16. — №2-1(82) — С. 87-89. [Smetanina SA. Childhood and adolescence overweight as a risk factor of metabolic syndrome in women of reproductive age. *Meditsinskaja nauka i obrazovanie Urala*. 2015;16(2-1(82)):87-89. (In Russ.)]
19. Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом в популяционной выборке молодого населения Новосибирска // *Атеросклероз*. — 2021. — Т.17. — №4. — С. 35-42. [Denisova DV, Gurazheva AA, Maximov VN. Associations of polymorphisms of some genes with excessive weight in a population sample of young citizens of Novosibirsk. *Atherosclerosis*. 2021;17(4):35-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-7-4-35-42>
20. Nguimmo-Metsadjio A, Atogho-Tiedeu B, Noubiap JJ et al. Investigation of the association between the TCF7L2 rs7903146 (C/T) gene polymorphism and obesity in a Cameroonian population: a pilot study. *J Health Popul Nutr*. 2017;36(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s41043-017-0087-z>
21. dbGene. [Internet]. FABP2 fatty acid binding protein 2 [Homo sapiens (human)]. — [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2169>
22. Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Валеева Е.В., и др. Ассоциация полиморфизма rs1799883 гена FABP2 с различными нарушениями углеводного обмена у жителей Республики Татарстан // *Медицинский альманах*. — 2018. — Т. 57. — №6. — С. 116-120. [Valeeva FV, Khasanova KB, Valeeva EV et al. Association of rs1799883 polymorphism of the fabp2 gene with various disorders of carbohydrate metabolism in residents of the republic of Tatarstan. *Meditsinskij almanah*. 2018;57(6):116-120. (In Russ.)]
23. Qiu CJ, Ye XZ, Yu XJ, et al. Association between FABP2 Ala54Thr polymorphisms and type 2 diabetes mellitus risk: a HuGE Review and Meta-Analysis. *J Cell Mol Med*. 2014;18(12):2530-5. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12385>
24. Яковлева А.А., Торгунакова А.В., Соболева О.А., Минина В.И. Полиморфизм генов FTO (rs9939609), FABP2 (rs1799883) и PPARG (rs1801282) и риск ожирения у мужчин, проживающих в Кузбассе // *Медицинская генетика*. — 2022. — Т. 21. — №9. — С. 13-16. [Yakovleva AA, Torgunakova AV, Soboleva OA, Minina VI. FTO (rs9939609), FABP2 (rs1799883), and PPARG (rs1801282) gene polymorphisms and obesity risk in men living in Kuzbass. *Medical Genetics*. 2022;21(9):13-16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.09.13-16>
25. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., и др. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и TRP64ARG гена ADRB3), у населения России // *Вопросы питания*. — 2014. — Т. 83. — №2. — С. 35-41. [Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, et al. Regional features of obesity-associated gene polymorphism (rs9939609 FTO gene and gene TRP64ARG ADRB3) in Russian population. *Problems of nutrition*. 2014;83(2):35-41. (In Russ.)]
26. Климова Т.М., Захарова П.Н., Федоров А.И., и др. Полиморфизм Ala54Thr гена FABP2 и метаболический синдром в якутской популяции // *Якутский медицинский журнал*. — 2017. — Т. 59. — № 3. — С. 24-27 [Klimova TM, Zaharova RN, Fedorov AI, et al. Polimorfizm Ala54Thr gena FABP2 i metabolicheskij sindrom v jakutskoj populjacii. *Jakutskij medicinskij zhurnal*. 2017;59(3):24-27. (In Russ.)]
27. Liu Y, Wu G, Han L, et al. Association of the FABP2 Ala54Thr polymorphism with type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome: a population-based case-control study and a systematic meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(1):1155-68. doi: <https://doi.org/10.4238/2015.February.6.19>
28. dbGene. [Internet]. DRD2 dopamine receptor D2 [Homo sapiens (human)]. — [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1813>
29. Radwan GN, Loffredo CA, El Setouhy MA, et al. Waterpipe Smoking And The DRD2/ANKK1 Genotype. *J Egypt Public Health Assoc*. 2010;85(3-4):131-48
30. Сидорова Е.Ю., Ахметова Э.А., Ашуров З.Ш., и др. Генетические ассоциации полиморфных вариантов генов MTNR1A (rs34532313), MTNR1B (rs10830963), CLOCK (rs1801260), DRD2 (rs1800497) с формами суицидального поведения у пациентов с алкогольной зависимостью // *Академический журнал Западной Сибири*. — 2022. — Т. 18. — №1 (94). — С. 23-29 [Sidorova EY, Ahmetova EA, Ashurov ZS et al. Genetic associations of polymorphic variants of MTNR1A (rs34532313), MTNR1B (rs10830963), CLOCK (rs1801260), DRD2 (rs1800497) genes with forms of suicidal behavior in patients with alcohol dependence *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2022;18 (1(94)):23-29. (In Russ.)]
31. Горгун О.В., Голоенко И.М., Обьедков В.Г., и др. Связь риска возникновения острых лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств при антипсихотической терапии параноидной шизофрении // *Военная медицина*. — 2019. — Т. 50. — №1. — С. 32-40 [Gorgun OV, Golovenko IM, Obedkov VG, et al. The association between the risk of acute drug-induced extrapyramidal disorders in antipsychotic therapy of paranoid schizophrenia with polymorphism of neurometabolism genes and the xenobiotic detoxification system. *Voennaja medicina*. 2019;50(1):32-40. (In Russ.)]
32. Кибитов А.А., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., и др. TAQIA полиморфизм гена ANKK1/DRD2 (rs1800497) как генетический маркер нарушений пищевого поведения, ассоциированных с пищевой зависимостью, у пациентов с избыточной массой тела // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. — 2020. — №1. — С. 52-63. [Kibitov AA, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, et al. ANKK1/DRD2 gene Taq1A polymorphism (rs1800497) as a possible genetic marker of food-addiction-related eating disturbances in overweight patients. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2020;1(1):52-63. (In Russ.)]
33. Васильева А.А., Негашева М.А., Васильев В.А. Полиморфизм генов дофаминавого транспортера и дофаминавого рецептора D2 ассоциирован с особенностями телосложения // *Вестник антропологии*. — 2020. — Т. 52. — №4. — С. 232-248. [Vasil'eva AA, Negasheva MA, Vasil'ev VA. Gene polymorphism of the dopamine transporter and dopamine receptor d2 is associated with physique. *The Herald of Anthropology*. 2020;52(4):232-248. (In Russ.)]
34. Palacios A, Canto P, Tejeda ME, et al. Complete sequence of the ANKK1 gene in Mexican-Mestizo individuals with obesity, with or without binge eating disorder. *Eur Psychiatry*. 2018;54:59-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.010>

35. Obregón AM, Oyarce K, García-Robles MA, et al. Association of the dopamine D2 receptor rs1800497 polymorphism with food addiction, food reinforcement, and eating behavior in Chilean adults. *Eat Weight Disord.* 2022;27(1):215-224. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01136-1>
36. Duran-Gonzalez J, Ortiz L, Gonzales E, et al. Association study of candidate gene polymorphisms and obesity in a young Mexican-American population from South Texas. *Arch Med Res.* 2011;42(6):523-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.10.010>
37. Aliasghari F, Nazm SA, Yasari S, et al. Associations of the ANKK1 and DRD2 gene polymorphisms with overweight, obesity and hedonic hunger among women from the Northwest of Iran. *Eat Weight Disord.* 2021;26(1):305-312. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-020-00851-5>
38. Hardman CA, Rogers PJ, Timpson NJ, Munafò MR. Lack of association between DRD2 and OPRM1 genotypes and adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(5):730-6. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.144>
39. dbGene. [Internet]. FTO FTO alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase [Homo sapiens (human)]. — [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79068>
40. Кочетова О.В., Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов FTO и MC4R с развитием ожирения в популяции татар // *Генетика.* — 2015. — Т. 51. — №2. — С. 248–255. [Kochetova OV, Korytina GF, Akhmadishina LZ, et al. Association of polymorphic variants of FTO and MC4R genes with obesity in a Tatar population. *Russian Journal of Genetics.* 2014;50(12):1326-1333. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S0016675814120054>
41. Шакирова А.Т., Егорова Э.С., Лутфуллин И.Я., и др. Ассоциация полиморфизма rs9939609 T/A гена FTO с избыточной массой тела в детской популяции республики Татарстан // *Вопросы детской диетологии.* — 2017. — Т. 15. — №1. — С. 5-8. [Shakirova AT, Egorova ES, Lutfullin IYa et al. Association of the FTO gene rs9939609 T/A polymorphism with overweight in the pediatric population of the Republic of Tatarstan. *Vopr. det. dirol. (Pediatric Nutrition).* 2017;15(1):5–8. (In Russ.)]
42. Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Шилина Н.М., и др. Факторы риска формирования избыточной массы тела и ожирения у детей дошкольного и школьного возраста // *Российский педиатрический журнал.* — 2022. — Т. 3. — №1 — С. 250. [Puryeva EA, Gmoshinskaya MV, Shilina NM et al. Overweight and obesity risk factors in preschool and school children. *Russian Pediatric Journal.* 2022;3(1):250. (In Russ.)]
43. Хромова Н.В., Ротарь О.П., Ерина А.М., и др. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в российской популяции // *Артериальная гипертензия.* — 2013. — Т. 19. — №4. — С. 311-319. [Khromova NV, Rotar OP, Erina AM, et al. Association of rs9939609 FTO gene polymorphism with metabolic syndrome and its components in russian population. *Arterial'naya Gipertenziya («Arterial Hypertension»).* 2013;19(4):311-319. (In Russ.)]
44. Павлова Н.И., Куртанов Х.А., Соловьева Н.А., и др. Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с развитием ожирения в популяции якутов // *Современные проблемы науки и образования.* — 2018. — №5 — С. 34. [Pavlova NI, Kurtanov HA, Solov'eva NA, et al. Association of polymorphism rs9939609 FTO gene with development of obesity in the yakut population. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018;5(34):34. (In Russ.)]
45. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Костарева А.А., и др. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга // *Доктор.Ру.* — 2018. — Т. 152. — №8 — С. 20-24. [Boyarinova MA, Rotar OP, Kostareva AA, et al. Association between the FTO Gene rs9939609 Polymorphism and Metabolic Health in Obese Patients Living in St. Petersburg. *Doctor.Ru.* 2018; 8(152): 20–24 (In Russ.)]
46. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д., Абд Али А.Х., и др. Взаимосвязь генов FTO, PON1, BDKRB2 у детей и подростков с ожирением в г. Ростове-на-Дону // *Российский педиатрический журнал.* — 2022. — Т. 3. — №1 — С. 62. [Bocharova OV, Teplyakova ED, Abd Ali A, et al. Correlation of FTO, PON1, BDKRB2 genes and obesity in children and adolescents in Rostov-on-Don. *Russian Pediatric Journal.* 2022;3(1):62. (In Russ.)]
47. Maculewicz E, Leońska-Duniec A, Mastalerz A, et al. The Influence of FTO, FABP2, LEP, LEPR, and MC4R Genes on Obesity Parameters in Physically Active Caucasian Men. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(10):6030. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19106030>
48. Chiang KM, Chang HC, Yang HC, et al. Genome-wide association study of morbid obesity in Han Chinese. *BMC Genet.* 2019;20(1):97. doi: <https://doi.org/10.1186/s12863-019-0797-x>
49. dbGene. [Internet]. MC4R melanocortin 4 receptor [Homo sapiens (human)]. - [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4160>
50. Price RA, Li WD, Zhao H. FTO gene SNPs associated with extreme obesity in cases, controls and extremely discordant sister pairs. *BMC Med Genet.* 2008;9:4. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-9-4>
51. Ramos AV, Bastos-Rodrigues L, Resende BA, et al. The contribution of FTO and UCP-1 SNPs to extreme obesity, diabetes and cardiovascular risk in Brazilian individuals. *BMC Med Genet.* 2012;13:101. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-101>
52. Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В. Пищевое поведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и полиморфизм гена рецептора меланокортина // *РМЖ. Медицинское обозрение.* — 2020. — Т. 6. — №4. — С. 318-323. [Avzaletdinova DSh, Morugova TV, Sharipova LF, Kochetova OV. Eating behavior in patients with type 2 diabetes and melanocortin receptor gene polymorphism. *Russian Medical Inquiry.* 2020;4(6):318–323. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-318-323>
53. Мельникова Е.С., Мустафина С.В., Рымар О.Д., и др. Ассоциация полиморфизмов генов SLC30A8 и MC4R с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. №3. — С. 215-225. [Mel'nikova ES, Mustafina SV, Rymar OD et al. Association of polymorphisms of genes SLC30A8 and MC4R with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2022;25(3):215-225. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12767>
54. Иевлева К.Д., Байрова Т.А., Шенеман Е.А., и др. Влияние полиморфизма гена MC4R на антропометрические параметры у подростков с избыточной массой тела и ожирением // *Ожирение и метаболизм.* — 2019. — Т. 16. — №2 — С. 22-28. [Ievleva KD, Bairova TA et al. Effect of MC4R gene polymorphism on food intake in adolescents with overweight and obesity. *Obesity and metabolism.* 2019;16(2):22-28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet19680>
55. Yu K, Li L, Zhang L, et al. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis. *Gene.* 2020;733:144372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144372>
56. Srivastava A, Mittal B, Prakash J, et al. Evaluation of MC4R [rs17782313, rs17700633], AGRP [rs3412352] and POMC [rs1042571] Polymorphisms with Obesity in Northern India. *Oman Med J.* 2014;29(2):114-8. doi: <https://doi.org/10.5001/omj.2014.28>
57. da Fonseca ACP, Abreu GM, Zembrzuski VM, et al. The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:667-684. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S199542>
58. Cyrus C, Ismail MH, Chathoth S, et al. Analysis of the Impact of Common Polymorphisms of the FTO and MC4R Genes with the Risk of Severe Obesity in Saudi Arabian Population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2018;22(3):170-177. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2017.0218>
59. Rovite V, Petrovskaya R, Vaivade I, et al. The role of common and rare MC4R variants and FTO polymorphisms in extreme form of obesity. *Mol Biol Rep.* 2014;41(3):1491-500. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2994-4>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\*Иванова Анастасия Андреевна, к.м.н. [Anastasiya A. Ivanova]; адрес: Российская Федерация, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9460-6294>; eLibrary SPIN: 2299-0463; e-mail: [ivanova\\_a\\_a@mail.ru](mailto:ivanova_a_a@mail.ru)

**Шабанова Елизавета Сергеевна** [Elizaveta S. Shabanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9033-1588>;  
eLibrary SPIN: 3319-8546; e-mail: jarinaleksi@list.ru

**Зорина Валентина Валентиновна** [Valentina V. Zorina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7846-7933>;  
e-mail: walentina.zorina@bk.ru

**Гуражева Анна Александровна** [Anna A. Gurazheva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1547-624X>;  
eLibrary SPIN: 2299-0463; e-mail: annapalna1@mail.ru

**Максимова Софья Владимировна** [Sofia V. Maksimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2472-181X>;  
SPIN-код: 1111-7184; AuthorID: 1073860; e-mail: 99naruto@mail.ru

**Малютина Софья Константиновна**, д.м.н., профессор [Sofia K. Malyutina];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>; SPIN:6780-9141; e-mail: smalyutina@hotmail.com

**Максимов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор [Vladimir N. Maksimov];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>; eLibrary SPIN: 9953-7867; e-mail: medik11@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Иванова А.А., Шабанова Е.С., Зорина В.В., Гуражева А.А., Максимова С.В., Малютина С.К., Максимов В.Н. Ассоциация однонуклеотидных вариантов генов *TCF7L2*, *FABP2*, *FTO*, *DRD2*, *MC4R* с морбидным ожирением у женщин // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 278-287. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13048>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Ivanova AA, Shabanova ES, Zorina VV, Gurazheva AA, Maksimova SV, Malyutina SK, Maksimov VN. Association of single nucleotide variants of the *TCF7L2*, *FABP2*, *FTO*, *DRD2*, *MC4R* genes with morbid obesity in women. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):278-287. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13048>

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИСТИННОЙ ГИНЕКОМАСТИИ У ВЗРОСЛЫХ МУЖЧИН С ИЗБЫТКОМ МАССЫ ТЕЛА



© С.Х. Эристави<sup>1\*</sup>, Р.В. Роживанов<sup>1</sup>, Л.В. Никанкина<sup>1</sup>, Г.С. Колесникова<sup>1</sup>, Е.Р. Роживанова<sup>1</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

**Обоснование.** Истинная гинекомастия ассоциирована с избытком массы тела, что обусловлено нарушением баланса андрогены/эстрогены. Следовательно, вызывает интерес оценка возможности медикаментозной терапии этого заболевания путем применения антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы.

**Цель.** Оценка возможности медикаментозной терапии истинной гинекомастии у взрослых мужчин с избытком массы тела путем применения кломифена или летрозолола.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены мужчины с остро возникшей гинекомастией и избытком массы тела, обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в период с января 2020-го по май 2024 гг. и получавшие либо терапию кломифеном, либо летрозолом сроком 4 недели. У всех пациентов оценивались: состояние грудных желез, общий билирубин, печеночные трансаминазы, креатинин, мочевины, лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), эстрадиол, общий тестостерон, альфафетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин (ХГ). Базовый уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На фоне лечения кломифеном не было установлено статистически значимых различий в исследуемых показателях, за исключением уровня эстрадиола и тестостерона, которые возросли. Терапия кломифеном ухудшила состояние трех пациентов (13% (95% ДИ 2,8;33,6)) — отмечалось появление боли в грудных железах, которая отсутствовала на момент назначения. На фоне лечения летрозолом отмечалась положительная динамика — все исследованные показатели статистически значимо улучшились. При сравнении величин изменения изучаемых параметров было установлено, что лечение летрозолом оказывает лучший эффект в отношении выраженности гинекомастии (-1[0;-1] степень), снижения уровня эстрадиола (-31,7 [-8,8; -90,8] пмоль/л), а также уменьшает число пациентов, желающих устранить ее хирургически (-63,4% (95%ДИ -46,9; -77,9)).

**Заключение.** Использование препарата ингибитора ароматазы уменьшает выраженность гинекомастии и снижает число пациентов, желающих устранить ее хирургически.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гинекомастия; мужчины; взрослые; антиэстрогены; ингибиторы ароматазы.

## DRUG TREATMENT OF TRUE GYNECOMASTIA IN OVERWEIGHT ADULT MEN

© Saida Kh. Eristavi<sup>1\*</sup>, Roman V. Rozhivanov<sup>1</sup>, Larisa V. Nikankina<sup>1</sup>, Galina S. Kolesnikova<sup>1</sup>, Ekaterina R. Rozhivanova<sup>1</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Galina A. Mel'nichenko<sup>1</sup>, Natalya G. Mokrysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian University of Medicine of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** True gynecomastia is associated with excess body mass, which is caused by an imbalance of androgens/estrogens. Therefore, there is an interest in evaluating the possibility of drug therapy for this condition through the use of antiestrogens or aromatase inhibitors.

**AIM:** To evaluate the possibility of drug therapy for true gynecomastia in adult men with excess body mass through the use of clomiphene or letrozole.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective study included men with newly developed gynecomastia and excess body mass who sought medical help at the Endocrinology Research Center from January 2020 to May 2024, and received either clomiphene therapy or letrozole for a period of 4 weeks. All patients were evaluated for the condition of their breast glands, total bilirubin, liver transaminases, creatinine, urea, luteinizing hormone, prolactin, sex hormone-binding globulin, estradiol, total testosterone, alpha-fetoprotein, and chorionic gonadotropin. The baseline level of statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

**RESULTS:** With clomiphene treatment, no statistically significant differences were found in the evaluated parameters, except for estradiol and testosterone levels, which increased. Clomiphene therapy worsened the condition of three patients (13% (95% CI 2,8;33,6)) - they experienced breast pain that was not present at the time of prescription. With letrozole treatment,

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



there was a positive trend - all evaluated parameters significantly improved. Comparing the changes in the studied parameters, it was found that letrozole treatment had a better effect in terms of the severity of gynecomastia (-1[0;-1] degree), reduction in estradiol levels (-31,7[-8,8;-90,8] pmol/l), and also reduced the number of patients willing to undergo surgical removal of gynecomastia (-63,4% (95% CI -46,9;-77,9)).

**CONCLUSION:** The use of an aromatase inhibitor reduces the severity of gynecomastia and decreases the number of patients willing to undergo surgical removal.

**KEYWORDS:** gynecomastia; men; adults; antiestrogens; aromatase inhibitors.

## ОБОСНОВАНИЕ

Гинекомастия у взрослых мужчин часто обусловлена дисбалансом между выработкой андрогенов и эстрогенов [1, 2]. Основным методом лечения гинекомастии является хирургическое вмешательство, так как оно радикально избавляет пациента от увеличенной грудной железы [1, 3]. Однако хирургическое вмешательство может сопровождаться высоким риском послеоперационных осложнений, психологическим дискомфортом у пациента и экономической нецелесообразностью по сравнению с медикаментозной терапией [4]. Консервативные методы лечения гинекомастии включают в себя наблюдение, изменения в образе жизни, фармакотерапию и психологическую поддержку [1, 5]. Они могут быть эффективны у мужчин с легкой или умеренной гинекомастией, которая не вызывает значительного дискомфорта. Недавние исследования подтверждают потенциальную эффективность медикаментозной терапии истинной гинекомастии у взрослых мужчин [6]. В обзоре, посвященном фармакотерапии истинной гинекомастии, а также монографии «Endocrinologic principles of therapy for gynecomastia» авторы подтверждают актуальность медикаментозной терапии гинекомастии, но конкретные методы лечения этого расстройства являются предметом дискуссий [7, 8]. Главными кандидатами на эффективное применение являются препараты антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы, которые, с одной стороны, способны нормализовать выработку андрогенов, а с другой — оказать антиэстрогенное действие либо путем блокады эстрогенных рецепторов, либо снижая выработку эстрогенов [9]. Таким образом, медикаментозная терапия истинной гинекомастии у взрослых мужчин остается актуальной темой и требует дальнейших исследований для улучшения результатов лечения.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка возможности медикаментозной терапии истинной гинекомастии у взрослых мужчин с избытком массы тела путем применения кломифена или летрозола.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

**Место проведения.** В исследование были включены мужчины с остро возникшей гинекомастией и избытком массы тела, обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

**Время исследования.** Период сбора материала в период с января 2020-го по май 2024 гг.

### Исследуемая популяция

Мужчины с остро возникшей гинекомастией и избытком массы тела.

**Критерии включения:** возраст старше 25 лет, мужской пол, остро возникшая истинная гинекомастия, индекс массы тела — более 25 кг/м<sup>2</sup>.

**Критерии не включения:** препубертатная, пубертатная или ятрогенная гинекомастия; недееспособность; гепатопатия; нефропатия; злокачественные заболевания; нарушения пола и развития; прием препаратов андрогенов, анаболических стероидов, гонадотропинов, антиэстрогенов или антиандрогенов в анамнезе; противопоказания к приему кломифена или летрозола; алкоголизм или наркомания.

**Критерии исключения:** отсутствие необходимых для исследования катamnестических данных.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Группы формировались ретроспективно по типу проведенной терапии — либо кломифеном, либо летрозолом.

### Дизайн исследования

Одноцентровое, интервенционное, динамическое, двухвыборочное, сравнительное, нерандомизированное, ретроспективное исследование.

### Описание медицинского вмешательства

Проводился забор крови для исследования в утреннее время натощак из локтевой вены. 23 пациента получали 50 мг кломифена в форме цитрата, а 41 мужчина — 2,5 мг летрозола. Оба препарата применялись перорально, ежедневно, срок применения составил 4 недели. Согласно Европейским клиническим рекомендациям, эти препараты могут использоваться при лечении гинекомастии [10], однако в России применялись of label, пациенты были оповещены об этом и давали информированное согласие.

### Методы

Анамнестические данные были получены путем опроса. Физикальное обследование включало общий осмотр с определением характеристик оволосения, в том числе лобкового, типа телосложения, состояния грудных желез, а также оценку состояния наружных половых органов. У всех пациентов регистрировались следующие результаты обследования: общий билирубин, печеночные трансаминазы, креатинин, мочевины, лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), эстрадиол, общий тестостерон, альфафетопrotein (АФП), хорионический гонадотропин (ХГ). Уровни общего тестостерона (референсный

интервал (ПИ) 12,0–28,2 нмоль/л), ЛГ (ПИ 2,5–11,0 ЕД/л), эстрадиола (ПИ 19,7–242,0 пмоль/л), пролактина (ПИ 60–355, мЕд/л), ХГЧ (ПИ менее 2,0 нг/мл) определялись методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на автоматическом анализаторе Vitros Eci 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics), ГСПГ (ПИ 20,6–76,7 нмоль/л) на анализаторе Cobas 6000 (Roche) и АФП (ПИ 0–6,4 МЕ/мл) на анализаторе Architect 2000 (Abbott). Концентрацию биохимических показателей сыворотки крови — аланинаминотрансферазы (АЛТ) (ПИ 0–55 Ед/л), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (ПИ 5–34 Ед/л), общего билирубина (ПИ 3,4–20,5 мкмоль/л), креатинина (ПИ 63–110 мкмоль/л), мочевины (ПИ 3,5–7,2 ммоль/л) определяли на биохимическом анализаторе Architect 8000 (Abbott). Ультразвуковое исследование грудных желез выполнялось на аппарате Pro Focus 2202 (В-К Medical ApS, Denmark).

Основной исход исследования — динамика гинекомастии на фоне лечения. Дополнительные исходы исследования — необходимость хирургического лечения, изменение уровней половых гормонов на фоне лечения. Анализ в подгруппах не проводился.

#### Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки:* предварительно не рассчитывался, включались все пациенты с достаточными катанестическими данными.

*Методы статистического анализа данных:* статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ

STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 13.0); количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов и 95% доверительного интервала (ДИ); сравнение осуществлялось непараметрическим методом  $\chi^2$  с поправкой Йетса для качественных признаков в независимых группах и методом МакНемара — в зависимых; для анализа количественных признаков в независимых группах применялся U-критерий Манна-Уитни, а в зависимых — тест Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

#### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №10 от 22.05.2024).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 64 мужчины. Характеристики выборки представлены в таблице 1.

Обе группы были сопоставимы по исходным исследуемым параметрам, кроме показателей билирубина и АЛТ. Но этот факт не мог оказать влияния на результаты исследования, так как абсолютные значения этих параметров соответствовали нормальным значениям, и гепатопатии не было выявлено ни у одного из включенных в исследование пациентов.

Таблица 1. Общая характеристика выборки пациентов

Показатель	Кломифен (n=23)	Летрозол (n=41)	p
Возраст, лет	34 [32; 37]	32 [30; 34]	0,190
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,6 [26,9; 29,9]	29,4 [28,0; 31,0]	0,043
Степень гинекомастии справа	2 [2; 2]	2 [2; 3]	0,955
Степень гинекомастии слева	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,277
Длительность с дебюта, нед.	13 [11; 16]	13 [11; 14]	0,316
Общий билирубин, мкмоль/л	16,3 [13,3; 17,3]	9,5 [7,9; 13,7]	<b>&lt;0,001</b>
АСТ, ЕД/мл	26 [22; 28]	24 [21; 28]	0,330
АЛТ, ЕД/мл	21 [15; 27]	30 [23; 39]	<b>&lt;0,001</b>
Креатинин, мкмоль/л	77 [72; 84]	70 [64; 81]	0,018
Мочевина, ммоль/л	5,5 [4,8; 6,2]	5,2 [4,3; 5,9]	0,185
ЛГ, ЕД/л	4,1 [2,9; 5,1]	4,2 [3,4; 4,6]	0,955
Пролактин, мЕд/л	178 [143; 205]	193 [148; 294]	0,504
ГСПГ, нмоль/л	30,7 [24,9; 39]	26,5 [20,4; 35,2]	0,135
Эстрадиол, пмоль/л	272,9 [101,7; 297,1]	256,9 [101,8; 305,1]	0,697
Общий тестостерон, нмоль/л	11,4 [10,4; 14,5]	12,8 [10,3; 16,3]	0,541
АФП, МЕ/мл	0,9 [0,8; 1,2]	1,1 [0,9; 1,3]	0,131
ХГ, нмоль/л	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1,0
Боль, %	39,1 (95%ДИ 19,2; 59,1)	36,6 (95%ДИ 22,1; 53,1)	0,946
Желание хирургического лечения, %	86,9 (95%ДИ 73,2; 100,0)	90,2 (95%ДИ 76,9; 97,3)	0,989

**Примечание:** для количественных признаков Me [25%; 75%], U тест Манна-Уитни; для качественных признаков % (95% Доверительный интервал),  $\chi^2$  с поправкой Йетса; проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,0026$ .

Таблица 2. Динамика результатов обследования пациентов на фоне лечения кломифеном

Показатель	Исходно (n=23)	Динамика (n=23)	p
Степень гинекомастии справа	2 [2; 2]	2 [2; 2]	0,092
Степень гинекомастии слева	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,043
Эстрадиол, пмоль/л	272,9 [101,7; 297,1]	190 [139,2; 348,2]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	11,4 [10,4; 14,5]	17,5 [14,6; 22,0]	<0,001
Боль, %	39,1 (95% ДИ 19,2; 59,1)	17,4 (95% ДИ 4,9; 38,7)	0,227
Желание хирургического лечения, %	86,9 (95% ДИ 73,2; 100,0)	69,6 (95% ДИ 47,1; 86,8)	0,133

Примечание: для количественных признаков Me [25%; 75%], тест Вилкоксона; для качественных признаков % (95% Доверительный интервал), метод МакНемара; проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,0083$ .

Таблица 3. Динамика результатов обследования пациентов на фоне лечения летрозолом

Показатель	Исходно (n=41)	Динамика (n=41)	p
Степень гинекомастии справа	2 [2; 3]	1 [1; 2]	<0,001
Степень гинекомастии слева	2 [2; 3]	1 [1; 2]	<0,001
Эстрадиол, пмоль/л	256,9 [101,8; 305,1]	166 [95,5; 213,8]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	12,8 [10,3; 16,3]	19,3 [15,3; 24,1]	<0,001
Боль, %	36,6 (95% ДИ 22,1; 53,1)	2,4 (95% ДИ 0,1; 12,8)	<0,001
Желание хирургического лечения, %	90,2 (95% ДИ 76,9; 97,3)	26,8 (95% ДИ 14,2; 42,9)	<0,001

Примечание: для количественных признаков Me [25%; 75%], тест Вилкоксона; для качественных признаков % (95% Доверительный интервал), метод МакНемара; проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,0083$ .

Таблица 4. Изменение величин исследуемых параметров

Показатель	Кломифен (n=23)	Летрозол (n=41)	p
Степень гинекомастии справа	0 [0; -1]	-1 [0; -1]	0,007
Степень гинекомастии слева	0 [0; 0]	0 [0; -1]	0,003
Эстрадиол, пмоль/л	45,8 [25,8; 90,5]	-31,7 [-8,8; -90,8]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	5,7 [3,3; 8,4]	6,7 [3,6; 9,8]	0,436
Боль, %	-34,8 (95% ДИ -15,3; -54,2)	-34,1 (95% ДИ -20,1; -50,6)	0,823
Желание хирургического лечения, %	-17,4 (95% ДИ -1,9; -32,9)	-63,4 (95% ДИ -46,9; -77,9)	0,001

Примечание: для количественных признаков Me [25%; 75%], U тест Манна-Уитни; для качественных признаков % (95% Доверительный интервал),  $\chi^2$  с поправкой Йетса; проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,0083$ .

На фоне лечения кломифеном не было установлено статистически значимых различий в исследуемых показателях, за исключением уровня эстрадиола и тестостерона, которые возросли (табл. 2).

На фоне лечения летрозолом отмечалась положительная динамика — все исследованные показатели статистически значимо улучшились (табл. 3).

При сравнении величин изменения изучаемых параметров было установлено, что лечение летрозолом оказывает лучший эффект в отношении выраженности гинекомастии, снижения уровня эстрадиола, а также уменьшает число пациентов, желающих устранить ее хирургически (табл. 4).

Дополнительным преимуществом проводимой терапии являлась нормализация уровня общего тестостерона у всех пациентов с его низким уровнем как в груп-

пе кломифена (исходно 52,2% (95% ДИ 30,6; 73,2)), так и в группе летрозола (исходно 41,5 (95% ДИ 26,3; 57,9)), различия статистически не значимы,  $p = 0,5726$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Отмечались и нежелательные явления: терапия кломифеном ухудшила состояние трех пациентов (13% (95% ДИ 2,8; 33,6)) — отмечалось появление боли в грудных железах, которая отсутствовала на момент назначения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

Так как исследование является одноцентровым, а отбор не случайным, то существуют риски нерепрезентативности выборки в отношении общей популяции.

### Сопоставление с другими публикациями

Мы исследовали эффективность двух часто используемых препаратов для лечения истинной гинекомастии у взрослых мужчин с избытком массы тела [11]. Кломифен — препарат из группы селективных модуляторов эстрогенов, который конкурирует с эндогенными эстрогенами за связывание с эстрогенными рецепторами и изменение их активности. Он может выступать как антагонист, так и агонист эстрогенных рецепторов [12]. Кломифен специфически связывается с эстрогенными рецепторами в гипоталамусе и гипофизе, что приводит к увеличению секреции гонадотропных гормонов гипофиза и, как следствие, увеличивает секрецию как андрогенов, так и эстрогенов [13]. Наличие данного эффекта было продемонстрировано и в нашем исследовании — препарат вызывал увеличение уровня эстрадиола и тестостерона.

Летрозол — препарат из группы ингибиторов ароматазы, который полностью блокирует цитохром P450 ароматазу (которая обильно представлена в жировой ткани мужчин), прекращая конверсию андрогенов в эстрогены, что приводит к увеличению выработки андрогенов и снижению уровней эстрогенов [14, 15]. Наличие данного эффекта также было подтверждено в нашей работе. Таким образом, потенциальный положительный эффект этих препаратов при гинекомастии может обуславливаться повышением уровня андрогенов в обоих случаях, а также рецепторным антиэстрогенным эффектом в случае кломифена и снижением уровня эстрадиола в случае летрозолола. Итогом этого может быть уменьшение объема, болевого синдрома и отека грудных желез у мужчин при гинекомастии [10]. В нашем исследовании терапия летрозолом оказалась более эффективной в отношении гинекомастии, нежели лечение кломифеном. Кроме того, у трех пациентов лечение кломифеном оказало обратный эффект — гинекомастия у этих мужчин ухудшилась. Это может объясняться тем, что кломифен представляет собой комбинацию двух изоформ — энкломифена и зукломифена, и, индивидуально, у некоторых пациентов может проявляться в большей степени эффект агонистической формы — зукломифена, что ухудшает их состояние [12]. Прямых сравнительных исследований между ингибиторами ароматазы и антиэстрогенами в литературе не представлено, однако опубликованы работы, в которых было продемонстрировано, что сочетанное применение ингибитора ароматазы и антиэстрогена более эффективно, чем использование только антиэстрогена [16]. В отношении монотерапии антиэстрогенами было установлено, что у взрослых мужчин с гинекомастией отмечается уменьшение болезненности и размера груди, но ни у одного пациента не наблюдалось полной ремиссии [17, 18]. Лечение ингибиторами ароматазы некоторыми авторами рассматривается как альтернатива хирургическому лечению [15]. Представлены исследования о положительном влиянии ингибиторов ароматазы при гинекомастии [19]. Тем не менее доказательств их долгосрочной эффективности мало [20, 21]. Кроме того, необходимо учитывать потенциальные неблагоприятные последствия, что требует проведения дальнейших проспективных исследований.

### Клиническая значимость результатов

Оба вида лечения приводят к увеличению выработки тестостерона. Терапия кломифеном не приводит к снижению уровня эстрадиола, а лечение летрозолом статистически значимо снижает этот показатель. В отношении гинекомастии терапия кломифеном не улучшает состояние пациента, а в некоторых случаях (13% (95% ДИ 2,8; 33,6) даже ухудшает его. Использование летрозолола уменьшает выраженность гинекомастии и снижает число пациентов, желающих устранить ее хирургически.

### Ограничения исследования

Учитывая, что выборка пациентов была сформирована исключительно в ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава РФ, характеристики гинекомастии в других выборках могут отличаться. Поскольку данные собирались ретроспективно, доступная информация была ограничена, и рандомизации не проводилось, в исследованиях с большей степенью доказательности выводы могут измениться.

### Направления дальнейших исследований

Проведение проспективного исследования достаточной мощности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование препарата ингибитора ароматазы уменьшает выраженность гинекомастии и снижает число пациентов, желающих устранить ее хирургически.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Участие авторов.** Эристави С.Х. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; написание статьи; Роживанов Р.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных и интерпретацию результатов; Никанкина Л.В. — существенный вклад в выполнение общеклинических лабораторных исследований; Колесникова Г.С. — существенный вклад в выполнение гормональных лабораторных исследований; Роживанова Е.Р. — существенный вклад в получение архивных данных, статистическую обработку материала; Андреева Е.Н. — существенный вклад во внесение правки в рукопись с целью повышения научной ценности статьи; Мельниченко Г.А. — существенный вклад во внесение правки в рукопись с целью повышения научной ценности статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад во внесение правки в рукопись с целью повышения научной ценности статьи.

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

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность пациентам, принявшим участие в исследовании.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Яшина Ю.Н., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе гинекомастии // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2014. — №3. — С. 8-15. [Yashina YuN, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Sovremennye predstavleniya ob epidemiologii, etiologii i patogeneze ginekomastii. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2014;3:8-15 (In Russ.).]
2. Basaria S, Dobs AS. Endocrine causes of gynecomastia in men. *UpToDate*, 2023
3. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., и др. Гинекомастия. Эндокринная хирургия, 2012. с. 18-23 [Bel'ceovich DG, Vanushko VE, Kuznecov NS, i dr. Ginekomastiya. *Endokrinnaya hirurgiya*, 2012. s. 18-23 (In Russ.).]
4. Sethi MK, Singhal P, Gupta NP. Gynecomastia: An overview of the etiology, diagnosis, and treatment. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016;20(2):171–177
5. Валева Ф.В., Шарипова Ю.У., Газизова Г.Р., и др. Гинекомастия у мужчин: причины, диагностика, лечение // *Эффективная фармакотерапия*. — 2023. — Т. 19. — №52. — С. 30–39. [Valeeva FV, Sharipova YuU, Gazizova GR, i dr. Ginekomastiya u muzhchin: prichiny, diagnostika, lechenie. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023;19(52):30-39 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-52-30-39>
6. Baumann K. Gynecomastia-Conservative and Surgical Management. *Breast Care*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1159/000494276>
7. Berger O, Landau Z, Talisman R. Gynecomastia: A systematic review of pharmacological treatments. *Front Pediatr*. 2022;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.978311>
8. Barutca S, Kutlu N, et al. Gynecomastia treatment principles: evaluation of our results. *Med J Okmeydanı Train Res Hospital*. 2011;27:36–43
9. Swerdloff RS, Ng JCM. Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. [Updated 2023 Jan 6]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA)
10. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019;7(6):778–793. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12636>
11. Stárka L, Hill M, Pospíšilová H, et al. Estradiol, obesity and hypogonadism. *Physiol Res*. 2020;69(Suppl 2):S273–S278. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934510>
12. Rodriguez KM, Pastuszak AW, Lipschultz LI. Enclomiphene citrate for the treatment of secondary male hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(11):1561–1567
13. Chehab M, Madala A, Trussell JC. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil Steril*. 2015;103:595–604
14. Stephens S, Polotsky A. Big Enough for an Aromatase Inhibitor? How Adiposity Affects Male Fertility. *Semin Reprod Med*. 2013;31(04):251–257. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1345272>
15. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer*. 1999;6(2):315–24. doi: <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060315>
16. Zervoudis S, Iatrakis G, et al. Gynecomastia treatment with tamoxifen or tamoxifen followed by letrozole: prototype clinical study. *Rev. Clin. Pharmacol. Pharmacokinet. Int. Ed*. 2024;38(2):99–106. doi: <https://doi.org/10.61873/XVQY6568>
17. Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. Management of physiological gynaecomastia with tamoxifen. *Breast*. 2004;13:61–65
18. James R, Ahmed F, Cunnick G. () The efficacy of tamoxifen in the treatment of primary gynecomastia: an observational study of tamoxifen versus observation alone. *Breast J*. 2012;18:620–621
19. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:808–815
20. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4428–4433
21. Maura N, Bishop K, Merinbaum D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2975–2978

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\*Эристави Саида Хачимовна [Saida Kh. Eristavi, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5645-9836>; eLibrary SPIN: 3254-1703; e-mail: eristaavi@gmail.com

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru

Колесникова Галина Сергеевна, д.б.н. [Galina S. Kolesnikova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-2171>; eLibrary SPIN: 7716-9680; e-mail: Kolesnikova.Galina@endocrincentr.ru

Роживанова Екатерина Романовна [Ekaterina R. Rozhivanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-7234>; eLibrary SPIN: 4459-1159; e-mail: erozhivanova@mail.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Эристави С.Х., Роживанов Р.В., Никанкина Л.В., Колесникова Г.С., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Медикаментозное лечение истинной гинекомастии у взрослых мужчин с избытком массы тела // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 288-294. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13162>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Eristavi SK, Rozhivanov RV, Nikankina LV, Kolesnikova GS, Rozhivanova ER, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Drug treatment of true gynecomastia in overweight adult men. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):288-294. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13162>

## ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВЫХ МОЛЕКУЛ НА ПЕРЕХОД БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В БЕЖЕВУЮ



© В.С. Егорова<sup>1</sup>, Д.Т. Гурциева<sup>2</sup>, А.Д. Егоров<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Направление «Медицинская биотехнология», Центр трансляционной медицины, Научно-технологический университет «Сириус», Сириус, Россия

<sup>2</sup>Направление «Генная терапия», Центр трансляционной медицины, Научно-технологический университет «Сириус», Сириус, Россия

Ожирение является одной из важнейших проблем здравоохранения. Известно, что массу тела можно контролировать с помощью сочетания здорового питания и физической активности, однако гипертрофическое ожирение часто осложнено другими сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия и различные формы артрита. В случае, когда больным противопоказаны интенсивные физические нагрузки, могут быть разработаны альтернативные подходы для борьбы с ожирением. Открытие бежевых адипоцитов в белой жировой ткани привлекло внимание к их использованию в качестве терапевтической мишени. Существуют молекулы различной природы, которые способны модулировать процесс образования бежевых адипоцитов, взаимодействуя с критически важными сигнальными каскадами, что приводит к усилению термогенеза. В данный момент разрабатываются препараты на основе малых молекул, а также перепрограммирование с использованием инструментов генной терапии. В данном обзоре рассматривается возможность стимуляции перехода белых жировых клеток в бежевые с помощью нутриентов, а также подробно обсуждаются молекулярные мишени пищевых и синтетических малых молекул, действующих на процесс побурения жировой ткани.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; препараты против ожирения; малые молекулы; микронутриенты; факторы транскрипции; жировая ткань.

## NUTRIENT MOLECULES AFFECTING THE WHITE-TO-BEIGE ADIPOSE TISSUE TRANSITION

© Vera S. Egorova<sup>1</sup>, Dzerassa T. Gurtsieva<sup>2</sup>, Alexander D. Egorov<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Medical Biotechnology, Research Center for Translational Medicine, Sirius University of Science and technology, Sirius, Russia

<sup>2</sup>Division of Gene Therapy, Research Center for Translational Medicine, Sirius University of Science and technology, Sirius, Russia

Obesity is one of the most important health problems. Body weight can be controlled through a combination of a healthy diet and physical activity, but hypertrophic obesity is often complicated by other comorbidities such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), cardiovascular disease, hypertension and various forms of arthritis. If intense physical activity is contraindicated for patients, then alternative approaches to combat obesity can be developed. The discovery of beige adipocytes in white adipose tissue has attracted attention to their use as a target for therapy. There are molecules of various origin that are capable of modulating the formation of beige adipocytes by interacting with critical signaling cascades, leading to increased thermogenesis. One such approach would be to stimulate the transition of white adipose tissue cells into more catabolically active beige cells using nutrients and small molecule drugs.

**KEYWORDS:** obesity; anti-obesity agents; small molecules; micronutrients; transcription factors; adipose.

### ВВЕДЕНИЕ

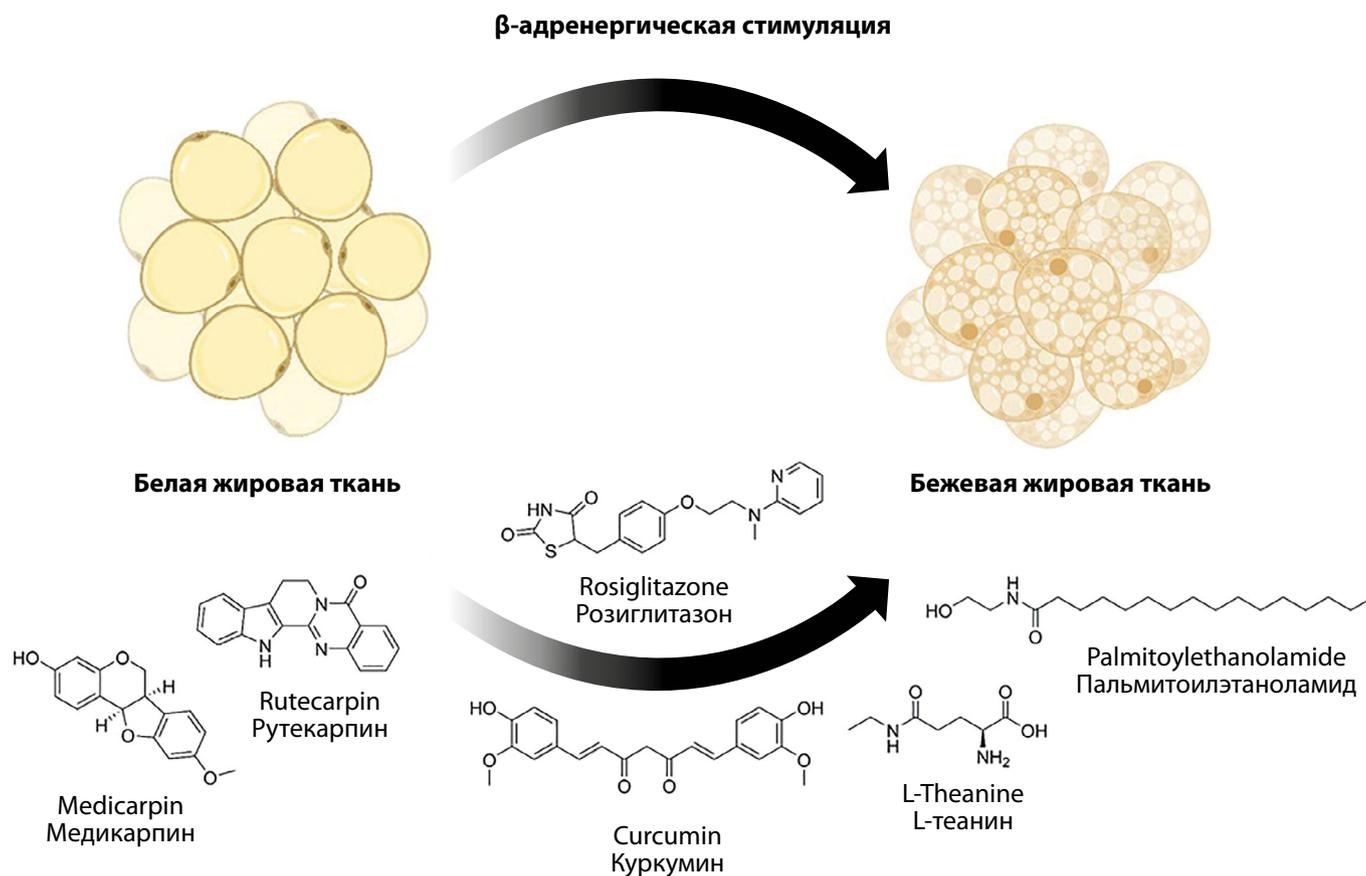
Жировая ткань, в особенности белая жировая ткань, является местом депонирования избытка питательных веществ в форме триглицеридов. Во время периодического дефицита энергии, такого как при голодании или интенсивной физической нагрузке, накопленные триглицериды могут расщепляться и высвобождаться из адипоцитов, обеспечивая организм энергией. Этот динамический процесс накопления и высвобождения липидов из жировой ткани регулирует энергетический баланс в организме. Особую роль в данном процессе играет

бурая жировая ткань, которая способна к интенсивному липолизу и термогенезу. Чрезмерное накопление триглицеридов в жировой ткани приводит к ожирению и другим метаболическим нарушениям и вызвано нарушением энергетического баланса.

Бурая жировая ткань в организме взрослого человека представлена мало и сосредоточена в подмышечных впадинах, межлопаточной и надключичной областях. В бурых адипоцитах экспрессируется ген UCP1 белка термогенина, разобщающего дыхательную цепь в митохондриях. Это позволяет протонам входить в матрикс без синтеза АТФ и приводит к высвобождению энергии

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.





**Рисунок 1.** Влияние различных по природе факторов на переход белой жировой ткани в бежевую.

**Figure 1.** Influence of various factors on the conversion of white adipose tissue to beige adipose.

в форме тепла. Поскольку вместе с протоном UCP1 переносит свободные жирные кислоты, использующиеся в качестве субстрата для окисления, то данный переносчик значительно влияет на катаболический обмен. Показано, что наличие бурой жировой ткани коррелирует с более низким уровнем сахарного диабета 2 типа (СД2), дислипидемии, ишемической болезни сердца, гипертонии [1, 2]. Активация программы бурого адипогенеза в белой жировой ткани приводит к появлению скопления «бежевых» адипоцитов, в которых происходит интенсивный липолиз и термогенез.

Ожирение на данный момент считается одной из серьезных неразрешенных проблем медицины, в том числе из-за распространенности инфекционных заболеваний среди людей с повышенным индексом массы тела (ИМТ) проявляется эффект двойной нагрузки на систему общественного здравоохранения [3]. Известно, что массу тела можно контролировать с помощью сочетания здорового питания и физической активности, однако гипертрофическое ожирение часто осложнено другими сопутствующими заболеваниями, такими как СД2, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), артериальная гипертензия и различные формы артрита [4]. В случае, когда больным противопоказаны интенсивные физические нагрузки, могут быть применены терапевтические подходы, связанные с использованием малых молекул, пептидных препаратов или генной терапии.

Влияние на конверсию жировых клеток с помощью небольших молекул, воздействующих (активирующих

или ингибирующих) на молекулярные мишени (рис. 1), участвующие в биогенезе жировой ткани, представляет собой простой неинвазивный метод, который в настоящее время активно изучается. Такой подход дает возможность противодействовать ожирению и сопутствующим заболеваниям, таким как СД2, гиперлипидемия, дислипидемия, ССЗ и др., и избежать множества вопросов, связанных с применением генной терапии.

#### ПРИМЕНЕНИЕ МАЛЫХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Отмечено, что хроническая симпатическая стимуляция приводит к образованию в белой жировой ткани локусов, в которых экспрессируется специфичный для бурой жировой ткани ген *Ucp1*, кодирующий белок термогенин [5]. Позднее обнаружены и охарактеризованы клетки белой жировой ткани, морфологически и функционально напоминающие бурые адипоциты, содержащие множество липидных капель и большое количество митохондрий, — бежевые адипоциты [6]. Поскольку, аналогично клеткам бурой жировой ткани, бежевые адипоциты экспрессируют UCP1, они также способны к термогенезу [7]. Сохранение термогенно активной жировой ткани на протяжении жизни является важным показателем отсутствия метаболических заболеваний [8]. В этой связи воздействие на жировую ткань, результатом которого будет модуляция экспрессии гена *Ucp1* и активация термогенеза, имеет значение в свете разработки новых терапевтических подходов.

Одним из перспективных подходов может стать стимуляция перехода белых жировых клеток в более катаболически активные бежевые с использованием препаратов на основе малых молекул, а также с помощью добавления физиологически активных нутриентов в диету. Конверсия белых адипоцитов в бежевые широко исследуется и называется побурением [9]. Влияние на конверсию жировых клеток с помощью небольших молекул, воздействующих (активирующих или ингибирующих) на молекулярные мишени, участвующие в биогенезе жировой ткани, представляет собой простой неинвазивный метод, который в настоящее время активно изучается.

Показано, что малые молекулы могут стимулировать переход в бежевые адипоциты не только белых жировых клеток, но и фибробластов [10], эндотелиальных клеток [11] и миоцитов [12]. Существует мнение, подтвержденное исследованиями на животных моделях, что сопряженный с термогенезом активный липолиз в жировой ткани способен избавить организм от избытков пищевой энергии [13]. В масштабном сравнительном исследовании было показано, что диета (состав поглощаемых макронутриентов) может оказывать значительное влияние не только на массу тела, но и на побурение белой и рекрутирование бурой жировой ткани у мышей [14].

Таким образом, возможность того, что жировая ткань не только запасет избыточную энергию в форме триглицеридов, но и сохранит нас стройными, полностью зависит от наличия термогенеза, опосредованного бурым жиром и вызванного диетой. В последнее время растет число публикаций, посвященных исследованию влияния пищевых и синтетических малых молекул на побурение жировой ткани. Мы рассмотрим наиболее подробно изученные нутриенты, индуцирующие конверсию жировой ткани в соответствии с задействованными в процессе адипогенеза факторами транскрипции, на которые они оказывают воздействие.

### Применение агонистов PPAR $\gamma$

Наиболее важным для развития адипоцитов является PPAR $\gamma$  — ядерный рецептор, относящийся к семейству PPAR (рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом). Белки этого семейства выполняют роль транскрипционных регуляторов внутриклеточных процессов во многих клеточных типах, однако именно действие этого фактора транскрипции определяет дифференцировку клеток жировой ткани. Как и все рецепторы семейства PPAR, PPAR $\gamma$  активен только в форме гетеродимера с RXR (retinoid X-receptors, рецепторы ретиноидов X) [15]. PPAR $\gamma$  способен связывать многочисленные соединения, включая природные (15-дезоксид $\Delta$ 12,14 простагландин J2) и синтетические антидиабетические тиазолидиндионы, что способствует гетеродимеризации и активации PPAR-зависимых генов. Было показано, что полный агонизм, проявляемый лигандами PPAR $\gamma$ , способен индуцировать транскрипционную программу бурых адипоцитов в подкожном белом жире [16]. Однако благодаря специфическому строению лиганд-связывающего участка PPAR $\gamma$  способен взаимодействовать не только с синтетическими лигандами, такими как розиглитазон, пиоглитазон, тезаглитазар [17], но и с более

низкой аффинностью связывает множество природных соединений, среди которых — флавоноиды кверцетин [18], кемпферол [19], каротиноид ликопин [20, 21]. Эффекты вышеописанных веществ включают специфическую активацию и повышение уровня экспрессии PPAR-зависимых генов в различных клеточных типах: макрофагах, клетках слюнных желез, опухолевых клетках предстательной железы, что не исключает их действие на конверсию клеток жировой ткани. Также было показано, что применение сесаминола — лигнана, экстрагируемого из семян кунжута индийского (*Sesamum indicum*), способствует повышению уровня экспрессии генов — маркеров бурой жировой ткани *Ucp1*, *Fabp4*, *Pparg*, а также связанных с митохондриальными процессами генов *Cidea*, *Pgc1a*, *Ppara*, *Cox8b* и *Dio2* в первичных белых жировых клетках мышей *in vitro*. Интраперитонеальное введение сесаминола *in vivo* приводило к образованию многокапельных адипоцитов в жировой ткани мышей, а также к снижению содержания липидов на ~43%. При введении сесаминола у мышей наблюдалось усиление базального клеточного дыхания примерно на 50% в сравнении с животными из контрольной группы, которые не получали сесаминола. Введение сесаминола мышам, получающим корм с высоким содержанием жиров (высокожировая диета, ВЖД) приводило к снижению набора массы тела на 6% в сравнении с животными из контрольной группы на ВЖД, а также к усилению клиренса глюкозы и повышению чувствительности к инсулину [22].

### Применение агонистов и стабилизаторов PRDM16

Существенно, что для перехода адипоцитов из белого типа в бежевый требуется активность коактиваторов PPAR $\gamma$ , к которым относится гистоновая (H3K9) метилтрансфераза PRDM16 (Positive regulatory domain zinc finger region protein 16). Было показано, что удаление гена, кодирующего PRDM16, приводило к значительному ослаблению эффектов побурения адипоцитов и снижению уровня разобщенного дыхания, вызванного воздействием розиглитазона. Таким образом, описанные выше синтетические тиазолидиндионы способны вызывать побурение вследствие увеличения стабильности PRDM16 в составе комплексов с PPAR $\gamma$  [16]. В норме при холодовой адаптации, а также при стимуляции жировой ткани  $\beta$ 3-селективными адренергическими агонистами активируется PRDM16, что в конечном счете приводит к экспрессии гена *Ucp1* и выработке термогенина в жировых клетках [8]. Именно термогенин разобщает градиент протонов в митохондриях, переносит жирные кислоты для их окисления, тем самым повышая катаболизм [23] в жировой ткани, и является маркером локусов бежевых адипоцитов (фенотипически схожих с бурыми).

Аминокислота L-теанин, являющаяся компонентом экстракта зеленого чая, вызывала повышение уровней экспрессии, характерных для бурой жировой ткани генов *Prdm16*, *PGC1a* and *Ucp1 in vitro* при обработке клеток C3H10T1/2, причем уровень экспрессии повышался пропорционально дозе аминокислоты. *In vivo* введение мышам L-теанина приводило к повышению уровня потребления кислорода и, следовательно, — к повышению функциональной активности митохондрий в белой

жировой ткани в сравнении с животными из контрольной группы. Введение L-теанина приводило к повышению уровней экспрессии генов — маркеров бурой жировой ткани в белой жировой ткани, выделенной из межлопаточной области и придатка семенника, а также в бурой жировой ткани и к повышению содержания белков PRDM16, UCP1 и PGC1 $\alpha$ , согласно данным, вестерн-блоттинга. У мышей с ожирением, получавших ВЖД, введение L-теанина приводило к снижению в два раза массы эпидидимальной жировой ткани и жировой ткани в межлопаточной области, а также к снижению прироста массы тела. У мышей, получавших L-теанин, также наблюдалось повышение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину [24]. Следует отметить, что при нокауте гена *Prdm16* у мышей не наблюдалось индуцированного введением L-теанина повышения уровня экспрессии генов — маркеров бурой жировой ткани и снижалась толерантность к холоду [24].

Ретиноид бексаротен является специфичным агонистом рецепторов ретиноидов X (RXR), которые включаются в процессе адипогенеза после PPAR $\gamma$ . В экспериментах *in vitro* обработка клеток C2C12 бексаротеном приводила к повышению уровня экспрессии генов, характерных для бурой жировой ткани, включая *Pparg*, *Prdm16*, *Pgc1a* и *Ucp1*, способствуя дифференцировке клеток в сторону бурых адипоцитов. При этом антагонист рецепторов RXR HX531 препятствовал дифференцировке клеток C2C12 в бурые адипоциты под действием бексаротена. Пероральное введение бексаротена мышам в дозе 50 мг/кг/сутки на протяжении четырех недель в сочетании с высокожировой диетой приводило к повышению уровней экспрессии генов *Ucp1*, *Pgc1a*, *Prdm16*, *Ppara*, *Pparg* и *Ppard* в жировой ткани. Кроме того, введение бексаротена приводило к снижению прироста массы тела в сравнении с животными из контрольной группы, несмотря на сравнимое количество потребляемой пищи, то есть бексаротен повышал расход энергии, а также повышал выделение тепла, чувствительность к глюкозе и инсулину и повышал холодостойкость [12].

Также оказывать противовоспалительное действие и вызывать побурение жировой ткани способны пищевые длинноцепочечные полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты, в частности эйкозапентаеновая кислота — основной компонент рыбьего жира [25]. Было показано, что эйкозапентаеновая кислота повышает уровни экспрессии генов — маркеров бурой жировой ткани (например, PGC1 $\alpha$  и PRDM16), вне зависимости от UCP1 [26, 27]. Введение эйкозапентаеновой кислоты мышам дикого типа и мышам с нокаутом UCP1 приводило к облегчению инсулинорезистентности и снижению воспаления, однако введение эйкозапентаеновой кислоты не сказывалось на массе тела животных и на содержании жировой ткани [28].

#### Воздействие на сигнальный путь SIRT1 / AMPK / PGC1 $\alpha$

Значительная доля нутриентов, оказывающих влияние на переход белых адипоцитов в метаболически активное состояние бежевых, оказывает воздействие на AMPK-сигнальный путь (SIRT1/AMPK/PGC1 $\alpha$ ). В широкомасштабных скрининговых исследованиях среди 500 проверенных природных соединений было обнаружено

действие алкалоида рутекарпина, входящего в состав созревших плодов рутовых [29]. Эта небольшая молекула была идентифицирована как положительный регулятор «побурения» белых адипоцитов как *in vitro*, так и *in vivo*. Анализ данных RNA-seq показал, что рутекарпин регулирует сигнальный путь АМФ-зависимой киназы (AMPK). Эффект рутекарпина, заключающийся в индукции транскрипционной программы бурой жировой ткани в клетках белого жира, также исчезал при делеции гена *Prdm16*, мишени сигнального пути AMPK.

Медикарпин представляет собой природный птерокарпан, обнаруженный в растениях семейства бобовые — розовом дереве (*Swartzia madagascariensis*) и люцерне усеченной (*Medicago truncatula*), который демонстрирует различные биологические эффекты, включая стимуляцию регенерации костей, ингибирование остеокластогенеза и индукцию апоптоза. Индукция медикарпином *in vitro* увеличивала экспрессию маркеров и бежевого жира в клетках C3H10T1/2, включая *Ucp1* (в 2,6 раза), *Ppargc1a* (в 4,5 раза), *Prdm16* (в 2 раза), *Ppara* (в 2,3 раза), *Cidea* (в 1,9 раза) и *Elovl3* (в 4,8 раза). Медикарпин достоверно повышал экспрессию некоторых митохондриальных генов (*Cox7a*, *Cox8b*, *Tfam* и ключевого маркера митохондриального биогенеза *Sirt1* (в 4 раза)) и значимо увеличивал митохондриальную массу в сравнении с синтетическим розиглитазоном. Добавление медикарпина индуцировало активацию AMPK дозозависимым образом. Для подтверждения механизма действия медикарпина через AMPK использовали специфический ингибитор AMPK дорсоморфин, который отменял обусловленную медикарпином активацию специфических для бурого жира генов [30].

Кофеин, часто употребляемый в пищу в сочетании с другими родственными соединениями, такими как катехины, теобромин и кверцетин, способствует побурению белых адипоцитов. В частности, показано, что кофеин способен увеличивать экспрессию специфических для бурых адипоцитов генов и индуцировать липолиз. Обработка дифференцированных клеток 3T3-L1 кофеином и катехинами приводит к снижению количества накопленных липидов в сочетании с усилением экспрессии генов, кодирующих PPAR $\gamma$ , GLUT4 (глюкозозависимого транспортера глюкозы), HSL (гормон-чувствительной липазы), UCP1 и TMEM26 [31]. В адипоцитах человека культивирование *in vitro* в присутствии 1 мМ кофеина повышало уровень UCP1, а термографическое исследование показало увеличение локальной температуры (термогенез) в надключичной области после употребления кофеина (в виде напитка) человеком [32].

Содержащийся в какао-бобах метилксантин теобромин обладает структурным сходством с кофеином. Теобромин ингибирует накопление липидов и снижает экспрессию PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ , aP2 и лептина в клетках 3T3-L1. Нарушение дифференцировки 3T3-L1 теобромином осуществляется через сигнальные пути AMPK и ERK/JNK [33]. Введение теобромина мышам на высокожировой диете приводит к увеличению экспрессии ключевых маркеров бурых адипоцитов, таких как PRDM16 и UCP1, а также к побурению белой жировой ткани и активации бурой жировой ткани [34].

Биоактивные компоненты кофе, чая и какао, обладающие действием против ожирения, включают

хлорогеновую кислоту, тригонеллин, кавеол, катехины, галлат эпигаллокатехина, теафлавины, теарубигины и кверцетин [35].

Кверцетин, биологически активное соединение, также являющееся компонентом экстракта луковой шелухи, вызывает побурение жировой ткани путем воздействия на сигнальный путь SIRT1/AMPK [36, 37]. Действие производных кверцетина в концентрации до 25 мкг/мл вызывало перепрограммирование культуры клеток 3T3-L1 в бурые адипоциты [36]. Введение мышам C57Bl/6J экстракта луковой шелухи или 0,1% (по массе) раствора кверцетина в сочетании с ВЖД приводило к повышению в белой жировой ткани уровней экспрессии генов — маркеров бурой жировой ткани, таких как PRDM16, UCP1, Cidea и PGC-1 $\alpha$ . Кроме того, введение кверцетина мышам приводило к снижению уровня триглицеридов в плазме крови, но не оказывало влияния на состав тела животных и расход энергии [36, 37].

Куркумин — натуральный куркуминоид, входящий в состав корня куркумы, также оказывает воздействие на сигнальный путь SIRT1/AMPK/PGC1 $\alpha$ . Куркумин безопасен и хорошо переносится людьми даже в высоких дозах (12 г/день) [38]. Куркумин оказывает благотворное влияние на здоровье, предотвращает увеличение веса и облегчает связанное с ожирением воспаление в животных моделях [39]. *In vitro* куркумин значительно увеличивает экспрессию маркеров бурого жира (PGC-1 $\alpha$  и UCP1) в клетках 3T3-L1 и первичных адипоцитах дозозависимым образом. Под действием куркумина усиливается митохондриальный биогенез: растет плотность митохондрий и, кроме того, заметно повышаются уровни мРНК *Ppargc1a* и белка PGC-1 $\alpha$ , коактиватора PPAR $\gamma$  и ключевого участника митохондриального биогенеза. Прием куркумина увеличивает как общий уровень AMPK, так и уровень фосфорилированной формы; поэтому исследователи считают, что куркумин вызывает побурение через AMPK-зависимый сигнальный путь. Эта гипотеза была подтверждена в эксперименте с обработкой адипоцитов AICAR (активатор AMPK) и дорсоморфином (ингибитор AMPK). Обработка дорсоморфином устраняла сверхэкспрессию UCP1, PRDM16 и PGC-1 $\alpha$ , в то время как обработка активатором AICAR приводила к повышенной экспрессии этих маркерных белков бурой жировой ткани.

*In vivo* куркумин индуцировал экспрессию ряда генов, специфичных для бурого жира в паховых жировых отложениях мыши, включая *Ucp1*, *Ppargc1a*, *Prdm16*, *Dio2*, *Ppara*, *Cidea*, усиливал митохондриальный биогенез, определяемый количеством копий мтДНК. Куркумин снижал набор веса у мышей C57BL/6, но не снижал аппетит, то есть увеличивал расход энергии. Мыши, получавшие куркумин, проявляли повышенную устойчивость к холоду по сравнению с мышами из контрольной группы [38, 40].

Пальмитоилэтаноламид (ПЭА) — натуральный эндоканнабиноидоподобный липидный медиатор, амид пальмитиновой кислоты. Являясь компонентом многих пищевых продуктов, поскольку присутствует в яичном желтке и многих растениях, он также синтезируется эндогенно различными типами клеток животных. Противовоспалительный характер действия ПЭА, в частности в подавлении активации тучных клеток, был показан

в поздних работах Риты Леви-Монтальчини [41]. Применяется в терапевтических целях для лечения воспалительных заболеваний, болевых синдромов и нейродегенеративных расстройств, а также как пищевая добавка в нутрициологии [42, 43]. Было показано, что ПЭА способствует конверсии белой жировой ткани в бежевую и способен восстанавливать чувствительность к лептину и тканевым гормонам [44]. Одновременно с повышением уровня экспрессии генов — маркеров термогенеза *Ucp1*, *Ppargc1a*, *Prdm16* и *Cox8b*, уровня транскрипции гена лептинового рецептора, а также уровня адипонектина, в эксперименте на клетках 3T3-L1 наблюдалось снижение уровня секреции воспалительных факторов интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей- $\alpha$ . Данный механизм действия ПЭА на клетках 3T3-L1 опосредован активацией гомолога основного регулятора адипогенеза PPAR $\alpha$ , который в комплексе PPAR $\alpha$ -PGC-1 $\alpha$  способствует экспрессии вышеупомянутых генов, запуская положительную петлю обратной связи и усиливая экспрессию PGC-1 $\alpha$  [44]. Были показаны метаболические, термогенные и противовоспалительные эффекты ПЭА в процессе перепрограммирования клеток жировой ткани.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами были рассмотрены молекулы различной природы, которые способны модулировать процесс образования бежевых адипоцитов, взаимодействуя с критически важными сигнальными каскадами. Очевидно, что не только состав макронутриентов определяет функциональные свойства жировой ткани и влияет на развитие ожирения, но и некоторые микронутриенты способны вносить значительный вклад, в особенности в стимуляцию конверсии белых жировых клеток в более катаболически активный фенотип бежевых адипоцитов. В данном обзоре нами обсуждаются молекулярные мишени пищевых и синтетических малых молекул, действующих на процесс побурения жировой ткани. В разработке диетических подходов для коррекции массы тела, разработке антидиабетических препаратов на основе малых молекул могут быть учтены структурные особенности данных микронутриентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда и Кубанского научного фонда № 22-14-20046.

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

**Участие авторов.** Егорова В.С. — поиск первичных данных, написание статьи; Гурциева Д.Т. — поиск первичных данных; Егоров А.Д. — концепция, 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.

**Благодарности.** Выражаем благодарность Кузовлеву Андрею Сергеевичу за помощь в создании графических изображений структуры веществ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nat Med.* 2021;27(1):58-65. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1126-7>
2. Wibmer AG, Becher T, Eljalby M, et al. Brown adipose tissue is associated with healthier body fat distribution and metabolic benefits independent of regional adiposity. *Cell Reports Med.* 2021;2(7):100332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100332>
3. Pugliese G, Liccardi A, Graziadio C, Barrea L, Muscogiuri G, Colao A. Obesity and infectious diseases: pathophysiology and epidemiology of a double pandemic condition. *Int J Obes.* 2022;46(3):449-465. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01035-6>
4. de Resende Guimarães MFB, Rodrigues CEM, Gomes KWP, et al. High prevalence of obesity in rheumatoid arthritis patients: association with disease activity, hypertension, dyslipidemia and diabetes, a multi-center study. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):44. doi: <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0089-1>
5. Cinti S, Federich RC, Zingaretti MC, De Matteis R, Flier JS, Lowell BB. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology.* 1997;138(2):797-804. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.138.2.4908>
6. Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016>
7. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: Development, function and therapeutic potential. *Nat Med.* 2013. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3361>
8. Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest.* 2011;121(1):96-105. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI44271>
9. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(1):24-36. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.204>
10. Tu WZ, Fu YB, Xie X. RepSox, a small molecule inhibitor of the TGFβ receptor, induces brown adipogenesis and browning of white adipocytes. *Acta Pharmacol Sin.* 2019;40(12):1523-1531. doi: <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0264-2>
11. Haynes BA, Yang LF, Huyck RW, Lehrer EJ, et al. Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Human Adipose Tissue Vasculature Alters the Particulate Secretome and Induces Endothelial Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(10):2168-2191. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312826>
12. Nie B, Nie T, Hui X, Gu P, Mao L, et al. Brown Adipogenic Reprogramming Induced by a Small Molecule. *Cell Rep.* 2017;18(3):624-635. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.062>
13. Nedergaard J, von Essen G, Cannon B. Brown adipose tissue: can it keep us slim? A discussion of the evidence for and against the existence of diet-induced thermogenesis in mice and men. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2023;378(1888):20220220. doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.2022.0220>
14. Hu S, Wang L, Yang D, Li L, Togo J, et al. Dietary Fat, but Not Protein or Carbohydrate, Regulates Energy Intake and Causes Adiposity in Mice. *Cell Metab.* 2018;28(3):415-431.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.06.010>
15. Kliewer SA, Umesonu K, Noonan DJ, et al. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature.* 1992;358(6389):771-774. doi: <https://doi.org/10.1038/358771a>
16. Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, Kajimura S. PPARγ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell Metab.* 2012;15(3):395-404. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.019>
17. Kroon T, Harms M, Maurer S, Bonnet L, Alexandersson I, et al. PPARγ and PPARα synergize to induce robust browning of white fat in vivo. *Mol Metab.* 2020;36:100964. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.02.007>
18. Lee SM, Moon J, Cho Y, Chung JH, Shin MJ. Quercetin up-regulates expressions of peroxisome proliferator-activated receptor γ, liver X receptor α, and ATP binding cassette transporter A1 genes and increases cholesterol efflux in human macrophage cell line. *Nutr Res.* 2013;33(2):136-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.11.010>
19. Beekmann K, Rubiό L, de Haan LH, Actis-Goretti L, van der Burg B, et al. The effect of quercetin and kaempferol aglycones and glucuronides on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-γ). *Food Funct.* 2015;6(4):1098-107. doi: <https://doi.org/10.1039/c5fo00076a>
20. Yang CM, Lu IH, Chen HY, Hu ML. Lycopene inhibits the proliferation of androgen-dependent human prostate tumor cells through activation of PPARγ-LXRα-ABCA1 pathway. *J Nutr Biochem.* 2012;23(1):8-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.10.006>
21. Selim MA, Mosaad SM, El-Sayed NM. Lycopene protects against Bisphenol A induced toxicity on the submandibular salivary glands via the upregulation of PPAR-γ and modulation of Wnt/β-catenin signaling. *Int Immunopharmacol.* 2022;112:109293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109293>
22. Divakaran SJ, Srivastava S, Jahagirdar A, Rajendran R, et al. Sesaminol induces brown and beige adipocyte formation through suppression of myogenic program. *FASEB J.* 2020;34(5):6854-6870. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201902124R>
23. Fedorenko A, Lishko PV, Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell.* 2012;151(2):400-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.09.010>
24. Peng WQ, Xiao G, Li BY, Guo YY, Guo L, Tang QQ. I-Theanine Activates the Browning of White Adipose Tissue Through the AMPK/α-Ketoglutarate/Prdm16 Axis and Ameliorates Diet-Induced Obesity in Mice. *Diabetes.* 2021;70(7):1458-1472. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-1210>
25. Kalupahana NS, Claycombe K, Newman SJ, Stewart T, et al. Eicosapentaenoic acid prevents and reverses insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice via modulation of adipose tissue inflammation. *J Nutr.* 2010;140(11):1915-1922. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.110.125732>
26. Pahlavani M, Razafimanjato F, Ramalingam L, Kalupahana NS, Moussa H, Scoggin S, Moustaid-Moussa N. Eicosapentaenoic acid regulates brown adipose tissue metabolism in high-fat-fed mice and in clonal brown adipocytes. *J Nutr Biochem.* 2017;39:101-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.08.012>
27. Miller EK, Pahlavani M, Ramalingam L, Scoggin S, Moustaid-Moussa N. Uncoupling protein 1-independent effects of eicosapentaenoic acid in brown adipose tissue of diet-induced obese female mice. *J Nutr Biochem.* 2021;98:108819. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108819>
28. Zu Y, Pahlavani M, Ramalingam L, Jayarathne S, Andrade J, et al. Temperature-Dependent Effects of Eicosapentaenoic Acid (EPA) on Browning of Subcutaneous Adipose Tissue in UCP1 Knockout Male Mice. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8708. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24108708>
29. Liu X, Zhang Y, Chu Y, Zhao X, Mao L, Zhao S, Lin S, et al. The natural compound rutaecarpine promotes white adipocyte browning through activation of the AMPK-PRDM16 axis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;545:189-194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.01.080>
30. Imran KM, Yoon D, Kim YS. A pivotal role of AMPK signaling in medicarpin-mediated formation of brown and beige. *Biofactors.* 2018;44(2):168-179. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.1392>
31. Sugiura C, Zheng G, Liu L, Sayama K. Catechins and Caffeine Promote Lipid Metabolism and Heat Production Through the Transformation of Differentiated 3T3-L1 Adipocytes from White to Beige Adipocytes. *J Food Sci.* 2020;85:192-200. doi: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14811>
32. Velickovic K, Wayne D, Leija HAL, Bloor I, Morris DE, et al. Caffeine Exposure Induces Browning Features in Adipose Tissue in Vitro and in Vivo. *Sci Rep.* 2019;9:9104. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45540-1>
33. Jang YJ, Koo HJ, Sohn EH, Kang SC, Rhee DK, Pyo S. Theobromine Inhibits Differentiation of 3T3-L1 Cells during the Early Stage of Adipogenesis via AMPK and MAPK Signaling Pathways. *Food Funct.* 2015;6:2365-2374. doi: <https://doi.org/10.1039/C5FO00397J>
34. Jang MH, Mukherjee S, Choi MJ, Kang NH, Pham HG, Yun JW. Theobromine Alleviates Diet-Induced Obesity in Mice via Phosphodiesterase-4 Inhibition. *Eur J Nutr.* 2020;59:3503-3516. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02184-6>
35. Wang Q, Hu GL, Qiu MH, Cao J, Xiong WY. Coffee, Tea, and Cocoa in Obesity Prevention: Mechanisms of Action and Future Prospects. *Curr Res Food Sci.* 2024;8:100741. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crfcs.2024.100741>

36. Lee SG, Parks JS, Kang HW. Quercetin, a functional compound of onion peel, remodels white adipocytes to brown-like adipocytes. *J Nutr Biochem*. 2017;42:62–71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.12.018>
37. Jin T, Zhang Y, Botchway BOA, Huang M, Lu Q, Liu X. Quercetin activates the Sestrin2/AMPK/SIRT1 axis to improve amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Pharmacother*. 2023;161:114515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114515>
38. Wang S, Wang X, Ye Z, Xu C, Zhang M, Ruan B, Wei M, Jiang Y, Zhang Y, Wang L, Lei X, Lu Z. Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;466(2):247–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.09.018>
39. Lone J, Choi JH, Kim SW, Yun JW. Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. *J Nutr Biochem*. 2016;27:193–202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.09.006>
40. Song Z, Revelo X, Shao W, Tian L, Zeng K, Lei H, et al. Dietary Curcumin Intervention Targets Mouse White Adipose Tissue Inflammation and Brown Adipose Tissue UCP1 Expression. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(3):547–558. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22110>
41. Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions*. 1993;39:C145–C147. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01972748>
42. Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *Br J Pharmacol*. 2017;174:1349–1365. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.13580>
43. Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5305. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22105305>
44. Annunziata C, Pirozzi C, Lama A, Senzacqua M, Comella F, et al. Palmitoylethanolamide Promotes White-to-Beige Conversion and Metabolic Reprogramming of Adipocytes: Contribution of PPAR- $\alpha$ . *Pharmaceutics*. 2022;14(2):338. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020338>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

**\*Егоров Александр Дмитриевич**, к.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель группы [**Alexander D. Egorov**, PhD, Leading researcher, group leader]; адрес: Россия, 354340, Сириус, Олимпийский проспект, д. 1 [address: 1 Olympic ave., 354340 Sirius, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5953-8097>; Researcher ID: A-7393-2014; Scopus Author ID: 55568681100; eLibrary SPIN: 9433-7196; e-mail: [egorov.ad@talantiuspeh.ru](mailto:egorov.ad@talantiuspeh.ru) [egorov.alek@gmail.com](mailto:egorov.alek@gmail.com)

**Егорова Вера Сергеевна**, к.б.н., научный сотрудник [Vera S. Egorova, PhD, Researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1666-8147>; Researcher ID: IWD-9182-2023; Scopus Author ID: 57195327345; eLibrary SPIN: 4607-8787; e-mail: [egorova.vs@talantiuspeh.ru](mailto:egorova.vs@talantiuspeh.ru)

**Гурциева Дзерасса Таймуразовна**, аспирант, младший научный сотрудник [Dzerassa Gutsieva, PhD student, Junior researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0004-3437-1579>; Researcher ID: KSL-9382-2024; Scopus Author ID: 58848190600; eLibrary SPIN: 4913-2500; e-mail: [gurtsieva.dt@talantiuspeh.ru](mailto:gurtsieva.dt@talantiuspeh.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Егорова В.С., Гурциева Д.Т., Егоров А.Д. Влияние пищевых молекул на переход белой жировой ткани в бежевую // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 295–301. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13070>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Egorova VS, Gurtsieva DT, Egorov AD. Nutrient molecules affecting the white-to-beige adipose tissue transition. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):295–301. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13070>

## КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ КАК ОДИН ИЗ «ПУСКОВЫХ» ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ



© А.О. Томилова\*, Е.А. Шестакова, М.Д. Самсонова, М.В. Шестакова

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Употребление высококалорийной пищи, подвергнутой термической обработке, приводит к набору массы тела и увеличению содержания конечных продуктов гликирования (AGE — advanced glycation end product/КПГ — конечные продукты гликирования) в организме. Доказан вклад AGE пищевого происхождения в усиление окислительного стресса и воспаления, процессов, которые играют важную роль в возникновении сахарного диабета 2 типа (СД2). Данные, полученные на клеточных и мышиных моделях, показывают, что взаимодействие AGE с их рецептором — RAGE (receptor for advanced glycation end products) способствует развитию воспаления в жировой ткани (ЖТ) за счет активации провоспалительных сигнальных каскадов. Кроме того, появились данные о влиянии RAGE на преобразование макрофагов ЖТ в провоспалительный фенотип M1, что позволяет также увеличивать степень воспаления в ЖТ. Воспаление в ЖТ приводит к развитию инсулинорезистентности и, соответственно, СД2. При этом существуют и защитные изоформы RAGE, которые способны предотвращать запуск воспалительной реакции. Обзор посвящен современным взглядам на роль системы AGE-RAGE в развитии нарушений углеводного обмена у лиц с ожирением.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** конечные продукты гликирования; AGE; сахарный диабет 2 типа; ожирение.

### ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS AS ONE OF THE “TRIGGER” FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES IN INDIVIDUALS WITH OBESITY

© Alina O. Tomilova\*, Ekaterina A. Shestakova, Margarita D. Samsonova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Consuming high-calorie and thermally processed foods leads to increased body weight and increased levels of advanced glycation end products (AGE) in the human body. AGE has been shown to contribute to dietary oxidative stress and processes that play a major role in the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Data obtained from cellular and mouse models indicate that the interaction of AGEs with their receptor, RAGE (receptor for advanced glycation end products), promotes the development of inflammation in adipose tissue (AT) through the activation of pro-inflammatory signaling cascades. In addition, there is new evidence, which shows influence of RAGE on the transformation of AT macrophages into the provoking M1 phenotype, which also promotes the degree of inflammation in AT. Inflammation in AT leads to the development of insulin resistance and, accordingly, T2DM. At the same time, there are also RAGE isoforms that can prevent the start of the inflammatory process. The review is devoted to modern views on the role of AGE-RAGE systems in the development of carbohydrate metabolism disorders in obese people.

**KEYWORDS:** advanced glycation end products; AGE; type 2 diabetes mellitus; obesity.

#### ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения за прошедшие несколько десятилетий возросла примерно в 3 раза и продолжает неуклонно расти, что представляет глобальную медико-социальную проблему [1]. Ожирение является значимым фактором риска развития ряда хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) [2]. В последние годы предполагается, что первичную роль в развитии инсулинорезистентности (ИР) и СД2 могут играть конечные продукты гликирования (AGE — advanced glycation end product/КПГ — конечные продукты гликирования) и их рецептор (RAGE — receptor for advanced glycation end products) [3, 4]. Взаимодействии RAGE с AGE способствует развитию окислительного стресса и активирует воспалительный сигнальный каскад через активацию ядерного фактора каппа-В (NF-κB) [5]. Кроме того, активность RAGE способствует преоб-

разованию макрофагов в провоспалительный фенотип. Ввиду влияния на основные патогенетические звенья, лежащие в основе развития СД2, возможно, именно связывание AGE с RAGE в жировой ткани (ЖТ) при ожирении без СД2 является первопричиной развития нарушения углеводного обмена.

В настоящем обзоре литературы представлено обобщение данных, соответствующих тематике обзора, и приведен предполагаемый нами «сценарий» развития СД2 по мере прогрессирования ожирения и накопления AGE в организме человека. Поиск литературы выполнен в электронных базах данных eLIBRARY.RU и PubMed. Поисковый запрос состоял из следующих ключевых терминов: «advanced glycation end products», «weight loss», «type 2 diabetes», «obesity», «RAGE», «adipose tissue», «AGE», «конечные продукты гликирования», «сахарный диабет 2 типа». Поиск литературы окончен в июле 2023 г., ограничений по дате издания статей не устанавливали.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОСЬЮ СИСТЕМЫ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЕМ СД2

### Источники AGE

AGE — гетерогенная группа химически модифицированных необратимых соединений, образующихся в ходе неферментативной реакции, известной как гликирование, между аминокетонами и карбонильными группами.

Существуют эндогенные и экзогенные причины повышения уровня AGE в организме. К экзогенным относят табакокурение и поступление AGE с термически обработанной пищей. Продуктами, наиболее богатыми AGE, являются жареное мясо, жареные орехи и нагретое масло, наиболее низкая концентрация AGE содержится в молоке, овощах и фруктах. Исследования на людях показывают, что потребление большого количества AGE с пищей является определяющим фактором развития ИР и системного воспаления [6, 7].

При высококалорийном рационе с пищей в организм поступает большое количество AGE, что вызывает повышение уровня AGE в крови с дальнейшим накоплением AGE в различных тканях, в том числе жировой [8].

Усиление образования AGE в организме человека происходит при некоторых состояниях, таких как стойкая гипергликемия, окислительный стресс, старение [9, 10].

Провоспалительный эффект AGE реализуют через свой рецептор — RAGE. Для понимания сути взаимодействия AGE-RAGE необходимо объяснить структуру рецептора.

### Строение рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE)

Рецептор RAGE существует в двух основных формах — трансмембранной (RAGE) и растворимой (sRAGE).

Рецептор RAGE — это трансмембранный белок, который состоит из внеклеточной области, содержащей 3 домена: один домен V-типа и два домена C-типа (C1 и C2), трансмембранной спирали и короткого цитоплазматического хвоста (рис. 1). Внеклеточная часть отвечает за связывание с лигандами RAGE. Цитоплазматический хвост RAGE лишен киназной активности, однако необходим для опосредованной лигандами RAGE передачи сигнала

в различных клетках, что реализуется через связывание этого домена с форминном — Diaphanous1 [11].

RAGE экспрессируются в нескольких типах клеток, включая адипоциты, макрофаги и эндотелиальные клетки, участвует во многих физиологических процессах, таких как воспаление, передача сигналов клетками, образование активных форм кислорода [8, 12].

Взаимодействие AGE с RAGE активирует множество сигнальных путей, таких как MAPK/ERK, TGF- $\beta$ , JNK и NF- $\kappa$ B, что приводит к усилению окислительного стресса и воспаления. Степень экспрессии RAGE зависит от концентрации AGE и увеличивается при повышении уровня AGE как у людей, так и в экспериментальных моделях [13–15].

Активация RAGE вносит вклад в патогенез различных заболеваний и состояний, включая СД2, поздние осложнения СД2, атеросклероз, дислипидемию, болезнь Альцгеймера, онкологические и нейродегенеративные заболевания [16–20].

При этом, помимо трансмембранной формы RAGE, существуют растворимые формы рецептора RAGE (soluble RAGE — sRAGE), которые обнаруживаются внеклеточно — в плазме, синовиальной и спинномозговой жидкостях, а также в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [21]. Растворимый вариант рецептора представлен двумя основными формами sRAGE. Большая часть циркулирующего sRAGE образуется в результате расщепления полноразмерного рецептора матриксными металлопротеиназами (MMPs) и белком ADAM10 и называется cRAGE (cleaved RAGE). Другая форма sRAGE, известная как esRAGE (endogenous secretory RAGE), представляет собой менее распространенную форму sRAGE и является продуктом сплайс-варианта Ager (Ager-ген, кодирующий RAGE) [22]. Отличительная особенность sRAGE от RAGE заключается в структуре — sRAGE также состоит из доменов V, C1 и C2, но при этом не содержит цитоплазматического и трансмембранного доменов, что обеспечивает способность sRAGE связываться со всеми лигандами RAGE без последующей индукции сигнальных воспалительных путей. Таким образом, sRAGE действуют противоположно трансмембранному RAGE и функционируют как рецепторы-ловушки для AGE, не вызывая патологической воспалительной реакции.

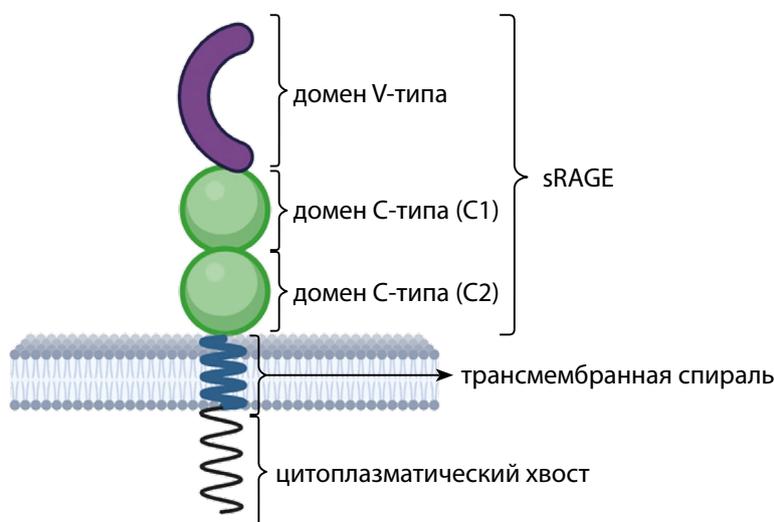


Рисунок 1. Строение рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE) и его изоформы sRAGE.

Figure 1. Structure of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its isoform sRAGE.



с мышами, которых кормили пищей с высоким содержанием жиров и низким содержанием AGE [29], что, в свою очередь, учитывая данные вышеперечисленных исследований, подчеркивает влияние активации RAGE через AGE на развитие ожирения.

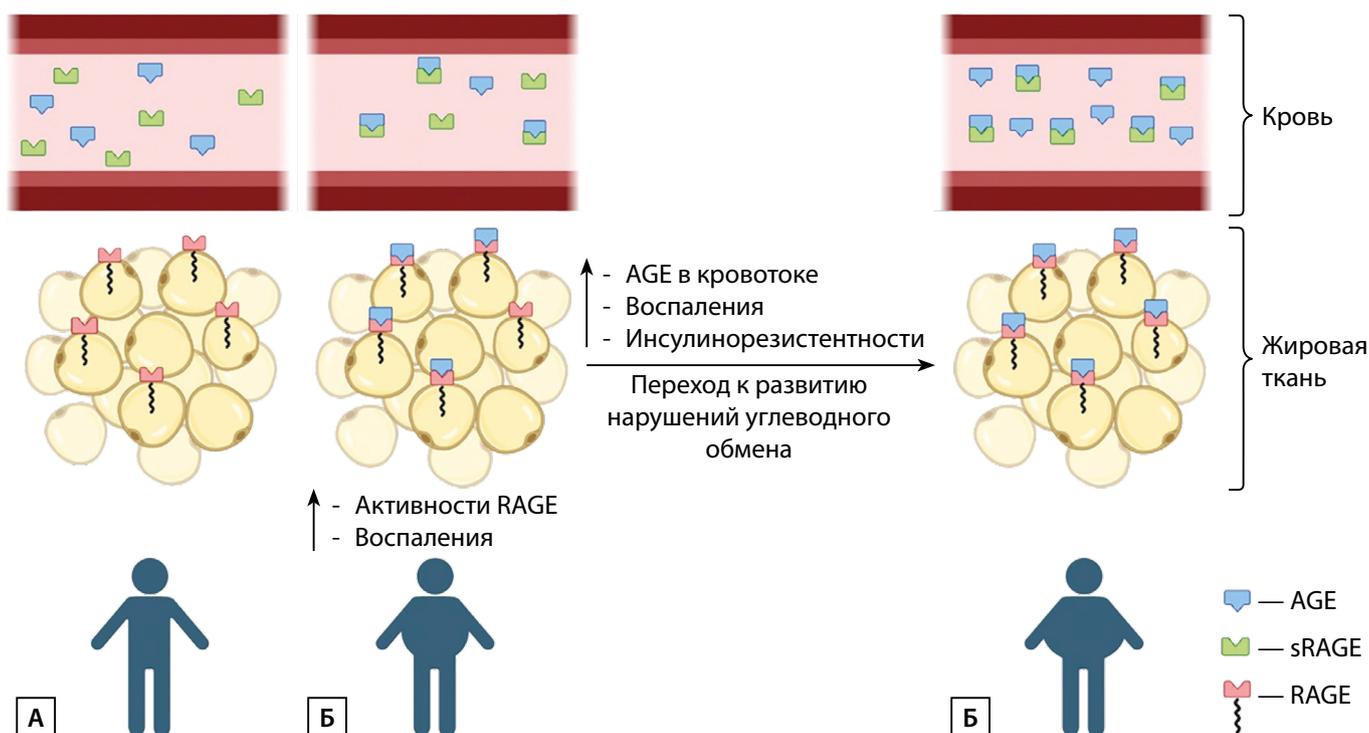
Делеция Ager у мышей предотвращает развитие ожирения, гипертрофии адипоцитов, воспаления и ИР на фоне кормления высокожировой диетой, что отражает вовлеченность RAGE в патогенез этих состояний [8, 28, 30, 31]. Кроме того, у мышей, несущих адипоцит-специфическую делецию Ager, отмечается лучшая способность к терморегуляции во время голодовой пробы по сравнению с мышами контрольной группы. Также у мышей с делецией Ager отмечается более высокий расход энергии и более высокая экспрессия термогена (UCP-1) в жировой ткани, что в совокупности является процессами, связанными с улучшением метаболического здоровья и предупреждением развития ожирения. Механизмы регуляции термогенеза были прослежены до RAGE-зависимого подавления активности протеинкиназы A в коричневых и белых адипоцитах, что свидетельствует о том, что RAGE подавляет термогенное программирование ЖТ [32].

Несмотря на подтверждение влияния RAGE на МЖТ и его участие в генезе ожирения и ИР, точные механизмы его воздействия на ЖТ все еще недостаточно изучены, что вызывает необходимость проведения дальнейших исследований.

Также показано, что на фоне значимого снижения веса после бариатрического лечения улучшаются метаболические параметры уже через три месяца, тогда как для достижения значительного снижения уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, в том числе TNF $\alpha$ , у той же группы пациентов потребовалось шесть месяцев [33]. Уровни циркулирующего цитокина MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1), ответственного за привлечение макрофагов и усугубляющего ИР у мышей, существенно не снижались в течение периода наблюдения [34]. Сохранение концентрации MCP-1 может являться одним из факторов, обуславливающих «феномен метаболической памяти», в существовании которого определенная роль отводится и оси AGE-RAGE.

### Эволюция изменений в системе AGE-RAGE при развитии ожирения и переходе к СД2

В задачи нашего обзора входило описание функционирования системы AGE-RAGE в крови и ЖТ у лиц с разной массой тела (нормальной массой и при ожирении), а также с разным состоянием углеводного обмена (нормогликемией и СД2). Исходя из данных литературы существуют особенности в системе AGE-RAGE в перечисленных выше условиях. В связи с этим, на основании результатов отдельных исследований, мы предполагаем следующий сценарий взаимодействия AGE со своим рецептором по мере прогрессирования метаболических нарушений (рис. 3).



**Рисунок 3.** Схематичное изображение изменений в системе AGE-RAGE при развитии ожирения и СД.

А — при нормальной массе тела низкая концентрация AGE, нормальная экспрессия RAGE и высокая концентрация sRAGE.

Б — при увеличении массы тела концентрации AGE и sRAGE в крови снижаются в связи с образованием комплексов AGE-sRAGE, AGE-RAGE и накоплением AGE в ЖТ. Вследствие связывания AGE с RAGE усиливается воспаление.

В — при достижении определенного «предела накопления» AGE в ЖТ повышается уровень AGE в крови, развивается ИР, что является отражением перехода от ожирения без с СД к развитию нарушений углеводного обмена.

**Figure 3.** Schematic representation of changes in the AGE-RAGE system during the development of obesity and diabetes.

A — with normal body weight, low AGE concentration, normal RAGE expression and high sRAGE concentration.

B — with an increase in body weight, the concentrations of AGE and sRAGE in the blood decrease due to the formation of AGE-sRAGE, AGE-RAGE complexes and the accumulation of AGE in the adipose tissue. Due to the binding of AGE to RAGE, inflammation increases.

B — when a certain "accumulation limit" of AGE in the adipose tissue is reached, the level of AGE in the blood increases, IR develops, which reflects the transition from obesity without diabetes to the development of carbohydrate metabolism disorders.

При увеличении массы тела основным источником AGE выступают продукты питания, что, предположительно, должно вызывать высокий уровень AGE в кровотоке, однако результаты исследований свидетельствуют об обратном. При избыточном поступлении AGE они начинают накапливаться в ЖТ, возможно, именно этим объясняется снижение уровня AGE в кровотоке и увеличение экспрессии RAGE в ЖТ у лиц с ожирением без СД2 (по сравнению с контрольной группой здоровых) [8, 35–37]. При этом низкий уровень AGE в кровотоке сопровождается увеличением степени системного воспаления у пациентов с ожирением [Gaens KH, 2015].

Стоит также предположить, что у человека есть определенный «предел накопления» AGE в ЖТ, при превышении которого AGE начинают накапливаться и в кровотоке. Вероятно, повышение уровня AGE в кровотоке у людей с ожирением может служить сигналом перехода к преддиабету и СД2 [38].

Кроме того, у людей с ожирением — как с СД2, так и без него, — отмечается снижение уровня sRAGE по сравнению с людьми с нормальной массой тела [21, 39–43]. Вероятно, это связано с тем, что при высоком уровне AGE в крови большое количество sRAGE оказываются связанными с AGE.

Вышеперечисленные наблюдения предполагают связь оси AGE/RAGE с патофизиологией ожирения, ИР и СД2, обусловленную, по крайней мере частично, экспрессией и активностью этой оси в ЖТ.

#### ЧТО ПРОИСХОДИТ В СИСТЕМЕ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ ПРИ СНИЖЕНИИ ВЕСА?

Соблюдение диеты с ограничением продуктов, подвергнутых высокой термической обработке, может снизить концентрацию AGE [44]. Кроме того, соблюдение диеты с ограничением продуктов высокого содержания AGE снижает выраженность ИР, гиперинсулинемию, уровни AGE, маркеров окислительного стресса и воспаления [6, 7].

Ограничение суточной калорийности также может способствовать уменьшению общего пула AGE в организме за счет уменьшения потребления пищи с высоким содержанием AGE.

Соблюдение низкокалорийной диеты (~1200 ккал/сут) в течение 2 месяцев снижало концентрацию AGE в сыворотке крови на 7,21% у здоровых лиц с избыточной массой тела. Эти изменения положительно коррелировали с изменениями триглицеридов, окружности талии и ИМТ [45].

Существует взаимосвязь между sRAGE и изменением веса после бариатрической операции и диетотерапии.

В исследовании Miranda ER et al. у пациентов с ожирением снижение массы тела отрицательно коррелировало с изменением общего sRAGE, cRAGE и esRAGE, при этом esRAGE наиболее сильно коррелировало с ИМТ и процентным содержанием жира в организме [46].

В 24-месячном исследовании у лиц с морбидным ожирением после бариатрической хирургии увеличивалась концентрация sRAGE. Более того, изменения sRAGE отрицательно коррелировали с изменениями уровней

инсулина натощак, глюкозы через 1 и 2 часа после приема пищи, триглицеридов,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и индексом HOMA-IR [47].

В 3-летнем наблюдении Horwitz et al. за пациентами с СД2 и ожирением, которым было проведено бариатрическое лечение, не выявлено связи между процентом потери массы тела и развитием ремиссии СД [48]. Это предполагает дополнительные механизмы, помимо снижения массы тела, играющие роль в развитии ремиссии СД, вероятно, связанные с осью AGE-RAGE. В этом исследовании также получено, что более высокий исходный уровень sRAGE был связан отрицательно с изменением гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) и положительно — с процентом потери массы тела после операции.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для разных метаболических статусов пациентов (ожирение с СД2 и без, снижение веса) выявлены свои изменения в оси конечных продуктов гликирования. Это дает нам основание говорить о вкладе данной оси в развитие метаболических заболеваний, в том числе СД2, и как следствие — о возможности поиска «мишеней» для разработки терапевтических стратегий по предупреждению развития и лечению СД2. Введение в практику диетических рекомендаций, направленных на уменьшение потребления пищевых AGE, может являться одним из способов профилактики развития СД2, поскольку ограничение потребления пищевых продуктов с высоким содержанием AGE приводит к снижению уровня воспаления и степени ИР. Проведение исследований для комплексного изучения оси конечных продуктов гликирования с оценкой уровней экспрессии RAGE в тканях и накопления его лигандов в крови и тканях у разных групп пациентов (с разными ИМТ, ИР и состоянием углеводного обмена) может позволить не только улучшить понимание патогенеза ожирения и СД2, но и положить основу для разработки новых таргетных препаратов для лечения данных заболеваний.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №22-15-00365 «Динамика гормонально-метаболических факторов, маркеров “метаболической памяти” и фенотипических особенностей зрелых и прогениторных клеток жировой ткани на фоне постбариатрической ремиссии сахарного диабета 2 типа»).

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

**Участие авторов.** Томилова А.О., Шестакова Е.А. — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Самсонова М.Д. — анализ литературы, написание статьи; Шестакова М.В. — редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- La Sala L, Pontiroli AE. Prevention of Diabetes and Cardiovascular Disease in Obesity. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8178. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21218178>
- Feng Z, Zhu L, Wu J. RAGE signalling in obesity and diabetes: focus on the adipose tissue macrophage. *Adipocyte*. 2020;9(1):563-566. doi: <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1817278>
- Ruiz HH, Nguyen A, Wang C, et al. AGE/RAGE/DIAPH1 axis is associated with immunometabolic markers and risk of insulin resistance in subcutaneous but not omental adipose tissue in human obesity. *Int J Obes*. 2021;45(9):2083-2094. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00878-3>
- Wautier MP, Guillausseau PJ, Wautier JL. Activation of the receptor for advanced glycation end products and consequences on health. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.09.009>
- Vlassara H, Striker GE. AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(9):526-539. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.74>
- de Courten B, de Courten MP, Soldatos G, et al. Diet low in advanced glycation end products increases insulin sensitivity in healthy overweight individuals: a double-blind, randomized, crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(6):1426-1433. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.125427>
- Gaens KHJ, Goossens GH, Niessen PM, et al. N $\epsilon$ -(Carboxymethyl) lysine-Receptor for Advanced Glycation End Product Axis Is a Key Modulator of Obesity-Induced Dysregulation of Adipokine Expression and Insulin Resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(6):1199-1208. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302281>
- Snelson M, Coughlan M. Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients*. 2019;11(2):215. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11020215>
- Иванникова Е.В., Смирнова О.М. Роль конечных продуктов гликирования и их рецепторов в развитии осложнений сахарного диабета // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т. 15. — №5. — С. 20-27. [Ivannikova EV, Smirnova OM. The role of glycation end products and their receptors in the development of diabetes complications // *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(5):20-27. (In Russ.)]
- Jangde N, Ray R, Rai V. RAGE and its ligands: from pathogenesis to therapeutics. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2020;55(6):555-575. doi: <https://doi.org/10.1080/10409238.2020.1819194>
- Feng Z, Du Z, Shu X, et al. Role of RAGE in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cell Death Discov*. 2021;7(1):305. doi: <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00711-w>
- Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced Glycation End Products. *Circulation*. 2006;114(6):597-605. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854>
- Schmidt AM, Yan S Du, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest*. 2001;108(7):949-955. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI200114002>
- Rogge MM. The role of impaired mitochondrial lipid oxidation in obesity. *Biol Res Nurs*. 2009. doi: <https://doi.org/10.1177/1099800408329408>
- Kong Y, Liu C, Zhou Y, et al. Progress of RAGE Molecular Imaging in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00227>
- Prasad K, Khan AS, Bhanumathy KK. Does AGE-RAGE Stress Play a Role in the Development of Coronary Artery Disease in Obesity? *Int J Angiol*. 2022;31(01):001-009. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742587>
- Reddy VP, Aryal P, Darkwah EK. Advanced Glycation End Products in Health and Disease. *Microorganisms*. 2022;10(9):1848. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091848>
- Гаврилова А.О., Северина А.С., Шамхалова М.Ш. и др. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 461-469. [Gavrilova AO, Severina AS, Shamhalova MS, et al. The role of advanced glycation end products in pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes Mellit*. 2022;24(5):461-469 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12784>
- Каландия М.М., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р. Роль конечных продуктов гликирования в развитии и прогрессировании диабетической нейроостеоартропатии // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. №3. — С. 4-9. [Kalandiya MM, Tokmakova AYU, Galstyan GR. The role of glycation end products in the development and progression of diabetic neuroarthropathy. *Probl. Endocrinol*. 2021; 67(3):4-9 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12778>
- Miranda ER, Somal VS, Mey JT, et al. Circulating soluble RAGE isoforms are attenuated in obese, impaired-glucose-tolerant individuals and are associated with the development of type 2 diabetes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00146.2017>
- Tavares JF, Ribeiro PVM, Coelho OGL, Silva LE da, Alfenas RCG. Can advanced glycation end-products and their receptors be affected by weight loss? A systematic review. *Obes Rev*. 2020;21(6). doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13000>
- Püschel GP, Klaunder J, Henkel J. Macrophages, Low-Grade Inflammation, Insulin Resistance and Hyperinsulinemia: A Mutual Ambiguous Relationship in the Development of Metabolic Diseases. *J Clin Med*. 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11154358>
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI200319451>
- Byun K, Yoo Y, Son M, et al. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther*. 2017;177:44-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.030>
- Xu Y, Toure F, Qu W, et al. Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling and Up-regulation of Egr-1 in Hypoxic Macrophages. *J Biol Chem*. 2010;285(30):23233-23240. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.117457>
- Schmidt AM. RAGE and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Cardiometabolic Disorders – Spotlight on the Macrophage. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2017;37(4):613-621. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.307263>
- Monden M, Koyama H, Otsuka Y, et al. Receptor for Advanced Glycation End Products Regulates Adipocyte Hypertrophy and Insulin Sensitivity in Mice. *Diabetes*. 2013;62(2):478-489. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1116>
- Sayej WN, Knight PR, Guo WA, et al. Advanced Glycation End Products Induce Obesity and Hepatosteatosis in CD-1 Wild-Type Mice. *Biomed Res Int*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/7867852>
- Song F, Hurtado del Pozo C, Rosario R, et al. RAGE Regulates the Metabolic and Inflammatory Response to High-Fat Feeding in Mice. *Diabetes*. 2014;63(6):1948-1965. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1636>
- Ueno H, Koyama H, Shoji T, et al. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) regulation of adiposity and adiponectin is associated with atherogenesis in apoE-deficient mouse. *Atherosclerosis*. 2010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.006>
- Hurtado del Pozo C, Ruiz HH, Arivazhagan L, et al. A Receptor of the Immunoglobulin Superfamily Regulates Adaptive Thermogenesis. *Cell Rep*. 2019;28(3):773-791.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.06133>
- Villarreal-Calderon JR, Cuellar-Tamez R, Castillo EC, Luna-Ceron E, García-Rivas G, Elizondo-Montemayor L. Metabolic shift precedes the resolution of inflammation in a cohort of patients undergoing bariatric and metabolic surgery. *Sci Rep*. 2021;11(1):12127. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91393-y>
- Kamei N, Tobe K, Suzuki R, et al. Overexpression of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Adipose Tissues Causes Macrophage Recruitment and Insulin Resistance. *J Biol Chem*. 2006;281(36):26602-26614. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M601284200>
- Turki Jalil A, Alameri AA, Iqbal Doewes R, et al. Circulating and dietary advanced glycation end products and obesity in an adult population: A paradox of their detrimental effects in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.966590>

36. Ruiz HH, Ramasamy R, Schmidt AM. Advanced Glycation End Products: Building on the Concept of the "Common Soil" in Metabolic Disease. *Endocrinology*. 2020;161(1). doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bqz006>
37. Šebeková K, Krivošíková Z, Gajdoš M. Total plasma Nε-(carboxymethyl)lysine and sRAGE levels are inversely associated with a number of metabolic syndrome risk factors in non-diabetic young-to-middle-aged medication-free subjects. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(1). doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0879>
38. Uribarri J, Cai W, Woodward M, et al. Elevated Serum Advanced Glycation Endproducts in Obese Indicate Risk for the Metabolic Syndrome: A Link Between Healthy and Unhealthy Obesity? *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1957-1966. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3925>
39. Dozio E, Briganti S, Delnevo A, et al. Relationship between soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE), body composition and fat distribution in healthy women. *Eur J Nutr*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1291-0>
40. Koborová I, Gurecká R, Ssongová M, et al. Association between metabolically healthy central obesity in women and levels of soluble receptor for advanced glycation end products, soluble vascular adhesion protein-1, and the activity of semicarbazide-sensitive amine oxidase. *Croat Med J*. 2017. doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.106>
41. Norata GD, Garlaschelli K, Grigore L, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with body mass index and waist/hip ratio in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(2):129-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.03.004>
42. Guclu M, Ali A, Eroglu DU, Büyükuysal SO, Cander S, Ocak N. Serum Levels of sRAGE Are Associated with Body Measurements, but Not Glycemic Parameters in Patients with Prediabetes. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(1):33-39. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2015.0078>
43. Davis KE, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Imrhan V. Serum soluble receptor for advanced glycation end products correlates inversely with measures of adiposity in young adults. *Nutr Res*. 2014;34(6):478-485. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.04.012>
44. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, et al. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *J Am Diet Assoc*. 2010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.03.018>
45. Gugliucci A, Kotani K, Taing J, et al. Short-Term Low Calorie Diet Intervention Reduces Serum Advanced Glycation End Products in Healthy Overweight or Obese Adults. *Ann Nutr Metab*. 2009;54(3):197-201. doi: <https://doi.org/10.1159/000217817>
46. Miranda ER, Fuller KNZ, Perkins RK, et al. Endogenous secretory RAGE increases with improvements in body composition and is associated with markers of adipocyte health. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(11):1155-1165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.07.009>
47. Brix JM, Höllerl F, Kopp H-P, Scherthaner GH, Scherthaner G. The soluble form of the receptor of advanced glycation endproducts increases after bariatric surgery in morbid obesity. *Int J Obes*. 2012;36(11):1412-1417. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.107>
48. Horwitz D, Saunders JK, Ude-Welcome A, et al. Three-year follow-up comparing metabolic surgery versus medical weight management in patients with type 2 diabetes and BMI 30–35. The role of sRAGE biomarker as predictor of satisfactory outcomes. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(7):1337-1341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.01.016>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\***Томилова (Гаврилова) Алина Олеговна**, аспирант [**Alina O. Tomilova (Gavrilova)**, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-8180>; eLibrary SPIN: 8814-0121; e-mail: [a.o.gavrilova@list.ru](mailto:a.o.gavrilova@list.ru)

**Шестакова Екатерина Алексеевна**, д.м.н., г.н.с. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD, chief research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: [katiashestakova@mail.ru](mailto:katiashestakova@mail.ru)

**Самсонова Маргарита Денисовна**, клинический ординатор [Margarita D. Samsonova, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2852-807X>; eLibrary SPIN: 9370-7888; e-mail: [samsonovamag@gmail.com](mailto:samsonovamag@gmail.com)

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: [nephro@endocrincentr.ru](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Томилова А.О., Шестакова Е.А., Самсонова М.Д., Шестакова М.В. Конечные продукты гликирования как один из «пусковых» факторов развития сахарного диабета 2 типа у лиц с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 302-308. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13059>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Tomilova AO, Shestakova EA, Samsonova MD, Shestakova MV. Advanced glycation end products as one of the «trigger» factors in the development of type 2 diabetes in individuals with obesity. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):302-308. doi:<https://doi.org/10.14341/omet13059>

## МИКРОБИОТА И СИНДРОМ ПОВЫШЕННОЙ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 И 2 ТИПА



© Я.В. Дворянчиков<sup>1\*</sup>, С.М. Деунежева<sup>1</sup>, В.А. Белоглазов<sup>2</sup>, И.А. Яцков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Кафедра внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Сахарный диабет — это хроническое заболевание, требующее пожизненного медицинского наблюдения. Сотни миллионов людей во всем мире и быстрорастущая заболеваемость сахарным диабетом (СД) являются тяжелым бременем для системы здравоохранения. За последние десятилетия опубликовано множество работ, посвященных изменению микробиоты кишечника и его проницаемости при сахарном диабете первого и второго типов (СД1 и СД2). Из-за изменения проницаемости стенки кишечника нарушается и его барьерная функция, в результате чего облегчается доступ инфекционных агентов и пищевых антигенов к иммунным элементам слизистой оболочки. Данные патологические изменения в конечном итоге могут привести к иммунным реакциям с повреждением бета-клеток поджелудочной железы, а также способствуют увеличению продукции воспалительных цитокинов с последующей резистентностью к инсулину. Изменение качественного и количественного состава микробиоты играет важную роль в манифестации многих аутоиммунных и метаболических заболеваний. Понимание факторов, регулирующих функцию кишечного барьера и состав кишечного микроокружения, дает важную информацию о взаимодействиях между люминальными антигенами и элементами иммунного ответа. В этом обзоре анализируются последние достижения медицины в понимании механизмов, связывающие организм хозяина, кишечную микробиоту и повышенную кишечную проницаемость при СД1 и СД2.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** повышенная кишечная проницаемость; сахарный диабет; микробиота; воспаление.

## SYNDROME OF INCREASED INTESTINAL PERMEABILITY IN TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Yaroslav V. Dvoryanchikov<sup>1\*</sup>, Salima M. Deunezheva<sup>1</sup>, Vladimir A. Beloglazov<sup>2</sup>, Igor A. Yatskov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SNC RF FSBI «NMRC of Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia, 117292, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine № 2, Institute «S. I. Georgievsky Medical Academy», V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Diabetes mellitus is a chronic disease that requires lifelong medical supervision. Hundreds of millions of people around the world and the rapidly increasing incidence of diabetes are a heavy burden on the health system. Over the past decades, many works have been published on changes in the intestinal microbiota and its permeability in diabetes mellitus of the first and second type (T1DM and T2DM). Due to changes in the permeability of the intestinal wall, its barrier function is also disrupted, as a result of which the access of infectious agents and food antigens to the immune elements of the mucous membrane is facilitated. These pathological changes can eventually lead to immune reactions with damage to pancreatic beta cells, and contribute to an increase in the production of inflammatory cytokines, followed by insulin resistance. Changes in the qualitative and quantitative composition of the microbiota play an important role in the manifestation of many auto-immune and metabolic diseases. Understanding the factors regulating the function of the intestinal barrier and the composition of the intestinal microenvironment provides important information about the interactions between luminal antigens and elements of the immune response. This review analyzes the latest advances in medicine in understanding the mechanisms linking the host organism, the intestinal microbiota and increased intestinal permeability in T1DM and T2DM.

**KEYWORDS:** *aincreased intestinal permeability; diabetes mellitus; microbiota; inflammation.*

### ВВЕДЕНИЕ

По мере расширения исследований кишечного микробиома (КМ) растет и наше понимание его сложной связи с организмом хозяина, хотя многие аспекты еще предстоит выяснить. При сахарном диабете 1 типа (СД1) сниженная экспрессия белков адгезии в эпителии кишечника способствует усилению иммунного ответа, что

может привести к разрушению β-клеток поджелудочной железы CD8+ Т-лимфоцитами и повышению экспрессии интерлейкина-17 [1]. При сахарном диабете 2 типа (СД2) нарушение микроокружения кишечника запускает воспалительные реакции, вызывая фосфорилирование остатков серина в субстрате-1 рецептора инсулина, снижая чувствительность к инсулину [1]. В связи с чем поддержание гомеостаза резидентных микроорганизмов

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



играет немаловажную роль в поддержании гомеостаза эпителиальной выстилки кишечника и метаболизме ксенобиотиков (химических веществ, воздействию которых подвергается организм и которые не связаны с его нормальным метаболизмом), включая лекарства [2].

## КОМПОНЕНТЫ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

### Микробиота

В макроорганизме КМ выполняет множество важных функций. К ним относятся ферментация неперевариваемых компонентов пищи в усвояемые метаболиты, синтез необходимых витаминов, удаление токсических соединений, подавление патогенных микроорганизмов [3]. КМ модулирует иммунную систему посредством выработки молекул с иммуномодулирующей и противовоспалительной функцией, которые способны воздействовать на иммунные клетки [4]. Путем анаэробной ферментации неперевариваемых углеводов (в основном пищевых волокон) кишечные микроорганизмы продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), главным образом пропионовую, уксусную, изомасляную, масляную (бутират) и изовалериановую [5], которые оказывают противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника, тем самым препятствуя развитию воспалительных заболеваний [6]. К тому же КЦЖК являются основным источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки (колоноцитов). Помимо КЦЖК, КМ производит другие метаболиты из переваренной пищи, которые обладают важной иммуномодулирующей функцией, такие как производные индола и полиамины. Эти метаболиты образуются из пищевого триптофана и аргинина и обладают косвенной иммунной функцией [7]. Производные индола способствуют целостности слизистой оболочки кишечника и барьерной защите от патогенов, стимулируя выработку антимикробных пептидов, муцинов и пролиферацию бокаловидных клеток кишечника [8].

Основными представителями КМ у здорового человека являются бактерии типа Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria и Verrucomicrobia, причем два типа Firmicutes и Bacteroidetes составляют 90% КМ [9]. Однако у пациентов с СД1 и СД2 наблюдается изменения КМ.

В исследовании TEDDY оценивались метагеномы образцов стула у 783 детей ежемесячно, в возрасте от 3 месяцев до явления сероконверсии (обнаружение специфических аутоантител). У детей с островковыми аутоантителами (ОААТ) наблюдалась более высокая распространенность *Streptococcus group mitis/oralis/pneumoniae*, тогда как в контрольной группе наблюдалась более высокое содержание *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium dentium*. На уровне типа численность Actinobacteria и Firmicutes, а также соотношение Firmicutes и Bacteroidetes были ниже у детей с СД1, чем у здоровых детей [10]. В другом лонгитюдном исследовании образцы крови и стула, а также клинические метадаанные, собирались в возрасте от 1 месяца до 3 лет у 1000 новорожденных с гаплотипами HLA высокого риска из Финляндии, Эстонии и России. Данное исследование выявило уменьшение микробного разнообразия и содержание бактериальных генов у детей с положи-

тельными ОААТ во время прогрессирования СД1. У детей с манифестным СД1 обнаружено снижение количества *Lachnospiraceae* и *Veillonellaceae* и увеличение количества *Streptococcus*, *Blautia* и *Ruminococcus* [11].

Исследование, проведенное в Китае, показало, что КМ у пациентов с СД2 в основном представляет собой условно-патогенные микроорганизмы, такие как *Escherichia coli*, некоторые виды *Clostridium*, *Bacteroides caccae* и *Eggerthella lenta*, которые являются провоспалительными бактериями, в то время как число бактерий, продуцирующих бутират, включая *Eubacterium Rectale*, *Clostridiales sp. SS3/4*, *Faecalibacterium prausnitzii*, и *Roseburia intestinalis* у этих пациентов снижается [12].

В течение последних нескольких лет исследователей интересует роль КМ у пациентов с преддиабетом или впервые диагностированным СД2, чтобы лучше понять корреляцию между СД2 и КМ, так как сахароснижающая терапия изменяет гомеостаз кишечника [13]. Kristine H. Allin et al. обнаружили, что уровень *Clostridium* и *Akkermansia muciniphila* значительно снизился у пациентов с преддиабетом, в то время как уровень *Dorea*, *Ruminococcus*, *Sutterella* и *Streptococcus* увеличился, что указывает на то, что аномальные изменения в КМ происходят еще в период преддиабета [14].

### Слизистая оболочка

Слой слизи — это самая первая линия физической защиты, с которой сталкиваются внешние молекулы, когда попадают в просвет кишечника, и которая предотвращает прямой контакт бактерий с эпителиальными клетками [15]. Слизь покрывает эпителий двумя слоями: наружным рыхлым слоем, допускающим комменсальную микробиоту, и внутренним плотным слоем, практически исключая микробиоту [16]. В состав этих слоев входит примерно 30 белков, большинство из которых продуцируется бокаловидными клетками, включая муцин 2, вспомогательный хлоридный канал-1, Fc-фрагмент IgG-связывающего белка и белок зимогенных гранул 16, а также липиды, ионы и воду (что составляет примерно 95%) [17]. Эти эффекторные молекулы образуют барьер, предотвращая адгезию патогенных организмов к эпителию [18]. К тому же слизь является частью врожденного кишечного барьера, участвуя в уменьшении воздействия антигенов и бактерий на иммунную систему, таким образом действуя в качестве первой линии иммунологической защиты от возможных вредных соединений [19]. Например, показана способность микроорганизмов, таких как *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Ruminococcus spp.*, регулировать толщину слоя слизи и ее состав [2]. Кроме того, продуцируемые бактериями КЦЖК повышают экспрессию клаудинов 3, 4 и окклюдина, а полиамины (путресцин, спермидин, спермин) повышают экспрессию E-кадгерина и белка ZO-1.

Структурные изменения слоя слизи могут способствовать миграции бактерий и их метаболитов в собственную пластинку толстой кишки, что предрасполагает к развитию иммуноопосредованного воспаления [20].

### Плотные соединения

Плотные соединения (ПС) играют важную роль в барьерной функции кишечника. Основные составляющие всех ПС включают интегральные мембранные белки,

такие как окклюдин и различные клаудины, а также белки цитоплазматических бляшек, такие как зонулярные окклюдины-1 и зонулярные окклюдины-2 [21]. Они регулируют парацеллюлярную проницаемость воды, ионов и макромолекул в соседних клетках [22]. Одной из наиболее важных функций структуры ПС является обеспечение физического барьера для люминальных воспалительных молекул. Нарушение целостности и структуры кишечного барьера приводит к форсированной активации иммунных клеток и хроническому воспалению в различных тканях [23].

Исследования, проведенные на стерильных мышах с высоким содержанием жиров, обычных мышах и мышах, получавших стандартную диету, показали, что метаболические и иммунологические профили в основном зависят от микробного разнообразия и состава, независимо от типа диеты. Мыши с одинаковым генотипом и схожей диетой могут иметь разные модели метаболизма глюкозы (гипергликемические или гипогликемические) в зависимости от их профиля КМ [24]. Эти данные подтверждают взаимосвязь между КМ и метаболической функциональностью.

В настоящее время прямой причинно-следственной связи между дисбиозом кишечника и развитием СД не выявлено. Были обнаружены иммуномодулирующие механизмы, которые опосредованы липидными продуктами, полученными из резидентной микробиоты. Среди них у пациентов с диабетом выделяются два особых явления: высвобождение липополисахаридов (ЛПС) с провоспалительными эффектами и снижение продукции КЦЖК [25].

### САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

Увеличение кишечной проницаемости (КП), наблюдаемое при СД1, приводит к микробной транслокации в систему кровообращения, вызывая как прямое, так и косвенное воспалительное иммуноопосредованное повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [26, 27]. Чтобы подтвердить гипотезу о взаимодействии между кишечным дисбиозом, КП и иммунной системой хозяина, недавнее исследование фекальной метапротеомики показало: у пациентов с СД1 имеется воспаление кишечника, выраженное в более высоких уровнях воспалительных белков (галектин-3 и фибриллин-1), а также наблюдается повышение КП вследствие более высокой деградации муцина и более низкой продукции бутирата [28]. Сообщалось, что некоторые микробные токсины непосредственно нарушают функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Например, инъекция токсина *Streptomyces* и бафиломицина А1 приводила к уменьшению размера островков и снижению массы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, а также к нарушению толерантности к глюкозе [29]. Недавно было высказано предположение о прямом взаимодействии между КМ и  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, о чем свидетельствует наблюдение, что экзокринная часть поджелудочной железы секреторирует в кишечный тракт как пищеварительные ферменты, так и антимикробные пептиды (АМП), такие как кателицидины и дефенсины, которые играют центральную роль не только в защите от инфекций, но и в регуляции КМ, а также в модуляции врожденной и адаптивной иммун-

ной системы [30]. Кроме того, на моделях животных кателицидин оказывал трофическое действие как на кишечные стволовые клетки, так и на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, регулируя их функции и ослабляя воспалительные реакции [31, 32]. В работе Wenjie Liang et al. определили, что дефектная экспрессия АМП родственному кателицидину вызывает в толстой кишке дисбактериоз, способствуя развитию СД1 у мышей [33].

У пациентов с СД1 КП часто повышена не только в клинической манифестации заболевания, но уже в доклинической фазе [34]. Как упоминалось ранее, это увеличение, вероятно, связано с активацией зонулина и не коррелирует с продолжительностью заболевания или уровнями гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) [35]. Кроме того, повышенные уровни зонулина в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с СД1, у их ближайших родственников и у пациентов с наличием положительных ОААТ, при отсутствии клинического заболевания [36]. Предрасположенные к диабету крысы, у которых спонтанно развивается СД1, имели синдром повышенной кишечной проницаемости (СПКП), который предшествует потере толерантности к глюкозе, по крайней мере, на один месяц. Пероральное введение блокатора зонулина АТ1001 корректировало дефект кишечного барьера и снижало заболеваемость диабетом, указывая на механистическую роль зонулин-зависимой модуляции кишечного барьера в патогенезе СД1 [37]. Эти исследования подтверждают постулируемую причинную роль повышенной КП в патогенезе СД1, а не рассматривают его как эпифеномен.

### САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

Нарушение структуры и функции кишечного барьера было подтверждено как важный патогенетический процесс при СД2 [38]. Питание, характеризующееся высоким содержанием жиров и простых углеводов, может быть предрасполагающим фактором изменения в микроокружении кишечника, вызывая низкоинтенсивное воспаление, разрушение структуры плотных контактов, увеличение КП и повреждение барьерной функции слизистой оболочки [39].

У пациентов с ожирением регистрируется снижение разнообразия КМ, в то время как количество условно-патогенных микроорганизмов возрастает [40]. В работе Chaithanya Chelakkot et al. у мышей с индуцированным диабетом, получавших внеклеточные везикулы *A. muciniphila*, наблюдалось улучшение метаболического профиля (снижение массы тела и улучшения толерантности к глюкозе). Также наблюдалось, что фекалии здоровых людей были более обогащены *A. muciniphila* по сравнению с фекалиями пациентов с СД2, что указывает на потенциальную роль *A. muciniphila* в качестве терапевтического вмешательства при ожирении и диабете [41]. В исследовании на мышах, получавших диету с высоким содержанием жиров, было выявлено, что белок Amuc\_1100, выделенный из внешней мембраны *A. muciniphila*, поддерживал целостность кишечного барьера, взаимодействуя с toll-подобным рецептором 2 [42].

Гипергликемия, зависящая от глюкозного транспортера типа 2 (GLUT2), может влиять на слизь и изменять

целостность прилипания и плотных контактов между эпителиальными клетками кишечника у мышей с диабетом, что приведет к СПКП. Впоследствии гипергликемия может способствовать распространению кишечной инфекции в системную [43]. Интересно, что реверсия гипергликемии, условное удаление GLUT2 из эпителиальных клеток кишечника и ингибирование метаболизма глюкозы устраняет дисфункцию барьера и предотвращает распространение бактерий. Xu et al. показали, что *Faecalibacterium prausnitzii*, одна из наиболее частых комменсальных бактерий у здоровых людей, играющая важную роль в гомеостазе кишечника, генерирует противовоспалительные молекулы, которые усиливают экспрессию ПС и улучшают целостность кишечника при диабете [44].

СПКП способствует увеличению циркулирующих эндотоксинов и других воспалительных маркеров после еды, богатой жирами. Основным механизмом «метаболической эндотоксинемии» является изменение кишечной флоры и нарушение барьерной функции слизистой оболочки [45]. ЛПС и насыщенные жирные кислоты с длинной цепью, такие как пальмитат, действуют синергически, активируя воспалительную сигнальную реакцию в макрофагах [46]. Исследования на животных показали, что увеличение проницаемости кишечника приводит к прогрессированию ожирения и развитию резистентности к инсулину [47]. В работе Genser et al. при оценке натошак изменения КП у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения не были выявлены. Однако повышенная проницаемость тощей кишки наблюдалась у пациентов с ожирением во время липидной нагрузки и была связана с воспалительным и метаболическим статусом [48]. В свою очередь потеря веса восстанавливает КП до нормального уровня [49].

Дисбактериоз кишечника при СД2 изменяет концентрацию КЦЖК. КЦЖК могут связываться с рецептором, связанным с G-белком GPR-41 (обозначаемым как FFAR3) и GPR-43 (обозначаемым как FFAR2), экспрессируемыми на энтероэндокринных L-клетках, стимулируя высвобождение глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY, которые регулируют метаболизм глюкозы и секрецию инсулина [50].

## ПРОБИОТИКИ

Исследования метаболизма на основе КМ все еще находятся на ранней стадии и требуют дополнительной работы. Лечение пробиотиками рассматривается как один из вариантов терапии пациентов с СД, однако результаты исследований неоднозначны.

Обнаружено, что многовидовые пробиотики, а именно *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *B. longum* и *Streptococcus thermophilus*, могут предотвращать повышение уровня глюкозы натошак (ГН), снижать уровень С-реактивного белка в сыворотке крови и повышать общий глутатион плазмы при СД2 [51]. В метаанализе Yun-Wen Tao et al. была проведена оценка 15 рандомизированных клинических исследований, включавших 902 пациента с СД2. Было подтверждено, что лечение пробиотиками может снизить уровни  $HbA_{1c}$ , уровень ГН и снижение резистентности к инсулину у пациентов с СД2 [52]. Применение пробиотиков также благотворно

влияет на обмен липидов: снижение уровня общего холестерина и триглицеридов не было зафиксировано, однако отмечалось увеличение уровня липопротеинов высокой плотности [53]. По данным исследования PREMOTЕ, включавшего 409 пациентов с СД2, ранее не получавших лекарственную терапию, не удалось обнаружить значительного улучшения метаболизма при приеме пробиотических добавок у пациентов с СД2, за исключением случаев, когда они использовались в сочетании с берберином у пожилых участников [54].

Применение пробиотиков у пациентов с СД1 привело к снижению уровня ГН по сравнению с уровнями до терапии. Концентрации интерлейкина 8 (ИЛ-8), интерлейкина 17 (ИЛ-17), макрофагального воспалительного протеина-1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ), хемокина, выделяемого при активации Т-клеток (RANTES) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) были значительно снижены и были связаны с повышенной экспрессией трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 [55]. В первом метаанализе, включающем эффективность пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков при СД1, подтверждено улучшение ГН у пациентов с СД1, получавших син- или пробиотические добавки, а также незначительное снижение уровня  $HbA_{1c}$  [56]. Информации о взаимосвязи между манифестацией СД1 и дисбиозом кишечника становится все больше. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании терапия пробиотическим препаратом, содержащим *Lactobacillus GG*  $5 \times 10^9$  колониеобразующих единиц [KOE]), *Lactobacillus rhamnosus*  $5 \times 10^9$  KOE), *Bifidobacterium breve* Bb99  $2 \times 10^8$  KOE) и *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS  $2 \times 10^9$  KOE, не повлияла на возникновение СД1 у детей в возрасте 13 лет или на аутоиммунитет к островковым клеткам у детей в возрасте 5 лет [57]. Эти данные подтверждают необходимость дальнейших детальных исследований КМ и особенности состава пробиотических препаратов.

## ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ДИЕТА

Взаимодействие между КМ и противодиабетическими препаратами (ПДП) сложное и двунаправленное: ПДП могут влиять на состав КМ, но и КМ также может влиять на ПДП путем изменения их биодоступности, биологической активности или токсичности [58].

Метформин, наиболее часто назначаемый препарат для лечения пациентов с СД2, изменяет состав КМ за счет увеличения количества разлагающей муцин *Akkermansia muciniphila* (что, возможно, может указывать на улучшение протективной функции кишечника) [59], а также увеличения количества *Ruminococcus torques*, которая продуцирует КЦЖК [60]. Терапия агонистами глюкагон подобного пептида-1 также увеличивает количество *Akkermansia muciniphila* [61].

Средиземноморская диета, характеризующаяся высоким потреблением оливкового масла первого отжима (холодного отжима), овощей, включая зеленые листовые овощи, фруктов, круп, орехов и бобовых, а также умеренным потреблением рыбы и мяса, связана с повышением уровня *Prevotella* и *Firmicutes*, разлагающих клетчатку, что приводит к увеличению выработки КЦЖК и снижению низкоинтенсивного воспаления в кишечнике [62].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие между кишечной микробиотой и барьерной функцией кишечника требует дальнейшего изучения. Сложные механизмы взаимодействия оказывают влияние не только в пределах ЖКТ, но и на весь организм в целом. Восстановление кишечного гомеостаза может вносить свой вклад как в предотвращение манифестации СД1, так и улучшать течение уже имеющегося СД2, в связи с чем прием противодиабетических препаратов при СД2, диетотерапия при СД1 и СД2 является одним из вариантов терапевтического подхода к снижению низкоинтенсивного воспаления в кишечнике и повышенной кишечной проницаемости. Эффективность пробиотических препаратов требует дальнейшего изучения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Дворянчиков Я.В. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Деунезева С.М. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Яцков И.А. — сбор и систематизация данных, внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи; Белоглазов В.А. — проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gomes AC, Bueno AA, de Souza RGM, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition Journal*. 2014;13(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-60>
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017;474(11):1823-1836. doi: <https://doi.org/10.1042/bcj20160510>
- Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends in Microbiology*. 2018;26(7):563-574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>
- Jandhyala SM. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(29):8787. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- R.K. Tlyustangelova1, S.V. Dolinnyy, N.Yu. Pshenichnaya. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes // *PMЖ*. — 2019. — №10. — С. 31-35.
- Góralczyk-Birńkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11245. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>
- Sikalidis AK. Amino Acids and Immune Response: A Role for Cysteine, Glutamine, Phenylalanine, Tryptophan and Arginine in T-cell Function and Cancer? *Pathology & Oncology Research*. 2014;21(1):9-17. doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-014-9860-0>
- Wang G, Huang S, Wang Y, et al. Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(20):3917-3937. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03190-6>
- Ибрагимова Л.И., Колпакова Е.А., Дзагахова А.В., и др. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 62-69. [Ibragimova LI, Kolpakova EA, Dzagakhova AV, et al. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1):62-69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10326-988551>
- Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*. 2018; 562(7728):589-594. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0620-2>
- Dedrick S, Sundaresh B, Huang Q, et al. The Role of Gut Microbiota and Environmental Factors in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00078>
- Yang G, Wei J, Liu P, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism*. 2021;117:154712. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154712>
- Demidova TY, Lobanova KG, Korotkova TN, Kharчилava LD. Abnormal gut microbiota and impaired incretin effect as a cause of type 2 diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):24-42. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-24-4214>
- Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810-820. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
- Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017;11(9):821-834. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>
- Yao Y, Kim G, Shafer S, et al. Mucus sialylation determines intestinal host-commensal homeostasis. *Cell*. 2022;185(7):1172-1188.e28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.013>
- Suriano F, Nyström EEL, Sergi D, Gustafsson JK. Diet, microbiota, and the mucus layer: The guardians of our health. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953196>
- Cai R, Cheng C, Chen J, Xu X, Ding C, Gu B. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the mucus layer in the colon. *Gut Microbes*. Published online March 29, 2020;1-11. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1735606>
- Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut*. 2020;69(12):2232-2243. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322260>
- Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>
- Rose EC, Odle J, Blikslager AT, Ziegler AL. Probiotics, Prebiotics and Epithelial Tight Junctions: A Promising Approach to Modulate Intestinal Barrier Function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):6729. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22136729>
- Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Van Meerveld BG, Verne GN. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(6):503-512. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x>
- Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Animal Science Journal*. 2020;91(1). doi: <https://doi.org/10.1111/asj.13357>
- Rabot S, Membrez M, Blancher F, et al. High fat diet drives obesity regardless the composition of gut microbiota in mice. *Scientific Reports*. 2016;6(1):32484. doi: <https://doi.org/10.1038/srep32484>
- Salazar J, Angarita L, Morillo V, et al. Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators. *Nutrients*. 2020;12(10):3039. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12103039>
- Del Chierico F, Rapini N, Deodati A, Matteoli MC, Cianfarani S, Putignani L. Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):14650. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232314650>
- Calabrese CM, Valentini A, Calabrese G. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus: The Effect of Mediterranean Diet. *Frontiers in Nutrition*. 2021;7. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.612773>

28. Gavin PG, Mullaney JA, Loo D, et al. Intestinal Metaproteomics Reveals Host-Microbiota Interactions in Subjects at Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2178-2186. doi:https://doi.org/10.2337/dc18-0777
29. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017;9(1):5-12. doi: https://doi.org/10.1111/jdi.12673
30. Ahuja M, Schwartz DM, Tandon M, et al. Orai1-Mediated Antimicrobial Secretion from Pancreatic Acini Shapes the Gut Microbiome and Regulates Gut Innate Immunity. *Cell Metabolism*. 2017;25(3):635-646. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.007
31. Wang S, Kai L, Zhu L, et al. Cathelicidin-WA Protects Against LPS-Induced Gut Damage Through Enhancing Survival and Function of Intestinal Stem Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9. doi: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.685363
32. Pound LD, Patrick C, Eberhard CE, et al. Cathelicidin Antimicrobial Peptide: A Novel Regulator of Islet Function, Islet Regeneration, and Selected Gut Bacteria. *Diabetes*. 2015;64(12):4135-4147. doi: https://doi.org/10.2337/db15-0788
33. Liang W, Enée E, Andre-Vallee C, Falcone M, Sun J, Diana J. Intestinal Cathelicidin Antimicrobial Peptide Shapes a Protective Neonatal Gut Microbiota Against Pancreatic Autoimmunity. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1288-1302.e16. doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.272
34. de Kort S, Keszthelyi D, Masclee AAM. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obesity Reviews*. 2011;12(6):449-458. doi: https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2010.00845.x
35. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, et al. Zonulin Upregulation Is Associated With Increased Gut Permeability in Subjects With Type 1 Diabetes and Their Relatives. *Diabetes*. 2006;55(5):1443-1449. doi: https://doi.org/10.2337/db05-1593
36. Wood Heckman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020;36(5). doi: https://doi.org/10.1002/dmrr.3309
37. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*. 2020; 9:69. doi: https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1
38. Xu J, Liang R, Zhang W, et al. Faecalibacterium prausnitzii-derived microbial anti-inflammatory molecule regulates intestinal integrity in diabetes mellitus mice via modulating tight junction protein expression. *Journal of Diabetes*. 2019;12(3):224-236. doi: https://doi.org/10.1111/1753-0407.12986
39. Huang J, Guan B, Lin L, Wang Y. Improvement of intestinal barrier function, gut microbiota, and metabolic endotoxemia in type 2 diabetes rats by curcumin. *Bioengineered*. 2021;12(2):11947-11958. doi: https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2009322
40. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*. 2020;12(4):1082. doi: https://doi.org/10.3390/nu12041082
41. Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Experimental & Molecular Medicine*. 2018;50(2): e450-e450. doi: https://doi.org/10.1038/emm.2017.282
42. Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine*. 2016;23(1):107-113. doi: https://doi.org/10.1038/nm.4236
43. Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science*. 2018;359(6382):1376-1383. doi: https://doi.org/10.1126/science.aar3318
44. Xu J, Liang R, Zhang W, et al. Faecalibacterium prausnitzii-derived microbial anti-inflammatory molecule regulates intestinal integrity in diabetes mellitus mice via modulating tight junction protein expression. *Journal of Diabetes*. 2019;12(3):224-236. doi: https://doi.org/10.1111/1753-0407.12986
45. Fuke N, Nagata N, Suganuma H, Ota T. Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors. *Nutrients*. 2019;11(10):2277. doi: https://doi.org/10.3390/nu11102277
46. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Frontiers in Immunology*. 2020;11. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731
47. Winer Daniel A, Luck H, Tsai S, Winer S. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metabolism*. 2016;23(3):413-426. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.003
48. Genser L, Aguanno D, Soula HA, et al. Increased jejunal permeability in human obesity is revealed by a lipid challenge and is linked to inflammation and type 2 diabetes. *The Journal of Pathology*. 2018;246(2):217-230. doi: https://doi.org/10.1002/path.5134
49. Koutoukidis DA, Jebb SA, Zimmerman M, et al. The association of weight loss with changes in the gut microbiota diversity, composition, and intestinal permeability: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2022;14(1). doi: https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2020068
50. Brar PC, Kohn B. Use of the microbiome in the management of children with type 2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Pediatrics*. 2019;31(4):524-530. doi: https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000781
51. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhan M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;99(3):535-542. doi: https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068890
52. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1). doi: https://doi.org/10.1186/s12967-020-02213-2
53. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(6). doi: https://doi.org/10.3390/ijms17060928
54. Zhang Y, Gu Y, Ren H, et al. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTe study). *Nature Communications*. 2020;11(1). doi: https://doi.org/10.1038/s41467-020-18414-8
55. Wang CH, Yen HR, Lu WL, et al. Adjuvant Probiotics of Lactobacillus salivarius subsp. salicinius AP-32, L. johnsonii MH-68, and Bifidobacterium animalis subsp. lactis CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 13:754401. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.754401
56. Amir Reza Moravejolahkami, Mehdi Shakibaei, McGrattan A, Sharma M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Published online May 14, 2023. doi: https://doi.org/10.1002/dmrr.3655
57. Savilahti E, Härkönen T, Savilahti EM, Kukkonen K, Kuitunen M, Knip M. Probiotic intervention in infancy is not associated with development of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(12):2668-2670. doi: https://doi.org/10.1007/s00125-018-4738-4
58. Buyvalenko UV, Pokrovskaya EV. Interaction between the gut microbiota and oral antihyperglycemic drugs. *Problems of Endocrinology*. 2022; 68(2):66-71.
59. Wang Z, Saha S, Stephanie Van Horn, et al. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;1(1). doi: https://doi.org/10.1002/edm2.9
60. Mueller NT, Differding MK, Zhang M, et al. Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1462-1471. doi: https://doi.org/10.2337/dc20-2257
61. Wang Z, Saha S, Stephanie Van Horn, et al. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;1(1):e00009-e00009. doi: https://doi.org/10.1002/edm2.9
62. Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(8):2795. doi: https://doi.org/10.3390/nu13082795

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:**

\***Дворянчиков Ярослав Владимирович [Yaroslav V. Dvoryanchikov]**; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3747>; eLibrary SPIN: 5397-7404; e-mail: yaroslav.dvoryanchikov@gmail.com

**Деунежева Салима Мухарбековна [Salima M. Deunezheva]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3104-3412>;  
eLibrary SPIN: 8462-9080; e-mail: deunezhewa.salima@yandex.ru

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

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

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Дворянчиков Я.В., Деунежева С.М., Белоглазов В.А., Яцков И.А. Микробиота и синдром повышенной кишечной проницаемости при сахарном диабете 1 и 2 типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 309-315.  
doi: <https://doi.org/10.14341/omet13027>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Dvoryanchikov YaV, Deunezheva SM, Yatskov IA, Beloglazov VA. Syndrome of increased intestinal permeability in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):309-315. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13027>

## ОЖИРЕНИЕ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ВИТАМИН D



© Е.А. Пигарова\*, Л.К. Дзеранова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Дефицит и недостаточность витамина D широко распространены в глобальном масштабе, при этом в их развитии играют роль многочисленные факторы, такие как ограниченное воздействие солнечного света, недостаточное питание, заболевания ЖКТ, а также ожирение, которое затрагивает примерно 39% взрослого населения мира. Помимо своей канонической роли в функционировании скелета, витамин D модулирует адипогенез, а также секрецию и действие инсулина при диабете. Недостаточность витамина D, обусловленная ожирением, вероятно, связана со снижением биодоступности витамина D посредством синтеза в коже и из пищевых источников, что связано с его отложениями в жировых депо организма, тогда как прямое действие на адипогенез, по-видимому, реализуется в критические периоды жизни (пре- и постнатальные периоды). Витамин D напрямую регулирует гены, участвующие в путях секреции и действия инсулина. Широкая мировая распространенность дефицита витамина D может быть связана с высокой заболеваемостью СД 2 типа (СД2), а нормализация уровня витамина D у пациентов может быть эффективной стратегией по замедлению прогрессирования СД2 и его осложнений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** витамин D; колекальциферол; ожирение; сахарный диабет; высокодозный витамин D.

### OBESITY, DIABETES AND VITAMIN D

© Ekaterina A. Pigarova\*, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Vitamin D deficiency and insufficiency are widespread globally with multiple factors playing a role in their development. Such as limited exposure to sunlight, poor nutrition, gastrointestinal diseases, and obesity, which affects approximately 39% of the world's adult population. In addition to its canonical role in skeletal function, vitamin D modulates adipogenesis, insulin secretion, and action in diabetes. Vitamin D deficiency due to obesity is likely due to decreased bioavailability of vitamin D through synthesis in the skin and from dietary sources, which is associated with its deposition in body fat depots. While a direct effect on adipogenesis appears to be realized during critical periods of life (pre- and postnatal periods). Vitamin D directly regulates genes involved pathways of insulin secretion and action. The high worldwide prevalence of vitamin D deficiency may be associated with the high incidence of type 2 diabetes, and normalizing vitamin D levels in patients may be an effective strategy to slow the progression of type 2 diabetes and its complications.

**KEYWORDS:** vitamin D; cholecalciferol; obesity; diabetes mellitus; high-dose vitamin D.

#### ВВЕДЕНИЕ

Дефицит и недостаточность витамина D широко распространены в глобальном масштабе, при этом в их развитии играют роль многочисленные факторы, такие как ограниченное воздействие солнечного света, недостаточное питание, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также ожирение, которое затрагивает примерно 39% взрослого населения мира [1]. В частности, одним из основных факторов, способствующих дефициту витамина D, является современный образ жизни, характеризующийся низкой физической активностью на открытом воздухе и последующим уменьшением пребывания на солнце. Диетические привычки также играют решающую роль в этиологии дефицита витамина D. Многие люди не получают достаточного количества продуктов, богатых витамином D, таких как жирные сорта рыбы, а также обогащенные продукты питания (молочные, хлеб и крупы), которые доступны далеко не во всех странах

мира. Этот дефицит питательных веществ еще больше усугубляется определенными диетическими предпочтениями и ограничениями, которые могут уменьшать разнообразие источников витамина D в рационе.

#### СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Витамин D<sub>3</sub> (колекальциферол) синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерола в два этапа: на первом этапе под действием ультрафиолетового излучения с длиной волны 280–320 нм образуется превитамин D<sub>3</sub>, который на втором этапе изомеризуется в D<sub>3</sub> в результате термочувствительного, но некаталитического процесса. Витамин D может быть также получен из пищи, растительной (D<sub>2</sub>, или эргокальциферол) или животной (D<sub>3</sub>). В большинстве продуктов, за исключением жирных сортов рыбы, содержится незначительное количество витамина D. Превитамин D<sub>3</sub> не является активной молекулой, и для активации должен пройти два последовательных гидроксилирования [2, 3].

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Два основных этапа метаболизма витамина D — 25- и 1 $\alpha$ -гидроксилирование — выполняются цитохром P450-зависимыми оксидазами смешанного действия. Эти ферменты находятся в эндоплазматическом ретикулуме (например, CYP2R1) или в митохондриях (например, CYP27A1, CYP27B1) [3].

Первое гидроксилирование происходит в положении C25, в результате чего образуется форма, обладающая наибольшим сродством к основному переносчику витамина D в крови, — витамин D-связывающему белку (DBP). Образование 25(OH)D происходит преимущественно в печени за счет CYP2R1, фермента, экспрессирующегося в основном в печени и яичках, а также вследствие активности других ферментов, обладающих 25-гидроксилирующей активностью, в частности, CYP27A1, распространенного повсеместно в организме [4, 5].

В настоящее время для оценки статуса витамина D применяется общий уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), который включает 25(OH)D3 и 25(OH)D2, хотя растительное происхождение D2 не имеет для российской популяции существенного значения, поскольку уровни этой формы витамина вносят вклад менее 1 нг/мл в общие уровни 25(OH)D. 25(OH)D имеет длительный период полувыведения, этой формы больше всего в организме, и ее технически легко измерить, что делает 25(OH)D идеальной «кандидатурой» для оценки общего количества витамина D в организме [6, 7].

Витамин D превращается в активный гормон 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол, 1,25(OH)2D) путем 25-гидроксилирования в печени и 1 $\alpha$ -гидроксилирования в почках. Именно кальцитриол является стероидным гормоном (D-гормон) и способен связываться с рецептором витамина D (VDR). Заключительный этап 1 $\alpha$ -гидроксилирования строго регулируется для предотвращения гиперкальциемии [3]. В отличие от 25-гидроксилаз печени, почечная 1 $\alpha$ -гидроксилаза регулируется тремя гормонами: паратиреоидный гормон стимулирует ее, тогда как фактор роста фибробластов 23 (FGF23) и сам 1,25(OH)2D ингибируют. 25(OH)D и 1,25(OH)2D дезактивируются и выводятся путем 24-гидроксилирования до 24,25(OH)2D, 1,24,25(OH)D, а также других неактивных метаболитов [4, 5].

Известно, что конверсия 25(OH)D в активную форму (1,25(OH)2D) может происходить не только в почках для нужд кальций-фосфорного обмена, но и экстракренально, для интра- и паракринного действия, от которого зависят

многочисленные внекостные (плейотропные) эффекты витамина D. В большей степени это определяется характером экспрессии 1 $\alpha$ -гидроксилазы и VDR в различных тканях, а данные о системной регуляции экстракренальной активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы носят противоречивый характер, поскольку большое количество факторов, не относящихся к паратиреоидному гормону [3, 8, 9].

Рецептор витамина D относится к ядерным факторам транскрипции, обеспечивающим влияние витамина D на транскрипцию генов, промотеры которых имеют специфические ДНК-последовательности, так называемые витамин-D-чувствительные элементы. При связи с рецептором 1,25(OH)2D происходят изменения конформации VDR, делающие возможной его гетеродимеризацию с X-ретиноидным рецептором и дальнейшим связыванием с витамин-D-чувствительным элементом ДНК и коактиваторами. Указанным геномным путем регулируются по меньшей мере 11 генов, отвечающих за гомеостаз минерального обмена в костной ткани (остеопонтин, остеокальцин, RANKL и другие; в том числе TRPV6, кальциевый канал, участвующий во всасывании кальция в кишечнике), а также порядка 300 генов, влияющих на клеточный цикл, иммунитет и метаболические процессы [10].

Некоторые эффекты витамина 1,25(OH)2D наблюдаются слишком рано для их объяснения изменением транскрипции и не ингибируются антагонистами лиганда геномного ответа. К быстрым эффектам витамина D относятся гормональная стимуляция кишечной абсорбции кальция, секреция инсулина панкреатическими  $\beta$ -клетками, влияние на скорость миграции человеческих эндотелиальных клеток в культуре, открытие потенциал-зависимых Cl каналов и экзоцитоз в культуре мышечных остеобластов, а также открытие быстрых Ca и Cl каналов в культуре мышечных клеток Сертоли [10, 11]. В настоящее время считается, что эти быстрые эффекты 1,25(OH)2D опосредованы связыванием с локализованным в плазматической мембране VDR или ассоциированным с мембраной стероид-связывающего белка быстрого ответа (1,25 D-MARRSBP), что приводит к активации различных цитоплазматических сигнальных путей (MAP или PKC-киназного) и активирует экзоцитоз или открытие кальциевых или хлорных каналов [12, 13]. Основные механизмы различных эффектов витамина D представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Основные механизмы различных эффектов витамина D

**Table 1.** New mechanisms for the effects of vitamin D

Наименование эффекта	Механизм действия
Геномные эффекты	Образовавшийся комплекс 1,25(OH)2D-рецептор витамина D (VDR)-рецептор ретиноидной кислоты X (RXR) транслоцируется из цитоплазмы в ядро, где он связывается с элементом ответа VD (VDRE) на генах-мишенях. Следовательно, комплекс регулирует экспрессию множества генов, общее число которых исчисляется сотнями [3]
Негеномные эффекты	Активация мембранного VDR кальцитриолом инициирует быструю реакцию мембранного прайминга, запуская сигнальные пути, которые способствуют биологическим ответам [14]
Эпигенетические эффекты	Эпигенетические эффекты включают регуляцию микроРНК, метилирование ДНК, ацетилирование/деацетилирование гистонов и метилирование/деметилирование гистонов, которые в совокупности влияют на регуляцию экспрессии генов [15]

## ОСОБЕННОСТИ АДИПОГЕНЕЗА У ЧЕЛОВЕКА

Адиipoциты возникают из мультипотентных мезодермальных стволовых клеток (МСК), обнаруживаемых в строме жировой ткани. Их дифференцировка в зрелые адиipoциты достигается в две фазы. Первая фаза называется детерминацией и заключается в стремлении МСК стать преадиipoцитами. По сути, преадиipoцитами являются фибробласты, дифференцировку которых можно стимулировать в адиipoциты [16]. Вторая фаза — терминальная дифференцировка, или превращение преадиipoцитов в зрелые адиipoциты. Существует два основных типа жировой ткани: белая жировая ткань (предназначена преимущественно для хранения жирных кислот) и бурая жировая ткань (для выработки тепла) [17]. И два основных компартмента: подкожная жировая клетчатка (ПЖК) и висцеральная жировая клетчатка (ВЖК).

Адиipoгенез включает каскад взаимодействий между многими сигнальными молекулами, основными из которых являются белки, связывающие энхансер ССАТ (С/ЕВР) и гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ). Из 6 изоформ С/ЕВР С/ЕВР $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\delta$  способствуют адиipoгенезу. С/ЕВР $\beta$  и С/ЕВР $\delta$  индуцируются на ранних стадиях адиipoгенеза и вместе индуцируют экспрессию С/ЕВР $\alpha$ . Усиление экспрессии генов, участвующих в хранении липидов и адиipoгенезе, происходит через активацию PPAR $\gamma$  и дальнейшую гетеродимеризацию с ретиноидным рецептором. Многие факторы транскрипции влияют на экспрессию С/ЕВР $\alpha$  и PPAR $\gamma$  в адиipoцитах. Положительными влияниями обладают преобразователь сигнала и активатор транскрипции 5 (STAT5), фактор транскрипции, связывающий регуляторный элемент стерола 1с (SREBP1с), С/ЕВР $\mu$  и крупноподобный белок (KLF) 5 и 15 типов, а отрицательные эффекторы включают белок, гомологичный С/ЕВР (CHOP), KLF 2 и 7 типов, а также сайт интеграции MMTV бескрылого типа 10 b (Wnt10b) [18].

Жировая ткань постоянно находится в состоянии ремоделирования, которое происходит за счет увеличения размера (гипертрофия) или количества (гиперплазия) адиipoцитов [19]. Процесс гиперплазии считается защитным, поскольку вновь дифференцированные адиipoциты чувствительны к инсулину и обладают более высокой способностью запасать избыточную энергию, защищая другие органы от эктопического отложения жира. С другой стороны, гипертрофическое ожирение ассоциировано с нарушением адиipoгенеза, выраженным воспалением и фиброзом, повышением маркеров дисфункции жировой ткани [20].

При ожирении наблюдается гипертрофия адиipoцитов, обнаруживаемых в ВЖК, которая связана с увеличением продукции и высвобождения провоспалительных цитокинов, что и является основным фактором развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома [17, 21]. ПЖК может также способствовать резистентности к инсулину и метаболическому синдрому посредством провоспалительного действия, изменения метаболизма жирных кислот, гипертрофии адиipoцитов и снижения способности к ангиогенезу [22].

## МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D В ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

Жировая ткань со скелетными мышцами считаются основными структурами хранения жирорастворимого витамина D в организме человека. Высокие уровни витамина D были обнаружены в жировой ткани людей с ожирением, несмотря на его низкие значения в крови 25(OH)D [23]. Точный механизм, с помощью которого жировая ткань «удерживает» связанный витамин D, до конца не понятен, но его уровень в ПЖК людей с ожирением может многократно превышать значения в крови, — в исследовании Blum M. et al. соотношение составило 13,2 (102,8 vs 7,78 нмоль/л в ПЖК и крови соответственно) [24].

Все ферменты, метаболизирующие витамин D, — 25-гидроксилаза (CYP2R1, CYP27A1, CYP2J2), 1 $\alpha$ -гидроксилаза (CYP27B1) и катаболическая 24-гидроксилаза (CYP24A1) — экспрессируются в адиipoцитах, что указывает на активную роль жировой ткани в метаболизме витамина D; это может объяснять низкий статус витамина D при ожирении [25, 26, 27].

Экспрессия этих ферментов не является одинаковой, а зависит от функционального состояния и дифференцировки адиipoцита. Уровни экспрессии 25-гидроксилазы (CYP2J2) и 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) снижаются в жировых тканях при ожирении, а экспрессия VDR увеличивается при ожирении и положительно ассоциирована с экспрессией провоспалительных цитокинов [26, 27, 28]. Висцеральная жировая ткань в сравнении с ПЖК экспрессирует более высокие уровни CYP27A1 и сравнительно низкие уровни CYP27B1 и CYP2J2 [26]. Помимо этого, 1,25(OH)2D повышает экспрессию VDR в ВЖК у людей с ожирением, но не у худых индивидуумов [27]. Эти данные указывают на то, что местная активация витамина D, а также его действие в жировой ткани могут различаться в зависимости от степени ожирения, размера и соотношения жировых депо.

Известно, что преадиipoциты тоже экспрессируют ферменты, метаболизирующие витамин D, а локально активированный 1,25(OH)2D может также модулировать адиipoгенез. Nimitphong H. et al. продемонстрировали, что 25(OH)D усиливает адиipoгенез в культуре стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека. Это указывает на то, что они могут генерировать активную форму витамина D из 25(OH)D. Этими же авторами было получено свидетельство превращения 25(OH)D в 1,25(OH)2D в культуральной среде этих клеток при инкубации 25(OH)D. При этом витамин D не увеличивал экспрессию CYP24A1, что позволяет предположить, что 25-гидроксилаза может быть нефункциональна в культуре стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека [25].

## ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ВИТАМИНА D ПРИ ПОХУДЕНИИ

В липидных каплях жировой ткани находится примерно 65% витамина D и 35% 25(OH)D [29]. Высокие концентрации витамина D в жировой ткани, как следствие его жирорастворимости и высокой липотропности, позволили предположить, что похудение может приводить к выраженному высвобождению витамина из жировых депо и формированию токсических уровней в крови.

Но исследования опровергают данные опасения. Действительно, небольшое увеличение, на 2,9 нг/мл, витамина D происходит при значимом снижении веса на 10–11,5%, но это является прямым следствием уменьшения объема циркулирующей крови, а не результатом высвобождения из жировых депо [30]. Примечательно, что в исследовании по изучению уровней 25(OH)D в сыворотке крови и уровней экспрессии ферментов, метаболизирующих витамин D, в ПЖК до и после 12-недельного применения низкокалорийной диеты [26], было продемонстрировано повышение экспрессии деградирующего фермента CYP24A1 на 79% по сравнению с исходным уровнем для разрушения избытка витамина D, высвобождаемого из жировой ткани [26].

## ВИТАМИН D И ОЖИРЕНИЕ

Повышенная масса жировой ткани прямо коррелирует с нарушением метаболических процессов, но при этом также служит механизмом безопасного хранения излишков питательных веществ и предотвращения их накопления в других тканях, следовательно, правильное функционирование жировой ткани имеет решающее значение для поддержания метаболического благополучия [31]. Жировая ткань играет решающую роль в биосинтезе и расщеплении свободных жирных кислот и других питательных веществ, а также дополнительно модулирует метаболические функции других органов посредством секреции адипокинов, включая адипонектин и лептин [32]. Следовательно, сохранение равновесия между гипертрофией, пролиферацией, фиброзом и липолизом адипоцитов, наряду с нормальным синтезом и высвобождением адипокинов, имеет первостепенное значение для метаболического благополучия.

VDR играет важную роль в пролиферации и гипертрофии висцеральных адипоцитов. Он тесно связан с развитием центрального ожирения, что подтверждается исследованиями на человеке и животных моделях, включающих сверхэкспрессию VDR [33].

Исследования показывают, что витамин D оказывает как проадипогенные, так и антиадипогенные эффекты, которые опосредуются через VDR. В исследовании Kong J. et al. было показано, что 1,25(OH)2D ингибирует адипогенез посредством VDR-зависимого подавления экспрессии главного регулятора адипогенеза — PPAR $\gamma$  [34]. В то же время 1,25(OH)2D стимулирует адипогенез в мезенхимальных стволовых клетках костномозгового происхождения (BM-MSC), полученных от мышей дикого типа, но не от мышей с нокаутированным геном VDR, а введение человеческого VDR в нокаутные клетки спасало проадипогенные эффекты 1,25(OH)2D [35].

Противовоспалительные свойства витамин D демонстрирует в печени, мышцах и жировой ткани, что проявляется ингибированием моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) и рекрутирования макрофагов [36, 37, 38]. Гиповитаминоз D связан с гипометилированием генов адипокинов, ассоциированных с воспалением (BCL5, CXCL8, IL-12A), особенно при увеличении общей жировой массы, массы висцерального жира и нарушением чувствительности к инсулину [39, 40]. Также инфильтрация макрофагами ВЖК у лиц с ожирением демонстрирует дозозависимое увеличение по мере

усугубления дефицита витамина D [40]. И наоборот, было продемонстрировано, что нормализация статуса витамина D улучшает воспалительную реакцию, наблюдаемую в ВЖК у людей с ожирением [41]. Дефицит витамина D усиливает гипертрофию адипоцитов и рекрутирует макрофаги в жировую и в эпидидимальную жировую ткань, что приводит к повышенным уровням интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) при алиментарном ожирении у животных и связан со снижением активности сиртуина 1 (SIRT1) и АМФ-активированная протеинкиназа (AMPK), и это оказывает существенное влияние на энергетический обмен и реализацию воспалительных реакций [42, 43].

Ограничение витамина D в рационе у мышей в течение 12 недель приводит к значительному увеличению уровней NF- $\kappa$ B в ВЖК [43]. Более того, у самок мышей с жирспецифическим снижением экспрессии VDR наблюдалось увеличение массы ВЖК, напоминающее фенотип дефицита витамина D [44]. В совокупности эти данные подчеркивают решающее значение витамина D в накоплении и воспалении ВЖК, предполагая, что он может служить важным регуляторным фактором в патогенезе центрального ожирения. Более того, комплекс витамина D с его рецептором VDR может играть роль в модуляции пути NLRP3/каспаза, представляющего важнейший компонент врожденной иммунной системы [45, 46].

## ВИТАМИН D ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Основным звеном патогенеза сахарного диабета 2 типа (СД2), безусловно, являются ожирение и особенности функционирования жировой ткани, что предопределяет однонаправленное влияние витамина D при этих состояниях. Это связано со снижением массы и функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, вызываемое множественными факторами, включающими глютоксичность, липотоксичность и воспаление [47].  $\beta$ -клетки экспрессируют как VDR, 1 $\alpha$ -гидроксилазу (Cyp27b1), так и имеют элемент ответа на кальцитриол (VDRE) в промоторной области гена инсулинового рецептора человека, что подтверждает потенциальную роль витамина D в секреции инсулина [48].

Фундаментальные работы подтверждают, что витамин D регулирует синтез и секрецию инсулина посредством множества механизмов. Во-первых, активная форма витамина D (1,25(OH)2D) связывается с VDR и индуцирует гены, связанные с транспортом глюкозы, секрецией инсулина и клеточным ростом в  $\beta$ -клетках [49]. Во-вторых, витамин D может косвенно регулировать секрецию инсулина, влияя на внутриклеточную концентрацию кальция, который запускает высвобождение инсулина, способствуя мобилизации инсулиновых везикул и их экзоцитозу [50]. 1,25(OH)2D через активацию фосфокиназы А (PKA) приводит к деполяризации цитоплазматических мембран  $\beta$ -клеток, открытию кальциевых каналов и повышению его внутриклеточных уровней, активации фосфолипазы С (PLC) с повышенным высвобождением кальция из эндоплазматического ретикулума и усилению экспрессии кальбиндина, кальций-связывающего белка, участвующего в поддержании концентрации внутриклеточного кальция [51]. Исследования *in vivo* на изолированных островках поджелудочной железы

показали, что дефицит витамина D приводит к снижению уровня инсулина в сыворотке крови и нарушению секреции инсулина  $\beta$ -клетками, а добавление витамина D способно восстановить секрецию инсулина, что указывает на прямую роль витамина D в регуляции секреторной функции островкового аппарата поджелудочной железы [51, 52, 53].

В периферических клетках-мишенях инсулина активные метаболиты витамина D могут повышать чувствительность к инсулину несколькими путями. Так,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  напрямую увеличивает чувствительность к инсулину, стимулируя экспрессию инсулиновых рецепторов (INS-R) [54].  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в инсулиночувствительных клетках взаимодействует с VDR, активируя комплекс VDR-X-рецептор ретиноевой кислоты, который, в свою очередь, связывается с элементом ответа на витамин D (VDRE) в промоторе гена инсулинового рецептора человека. Результатом является усиление транскрипционной активности гена рецептора инсулина (*INSR*), что увеличивает общее количество INS-R без изменения сродства лиганда к рецептору.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  также может повышать чувствительность к инсулину путем транскрипционной активации PPAR- $\delta$ , транскрипционного фактора, участвующего в регуляции метаболизма жирных кислот в скелетных мышцах и жировой ткани [55]. Косвенное влияние  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  на чувствительность к инсулину может также осуществляться за счет его регуляции внеклеточной концентрации кальция и его потока через клеточные мембраны. Хорошо известно, что кальций необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов в таких инсулин-чувствительных тканях, как скелетные мышцы и жировая ткань. При этом для оптимизации функций, опосредованных инсулином в клетках, важен очень узкий диапазон концентрации внутриклеточного кальция [56, 57]. Изменения внутриклеточного кальция в тканях-мишенях для инсулина могут способствовать периферической резистентности к инсулину за счет нарушения передачи сигнала гормона, что приводит к снижению активности транспортера глюкозы в клетки и развитию гипергликемии [58, 59, 60, 61].

Гиповитаминоз D может также влиять на резистентность к инсулину косвенно через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и через увеличение концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), что ассоциировано с повышенной резистентностью к инсулину [62, 63].

### **ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК ВИТАМИНА D ПРИ ОЖИРЕНИИ И СД2**

Было выдвинуто множество гипотез, объясняющих низкие уровни  $25(\text{OH})\text{D}$  при ожирении, но ключевым механизмом все же является секвестрация витамина D жировой ткани, которая служит увеличенным местом хранения витамина D и/или  $25(\text{OH})\text{D}$ , приводя к низким концентрациям  $25(\text{OH})\text{D}$  в плазме крови и более высокой потребности в витамине для достижения целевых уровней, чем у лиц без ожирения [64]. Недавний метаанализ показал, что ожирение снижает эффект от приема витамина D у пациентов с ожирением [64]. В нем было продемонстрировано, что концентрация витамина D в крови у пациентов с ожирением ниже в среднем на  $-15,3$  нг/мл,

а увеличение доз витамина D не приводило к значительному увеличению концентрации  $25(\text{OH})\text{D}$  в плазме, что подчеркнуло необходимость особой стратегии оптимального приема витамина D для людей с ожирением. Также было показано, что одинаковая доза ультрафиолетового облучения кожи или прием одинаковой дозы витамина D приводят у пациентов с ожирением к достижению в два раза более низких концентраций  $25(\text{OH})\text{D}$  [64].

Было проведено несколько РКИ, различавшихся планом эксперимента (набранная популяция,  $25(\text{OH})\text{D}$  на исходном уровне, доза и продолжительность приема добавок витамина D и т. д.). Метаанализы на основе этих РКИ показали разнородные результаты: два метаанализа не смогли продемонстрировать положительного влияния добавок витамина D на различных параметры ожирения (ИМТ, жировая масса, процент жировой массы или безжировая масса тела) [65, 66], тогда как третий метаанализ указал на улучшение ИМТ и окружности талии после инициации терапии витамином D [67].

Нельзя исключать, что, как и закладка/дифференцировка/эпигенетическая модификация функций адипоцитов происходит во внутриутробном периоде, так и максимальное влияние витамина D происходит в этом критическом периоде развития и оставляет последствия на всю оставшуюся жизнь. Как было показано в множестве исследований, прием витамина D во время беременности снижает риск преэклампсии, гестационного диабета и рождения детей с низкой массой тела, а также связан с более низким ИМТ у детей в возрасте 3–6 лет [68]. В исследовании Hue J. et al. продемонстрировано, что дефицит витамина D у матери приводит к нарушениям метилирования ДНК в соматических клетках печени и зародышевых клетках (сперматозоидах) в течение двух последовательных поколений, и показано, что эти эпигенетические изменения связаны с различиями в массе тела и соотношении мышечной массы и жировой [69].

Влияние добавок витамина D на гликемию, инсулинорезистентность, СД изучалось во множестве исследований. Одноцентровое двойное слепое РКИ, проведенное среди не страдающих СД лиц, показало значительный положительный эффект приема витамина D на периферическую чувствительность к инсулину по сравнению с плацебо через шесть месяцев применения [70]. Аналогичный вывод был сделан в исследованиях, проведенных на субъектах с избыточным весом, дефицитом витамина D и субъектах с нарушением уровня глюкозы натощак [71, 72, 73, 74]. В работах, проведенных на женщинах с СД2 или с гестационным СД, которым давали добавки витамина D или плацебо, также подтверждено положительное влияние на улучшение углеводного обмена [75, 76]. В недавних метаанализах показана положительная роль витамина D у субъектов, не страдающих ожирением, а также предполагается, что прием добавок может способствовать реверсии предиабета к нормогликемии. У лиц с предиабетом прием витамина D снижает риск развития СД2 на 76% и увеличивает скорость реверсии предиабета к нормогликемии на 30% без повышения частот нежелательных явлений (камни в почках, гиперкальциемия, гиперкальциурия) [77, 78, 79].

Проведено несколько метаанализов, посвященных динамике параметров углеводного обмена у пациентов

с установленным диагнозом СД2, в рамках которых продемонстрировано, что витамин D оказывает значительное влияние на регулирование резистентности к инсулину, и существует значительная обратная связь между уровнем витамина D в сыворотке и инсулинорезистентностью [80, 81]. Отмечено, что прием витамина D в дозе минимум 4000 МЕ в сутки и достижение уровней 25(OH)D в крови статистически значимо снижает уровень глюкозы в плазме натощак, HbA<sub>1c</sub> и HOMA-IR [81].

Прием витамина D положительно влияет на профилактику и лечение осложнений СД. Так, выявлена сильная связь между приемом витамина D в дозе 4000 МЕ и улучшением сердечно-сосудистой вегетативной нейропатии и болевой формы диабетической нейропатии [82, 83]. В исследованиях также показано, что витамин D снижает развитие и прогрессирование диабетической нефропатии. Показана сильная связь 25(OH)D с уровнем альбуминурии, прогрессированием диабетической болезни почек, а метаанализ подтвердил снижение микроальбуминурии при диабетической нефропатии и защите пациентов с диабетической нефропатией от повреждения почек, не зависящее от эффектов снижения артериального давления и глюкозы [84, 85].

Таким образом, применение добавок витамина D и улучшение его концентрации в крови могут быть использованы как часть стратегии профилактики СД2. Ожидается, что добавление витамина D будет интегрировано в традиционные медицинские алгоритмы для предотвращения диабета 2 типа и смягчения бремени диабета для отдельных людей и общества.

### ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2021 г., диагностика дефицита витамина D проводится с помощью определения в крови уровня 25(OH)D, суммарного для двух форм витамина — D3 и D2. Взрослым лицам для профилактики дефицита витамина D рекомендуется поступление 800–1000 МЕ витамина в сутки.

При выявлении дефицита витамина D (<20 нг/мл) лечение у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы витамина D3 400 000 МЕ, а коррекцию недостаточности (уровень 25(OH)D в сыворотке крови 20–30 нг/мл) — с использованием половинной суммарной насыщающей дозы витамина D3, равной 200 000 МЕ с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы 1000–2000 МЕ в сутки для сохранения уровней целевого диапазона. Выбор схемы распределения указанных дозировок (ежедневный, еженедельный, ежемесячный прием) определяется индивидуально с учетом предпочтений пациента и максимальной ожидаемой приверженности к лечению. Пациентам с синдромами мальабсорбции, ожирением, а также принимающим препараты, нарушающие метаболизм витамина D, может потребоваться прием более высоких доз для лечения дефицита витамина D (в 2–3 раза больше с переходом на поддерживающую дозу не менее 3000–6000 МЕ в сутки) [87].

Одним из лекарственных препаратов колекальциферола для осуществления как профилактики, так и коррекции дефицита/недостаточности витамина D,

является препарат Солигамма, выпускающийся в виде таблеток малого размера, покрытых пленочной оболочкой, в дозировке 10 000 МЕ. Лечение дефицита витамина D у взрослых с помощью препарата Солигамма может осуществляться приемом 5 таблеток по 10 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 8 недель (соответствует дозе насыщения 400 000 МЕ). Коррекция недостаточных уровней витамина D в объеме 5 таблеток по 10 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 4 недель (соответствует половинной дозе насыщения — 200 000 МЕ). У лиц с ожирением, синдромами мальабсорбции или при приеме препаратов, нарушающих всасывание или метаболизм витамина D, эти дозы должны быть повышены в 2–3 раза или увеличена длительность приема соответственно, при этом последний вариант является приоритетным. Для поддержания целевых уровней витамина D достаточно после периода насыщения продолжать прием Солигаммы в дозе 10 000 МЕ (1 таблетка) 1 раз в неделю.

Обследование с комплексной оценкой параметров фосфорно-кальциевого обмена (ПТГ, Са общий, альбумин, креатинин, фосфор) рекомендуется проводить всем пациентам при исходном уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл, а также определение уровня Са общего, скорректированного на альбумин, после окончания периода насыщения, что позволяет исключить первичный гиперпаратиреоз и редкие активирующие нарушения метаболизма витамина D. Контроль уровня витамина D в виде определения общего 25(OH)D необходимо проводить через 12–24 нед. от начала терапии. Фармакокинетика колекальциферола предопределяет отсроченное определение 25-гидроксилированной формы в крови на 3–7 дней, в связи с чем рекомендуется определение 25(OH)D в крови через 3 и более дней после приема доз более 10 000 МЕ [86].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо своей канонической роли в функционировании скелета, витамин D модулирует адипогенез, а также секрецию и действие инсулина при диабете. Недостаточность витамина D, обусловленная ожирением, вероятно, связана со снижением биодоступности витамина D посредством синтеза в коже и из пищевых источников, что связано с его отложениями в жировых депо организма, тогда как прямое действие на адипогенез, по-видимому, реализуется в критические периоды жизни (пре- и постнатальные периоды). Витамин D напрямую регулирует гены, участвующие в путях секреции и действия инсулина. Широкая мировая распространенность дефицита витамина D может быть связана с высокой заболеваемостью СД2, а нормализация уровня витамина D у пациентов может быть эффективной стратегией по замедлению прогрессирования СД2 и его осложнений.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Тема государственного задания «Новые технологии диагностики и дифференциальной диагностики первичного и вторичного остеопороза на фоне эндокринопатий и орфанных заболеваний скелета».

**Конфликт интересов.** Дзеранова Л.К. — заведующая редакцией журнала «Ожирение и метаболизм».

## Участие авторов.

Пигарова Е.А. — существенный вклад в подготовку и отбор материалов, написание статьи; Дзеранова Л.К. — существенный вклад в подготовку и отбор материалов, 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

- World Health Organization. Fact Sheet: Obesity and Overweight. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016
- Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin d metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>
- Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):90-101. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101>
- Pigarova EA, Dzeranova LK, Yatsenko DA. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. *Obesity and metabsm*. 2022;19(1):123-133. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12835>
- Carlberg C. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients*. 2019;11(3):676. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030676>
- Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, 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>
- Povaliaeva A, Pigarova E, Zhukov A, Bogdanov V, Dzeranova L, et al. Evaluation of Vitamin D Metabolism in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus in the Setting of Cholecalciferol Treatment. *Nutrients*. 2020;12(12):3873. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12123873>
- Szymczak-Tomczak A, Ratajczak AE, Kaczmarek-Ryś M, Hryhorowicz S, Rychter AM, et al. Pleiotropic Effects of Vitamin D in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2022;11(19):5715. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11195715>
- Marazziti D, Parra E, Palermo S, Barberi FM, Buccianelli B, et al. Vitamin D: A Pleiotropic Hormone with Possible Psychotropic Activities. *Curr Med Chem*. 2021;28(19):3843-3864. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867328666201210104701>
- Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$ : Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(4):543-559. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.010>
- Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Science Signaling*. 2009;2(75):re4-re4. doi: <https://doi.org/10.1126/scisignal.275re4>
- Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, et al. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$  in vivo and in vitro. *Molecular Endocrinology*. 2004;18(11). doi: <https://doi.org/10.1210/me.2004-0116>
- Nemere I, Safford SE, Rohe B, et al. Identification and characterization of 1,25D $_3$ -membrane-associated rapid response, steroid (1,25D $_3$ -MARRS) binding protein. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2004;89-90:281-285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.031>
- Park CY, Han SN. Vitamin D and obesity. *Adv Food Nutr Res*. 2024;109:221-247. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2023.12.006>
- Snegarova V, Naydenova D. Vitamin D: a Review of its Effects on Epigenetics and Gene Regulation. *Folia Med (Plovdiv)*. 2020;62(4):662-667. doi: <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e50204>
- Rosen ED, Spiegelman BM. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:145-171. doi: <https://dx.doi.org/10.1146/annurev.cellbio.16.1.145>
- Dix CF, Barclay JL, Wright ORL. The role of vitamin D in adipogenesis. *Nutr Rev*. 2018;76(1):47-59. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux056>. Erratum in: *Nutr Rev*. 2019;77(9):662. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz060>
- Sarjeant K, Stephens JM. Adipogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4:a008417; Dix CF, Barclay JL, Wright ORL. The role of vitamin D in adipogenesis. *Nutr Rev*. 2018;76(1):47-59. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux056>. Erratum in: *Nutr Rev*. 2019;77(9):662. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz060>
- Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453:783-787. doi: <https://doi.org/10.1038/nature06902>
- Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue remodeling in pathophysiology of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:371-376; Nimitphong H, Park E, Lee MJ. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions. *Nutr Res Pract*. 2020;14(6):553-567. doi: <https://doi.org/10.4162/nrp.2020.14.6.553>
- Revelo XS, Luck H, Winer S, Winer DA. Morphological and inflammatory changes in visceral adipose tissue during obesity. *Endocr Pathol*. 2014;25(1):93-101. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-013-9288-1>
- Abate N, Chandalia M. Role of subcutaneous adipose tissue in metabolic complications of obesity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10:319-320. doi: <https://dx.doi.org/10.1089/met.2012.1502>
- Pramyothin P, Biancuzzo RM, Lu ZR, et al. Vitamin D in adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D after roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:2228-2234. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.170>
- Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*. 2008;33(1):90-4. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-008-9051-4>
- Nimitphong H, Holick MF, Fried SK, Lee M-J. 25-Hydroxyvitamin D $_3$  and 1,25-Dihydroxyvitamin D $_3$  Promote the Differentiation of Human Subcutaneous Preadipocytes. Makishima M, ed. *PLoS One*. 2012;7(12):e52171. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052171>
- Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue—the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes*. 2013;37(5):651-657. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.112>
- Clemente-Postigo M, Muñoz-Garach A, Serrano M, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Adipose Tissue Vitamin D Receptor Gene Expression: Relationship With Obesity and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):E591-E595. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3016>
- Nguyen VT, Li X, Elli EF, et al. Vitamin D, inflammation, and relations to insulin resistance in premenopausal women with morbid obesity. *Obesity*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21131>
- Lu S, Cao ZB. Interplay between Vitamin D and Adipose Tissue: Implications for Adipogenesis and Adipose Tissue Function. *Nutrients*. 2023;15(22):4832. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15224832>
- Pannu PK, Zhao Y, Soares MJ. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and metaregression analysis. *Nutr Res*. 2016;36(3):201-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.11.013>
- Zammouri J, Vatiar C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, et al. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. *Front. Endocrinol*. 2022;12:803189. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.803189>
- Funcke J-B, Scherer PE. Beyond adiponectin and leptin: Adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *J. Lipid Res*. 2019;60:1648-1697. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R094060>
- Mutt SJ, Hyppönen E, Saarnio J, Järvelin MR, Herzig KH. Vitamin D and adipose tissue—more than storage. *Front Physiol*. 2014;5:228. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00228>
- Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$  inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Metab*. 2006;290(5):E916-E924. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00410.2005>
- Narvaez CJ, Simmons KM, Brunton J, Salinero A, Chittur S V., Welsh JE. Induction of STEAP4 correlates with 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$  stimulation of adipogenesis in mesenchymal progenitor cells derived from human adipose tissue. *J Cell Physiol*. 2013. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.24371>
- Szymczak-Pajor I, Miazek K, Selmi A, Balcerczyk A, Śliwińska A. The Action of Vitamin D in Adipose Tissue: Is There the Link between Vitamin D Deficiency and Adipose Tissue-Related Metabolic Disorders? *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:956. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23020956>

37. Wang Y-C, Hsieh C-C, Kuo H-F, Tsai M-K, Yang S-N, Kuo C-H, et al. Effect of Vitamin D3 on Monocyte Chemoattractant Protein 1 Production in Monocytes and Macrophages. *Acta Cardiol. Sin.* 2014;30:144–150
38. Farhangi MA, Mesgari-Abbasi M, Hajiluiian G, Nameni G, Shahabi P. Adipose Tissue Inflammation and Oxidative Stress: The Ameliorative Effects of Vitamin D. *Inflammation.* 2017;40:1688–1697. doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0610-9>
39. Borges CC, Salles AF, Bringhami I, Souza-Mello V, et al. Adverse effects of vitamin D deficiency on the PI3k/Akt pathway and pancreatic islet morphology in diet-induced obese mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015;60:346–357. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500398>
40. Mirza I, Mohamed A, Deen H, Balaji S, Elsabbahi D, et al. Obesity-Associated Vitamin D Deficiency Correlates with Adipose Tissue DNA Hypomethylation, Inflammation, and Vascular Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:14377. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232214377>
41. Nimitphong H, Guo W, Holick MF, Fried K, Lee M. Vitamin D Inhibits Adipokine Production and Inflammatory Signaling Through the Vitamin D Receptor in Human Adipocytes. *Obesity.* 2021;29:562–568. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23109>
42. Chang E, Kim Y. Vitamin D Insufficiency Exacerbates Adipose Tissue Macrophage Infiltration and Decreases AMPK/SIRT1 Activity in Obese Rats. *Nutrients.* 2017;9:338. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040338>
43. Borges CC, Bringhami I, Aguilu MB, Mandarin-De-Lacerda CA. Vitamin D restriction enhances periovarian adipose tissue inflammation in a model of menopause. *Climacteric.* 2020;23:99–104. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1597841>
44. Matthews DG, D'angelo J, Drelich J, Welsh J. Adipose-specific Vdr deletion alters body fat and enhances mammary epithelial density. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016;164:299–308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.035>
45. Wu M, Lu L, Guo K, Lu J, Chen H. Vitamin D protects against high glucose-induced pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction via AMPK-NLRP3 inflammasome pathway. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2022;547:111596. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111596>
46. Huang J, An Q, Ju BM, Zhang J, Fan P, He L, Wang L. Role of vitamin D/VDR nuclear translocation in down-regulation of NF- $\kappa$ B/NLRP3/caspase-1 axis in lupus nephritis. *Int Immunopharmacol.* 2021;100:108131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108131>
47. Prentki M, Peyot ML, Masiello P, Madiraju SRM. Nutrient-Induced Metabolic Stress, Adaptation, Detoxification, and Toxicity in the Pancreatic beta-Cell. *Diabetes.* 2020;69:279–290. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi19-0014>
48. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):205–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.010>
49. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Gysemans C, Brusgaard K, Naamane N, et al. Unraveling the effects of 1,25OH2D3 on global gene expression in pancreatic islets. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013;136:68–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.10.017>
50. Doyle ME, Egan JM. Pharmacological Agents That Directly Modulate Insulin Secretion. *Pharmacol. Rev.* 2003;55:105–131. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.55.1.7>
51. Wu J, Atkins A, Downes M, Wei Z. Vitamin D in Diabetes: Uncovering the Sunshine Hormone's Role in Glucose Metabolism and Beyond. *Nutrients.* 2023;15(8):1997. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15081997>
52. Norman AW, Frankel BJ, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D Deficiency Inhibits Pancreatic Secretion of Insulin. *Science.* 1980;209:823–825. doi: <https://doi.org/10.1126/science.6250216>
53. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J. Endocrinol.* 1999;160:87–95. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1600087>
54. Maestro B, Campi3n J, D3vila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J.* 2000. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.47.383>
55. Dunlop TW, V3is3nen S, Frank C, Moln3r F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol.* 2005;349(2):248–60
56. Ojuka EO. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc.* 2004;63(2):275–8.; Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH. Ca2+ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes.* 2004;53(2):330–5
57. Draznin B, Sussman K, Kao M, Lewis D, Sherman N. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J Biol Chem.* 1987;262(30):14385–8
58. Uryash A, Umlas J, Mijares A, Adams JA, Lopez JR. Enhancing Muscle Intracellular Ca2+ Homeostasis and Glucose Uptake: Passive Pulsatile Shear Stress Treatment in Type 2 Diabetes. *Biomedicines.* 2023;11(10):2596. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102596>
59. Li D, Fu N, Wu H. Effect of vitamin D supplementation on various parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis. *Clin Exp Hepatol.* 2023;9(4):396–404. doi: <https://doi.org/10.5114/ceh.2023.133194>
60. Zemel MB. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: Implications in obesity, insulin resistance and hypertension. In: *Molecular and Cellular Biochemistry.* 1998. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1006880708475>
61. Reusch JE, Begum N, Sussman KE, Draznin B. Regulation of GLUT-4 Phosphorylation by Intracellular Calcium in Adipocytes\*. *Endocrinology.* 1991;129(6):3269–3273. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-129-6-3269>
62. Reis JP, von M3hlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, Parathyroid Hormone Levels, and the Prevalence of Metabolic Syndrome in Community-Dwelling Older Adults. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1549–1555. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2438>
63. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.09.007>
64. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
65. Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2014;15(6):528–537. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12162>
66. Golzarand M, Hollis BW, Mirmiran P, Wagner CL, Shab-Bidar S. Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(10):1345–1357. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0132-z>
67. Perna S. Is vitamin d supplementation useful for weight loss programs? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med.* 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55070368>
68. Ma K, Wei SQ, Bi WG, Weiler HA, Wen SW. Effect of Vitamin D Supplementation in Early Life on Children's Growth and Body Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2021;13(2):524. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020524>
69. Xue J, Schoenrock SA, Valdar W, Tarantino LM, Ideraabdullah FY. Maternal vitamin D depletion alters DNA methylation at imprinted loci in multiple generations. *Clin Epigenetics.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0276-4>
70. Lemieux P, Weisnagel SJ, Caron AZ, et al. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):287–299. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0156>
71. Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Van Schoor NM, Boeke AJP, Nanayakkara P, et al. Effect of moderate-dose vitamin D supplementation on insulin sensitivity in vitamin D-deficient non-Western immigrants in the Netherlands: A randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;100:152–160. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069260>
72. Nazarian S, Peter JVS, Boston RC, Jones SA, Mariash CN. Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Transl. Res.* 2011;158:276–281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.05.002>
73. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013;5:8. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-8>
74. Hanafy AS, Elkatawy HA. Beneficial Effects of Vitamin D on Insulin Sensitivity, Blood Pressure, Abdominal Subcutaneous Fat Thickness, and Weight Loss in Refractory Obesity. *Clin. Diabetes.* 2018;36:217–225. doi: <https://doi.org/10.2337/cd17-0099>

75. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin. Pr.* 2003;57:258–261. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2003.tb10480.x>
76. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium–vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia.* 2014;57:1798–1806. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3293-x>
77. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1650-1658. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1708>
78. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2023;176(3):355-363. doi: <https://doi.org/10.7326/M22-3018>
79. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. *J Endocr Soc.* 2018;2(7):687-709. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-00472>
80. Lei X, Zhou Q, Wang Y, Fu S, Li Z, Chen Q. Serum and supplemental vitamin D levels and insulin resistance in T2DM populations: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep.* 2023;13(1):12343. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39469-9>
81. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3097-3110. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01024>
82. Zhang B, Zhao W, Tu J, Wang X, Hao Y, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(48):e18118. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018118>
83. Azmi S, Ferdousi M, Kalteniece A, Al-Muhannadi H, Al-Mohamedi A, et al. Diagnosing and managing diabetic somatic and autonomic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019;10:2042018819826890. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018819826890>
84. Huang B, Wen W, Ye S. Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Albuminuria Progression of Diabetic Kidney Disease and Underlying Mechanisms By Bioinformatics Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:880930. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.880930>
85. Zhou T, Shen L, Li Z, Jia J, Xing H, Wang N, Jiao Q, Fan Y. Severe 25-Hydroxyvitamin D Deficiency May Predict Poor Renal Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:871571. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.871571>
86. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Поваляева А.А., и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D // *Остеопороз и остеопатии.* — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 4-26. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Povaliaeva AA, et al. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(4):4-26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12937>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\***Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; ResearcherId: T-9424-2018; e-mail: [kpigarova@gmail.com](mailto: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](mailto:dzeranovalk@yandex.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Ожирение, сахарный диабет и витамин D // *Ожирение и метаболизм.* — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 316-324. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13161>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Pigarova EA, Dzeranova LK. Obesity, diabetes and vitamin D. *Obesity and metabolism.* 2024;21(3):316-324. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13161>

## ДИЕТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БАРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПИТАНИЯ



© А.Е. Неймарк\*, С.Е. Лапшина, А.С. Шуляковская

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

За последние несколько десятилетий ожирение стало значимой проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Целью борьбы с ожирением является улучшение здоровья. Устойчивая потеря веса более чем на 10% от общей массы тела улучшает течение многих заболеваний, связанных с ожирением, а также качество жизни. Высокая эффективность бариатрической хирургии при лечении ожирения в отношении достижения значимого и устойчивого снижения веса была продемонстрирована в ряде исследований. В большинстве центров, в которых выполняются бариатрические операции, соблюдается рекомендация о предоперационном снижении веса. Увеличенная левая доля печени затрудняет доступ к желудку и, соответственно, мешает технически правильному выполнению операции. Снижение веса перед бариатрической операцией приводит к уменьшению риска развития осложнений в послеоперационном периоде, в связи с чем пациентам рекомендуется предоперационная подготовка в виде низкокалорийного питания и регулярных физических нагрузок с учетом сопутствующей патологии. Одной из проблем в послеоперационном периоде является необходимость изменения привычного образа жизни и питания в связи с необходимостью выполнения рекомендаций лечащего врача. Это может привести к снижению качества жизни после операции в связи с психоэмоциональным перенапряжением. Питание бариатрических пациентов подразумевает значительные изменения, связанные с уменьшением объема принимаемой пищи, затруднением усвоения нутриентов, бедностью вкусов, предлагаемых до этого дня на рынке специализированного питания. С помощью продуктов питания в рамках низкокалорийных диет становится практически невозможно накормить такого пациента, не снизив их питательную ценность. На российском рынке в 2024 г. появилось сбалансированное низкокалорийное питание OPTIFAST® (ОПТИФАСТ), зарекомендовавшее себя во всем мире на протяжении уже более чем 50 лет и показавшее эффективность и безопасность в более чем 80 международных клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности. ОПТИФАСТ обеспечивает пациента необходимыми питательными веществами и позволяет управлять суточным калоражем, дает чувство сытости, необходимое для высокой приверженности низкокалорийной диете, которая показана пациентам с ожирением и лишним весом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; метаболический синдром; бариатрическая хирургия; диета; диетические рекомендации; послеоперационное ведение; сбалансированное низкокалорийное питание.

## DIETARY RECOMMENDATIONS FOR BARIATRIC PATIENTS

© Aleksandr E. Neimark\*, Sofya E. Lapshina, Anastasiya S. Shulyakovskaya

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Over the past few decades, obesity has become a growing public health problem worldwide. The goal of fighting obesity is to improve health. Sustained weight loss of more than 10% of the total body weight improves the course of many obesity-related diseases, as well as the quality of life. The high effectiveness of bariatric surgery in the treatment of obesity in achieving significant and sustained weight loss has been demonstrated in several studies. In most centers where bariatric surgery is performed, the recommendation for preoperative weight loss is followed. The enlarged left lobe of the liver makes it difficult to access the stomach and, accordingly, prevents technically correct operation. Weight loss before bariatric surgery reduces the risk of complications in the postoperative period, and therefore preoperative preparation in the form of hypocaloric nutrition and regular physical activity is recommended for patients, considering concomitant pathology. One of the problems in the postoperative period is the need to change the usual lifestyle and diet due to the need to follow the recommendations of the attending physician. This can lead to a decrease in the quality of life after surgery due to psychoemotional overstrain. The nutrition of bariatric patients implies significant changes associated with a decrease in the amount of food consumed, difficulty in assimilation of nutrients, and the poverty of flavors offered up to this day in the specialized nutrition market. With the help of food products within the framework of low-calorie diets, it becomes almost impossible to feed such a patient without reducing their nutritional value. In 2024, balanced low-calorie nutrition OPTIFAST® (OPTIFAST) appeared on the Russian market, which has proven itself worldwide for more than 50 years and has shown its effectiveness and safety in more than 80 international clinical trials with a high level of evidence. OPTIFAST provides the patient with all the necessary nutrients and allows you to manage the daily calorie intake, gives the patient a feeling of satiety necessary for high adherence to a low-calorie diet, which is indicated for patients with obesity and overweight.

**KEYWORDS:** obesity; metabolic syndrome; bariatric surgery; diet; dietary recommendations; postoperative management; balanced low-calorie diet.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



## АКТУАЛЬНОСТЬ

За последние несколько десятилетий ожирение стало растущей проблемой общественного здравоохранения во всем мире [1, 3–4]. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей глобальной причиной смертности, при этом ожирение является одним из предотвратимых факторов риска развития [2, 4].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным в журнале *The Lancet* в 2024 г., в 2022 г. в мире насчитывалось более 1 миллиарда человек с ожирением, а количество людей, страдающих ожирением, увеличилось вдвое по сравнению с 1990 г. [3]. В России также отмечается увеличение распространенности данного заболевания с 1993 по 2017 гг.: среди мужчин с 10,8 до 27,9%, среди женщин — с 26,4 до 31,8% [4].

Целью борьбы с ожирением является улучшение здоровья. Устойчивая потеря веса более чем на 10% от общей массы тела улучшает течение многих заболеваний, ассоциированных с ожирением, а также качество жизни. Как и все хронические заболевания, лечение ожирения требует долгосрочного, мультимодального подхода, принимаемая во внимание цели лечения каждого человека, а также пользу и риск различных методов лечения [5].

Ожирение является гетерогенным заболеванием, и существует широкая вариабельность ответа каждого отдельно взятого пациента на различные методы лечения, включая изменение образа жизни, применение лекарственных препаратов и хирургическое вмешательство [6]. Высокая эффективность бариатрической хирургии при лечении ожирения в отношении достижения значимого и устойчивого снижения веса была продемонстрирована в ряде исследований [7].

## ВОПРОСЫ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НИЗКОКАЛОРИЙНЫХ ДИЕТ У БАРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Учитывая увеличение доли населения, страдающего ожирением, отмечается тенденция к увеличению потока пациентов, имеющих показания к оперативному лечению. В большинстве центров, в которых выполняются бариатрические операции, соблюдается рекомендация о предоперационном снижении веса пациентам с ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>. Снижение веса перед оперативным вмешательством приводит к уменьшению риска развития осложнений в послеоперационном периоде, в связи с чем пациентам рекомендуется предоперационная подготовка в виде гипокалорийного питания и регулярных физических нагрузок с учетом сопутствующей патологии. При отсутствии противопоказаний возможно назначение лекарственных препаратов, направленных на снижение массы тела [8].

Распространенность стеатоза и стеатогепатита у пациентов, имеющих показания для бариатрической операции (ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>, метаболический синдром), колеблется от 52 до 90% и от 33 до 89% соответственно. Увеличенная левая доля печени затрудняет доступ к желудку и, соответственно, мешает технически правильному выполнению операции. Во-вторых, мягкая жировая ткань печени очень легко травмируется и, таким образом, увеличивает риск кровотечения при хирургических

манипуляциях. В связи с этим наличие увеличенной печени с жировой дистрофией является наиболее распространенной причиной перехода от лапароскопического доступа к открытому или же отказа от выполнения бариатрической операции [9].

Снижение веса за несколько недель до операции может привести к уменьшению размера печени, что, в свою очередь, может способствовать сокращению времени операции, меньшей кровопотере, более низкому риску конверсии и меньшему количеству периоперационных осложнений [10]. В ряде систематических обзоров и метаанализов продемонстрировано, что снижение веса перед бариатрической операцией может привести к большему снижению веса после оперативного вмешательства. Кроме того, предполагается, что предоперационная потеря веса поможет оценить комплаентность пациента [11]. За рубежом многие страховые компании требуют медицинского контроля снижения веса в качестве предварительного условия для получения одобрения на проведение бариатрической операции [12].

В метаанализе Livhits et al. (2009) было показано, что предоперационная потеря веса перед бариатрической операцией ассоциирована с большей потерей веса после операции, и может помочь выявить пациентов с лучшей комплаентностью в послеоперационном периоде [11]. Однако в рандомизированном исследовании, целью которого была оценка результатов снижения веса на 10% перед оперативным вмешательством, несмотря на сокращение времени операции и снижение процентной доли снижения избытка массы тела (%EWL) через 3 месяца, не было выявлено изменений в снижении избытка массы тела через 6 месяцев [13].

Исследование Anderin et al. (2015) продемонстрировало, что снижение веса перед бариатрической операцией приводит к выраженному снижению риска послеоперационных осложнений. Более того, степень снижения риска находилась в прямой зависимости от количества потерянного веса, и пациенты с более широким диапазоном изменения ИМТ получали наибольшую пользу от предоперационного снижения веса [14].

В 2011 г. Американское общество метаболической и бариатрической хирургии (ASMBS) опубликовало заявление об обязательном снижении веса перед бариатрической операцией, обусловленное требованиями страховых компаний [15]. Однако в 2016 г. ASMBS было опубликовано обновленное заявление, которое оспаривало эту практику в связи с отсутствием убедительных доказательств о влиянии снижения веса до операции на развитие осложнений и смертность [16].

В 2021 г. были выпущены рекомендации по ускоренному восстановлению после бариатрической операции (ERAS), согласно которым предоперационное снижение веса относится к наиболее актуальным и важным рекомендациям. Перед бариатрической операцией обычно рекомендуется 2–4-недельная низкокалорийная диета (1000–1200 ккал/сут) или очень низкокалорийная диета (800 ккал/сут) [28].

В крупном когортном исследовании 2020 г. были проанализированы данные более 480 тысяч пациентов, которым была выполнена бариатрическая операция в период с 2015 по 2017 гг. Авторы продемонстрировали, что даже умеренная потеря веса перед бариатрической

операцией приводила к снижению риска 30-дневной смертности после операции [17].

Учитывая то, что пациенты с ожирением в рамках предоперационной подготовки соблюдают диету, их рацион может не являться полноценным в отношении макро- и микроэлементов, в связи с чем возможно назначение дополнительных добавок [18].

Согласно клиническим рекомендациям British Obesity and Metabolic Surgery Society, всем пациентам, которым планируется оперативное лечение, рекомендуется проводить комплексное обследование с оценкой статуса питания. Согласно данным литературы, на этапе предоперационного обследования у пациентов с морбидным ожирением наиболее часто выявляется железодефицитная анемия, дефицит витаминов D и B12. Так, например, Grace et al. сообщают, что почти 90% пациентов имели дефицит витамина D перед операцией. Пациентам с выявленными дефицитами необходимо провести их коррекцию до бариатрической операции. Дефицит витамина A, цинка, меди и селена встречается достаточно редко, в связи с чем отсутствуют убедительные доказательства необходимости оценки этих показателей перед бариатрической операцией в рутинном порядке [19].

В качестве подготовки к бариатрической операции пациентам часто назначаются различные диеты (гипокалорийные, белковые и др.), соблюдение которых представляет значительные трудности, особенно у пациентов с выраженным ожирением (ИМТ более 50 кг/м<sup>2</sup>) [20]. С этой целью могут также применяться различные питательные смеси, разработанные для энтерального питания, но как правило мало кто из пациентов выдерживает относительно длительный прием таких смесей.

### ПИТАНИЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Следующий период в питании бариатрического пациента возникает после выполненной операции. Одной из проблем в послеоперационном периоде является необходимость изменения привычного образа жизни и питания в связи с необходимостью выполнения рекомендаций лечащего врача. Это может привести к снижению качества жизни после операции в связи с психоэмоциональным перенапряжением. Вопрос питания пациентов, которым выполнена бариатрическая операция, стоит еще острее, чем у всех остальных пациентов с ожирением. Они нуждаются в полноценном сбалансированном питании, обеспечивающем их всеми необходимыми витаминами и микроэлементами, в то же время обладающем низкой калорийностью и ограниченным объемом, а также обязательно разнообразным по вкусу [9].

Питание бариатрических пациентов подразумевает значительные изменения, связанные с уменьшением объема принимаемой пищи, затруднением усвоения нутриентов, бедностью вкусов, предлагаемых до этого дня на рынке специализированного питания. С помощью продуктов питания в рамках низкокалорийных диет становится практически невозможным обеспечить насыщение пациента, не снизив их питательную ценность. Тем временем одной из важнейших задач после операции является сохранение тенденции к потере веса на фоне физического здоровья. Поэтому важно назначить паци-

енту безопасную и эффективную программу питания, а самое главное обучить его рациональному, сбалансированному и безопасному приему пищи.

Бариатрические операции обычно включают рестриктивный компонент (уменьшение объема желудка) и в некоторых случаях гипоабсорбтивный (выключение части тонкого кишечника из процесса всасывания). Учитывая, что в основе большинства операций лежит уменьшение объема желудка, важным этапом является изменение объема питания. Пациент должен постепенно пробовать пищу, начиная с минимальных объемов, которые будут усваиваться без дискомфорта. В некоторых случаях при нарушении рекомендаций по объему принимаемой пищи может возникать тошнота и рвота.

Клинические рекомендации по ведению бариатрических пациентов предполагают жидкую или очень мягкую диету в первые недели после операции и постепенное изменение консистенции пищи в дальнейшем [21–22]. Рекомендации по питанию в послеоперационном периоде основаны на постепенном изменении качества и консистенции пищи в течение 1–2 месяцев. Пациентам рекомендуется начинать прием прозрачных жидкостей комнатной температуры в течение первых трех суток после операции, постепенно увеличивая объем до 8 чашек в день (до 1,5–2 л). Через 3–7 дней после операции пациенты могут добавлять жидкие продукты, такие как молоко, бульоны, йогурты. Через 1–2 недели после операции рекомендуется перейти на прием протертых продуктов, например, детское питание или супы-пюре, и постепенно переходить к менее однородной пище. В связи с тем, что такие блюда, как правило, не являются разнообразными и не обладают приятными органолептическими свойствами, многие пациенты сокращают количество приемов пищи и тем самым увеличивают количество возможных проблем в послеоперационном периоде [23].

После внедрения более плотной пищи рекомендуется разделять прием жидкости и плотной пищи, избегая употребления напитков за 15 минут до или через 30 минут после еды. Через 2 недели после операции пациенты могут добавлять в свой рацион мягкие продукты, такие как мягкие мясные фрикадельки, омлет или вареные яйца, вареные очищенные овощи и мягкие очищенные фрукты. Важным правилом в питании после бариатрической хирургии является постепенное добавление различных продуктов, определяя комфортный объем и их переносимость.

Через месяц после операции пациентам рекомендуется постепенно вводить твердую пищу, начиная с той, которую можно размять вилкой, в дальнейшем переход к твердой консистенции, требующей тщательного разжевывания.

Через 2 месяца после операции пациенты могут перейти на прием сбалансированной разнообразной пищи, в том числе свежих овощей, фруктов. Рекомендуется, чтобы пациенты постепенно переходили на твердую пищу, поскольку это способствует большему насыщению и улучшает состав питательных веществ. Особое внимание должно быть уделено пациентам, которые после операции не решаются перейти на твердую пищу из-за боязни боли, тошноты или рвоты, а также страха набрать вес. Каждый бариатрический пациент должен проходить через контрольные точки или консультации

для того, чтобы максимально рано выявить проблемы с питанием [24].

Также важным аспектом питания является соблюдение водного баланса. Сразу же после операции пациентам разрешается прием воды малыми порциями с определенной регулярностью. Постепенно объем потребляемой жидкости увеличивается до 1,5 литра в сутки и включает в себя прием воды, различных соков, бульонов и т.д.

Снижение веса в первые месяцы после бариатрической операции происходит быстро и может сопровождаться значительной потерей жировой и мышечной массы. Считается, что достаточное потребление белка предотвращает потерю мышечной массы при быстром снижении веса, однако в первые месяцы после операции потребление белка с пищей затруднено. В современных рекомендациях указана минимальная норма потребления белка после бариатрических операций в объеме до 60 г/сут, но в отдельных случаях может потребоваться более высокое потребление белка (до 2,1 г/кг идеальной массы тела в день). Учитывая трудности в достижении этих высоких показателей с использованием только натуральных продуктов, рекомендуется использовать жидкие белковые добавки (30 г/сут).

#### **ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОКАЛОРИЙНОГО ПИТАНИЯ ОПТИФАСТ В КАЧЕСТВЕ ПОДГОТОВКИ К ОПЕРАЦИИ И В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

На российском рынке в 2024 г. появилось сбалансированное низкокалорийное питание OPTIFAST® (ОПТИФАСТ), предназначенное для программ по снижению веса и показавшее свою эффективность и безопасность в более чем 80 международных клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности. OPTIFAST® — это полноценная замена приемов пищи в форме сухой смеси для разведения водой, сбалансированная по калорийности, белкам, жирам и углеводам, в каждой порции продукта содержится около 20 граммов животного белка, 27 жизненно важных витаминов и минералов и всего 200 ккал.

Средняя скорость потери веса, достоверно показанная в исследованиях, составляет 1–2,5 кг в неделю в начальной фазе замены трех приемов пищи [21]. При соблюдении очень низкокалорийной диеты при лечении ожирения общий средний результат составляет 10–20% за полгода [25–26]. Это средние цифры из того разброса данных, который зависит от выбранной схемы и начального веса респондентов, т.е. поставленных целей. Учитывая сбалансированность, питание OPTIFAST® обеспечивает пациента всеми необходимыми питательными веществами и позволяет управлять суточной калорийностью, что дает пациенту чувство сытости и возможность соблюдать такую диету без значимого дискомфорта [26]. Такое питание хорошо переносится пациентами и может эффективно использоваться в рамках подготовки перед бариатрическими операциями.

В рандомизированном клиническом исследовании OPTIWIN приняли участие 273 человека с ИМТ от 30 до 55, разделенные на две группы — ОПТИФАСТ и стандартная низкокалорийная диета. Снижение массы тела, объема талии и общей жировой массы в группе ОПТИФАСТ было

в среднем в 2 раза больше, чем в контрольной группе [25].

В мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании с участием 294 бариатрических пациентов сравнили подготовку к бариатрической операции при помощи низкокалорийной программы ОПТИФАСТ в течение 2 недель и стандартную предоперационную подготовку. В течение 30 суток послеоперационного периода в контрольной группе наблюдалось значительно большее количество осложнений по сравнению с группой ОПТИФАСТ (18 против 8,  $p=0,04$ ) [27].

В немецком проспективном мультицентровом клиническом исследовании приняли участие более 8000 пациентов с ожирением. По итогам 52-недельной программы снижения веса ОПТИФАСТ отмечено снижение распространенности сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома на 50%, а также снижение артериальной гипертензии, уровней триглицеридов и холестерина ЛПНП, улучшение качества жизни, происходивших на фоне среднего снижения массы тела на 17,9% [26].

В другом проспективном наблюдательном исследовании было продемонстрировано достоверное уменьшение размеров печени, висцеральной и подкожной жировой ткани у 32 пациентов с морбидным ожирением после 12 недель предоперационной подготовки с помощью программы ОПТИФАСТ [28].

Программа ОПТИФАСТ возможна в двух вариантах: первый вариант — это полноценная трехступенчатая программа, которая строится по следующему принципу: первые 2 месяца идет замена всех трех приемов пищи продуктами ОПТИФАСТ, в течение третьего месяца идет замена двух приемов пищи продуктами ОПТИФАСТ, в течение 4 и 5 месяцев идет замена одного приема пищи продуктами ОПТИФАСТ. Начиная с шестого месяца рекомендуется поддержание результатов посредством сбалансированной диеты стандартной продуктовой корзины. На каждом этапе программы должны присутствовать продукты рационального питания для сохранения процесса жевания, оптимальной работы ЖКТ и управления общим суточным калоражем.

Второй вариант программы ОПТИФАСТ предполагает частичную замену 1–3 приемов пищи, начиная с первого месяца приема. Безусловно, для того чтобы избежать повторного возвращения к лишнему весу, таким пациентам необходим постоянный контроль питания и физической активности.

В линейке ОПТИФАСТ есть продукты 3 категорий: супы, десерты и коктейли — для того, чтобы обеспечить разнообразие вкусовых впечатлений и легко перенести фазу низкой калорийности. Использовать продукты ОПТИФАСТ легко и комфортно, понадобится только шейкер и вода. Супы надо немного разогреть в микроволновке после смешивания с водой, десерты и коктейли можно употреблять сразу после смешивания с водой комнатной температуры. Так как данные продукты являются гомогенными, их можно внедрять в рацион бариатрического пациента уже на 2–3 неделе после операции.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Предоперационное снижение веса у пациента с ожирением и метаболическим синдромом является важным

этапом подготовки к бариатрической операции. Снижение веса перед бариатрической операцией помогает снизить риски, связанные с хирургическим вмешательством. Кроме того, предоперационная потеря веса является аспектом психологической подготовки пациента, помогая ему изменить пищевые привычки и модифицировать образ жизни, что является необходимым моментом для успешного долгосрочного контроля веса после операции и демонстрирует приверженность процессу и улучшает соблюдение послеоперационных рекомендаций. Даже незначительное снижение веса до операции приводит к улучшению показателей метаболического синдрома, таких как артериальное давление, уровень сахара в крови и липидный профиль. Это способствует снижению риска интра- и послеоперационных осложнений. Хотя предоперационное снижение веса в первую очередь направлено на оптимизацию условий для хирургического вмешательства, оно также может иметь долгосрочные преимущества для поддержания снижения веса после бариатрической операции. Пациентам, которые уже добились определенного прогресса в достижении своих целей по снижению веса до операции, легче придерживаться необходимой диеты и образа жизни после операции. Послеоперационное питание бариатрических пациентов должно быть сбалансированным, обеспечивающим их всеми необходимыми витаминами и микроэлементами.

Программа ОПТИФАСТ обеспечивает более надежную потерю массы тела и профилактику нарушений обмена веществ, чем стандартная низкокалорийная диета. Средняя скорость потери веса, достоверно показанная в исследованиях, составляет 1–2,5 кг в неделю в начальной фазе замены трех приемов пищи, а при соблюдении очень низкокалорийной диеты при лечении ожирения общий средний результат составляет 10–20% за полгода. За счет возможности более точного и регулярного получения всех необходимых нутриентов при низкой калорийности, на фоне устойчивого снижения массы тела эта программа обеспечивает уменьшение тяжести течения и рисков возникновения таких серьезных патологий, как сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром, обеспечивает пациента всеми необходимыми питательными веществами и дает ему чувство сытости, необхо-

димое для высокой приверженности низкокалорийной диете после операции, создает предпосылки для улучшения результатов хирургического лечения и снижения риска периоперационных осложнений при назначении от 2 до 12 недель перед операцией.

Рекомендации по питанию в послеоперационном периоде основаны на постепенном изменении качества и консистенции пищи в течение 1–2 месяцев. Пациенты начинают послеоперационный период с жидкостей, через 1–2 недели после операции рекомендуется перейти на прием протертых продуктов, например, детское питание или супы-пюре, и постепенно переходить к менее однородной пище. В связи с тем, что такие блюда, как правило, не являются разнообразными и не обладают приятными органолептическими свойствами, многие пациенты сокращают количество приемов пищи и тем самым увеличивают количество возможных проблем в послеоперационном периоде. Продукты ОПТИФАСТ являются оптимальным сбалансированным вариантом выбора для бариатрических пациентов, так как соответствуют всем необходимым требованиям по калоражу, обеспечивают пациента всеми необходимыми питательными веществами, а также являются простыми в использовании.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Участие авторов.** Неймарк А.Е. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Лапшина С.Е. — анализ литературных данных, написание основного текста и редактирование статьи; Шуляковская А.С. — анализ литературных данных, написание основного текста и редактирование 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. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *The Indian journal of medical research*. 2020;151(1):11-21. doi: [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_1768\\_17](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17)
2. Irfan H. Obesity, Cardiovascular Disease, and the Promising Role of Semaglutide: Insights from the SELECT Trial. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(1PtA):102060. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102060>
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027-1050. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2)
4. Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 96-105. [Alfeyorova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105 (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
5. Perdomo CM, Cohen RV, Sumithran P, et al. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. *Lancet*. 2023;401(10382):1116-1130. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02403-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02403-5)
6. Schmitz SH, Aronne LJ. The Effective Use of Anti-obesity Medications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2023;52(4):661-680. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2023.08.003>
7. Cantay H, Binnetoglu K, Erdogdu UE, et al. Comparison of short- and long-term outcomes of bariatric surgery methods: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(38):e30679. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030679>
8. Ruiz-Tovar J, Sanchez-Santos R, Martin-Garsia-Almenta E, et al. Enhanced recovery after bariatric surgery. *Cirugia Española*. 2019;97(10):551-559. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.05.003>
9. Van Wissen J, Bakker N, Doodeman HJ, et al. Preoperative Methods to Reduce Liver Volume in Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2016;26(2):251-256. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1769-5>

10. Lewis MC, Phillips ML, Slavotinek JP, et al. Change in liver size and fat content after treatment with Optifast very low-calorie diet. *Obes Surg*. 2006;16:697-701. doi: <https://doi.org/10.1381/096089206777346682>
11. Livhits M, Mercado C, Yermilov I, et al. Does weight loss immediately before bariatric surgery improve outcomes: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(6):713-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2009.08.014>
12. Horwitz D, Saunders JK, Ude-Welome A, Parikh M. Insurance-mandated medical weight management before bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(3):496-499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.09.004>
13. Alami RS, Morton JM, Schuster R, et al. Is there a benefit to preoperative weight loss in gastric bypass patients? A prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3(2):141-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2006.11.006>
14. Anderin C, Gustafsson UO, Heijbel N, Thorell A. Weight loss before bariatric surgery and postoperative complications: data from the Scandinavian Obesity Registry (SOReg). *Ann Surg*. 2015;261(5):909-13. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA>
15. Brethauer S. ASMBS Position Statement on Preoperative Supervised Weight Loss Requirements. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(3):257-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.03.003>
16. Kim JJ, Rogers AM, Ballem N, Schirmer B. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. ASMBS updated position statement on insurance mandated preoperative weight loss requirements. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(5):955-959. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.04.019>
17. Sun Y, Liu B, Smith JK, et al. Association of Preoperative Body Weight and Weight Loss with Risk of Death After Bariatric Surgery. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5): e204803. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4803>
18. Демидова Т.Ю., Плахотная В.М. Актуальные аспекты пре- и послеоперационного ведения пациентов, которым планируется проведение бариатрического вмешательства // *Фокус Эндокринология*. — 2021. — Т.2. — №1. — С. 8-18. [Demidova TYu, Plakhotnyaya VM. Current aspects of pre- and postoperative management of patients scheduled for bariatric surgery. *FOCUS Endocrinology*. 2021;1:8-18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.47407/ef2021.2.1.0018>
19. O'Kane M, Parretti HM, Pinkney J, et al. British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. *Obes Rev*. 2020;21(11): e13087. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13087>
20. Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. *Obes Rev*. 2001;2(1):61-72. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2001.00026.x>
21. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocr Pract*. 2008;14(Suppl 1):1-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.08.009>
22. Bettini S, Belligoli A, Fabris R, Busetto L. Diet approach before and after bariatric surgery. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(3):297-306. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09571-8>
23. Stenberg E, dos Reis Falcão LF, O'Kane M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World Journal of Surgery*. 2022;46:729-751. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06394-9>
24. Sherf Dagan S, Goldenshluger A, Globus I, et al. Nutritional Recommendations for Adult Bariatric Surgery Patients: Clinical Practice. *Adv Nutr*. 2017;8(2):382-394. doi: <https://doi.org/10.3945/an.116.014258>
25. Ard JD, Lewis KH, Rothberg A, et al. Effectiveness of a Total Meal Replacement Program (OPTIFAST Program) on Weight Loss: Results from the OPTIWIN Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(1):22-29. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22303>
26. Bischoff SG, Damms-Machado A, Betz C, et al. Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life – a prospective study. *International Journal of Obesity*. 2012;36:614-624. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.107>
27. Van Nieuwenhove Y, Dambrauskas Z, Campillo-Soto A, et al. Preoperative very low-calorie diet and operative outcome after laparoscopic gastric bypass: a randomized multicenter study. *Archives of Surgery*. 2011;146(11):1300-1305. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.273>
28. Colles SL, Dixon JB, Marks P, et al. Preoperative weight loss with a very-low-energy diet: quantitation of changes in liver and abdominal fat by serial imaging. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;84(2):304-311. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.304>

#### 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

**Лапшина Софья Евгеньевна** [Sofya E. Lapshina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6754-1942>; eLibrary SPIN: 4955-3865; e-mail: s.e.lapshina@gmail.com

**Шуляковская Анастасия Сергеевна** [Anastasiya S. Shulyakovskaya, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3663-1934>; eLibrary SPIN: 3546-9968; e-mail: ramniiks@gmail.com

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Неймарк А.Е., Лапшина С.Е., Шуляковская А.С. Диетические рекомендации для бариатрических пациентов // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 325-330. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13119>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Neimark AE, Lapshina SE, Shulyakovskaya AS. Dietary recommendations for bariatric patients. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):325-330. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13119>

## МОРБИДНОЕ ОЖИРЕНИЕ У ПАЦИЕНТА С АКРОМЕГАЛИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© Г.Д. Габаидзе\*, М.А. Перепелова, Е.Г. Пржиялковская, Е.А. Пигарова, А.Г. Кузьмин, О.И. Венгржиновская, А.М. Лапшина, Л.К. Дзеранова

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ). Медленно прогрессирующая симптоматика увеличивает сроки диагностического поиска вплоть до 15 лет. Постоянное воздействие избытка СТГ на организм человека может вызывать структурные и функциональные нарушения органов. К основным осложнениям акромегалии относятся поражения сердечно-сосудистой, дыхательной, опорно-двигательной систем, а также нарушение углеводного обмена и повышенный риск развития неоплазий. Зачастую неспецифические симптомы акромегалии могут маскироваться под другие патологии или их осложнения, такие как ожирение. Увеличение подкожно-жировой клетчатки, повышение артериального давления, боли в суставах, отеки, нарушение углеводного, липидного обменов наблюдаются как при акромегалии, так и при ожирении. При этом дополнительным фактором возникновения ожирения как осложнения акромегалии является развитие апноэ сна, запускающее череду патологических процессов, в итоге приводящих к синдрому Пиквика.

Нами представлен клинический случай пациента с акромегалией и морбидным ожирением, обсуждаются особенности влияния повышенной массы тела на течение основного заболевания, наличия осложнений и индивидуальный подход в лечении.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** акромегалия; аналоги соматостатина; аденома; ожирение, апноэ.

## OBESITY IN A PATIENT WITH ACROMEGALY: A CASE REPORT

© Georgy D. Gabaidze\*, Margarita A. Perepelova, Elena G. Przhiyalkovskaya, Ekaterina A. Pigarova, Anatoly G. Kuzmin, Oksana I. Vengrzhinovskaya, Anastasia M. Lapshina, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

Acromegaly is a severe neuroendocrine disease characterized by excessive production of the growth hormone (GH). The slow development of symptoms increases the diagnostic search up to 15 years. Permanent effect of the growth hormone on the human body can cause structural and functional disorders of organs. The main complications of acromegaly include cardiovascular, respiratory, and musculoskeletal system dysfunction, as well as impaired carbohydrate metabolism and an increased risk of developing neoplasms.

Often, nonspecific symptoms of acromegaly can be masked by other pathologies or their complications, such as obesity. An increase in subcutaneous fat, increased blood pressure, joint pain, edema, and impaired carbohydrate and lipid metabolism are observed both in acromegaly and in obesity. An additional factor in the development of obesity as a complication of acromegaly is the development of sleep apnea, which triggers a series of pathological processes that ultimately lead to Pickwickian syndrome.

We present a clinical case of a patient with acromegaly and obesity, discussing the effects of excess body weight on the course of the underlying disease, the presence of complications, and an individual approach to treatment.

**KEYWORDS:** acromegaly; somatostatin analogs; adenoma; obesity, apnea.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространенность ожирения в современном мире растет. По опубликованным Всемирной организацией здравоохранения сведениям, в 2016 г. более 1,9 млрд жителей планеты старше 18 лет имели избыточную массу тела, причем свыше 650 млн человек из этой когорты страдали ожирением. В России ежегодно в эту категорию попадают около 517 тысяч, примечательно, что 340 тысяч человек из них — это граждане трудоспособного возраста [1].

Акромегалия является орфанным заболеванием, распространенность, по разным оценкам, варьирует от 28

до 137 случаев на 1 млн населения. От первых признаков заболевания до установления диагноза может проходить до 15 лет, когда уже развиваются осложнения вследствие хронической гиперпродукции СТГ [2]. Поэтому необходимо вовремя диагностировать эту патологию.

СТГ подавляет липогенез, индуцирует липолиз в жировой ткани, кроме того, нарушает экспрессию адипокинов. Эпидемиологические исследования выявили, что снижение уровня адипонектина в сыворотке крови является независимым фактором риска для возникновения сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний [3].

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Сочетание акромегалии и ожирения создает порочный круг, способствуя прогрессированию осложнений этих патологий, что демонстрируется в нашем клиническом случае.

### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Д. в 28 лет отметил увеличение размера стоп, изменение внешности, появление кожных складок на голове, изменение прикуса, расхождение зубов, выступание нижней челюсти вперед, появление нарушений дикции за счет увеличения языка. Тогда же пациент начал отмечать увеличение массы тела, составившее 60 кг за 1,5 года с момента начала заболевания (с 80 до 140 кг).

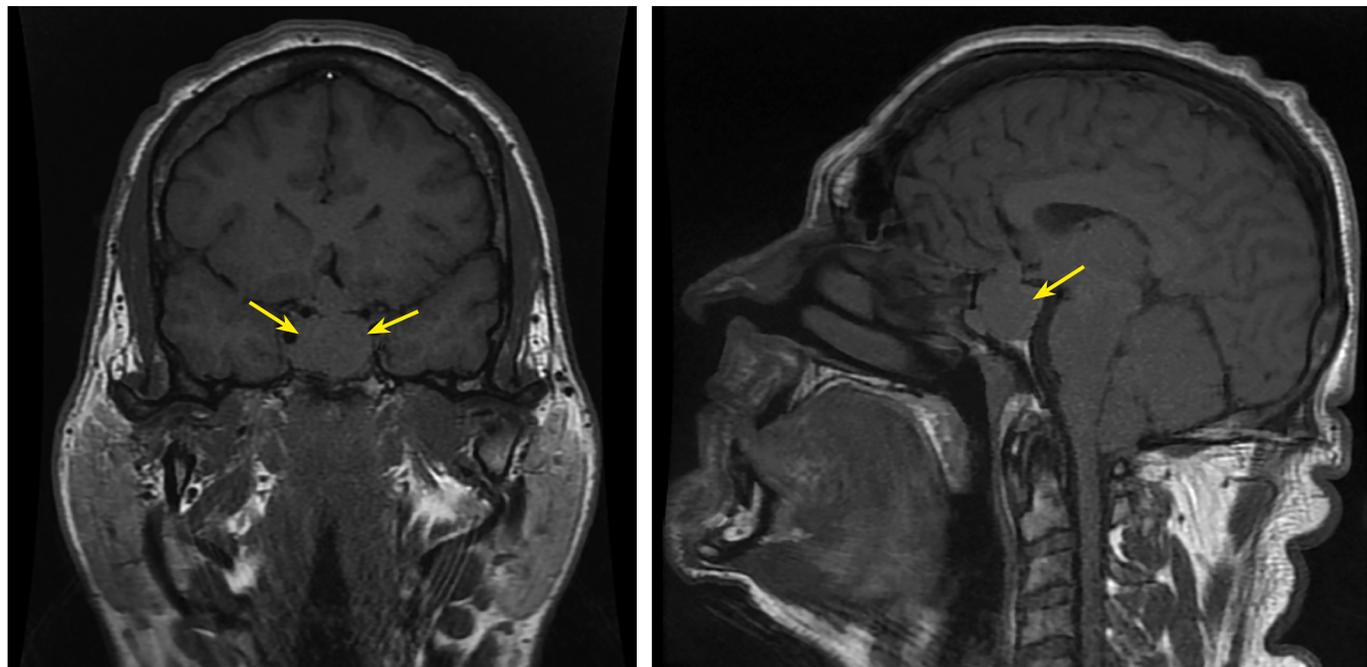
Только через 7 лет обратился к эндокринологу, заподозрена акромегалия, по данным лабораторных исследований, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) — 845 нг/мл (82–283), направлен в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для определения дальнейшей тактики лечения.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на повышенную потливость, отечность лица и нижних конечностей к вечеру, нарушение дикции, изменение прикуса, храп. При объективном осмотре отмечались изменения в виде увеличения языка, выступания грудной клетки и нижней челюсти несколько вперед, расхождение зубов, формирование кожных складок по всей поверхности головы. Телосложение гиперстеничное, масса тела составляла 142 кг при росте 181 см, индекс массы тела (ИМТ) — 43,3 кг/м<sup>2</sup>.

Во время госпитализации подтверждена активная стадия акромегалии: выявлено повышение уровня ИФР-1 до 1341 нг/мл (82–283), по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга визуализирована макроаденома гипофиза размерами 36×33×26 мм (рис. 1). Консультирован нейрохирургом, рекомендовано оперативное лечение.

Из анамнеза известно, что пациент страдает гипертонической болезнью более 5 лет с максимальным повышением артериального давления до 190/100 мм рт.ст. При обследовании впервые выявлен гипогонадотропный гипогонадизм: лютеинизирующий гормон (ЛГ) 2,2 Ед/л (2,5–11), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 3,94 Ед/л (1,6—9,7), тестостерон 7,42 нмоль/л (11–28,2). По результатам лабораторных анализов крови, данных за вторичную надпочечниковую недостаточность, вторичный гипотиреоз, несахарный диабет, нарушение липидного, углеводного, пуринового обменов не получено.

Пациенту Д. выполнена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. В послеоперационном периоде при проведении СТГ в ходе ОГТТ максимальное подавление до 6,1 нг/мл на 90 минуте. По данным иммуногистохимического исследования определена редкогранулированная соматотропинома: очаговое, слабо выраженное окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток с антителами к СТГ, экспрессия САМ 5.2 в виде фиброзных телец, индекс метки Ki-67 6,0%, выявлена выраженная экспрессия рецепторов соматостатина 2 подтипа на мембране более 80% опухолевых клеток (12 баллов по IRS), экспрессия Pit1 в большинстве опухолевых

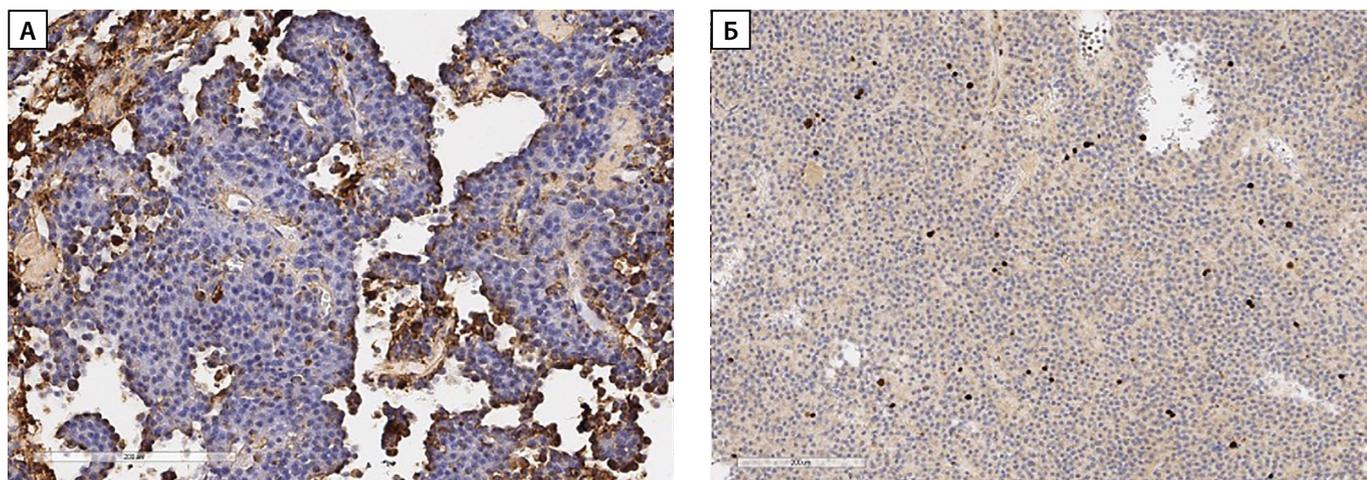


**Рисунок 1.** МРТ головного мозга пациента Д. с внутривенным контрастированием:

в полости турецкого седла, в супраселлярной цистерне, в области дна третьего желудочка, в правом кавернозном синусе, в пазухах основной кости имеется многоузловое объемное образование неоднородной структуры размерами: вертикальный — 36 мм, поперечный — 33 мм, переднезадний — 26 мм, образование деформирует, смещает и компримирует хиазму, деформирует медиальную стенку левого кавернозного синуса; при контрастном усилении характеризуется сниженным (по сравнению с тканью аденогипофиза) накоплением контрастного препарата.

**Figure 1.** Brain MRI scan with intravenous contrast of the patient D.:

Multinodular tumor of nonhomogenous structure in the sella, suprasellar cistern, bottom of the 3<sup>rd</sup> ventricle, right cavernous sinus, sinuses of the sphenoid bone, 36×33×26 mm in size (vertical – transverse – anteroposterior), the tumor deforms, displaces and compresses the optic chiasm, deforms the medial wall of the left cavernous sinus, with less intensive contrast accumulation compared to the anterior pituitary.



**Рисунок 2.** Иммуногистохимическое исследование ткани аденомы гипофиза пациента Д.  
а — окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток с антителами к СТГ; б — Ki-67.

**Figure 2.** Immunohistochemical analysis of the tissue of the pituitary adenoma of the patient D.  
a — staining of the cytoplasm of the tumor cells with GH antibodies; b — Ki-67.

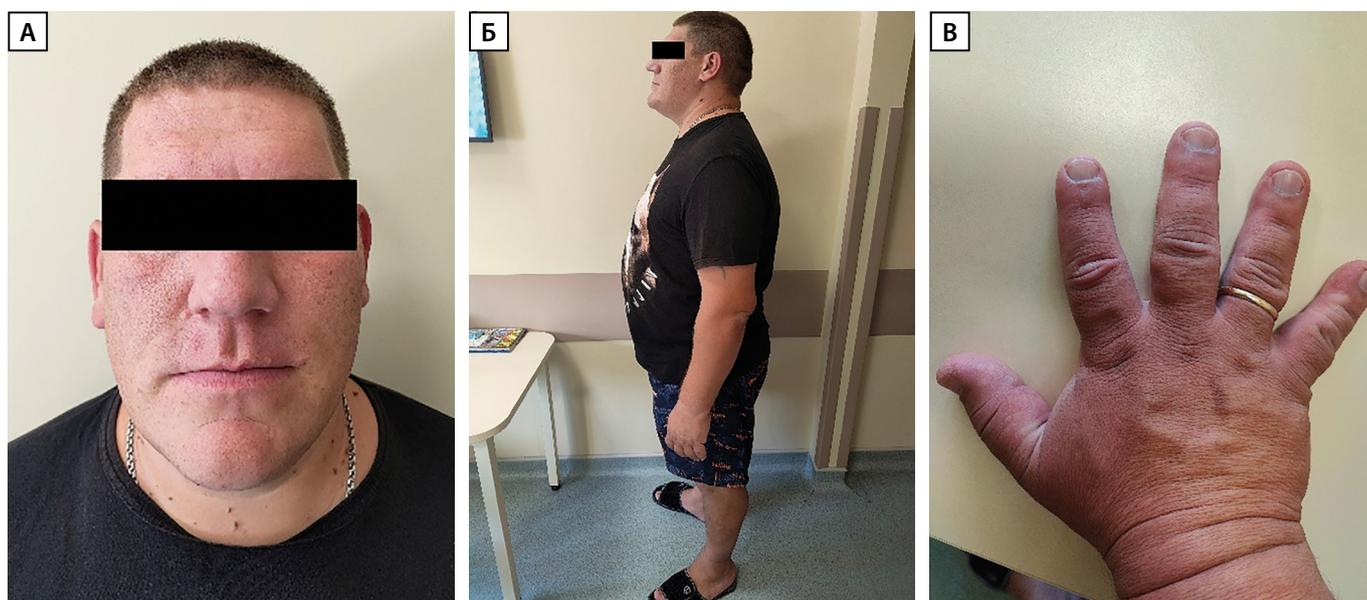
клеток, экспрессия пролактина в опухолевых клетках не обнаружена (рис. 2а, 2б).

Через полгода после оперативного лечения пациент отметил незначительное улучшение самочувствия, исчезновение храпа. При контроле выявлено отсутствие ремиссии акромегалии: СТГ — 6,3 нг/мл (0,06–3), ИФР-1 — 1079 нг/мл (82,0–283,0). По данным МРТ головного мозга, в sella-области сохранялось объемное образование неправильно-округлой формы размерами 24×24,5×27 мм, распространяющееся в основную пазуху, охватывающее сифон правой внутренней сонной артерии, примыкающее к сифону левой внутренней сонной артерии, хиазма зрительных нервов не компримирована.

В связи с отсутствием ремиссии рекомендована медикаментозная терапия аналогами соматостатина — октреотидом пролонгированного действия в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней.

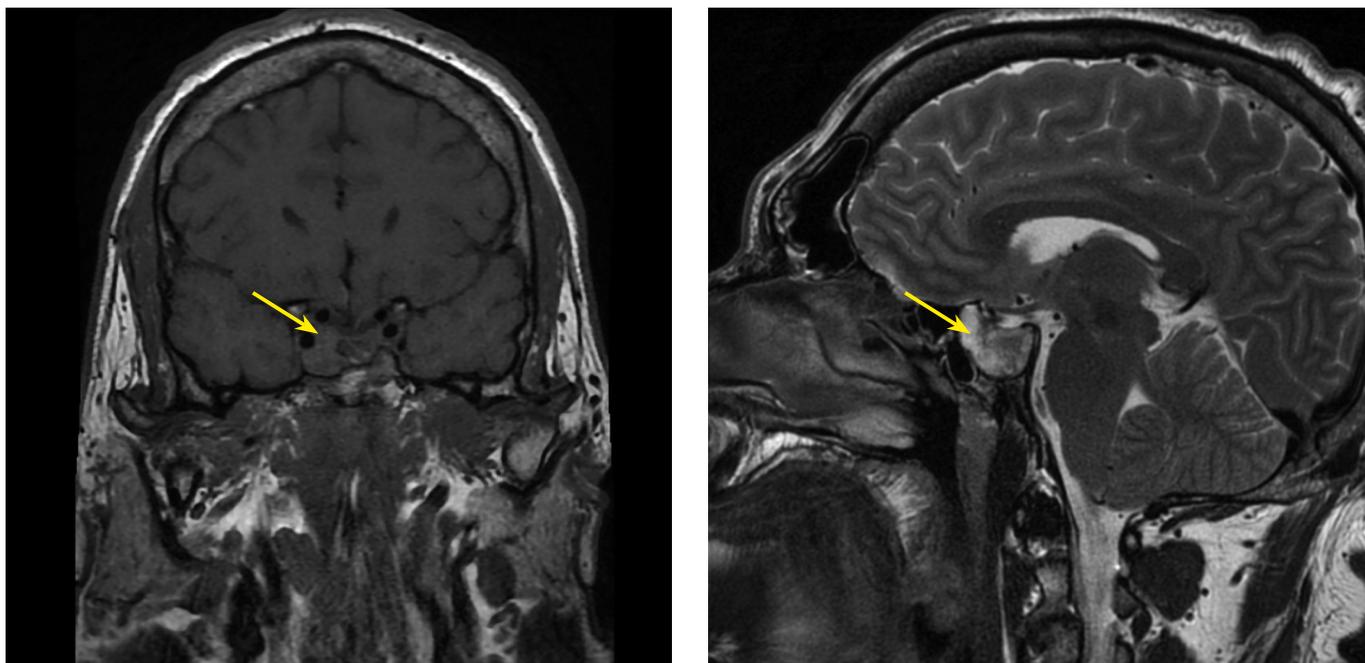
В ходе госпитализации в 2024 г. (37 лет) в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России пациент предъявлял жалобы на прибавку в массе тела на 10 кг с момента операции, повышенную потливость, нарушения дикции.

При объективном осмотре отмечалось укрупнение черт лица, пальцев рук, стоп, гиперстеническое телосложение. Масса тела составила 152 кг при росте 181 см — ИМТ 46,4 кг/м<sup>2</sup> (рис. 3а, 3б, 3в).



**Рисунок 3.** а, в — изменения внешности пациента Д. по типу «акромегалоидных»; б — избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки и висцерального жира.

**Figure 3.** а, в — “acromegaloid” appearance changes of the patient D; б — excessive subcutaneous and visceral fat.



**Рисунок 4.** МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием пациента Д: в полости турецкого седла с пара- (D, Knosp 2), анте-, инфраселлярным распространением определяется объемное кистозно-солидное образование неправильной формы (кистозный компонент преобладает) размерами до (вертикальный — поперечный — переднезадний) 18×14×20 мм, при контрастном усилении солидный компонент замедленно накапливает контрастный препарат (относительно ткани аденогипофиза).

**Figure 4.** Brain MRI scan with intravenous contrast of the patient D: cystic-solid tumor of irregular shape (with predominance of cystic component) in the sella with para-(D, Knosp 2), ante- infrasellar growth, 18x14x20 mm in size (vertical – transverse – anteroposterior), the solid component accumulates the contrast slower than the anterior pituitary.

По результатам лабораторных исследований подтверждено отсутствие ремиссии акромегалии на фоне медикаментозного лечения: ИФР-1 — 527,0 нг/мл (82,0–283,0), по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением — объемное кистозно-солидное образование с пара-, анте-, инфраселлярным распространением размерами до 18×14×20 мм (положительная динамика) (рис. 4).

Учитывая частичную резистентность к терапии аналогами соматостатина, редкогранулированную аденому гипофиза по данным гистологического исследования, в стационаре к лечению добавлен пэгвисомант 15 мг п/к ежедневно. Консультирован нейрохирургом, в связи с топографическими особенностями расположения опухоли, рекомендована консультация радиолога для решения вопроса о лучевой терапии.

Во время госпитализации оценен состав тела (по данным биоимпедансометрии): жировая масса тела — 67,6 кг (7,2–14,5 кг); скелетно-мышечная масса — 40,1 кг (27,3–35,7 кг); общая вода организма — 64,0 кг (35,0–52,3 кг); отношение внеклеточной и клеточной жидкостей 0,68 (0,62–0,65); внеклеточная жидкость организма — 25,9 кг (15,3–18,6 кг); индекс «талия-бедра» — 0,93 (0,81–0,96); процент жировой массы — 43,6% (18,6–24,2%). При оценке мышечного тонуса при помощи миотона показатели соответствовали нормальным значениям. Пациенту выданы рекомендации по лечебной физкультуре и диетотерапии.

Обращало на себя внимание, что при поступлении пациент не предъявлял жалоб на нарушение сна, хотя до операции его беспокоил храп. В связи с наличием

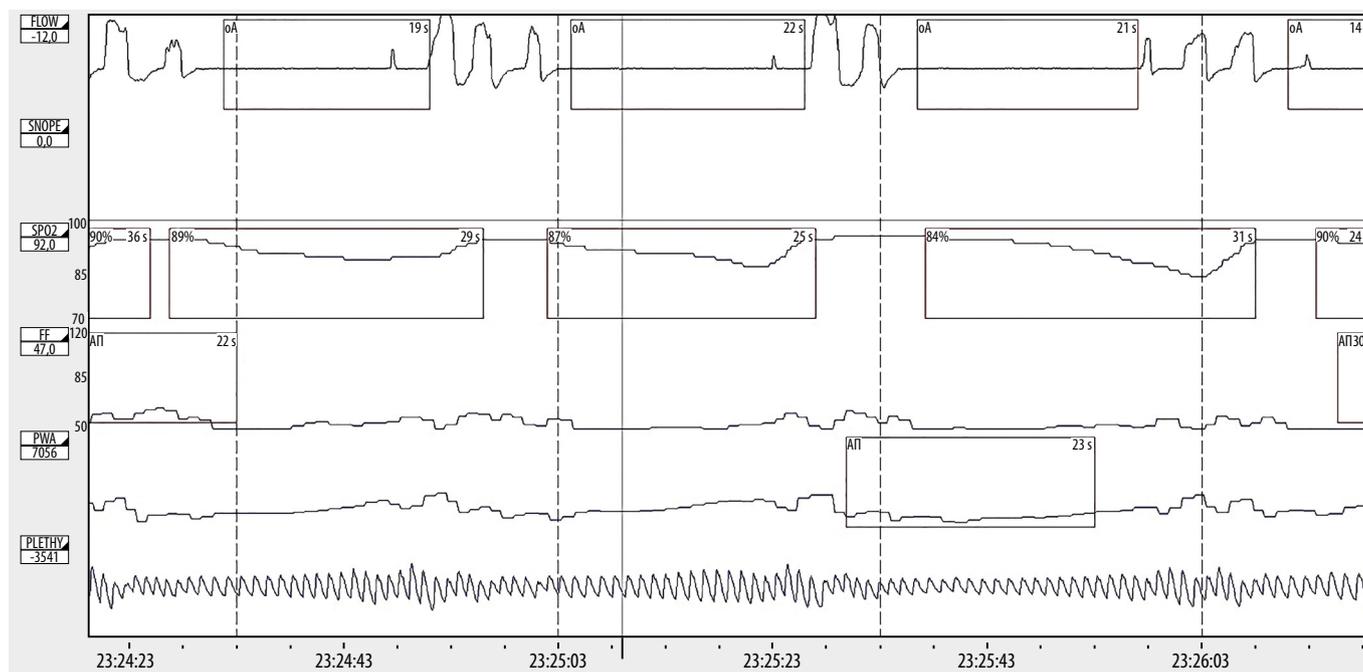
морбидного ожирения выполнен кардиореспираторный мониторинг. Индекс апноэ-гипопноэ составил 47,6 событий/ч при норме до 5 событий/ч, что соответствует тяжелой степени апноэ (из них 39,2 обструктивных событий/ч). Храп составил всего лишь 3% от всей записи. Среднее значение насыщения крови кислородом составило 92% (при норме 94–98% в ночное время), минимальное снижение сатурации — до 70%. Средняя длительность апноэ по 16 сек., максимально — до 53 сек (рис. 5).

Пациенту рекомендована терапия двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях либо постоянным положительным давлением.

Проведен скрининг осложнений акромегалии и ожирения, подтвержден вторичный гипогонадотропный гипогонадизм: ЛГ — 1,5 Ед/л (2,511,0), ФСГ — 4,8 Ед/л (1,6–9,7), тестостерон — 6,37 нмоль/л (11,00–28,2). Рекомендован контроль после нормализации массы тела. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня мочевой кислоты — 478,4 мкмоль/л (202,0–416,0), рекомендовано ограничение продуктов, содержащих пуриновые основания. Данных за наличие вторичного гипотиреоза, вторичной надпочечниковой недостаточности, нарушение углеводного, липидного обменов не получено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной нам литературе недостаточно данных о распространенности ожирения при гиперпродукции СТГ и корреляции ИМТ в зависимости от активности акромегалии.



**Рисунок 5.** Запись кардиореспираторного мониторинга пациента Д. с помощью прибора SOMNOcheck micro CARDIO с регистрацией назального дыхания с помощью назальной канюли, храпа, пульса и сатурации.

**Figure 5.** Cardiorespiratory test of the patient D. with SOMNOcheck micro CARDIO device with the registration of the nasal breathing with the nasal cannula, snoring, pulse and saturation.

Коморбидность пациентов с акромегалией и ожирением может проявляться в виде метаболических нарушений, поражения сердечно-сосудистой, дыхательной систем и опорно-двигательного аппарата.

В нашем клиническом случае демонстрируется сочетание наличия гипогонадизма, нарушения пуринового обмена и синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Пациенты с акромегалией обладают особенностями композиционного состава тела, что требует не только расчета ИМТ, но и привлечения инструментальных методов обследования. К такому способу относится биоимпедансометрия, при помощи которой можно проанализировать не только наличие жировой массы тела, но и количество жидкости в организме, мышц, что и оценено у нашего пациента. По результатам биоимпедансометрии наблюдается выраженная задержка воды (64,0 кг), преобладание не только жира, но и скелетно-мышечной массы (40,1 кг). Необходимо учитывать данные особенности при подборе диетотерапии, индивидуальной физической нагрузки и оценки динамики снижения массы тела у пациентов с акромегалией.

Особенности повышенной массы тела у данной когорты пациентов обусловлены различными эффектами гормона роста на органы и ткани. Так, натрий-удерживающее действие СТГ и ИФР-1 в дистальных канальцах почек ответственно за увеличение внеклеточного объема, что способствует отеку мягких тканей у пациентов с акромегалией [4]. СТГ относится к одному из гормонов, являющихся «регуляторами» жирового обмена, наряду с инсулином, простагландинами, вазопрессинном, катехоламинами, глюкагоном и адренотропным гормоном [5]. В частности, СТГ обладает доказанным липолитическим эффектом [6], тем самым способствуя увеличению массы висцерального жира и прогрессированию ожирения у пациентов с акромегалией.

Инсулинорезистентность (ИР) при этом нейроэндокринном заболевании развивается вне зависимости от наличия повышенной массы тела, обусловлена в первую очередь инсулин-антагонистическими и липолитическими эффектами СТГ [7]. Древаль А.В. и соавт. проанализировали особенности углеводного обмена у пациентов с акромегалией и выявили, что в активной стадии даже при отсутствии нарушений углеводного обмена наблюдаются выраженное увеличение печеночной ИР и снижение периферической чувствительности к инсулину [8].

Акромегалия влияет и на другие виды обмена веществ, в том числе метаболизм пуриновых оснований, что демонстрируется и в нашем клиническом случае. Обращает на себя внимание, что уровень мочевой кислоты (МК) у пациента до операции был в референсном диапазоне. Можно выдвинуть предположение, что набор массы тела на 10 кг с момента хирургического лечения сыграл непосредственную роль в ухудшении пуринового обмена. Это наглядно показывает взаимосвязь активной стадии акромегалии в прогрессировании ожирения, что повлекло за собой метаболические нарушения.

МК является конечным продуктом метаболизма пуринов в организме человека, и дисбаланс между выработкой и выведением приводит к нарушению уровня МК в сыворотке крови. В немногих исследованиях изучался молекулярный механизм СТГ и ИФР-1, лежащий в основе влияния метаболизма МК. Ранее было высказано предположение, что в печени и почках мышей импульсный СТГ подавляет экспрессию *GLUT9* по пути *JAK2/STAT5b*. Однако необходимо учитывать различия в функции и локализации *GLUT9* в печени мыши и человека. Что касается ИФР-1, недавнее исследование показало, что он стимулирует транспорт МК, опосредованный *GLUT9*, *OAT1*, *OAT3*, *ABCG2* и *ABCC4* через пути Akt и ERK, одновременно ингибируя влияние инсулина на *GLUT9a* [9].

Известно, что СТГ стимулирует рост костей и мышц, увеличивая синтез и тормозя распад белка, уменьшает содержание жира (особенно в области живота) за счет стимуляции высвобождения и окисления свободных жирных кислот (СЖК), что, в свою очередь, ведет к сохранению нежировой массы тела. Таким образом, наиболее выраженным эффектом СТГ на жировой обмен является заметное усиление липолиза с высвобождением СЖК, что подтверждается наличием ожирения при дефиците СТГ и повышением нежировой массы тела при его избытке [10], как в случае большинства пациентов с акромегалией.

Изменения композиционного состава тела у пациентов так уникально, что в одном из исследований предложен специфический термин — акромегалическая липодистрофия. Липодистрофия, инициируемая характерной дисрегуляцией жировой ткани, вызванной СТГ, обусловлена резистентностью к инсулину при сниженной висцеральной жировой массе, внутривисцеральных липидов и их перераспределением, что приводит к эктопическому отложению липидов в мышцах [11].

Повышенная масса тела у пациентов с акромегалией в свою очередь усугубляет течение уже существующих осложнений или увеличивает риск возникновения новых.

Ожирение является одним из основных факторов риска апноэ сна, с отношением шансов возникновения заболевания 4:10 по сравнению с общей популяцией [12]. В то же время значительная часть пациентов с акромегалией (до 80% по данным Celik et al.) имеют значимые нарушения, прежде всего синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). В отличие от популяции пациентов с ожирением, СОАС у пациентов с акромегалией обусловлен не избыточным отложением жировой ткани в области верхних дыхательных путей, а макроглоссией и утолщением голосовых складок, вызванных избытком СТГ [13]. Деформации скелета лица (в основном увеличение нижней челюсти) и утолщение глотки/языка обусловлены отложением гликозаминогликанов и увеличением выработки коллагена соединительной ткани. Отек тканей также способствует возникновению СОАС и вызван повышенной почечной реабсорбцией натрия из-за прямой стимуляции эпителиальных натриевых каналов СТГ и ИФР-1 [14].

Синдром гиповентиляции при ожирении (синдром Пиквика) — это состояние, при котором люди с избыточным весом не могут дышать достаточно быстро или глубоко, что приводит к низкому уровню кислорода и высокому уровню углекислого газа в крови. Синдром часто связан с СОАС, которое вызывает периоды отсутствия или снижения дыхания во сне, что приводит к многочисленным частичным пробуждениям ночью и сонливости днем. Наличие гиповентиляции и гиперкапнии предрасполагает к дальнейшему прогрессированию ожирения за счет гиперфагии, повышенной сонливости днем и, таким образом, сниженной физической активности [15].

Lecube A. et al. представили интересный клинический случай пациентки с акромегалией и морбидным ожирением, у которой наблюдалось нарушение углеводного обмена и СОАС. Ей было проведено бариатрическое лечение, вследствие которого в дальнейшем отменены сахароснижающие препараты и лечение двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях [16]. Данное наблюдение демонстрирует возможность компенсации осложнений акромегалии и ожирения с по-

мощью хирургического лечения ожирения, что требует дополнительных исследований. В нашем клиническом случае стоит обратить внимание, что, несмотря на отсутствие жалоб на храп, у пациента, по данным кардиореспираторного мониторинга, выявлены снижение сатурации максимально до 70% и апноэ продолжительностью до 53 секунд. Таким пациентам необходимо рекомендовать дальнейшее лечение двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях либо постоянным положительным давлением с наблюдением сомнолога.

Гипогонадизм у мужчин — состояние, связанное с пониженным уровнем тестостерона, способное оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшающее качество жизни. Это частое осложнение акромегалии, наблюдающееся у 30–50% пациентов с СТГ-продуцирующей аденомой гипофиза [17]. Одним из эффектов андрогенов является мобилизация жировой ткани, что противодействует увеличению висцеральной жировой массы. У пациентов с гипогонадизмом низкий уровень тестостерона ухудшает липолиз в адипоцитах и способствует увеличению жировых отложений, прежде всего висцеральных [18]. В то же время повышенная конверсия тестостерона в эстрадиол ферментом ароматазой жировой ткани ведет к дальнейшему снижению уровня тестостерона и усугублению гипогонадизма [19]. Известно, что акромегалия способна послужить причиной снижения уровня тестостерона посредством различных механизмов, таких как масс-эффект образований гипофиза на гонадотрофы, а также за счет повышения уровня пролактина сыворотки крови. Это создает необходимость в мультидисциплинарном подходе при лечении гипогонадизма у пациентов с акромегалией, направленном как на устранение клинических симптомов основного заболевания и ликвидацию источника повышенной секреции СТГ, так и на планомерное снижение массы тела пациентов с целью снижения конверсии тестостерона в эстрадиол [20].

Помимо коррекции осложнений, обусловленных наличием ожирения, необходимо учитывать особенности медикаментозного лечения акромегалии.

Нашему пациенту во время госпитализации инициирована терапия антагонистом гормона роста в дозировке 40 мг однократно, с дальнейшим переходом, учитывая ИМТ, на 15 мг в сутки. По данным литературы, вопрос зависимости дозы пэгвисоманта от степени ожирения уже вызывал интерес у исследователей. Так, в исследовании Ragonese M. et al. продемонстрирована необходимость введения повышенных доз пэгвисоманта пациентам с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> в сравнении с пациентами с избыточной или нормальной массой тела, следствием чего была более низкая частота достижения контроля заболевания у лиц с ожирением [21]. Известно, что СТГ снижает экспрессию гена лептина при висцеральном ожирении, а при акромегалии уровни циркулирующего лептина низкие и повышаются после хирургического лечения или терапии пэгвисомантом [22].

В исследовании Bredella M.A. et al. выявлено, что биохимический контроль акромегалии улучшил чувствительность к инсулину, но привел к менее благоприятному антропометрическому фенотипу с повышенным уровнем внутривисцеральных липидов с абдоминальным ожирением и снижением мышечной массы [23]. некоторых исследованиях указано, что изменение в составе

тела у пациентов с акромегалией после лечения зависит от пола. Так, в исследовании Reyes-Vidal С.М. количество висцеральной и подкожной жировой клетчатки увеличилось в большей степени у мужчин, чем у женщин, и в то же время у мужчин снизилась скелетная мышечная масса после оперативного вмешательства [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на известные патофизиологические механизмы, обуславливающие развитие осложнений акромегалии, возникающая сопутствующая патология, в том числе морбидное ожирение и синдром гиповентиляции, оказывают значительное влияние на тяжесть состояния пациента.

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость проведения дополнительных методов обследования, в т.ч. кардиореспираторного мониторинга при акромегалии, даже при условии отсутствия харак-

терных жалоб пациента, а также необходимость мультимодального лечения, направленного на различные патогенетические пути.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках НИОКТР №122012100180-0.

**Конфликт интересов.** Л.К. Дзеранова — заведующая редакцией журнала «Ожирение и метаболизм»; Е.А. Пигарова — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

**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.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г. Борьба с ожирением как фокус развития здравоохранения // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 4-6. [Fighting obesity as a direction of national health care development. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):4-6. (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12865>
2. Пржиялковская Е.Г., Мокрышева Н.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Дедов И.И., и др. Клинические рекомендации «Акромегалия» (проект) // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 215-249. [Przhiyalkovskaya EG, Mokrysheva NG, Troshina EA, Melnichenko GA, Dedov II, et al. Guidelines on diagnostics and treatment of acromegaly (draft). *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):215-249. (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13153>
3. Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*. 2007;6(1):55-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.003>
4. Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, Giustina A, Chanson P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 2014;35(2):234-81. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1071>
5. Zhang D, Wei Y, Huang Q, et al. Important Hormones Regulating Lipid Metabolism. *Molecules*. 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27207052>
6. Kopchick JJ, Berryman DE, Puri V, Lee KY, Jorgensen JOL. The effects of growth hormone on adipose tissue: old observations, new mechanisms. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):135-146. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0280-9>
7. Esposito D, Boguszewski CL, Colao A, Fleseriu M, Gatto F, et al. Diabetes mellitus in patients with acromegaly: pathophysiology, clinical challenges and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(9):541-552. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-024-00993-x>
8. Древал А.В., Триголосова И.В., Виноградова А.В., Иловайская И.А., Тишина П.С. Особенности нарушения углеводного обмена при акромегалии в зависимости от проводимого лечения // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т. 10. — №4. — С. 21-25. [Dreval AV, TrigolosoVA IV, Vinogradova AV, Ilovaiskaya IA, Tisheninova RS. Features of glucose metabolism in acromegaly depending on the type of treatment. *Obesity and metabolism*. 2013;10(4):21-25. (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2013421-25>
9. Mandal AK, Leask MP, Sumpter NA, Choi HK, Merriman TR, Mount DB. Genetic and physiological effects of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on human urate homeostasis. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(3):451-466. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000054>
10. Yuen KC, Dunger DB. Therapeutic aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment on visceral fat and insulin sensitivity in adults. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(1):11-22. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00591.x>
11. Freda PU. The acromegaly lipodystrophy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:933039. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.933039>
12. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnoea: a review. *JAMA*. 2020; 323(14): 1389-1400
13. Khiyami A, Fazeli P, Mahmud H, Gardner P, Zenonos G. ODP319 IGF-1 and BMI are Associated in Obese Patients with Acromegaly. *J Endocr Soc*. 2022;6(Supplement\_1):A494-A495. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.1028>
14. Akset M, Poppe KG, Kleynen P, Bold I, Bruyneel M. Endocrine disorders in obstructive sleep apnoea syndrome: A bidirectional relationship. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;98(1):3-13. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14685>
15. Khan SA, Ram N, Masood MQ, Islam N. Prevalence of comorbidities among patients with Acromegaly. *Pak J Med Sci*. 2021;37:1758-61
16. Lecube A, Vilallonga R, Sturniolo G, Obiols G, Fort JM. Renaissance of acromegaly after bariatric surgery. *Endocrine*. 2013;43(1):239-41. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9759-z>
17. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril*. 2006;85(5):1319-1340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.10.054>
18. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, D'Oria R, Palma G, et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8194. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158194>
19. Salvio G, Martino M, Balercia G, et al. Acromegaly and male sexual health. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23:671-678. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09721-0>
20. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care*. 2010;55(10):1347-62
21. Ragonese M, Grotto S, Maffei P, Alibrandi A, Ambrosio MR, et al. How to improve effectiveness of pegvisomant treatment in acromegalic patients. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(5):575-581. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0773-0>
22. Parkinson C, Whatmore AJ, Yates AP, Drake WM, Brabant G, et al. The effect of pegvisomant-induced serum IGF-I normalization on serum leptin levels in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(2):168-74. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01795.x>
23. Bredella MA, Schorr M, Dichtel LE, Gerweck AV, Young BJ, et al. Body Composition and Ectopic Lipid Changes With Biochemical Control of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4218-4225. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01210>
24. Reyes-Vidal CM, Mojahed H, Shen W, Jin Z, Arias-Mendoza F, et al. Adipose Tissue Redistribution and Ectopic Lipid Deposition in Active Acromegaly and Effects of Surgical Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2946-55. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1917>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:**

\***Габаидзе Георгий Джемалович [Georgy D. Gabaidze]**; Россия, 117292, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6576-3876>; e-mail: [mrkingdom444@gmail.com](mailto:mrkingdom444@gmail.com)

**Перепелова Маргарита Александровна [Margarita A. Perepelova, MD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; eLibrary SPIN: 8950-0673; e-mail: [Perepelova.Margarita@endocrincentr.ru](mailto:Perepelova.Margarita@endocrincentr.ru)

**Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD]**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: [przhialkovskaya.elena@gmail.com](mailto:przhialkovskaya.elena@gmail.com)

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

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

**Кузьмин Анатолий Геннадьевич, к.м.н. [Anatoly G. Kuzmin, MD, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1387-8536>;

eLibrary SPIN: 7804-2128; e-mail: [kuzmin.anatoliy@endocrincentr.ru](mailto:kuzmin.anatoliy@endocrincentr.ru)

**Венгржиновская Оксана Игоревна [Oksana I. Vengrzhinovskaya, MD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3370-8630>;

e-mail: [vengrzhinovskay@gmail.com](mailto:vengrzhinovskay@gmail.com)

**Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasia M. Lapshina, forensic pathologist, PhD]**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; SPIN-код: 7666-5950; e-mail: [anastasya.lapshina@endocrincentr.ru](mailto:anastasya.lapshina@endocrincentr.ru)

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

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

\*Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Габаидзе Г.Д., Перепелова М.А., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А., Кузьмин А.Г., Венгржиновская О.И., Лапшина А.М., Дзеранова Л.К. Морбидное ожирение у пациента с акромегалией: клинический случай // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №3. — С. 331-338. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13182>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Gabaidze GD, Perepelova MA, Przhialkovskaya EG, Pigarova EA, Kuzmin AG, Vengrzhinovskaya OI, Lapshina AM, Dzeranova LK. Obesity in a patient with acromegaly: a case report. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):331-338. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13182>

## ВАШ ПУТЬ К СНИЖЕНИЮ ВЕСА НАЧИНАЕТСЯ С ПИТАНИЯ ОПТИФАСТ®

**ОПТИФАСТ (OPTIFAST®)** — низкокалорийное сбалансированное питание для снижения массы тела для взрослых и детей старше 7 лет. Каждая порция продукции содержит питательные вещества для полноценной замены одного приёма пищи, включая 27–28 витаминов и минеральных веществ. Среднее содержание белка в одной порции питания ОПТИФАСТ® составляет 20 г, что помогает достичь снижения массы тела преимущественно за счёт уменьшения жировой ткани и обеспечивает чувство сытости в течение длительного времени<sup>1</sup>. При этом программа ОПТИФАСТ помогает в среднем достичь 10–20% снижения массы тела за полгода<sup>1,2</sup> со средним снижением массы тела на 1–2,5 кг в неделю на очень низкокалорийной диете<sup>3</sup>. Попробуйте все виды продуктов ОПТИФАСТ®: коктейли, супы и десерты.

### Область применения:

- **супы** — для снижения массы тела при ожирении и избыточном весе, в том числе на фоне коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной систем (сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь), а также с целью улучшения оперативного доступа и снижения массы тела в периоперативный период в бариатрической хирургии, в программах подготовки к применению вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО);
- **коктейли и десерты** — в качестве специализированного пищевого продукта диетического профилактического питания для коррекции и контроля веса у детей с 7 лет и взрослых.

**Форма выпуска:** саше-пакетики по 53 г.

**Изготовитель:** Nestlé Health Science.

**Срок годности:** 540 дней.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ard JD, Lewis KH, Rothberg A, et al. Effectiveness of a total meal replacement program (OPTIFAST® Program) on weight loss: results from the OPTIWIN study. *Obesity*. 2018; doi: 10.1002/oby.22303 // Ард Дж. Д., Льюис К. Х., Ротберг А. и др. Эффективность программы полной замены питания (программа ОПТИФАСТ®) на результаты снижения веса в соответствии с исследованием ОПТИВИН. *Ожирение*. 2018; doi: 10.1002/oby.22303.
2. Bischoff et al. Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life—a prospective study. *International Journal of Obesity* (2012) 36, 614–624. // Бишофф и др. Многоцентровая оценка междисциплинарной 52-недельной программы потери веса для людей с ожирением с точки зрения массы тела, коморбидности и качества жизни — перспективное исследование. *Международный журнал ожирения* (2012) 36, 614–624.
3. Mustajoki, P. and T. Pekkarinen. Very low energy diets in the treatment of obesity. *Obes Rev*, 2001. 2(1): p. 61–72. // Мустайоки П. и Т. Пеккаринен. Очень низкокалорийные диеты при лечении ожирения. *Obes Rev*, 2001. 2(1): с. 61–72.

## ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ»

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

1.1. **Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 6000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» - «Просмотреть свойства документа» - «Статистика») В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. **Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

1.3. **Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

### 1.3.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**
- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.)
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения необходимо в скобках указать ФИО руководителя учреждения и его должность. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем

регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений, новостей, некрологов, редакторских заметок – не более 150 слов).
  - **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова - от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.
- 1.3.2. **Англоязычная аннотация**
- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию
  - **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом, или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).
  - **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
  - **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
  - **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).
- 1.3.3. **Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материалы и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).
- 1.3.4. **Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.
  - **Информация о спонсорстве.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
  - **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся её авторами.
- 1.3.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти на сайте журнала в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них:
- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.
  - Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников;
  - В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
  - В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «и др.» или "et al.". Недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.
  - Формат пристатейных списков литературы должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных (см. раздел «Оформление библиографии»). При ссылке на журнальные статьи (наиболее частый источник информации для цитирования) следует придерживаться шаблона: Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год;Том(Номер):стр-стр.
  - Следует обратить внимание на то, что после инициал авторов не следует ставить точки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «/». Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи. Пример:  
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. NEJM. 2002 Jul 25;347(4):284-287.  
Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Ожирение и метаболизм. 2010;(3):17–22.
2. **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.
  3. **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.
  4. **Рисунки** должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.
  5. **Изображения** (НЕ графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации) необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. К изображениям относятся снимки, полученные в ходе визуализирующих методов исследования, фотографии, скриншоты экранов и др. Файлам изображений необходимо

- присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуючную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).
6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).
  7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате \*.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

**Интернет-сайт журнала «Ожирение и Метаболизм»:**  
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

**Журнал «Ожирение и Метаболизм» рекомендован ВАК для публикации результатов научных работ.**

**Оформить подписку на журнал можно  
в любом почтовом отделении связи.  
Индекс издания – 18351**

**Рукописи для публикации в журнале следует подавать в редакцию через сайт**  
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>