

ожирение и метаболизм

340

Научные
исследования

357

Научные
обзоры

405

Клинические
случаи

439

Клинические
рекомендации



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 16.11.2024 г.
Подписано в печать 30.12.2024 г.
Формат 60х90/8
Печать офсетная
Усл. печ. л. 5,5
Тираж 4000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

При перепечатке ссылка на журнал
«Ожирение и Метаболизм» обязательна

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

ПОДПИСКА:

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

Возрастная категория 16+

На первой странице обложки:
Эмиль Эйсман Семёновский «Зима»

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

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

Ожирение и метаболизм

Том 21, №4 Октябрь-Декабрь 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)
Милич Д. (Белград, Сербия)
Никитин Ю.А. (Новосибирск, Россия)
Норкус А. (Каунас, Литва)
Смирнова Е.Н. (Пермь, Россия)

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists

History: 2004–present

INDEXATION

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

SCOPUS metrics	CiteScore 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:
Emile Eisman Semenowsky "Winter"

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

Obesity and metabolism

Vol. 21, Issue 4 October-December 2024

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

MANAGING EDITOR

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

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD:

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

EDITORIAL COUNCIL:

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

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
ВОЗВРАТ К СТАНДАРТНОМУ ПИТАНИЮ ПОСЛЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ УЛУЧШАЕТ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И РЕАКТИВНОСТЬ АОРТЫ КРЫСЫ		RETURN TO A STANDARD DIET AFTER A HIGH-CALORIE DIET IMPROVES METABOLIC INDEXES AND REACTIVITY OF THE RAT AORTA	
М.Н. Панькова		Pankova M.N.	
ОТВЕТ НА ИЗОКАЛОРИЙНУЮ УГЛЕВОДНУЮ НАГРУЗКУ ПО ПОСТПРАНДИАЛЬНОМУ УРОВНЮ ГЛЮКОЗЫ У МУЖЧИН С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ		POSTPRANDIAL GLYCEMIC RESPONSE TO ISOCALORIC CARBOHYDRATE LOAD IN MEN WITH DIFFERENT TYPES OF OBESITY	
Б.Б. Пинхасов, М.Ю. Сорокин, В.Г. Селятицкая		Pinkhasov B.B., Sorokin M.Y., Selyatitskaya V.G.	
ОБЗОРЫ		REVIEWS	
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ		PROSPECTS FOR THE USE OF POLYPHENOLS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY	
В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, А.А. Моик, А.В. Моик		Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Moik A.A., Moik A.V.	
DIMORPHIC NATURE OF ADIPOSE TISSUE AND ROLE OF HERBAL EXTRACTS IN LIPIDS METABOLISM		DIMORPHIC NATURE OF ADIPOSE TISSUE AND ROLE OF HERBAL EXTRACTS IN LIPIDS METABOLISM	
Svetlana G. Dzitoyeva		Dzitoyeva S.G.	
МИНЕРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 1: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ		MINERAL DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE. PART 1: EPIDEMIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY	
А.М. Горбачева, Е.Е. Бибик, А.А. Лавренюк, А.К. Еремкина, И.Н. Тихонов, Н.Г. Мокрышева		Gorbacheva A.M., Bibik E.E., Lavreniuk A.A., Eremkina A.K., Tikhonov I.N., Mokrysheva N.G.	
НЕДОСТАТОЧНОЕ ВНИМАНИЕ К ПРОБЛЕМЕ ОЖИРЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ НИЗКОГО ВКЛЮЧЕНИЯ В ТМК СО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ НАУЧНЫМ ЦЕНТРОМ		INSUFFICIENT ATTENTION TO THE PROBLEM OF OBESITY AS EXEMPLIFIED BY LOW INCLUSION IN TMK WITH A SPECIALIZED SCIENTIFIC CENTER	
К.А. Комшилова, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, Д.В. Сазонова, О.К. Викулова, И.Р.К. Гасимова, А.С. Назарова, Е.А. Трошина		Komshilova K.A., Mazurina N.V., Ershova E.V., Sazonova D.V., Vikulova O.K., Gasymova I.R.K., Nazarova A.S., Troshina E.A.	
ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ: ОТ ФАРМАКОТЕРАПИИ К НАНОМЕДИЦИНЕ		INNOVATIVE APPROACHES TO THE TREATMENT OF OBESITY: FROM PHARMACOTHERAPY TO NANOMEDICINE	
Т.И. Романцова		Romantsova T.I.	
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS	
ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С ГИПЕРКОРТИЦИЗМОМ И ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ: РАССТАНОВКА ПРИОРИТЕТОВ		EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF MORBID OBESITY IN A PATIENT WITH HYPERCORTISOLISM AND PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: PRIORITIZATION	
К.А. Комшилова, В.Р. Череданова, Е.В. Ершова, Н.В. Мазурина, Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина		Komshilova K.A., Cheredanova V.R., Ershova E.V., Mazurina N.V., Platonova N.M., Beltsevich D.G., Yukina M.Y., Troshina E.A.	
ИДЕНТИФИКАЦИЯ НОВЫХ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНЕ GNAS У ДЕТЕЙ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗОМ		IDENTIFICATION OF NOVEL PATHOGENIC VARIANTS IN THE GNAS GENE IN CHILDREN WITH MORBID OBESITY AND PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM	
Д.А. Копытина, О.В. Васюкова, Р.Р. Салахов, П.Л. Окорочков, Е.В. Копытина, Е.В. Нагаева, Р.И. Хусаинова, И.Р. Миннихметов, С.В. Попов, О.Б. Безлепкина, Н.Г. Мокрышева		Kopytina D.A., Vasyukova O.V., Salakhov R.R., Okorokov P.L., Kopytina E.V., Nagaeva E.V., Khusainova R.I., Minniakhmetov I.R., Popov S.V., Bezlepina O.B., Mokrysheva N.G.	
РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ У ОДНОЙ ПАЦИЕНТКИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ (СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА И СИНДРОМА ВИЛЬЯМСА)		A RARE CASE OF A COMBINATION OF METABOLIC AND GENETIC CHANGES IN ONE PATIENT (MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 SYNDROME AND WILLIAMS SYNDROME)	
Е.Е. Филькина, Е.Г. Пржиалковская, А.А. Лазарева, М.Ю. Юкина		Filkina E.E., Przhialkovskaya E.G., Lazareva A.A., Yukina M.Y.	
РАДИОЧАСТОТНАЯ ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ МУЛЬТИСПЕКТРОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ПРОЛАКТИНОМЕ		RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI-SPECTROMETRY AND PROLACTINOMA: CASE REPORT	
Л.К. Дзеранова, А.С. Шутова, Е.А. Пигарова, С.Ю. Воротникова, У.В. Буйваленко, М.А. Перепелова, А.Г. Кузьмин		Dzeranova L.K., Shutova A.S., Pigarova E.A., Vorotnikova S.Y., Buyvalenko U.V., Perepelova M.A., Kuzmin A.G.	
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		CLINICAL PRACTICE GUIDELINES	
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ»		CLINICAL GUIDELINES «OBESITY IN CHILDREN»	
О.В. Васюкова, П.Л. Окорочков, О.А. Малиевский, А.Е. Неймарк, Е.А. Зорин, Ю.И. Яшков, Ю.В. Бурмицкая, Д.А. Копытина, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова		Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Malievskiy O.A., Neimark A.E., Zorin E.A., Yashkov Y.I., Burmitskaya Y.V., Kopytina D.A., Peterkova V.A., Bezlepina O.B.	
 Полный текст статьи доступен в электронной версии журнала на сайте www.omet-endojournals.ru		The full text of the article is available in the electronic version of the journal on the website www.omet-endojournals.ru 	

ВОЗВРАТ К СТАНДАРТНОМУ ПИТАНИЮ ПОСЛЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ УЛУЧШАЕТ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И РЕАКТИВНОСТЬ АОРТЫ КРЫСЫ



© М.Н. Панькова*

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Решение важной задачи снижения сердечно-сосудистых заболеваний и риска смерти, сопряженных с метаболическим синдромом (МС), во многом связано с исследованиями по выяснению механизмов действия факторов, направленных на предупреждение его развития, и соответствующему изменению образа жизни. Однако остается открытым вопрос, насколько обратимыми являются нарушения, возникшие вследствие развития МС, в частности индуцированные высококалорийным питанием. На общем фоне работ, посвященных функциональным изменениям, происходящим во время диеты, сведения о том, что происходит после ее прекращения, крайне скудны. Возможность восстановления нарушенных функций представляет не только теоретический, но и большой практический интерес.

Цель. Оценить изменения метаболического состояния и реактивности аорты крысы на действие вазоконстрикторного агента фенилэфрина (PhE) при использовании высококалорийной диеты (CAF) в течение 6 недель и после нормализации питания.

Материалы и методы. Исследование проведено на половозрелых самцах крыс Wistar, которые были распределены на контрольную группу, которая находилась на стандартной диете (SD), и опытную, получавшую диету кафетерия (CAF). CAF и восстановительный период (Post-CAF) продолжались по 6 недель каждый. В конце периода оценивали метаболические показатели. Исследование реактивности аорты проводили на изолированных сосудах методом проволочной миографии. Статистическая обработка данных проведена при использовании программы GraphPad Prism 8.0.1.

Результаты. В ходе исследования было показано, что применение CAF приводило к повышению массы тела и количества висцерального жира (в 2 раза) у опытных животных по сравнению с контролем. У них были зарегистрированы более высокие уровни в крови натошак триглицеридов $1,77 \pm 0,42$ mM vs $0,70 \pm 0,16$ mM и глюкозы $7,6 \pm 0,9$ mM vs $4,7 \pm 0,73$ mM соответственно, и показателей, полученных при проведении глюкозотолерантного теста. В Post-CAF период наблюдали снижение прибавки веса у крыс, особенно в его начале, а показатели, зарегистрированные в конце восстановительного периода, статистически не отличались от таковых в SD группе. В результате исследования реактивности аорты были получены данные о повышении величины вазоконстрикторных ответов на действие PhE в CAF группе вследствие снижения антисократительного влияния NO и участия в этом процессе калиевых каналов, блокируемых ТЭА. После Post-CAF зарегистрировано восстановление влияния NO и вклада потенциалозависимых и/или Ca^{2+} -активируемых K^{+} -каналов гладких мышц, что в итоге приводит к возврату параметров реактивности аорты к величинам, характерным для SD группы.

Заключение. Полученные в исследовании данные свидетельствуют об обратимости после нормализации питания метаболических нарушений углеводного и липидного обменов и повышенной вазоконстрикции аорты, зарегистрированных при использовании диеты кафетерия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; метаболический синдром; аорта; крыса; диета кафетерия; вазоконстрикция; оксид азота.

RETURN TO A STANDARD DIET AFTER A HIGH-CALORIE DIET IMPROVES METABOLIC INDEXES AND REACTIVITY OF THE RAT AORTA

© Marina N. Pankova*

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: Solution to the important problem of reducing cardiovascular diseases and the risk of death associated with metabolic syndrome (MS) depends on our understanding of mechanisms of different influences preventing its development and change of our lifestyle in accordance to this knowledge. However, the question remains as to how reversible the disorders resulting from the development of MS, in particular, those induced by a high-calorie diet, are. There is a lot of research work of functional disturbance during a diet, but information about what happens after diet is extremely scarce. The possibility of restoring impaired functions is not only of theoretical, but also of great practical interest.

AIM: To evaluate changes in the metabolic state and reactivity of the rat aorta to the vasoconstrictor agent phenylephrine (PhE) when fed a high-calorie diet (CAF) for 6 weeks and after normalization of nutrition.

MATERIALS AND METHODS: This study was performed on mature male Wistar rats, which were divided into a control group fed a standard diet (SD) and an experimental group fed a cafeteria diet (CAF). CAF and recovery period (Post-CAF) lasted 6 weeks each. At the end of each period, metabolic indexes were appreciated. The study of aortic reactivity was carried out

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



on isolated vessels using wire myography. Statistical data processing was carried out using the GraphPad Prism 8.0.1 program.

RESULTS: The study showed that the use of CAF led to an increase in body weight and the amount of visceral fat (2 times) in experimental animals compared to controls. They had higher fasting blood levels of triglycerides 1.77 ± 0.42 mM vs 0.70 ± 0.16 mM and glucose 7.6 ± 0.9 mM vs 4.7 ± 0.73 mM, respectively, and the indicators obtained when performing a glucose tolerance test. During the Post-CAF period, a decrease in weight gain was observed in rats, especially at its beginning, and the indicators recorded at the end of the recovery period were not statistically different from those in the SD group. As a result of a study of aortic reactivity, data were obtained on an increase of vasoconstrictor responses to the action of PhE in the CAF group due to a decrease in the anticontractile effect of NO and the participation in this process of potassium channels blocked by TEA. After Post-CAF, restoration of the influence of NO and the contribution of voltage-gated and/or Ca^{2+} -activated K^{+} channels of smooth muscles was recorded, which ultimately leads to a return of aortic reactivity to the values same as in the SD group.

CONCLUSION: The obtained data indicate that after normalization of nutrition the reversibility of metabolic disorders of carbohydrate and lipid metabolism and increased vasoconstriction of the aorta, recorded with the use of a cafeteria diet, occurs.

KEYWORDS: obesity; metabolic syndrome; aorta; rat; cafeteria diet; vasoconstriction; nitric oxide.

ОБОСНОВАНИЕ

Термин «эпидемия ожирения» уже широко используется для описания распространенности во всем мире и резкого повышения количества людей с избыточной массой тела и ожирением за последние 4 десятилетия. В результате этой неинфекционной эпидемии к настоящему времени около 1/3 взрослого населения планеты имеет избыточную массу тела [1]. В 2019 г. в мире 5,02 млн смертей и 160 млн DALY были связаны с высоким индексом массы тела (ИМТ) [2]. В России, по данным Росстата, количество людей с диагнозом «ожирение» в 2022 г. составило 2 млн 178,6 тыс. человек, из них с диагнозом, установленным впервые в жизни, — 419 тыс. [3].

Исследование причин роста ожирения и его влияния на состояние различных систем организма является важной задачей, решение которой способствует предотвращению его негативных последствий. Ряд исследований выполняют с использованием различных моделей на животных. Метаболические изменения вследствие повышенного накопления жировой ткани, которые проявляются в виде гипергликемии и дислипидемии, могут быть получены как в генетических моделях, так и индуцированы применением различных диет [4]. Среди всех диетиндуцированных моделей грызунов наилучшим образом имитирует структуру питания человека используемая в последние годы диета кафе (CAF) [5], или иначе называемая диета кафетерия, диета столовой. В отличие от монодиет с высоким содержанием жиров или углеводов, она обеспечивает разнообразие продуктов питания и их гедонистическое потребление, что приводит к достаточно быстрому набору веса и метаболическим сдвигам.

Существует зависимость между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ИМТ: повышенный ИМТ ухудшает большинство факторов риска ССЗ, включая неблагоприятное воздействие на артериальное давление (АД), уровень глюкозы в крови, липидный обмен и воспаление, структуру и функцию сердца [6]. Почти 70% смертей, связанных с высоким ИМТ, происходят из-за ССЗ, причем большая часть из них связана с нарушениями кровотока [2, 7]. Это актуализирует решение проблемы, связанной с изучением взаимосвязи морфо-функционального состояния сосудов и метаболическими изменениями, происходящими при ожирении.

Несмотря на использование различных моделей с целью выяснения механизмов, лежащих в основе патофизиологических изменений во время развития ожирения, вопросы, касающиеся процессов, протекающих в организме после окончания диеты, остаются, как правило, вне сферы внимания исследователей. Однако возможность восстановления нарушенных функций представляет не только теоретический, но и большой практический интерес.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения метаболического состояния и реактивности аорты крысы на действие фенилэфрина при использовании высококалорийной диеты (CAF) в течение 6 недель и после нормализации питания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения

Исследование проведено в лаборатории физиологии кровеносной и лимфатической систем института физиологии им. И.П. Павлова РАН; диетные и контрольные животные во время всего экспериментального периода содержались в виварии института.

Время исследования

Календарный период времени — с мая по декабрь 2023 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Самцы крыс Wistar в возрасте 10–11 недель (масса тела — от 275 до 350 г) к началу диеты.

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

Животные были распределены на 2 группы рандомизированным способом по массе тела: 1 — контрольная (SD) группа, находившаяся на стандартной диете в виде сухого корма, *ad libitum*, ($n=12$); 2 группа — получавшая диету кафе (CAF) с высоким содержанием жиров и углеводов ($n=12$).

Дизайн исследования

Одноцентровое экспериментальное исследование.

Животных SD и CAF групп содержали в стандартных условиях вивария при температуре 20–22 °C и световом режиме 12 ч свет/12 ч темнота, по 3 крысы в одной клетке. Животные CAF группы находились на кафетерийной диете в течение 6 недель, затем одну часть (n=6) подвергали эвтаназии и дальнейшему исследованию реактивности сосудов, оставшуюся часть (Post-CAF) переводили на стандартный корм еще на 6 недель до эвтаназии и миографического исследования. Исследования животных SD группы также были проведены в 2 этапа. Массу тела крыс измеряли еженедельно, с периодичностью в 2–3 недели проводили контроль кормления, на последней неделе исследуемого периода определяли биохимические показатели крови.

Методы

При использовании CAF животным предоставлялся свободный доступ как к высококалорийным продуктам, таким как печенье, чипсы, сдоба и др. [8], калорийность которых была в пределах от 350 до 550 ккал/100 г, так и к стандартному корму (Тосненский комбикормовый завод, Россия), калорийность — 250 ккал/100 г. Также животные CAF группы имели свободный доступ к 10%-ному раствору сахарозы. Применение диеты CAF осуществляли в соответствии с опубликованными рекомендациями [9]; разнообразие пищевого рациона обеспечивало включение в него 4 различных продуктов и их ежедневная замена на другие.

Оценку уровня глюкозы в крови проводили с использованием анализатора AccuCheck Active (Германия) и уровня триглицеридов (ТГ) в крови — анализатора Multicare-in (Италия) с соответствующими тест-полосками. Образцы крови получали из хвостовой вены крыс после 14-часового голодания; перед процедурой кончики хвостов анестезировали с помощью местных анестетиков лидокаина и прилокаина (крем Acriol pro, «Акрихин ХФК» АО, Россия). Для проведения глюкозотолерантного теста (ГТТ), крысам вводили внутривенно раствор глюкозы из расчета 2 г/кг массы тела, оценивали динамику изменения уровня глюкозы в крови в течение 120 мин и изменение площади под кривой (AUC) «глюкоза–время». При проведении инсулинорезистентного теста (ИРТ) применяли подкожное введение инсулина (Инсуман Рапид ГТ, Sanofi Aventis, Германия) в дозе 0,75 ЕД/кг, измеряли уровни глюкозы в крови в течение 120 мин и затем рассчитывали константу скорости утилизации глюкозы (KITT): $KITT = 0,693 / (t_{1/2} \times 100)$, где $t_{1/2}$ — время снижения уровня глюкозы до 50% от максимального. Во время проведения тестов уровни глюкозы в крови измеряли перед проведением теста, натощак (0) и после введения глюкозы при ГТТ, либо инсулина при ИРТ на 15, 30, 60, 90, 120 мин.

В качестве критерия оценки висцерального жира была использована масса эпидидимальных жировых подушечек, которые хорошо очерчены и легко извлекаются, что позволяет избежать весовых ошибок, возникающих при заборе всего висцерального жира. Ее определяли путем диссекции и последующего взвешивания в конце эксперимента после умерщвления животного. Эвтаназию животных осуществляли посредством дека-

питации, после чего иссекали грудную часть аорты для последующего миографического исследования.

Исследование изолированных сосудов с сохраненным эндотелием и периваскулярной жировой тканью проводили методом проволоочной миографии, для которой кольцевые сегменты (2–3 мм) нижней трети аорты размещали в экспериментальной камере с протоком физиологического солевого раствора (physiological salt solution; PSS) следующего состава (в mM): NaCl — 120,4; KCl — 5,9; CaCl₂ — 2,5; MgCl₂ — 1,2; NaH₂PO₄ — 1,2; NaHCO₃ — 15,5; глюкоза — 11,5. PSS сатуралировали газовой смесью, состоящей из 95% O₂ и 5% CO₂, температуру раствора в камере поддерживали на уровне 37,5±0,1 °C. Регистрацию сократительной активности сосуда проводили с помощью датчика силы FORT-25 (WPI, США). После усиления (усилитель INA333, Texas Instruments Incorporated) сигнал от датчика был оцифрован и далее обработан с помощью программы регистрации, разработанной в Институте экспериментальной медицины, обеспечивавшей непрерывную запись информации с датчика на протяжении всего эксперимента. В качестве эталона для оценки сократительной способности гладких мышц сосудов использовали гиперкалиевый раствор (60 mM), приготовленный путем замены ионов Na⁺ в PSS на эквимолярное количество ионов K⁺, и дальнейшие сократительные ответы на введение фенилэфрина кумулятивным способом в диапазоне концентраций от 10⁻⁹ до 10⁻⁵ M выражали в % по отношению к зарегистрированному ответу на KCl. В ходе экспериментов использовали препараты: фенилэфрин (PhE, Sigma-Aldrich, США), ингибитор NO-синтазы метиловый эфир Nω-нитро-L-аргинина — L-NAME (ICN Biomedicals; 10⁻⁴ M), экзогенный донор оксида азота (NO) — нитропруссид натрия (SNP; ICN Biomedicals; 10⁻⁵ M), блокатор калиевых каналов–тетраэтиламмония хлорид (ТЭА; Sigma-Aldrich, США; 10⁻³ M).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных была проведена при использовании программы GraphPad Prism 8.0.1. Полученные в экспериментах данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В соответствии с результатами этой проверки в дальнейшем были использованы соответствующие параметрические или непараметрические статистические критерии: t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, одно- и двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) при последующем post-hoc анализе с поправкой Бонферрони. Полученные данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего (SEM). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено биоэтической комиссией Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Использование CAF приводило к увеличению потребления корма (рис. 1А) по сравнению с SD, которой наблюдалось с первых дней ее применения. При этом

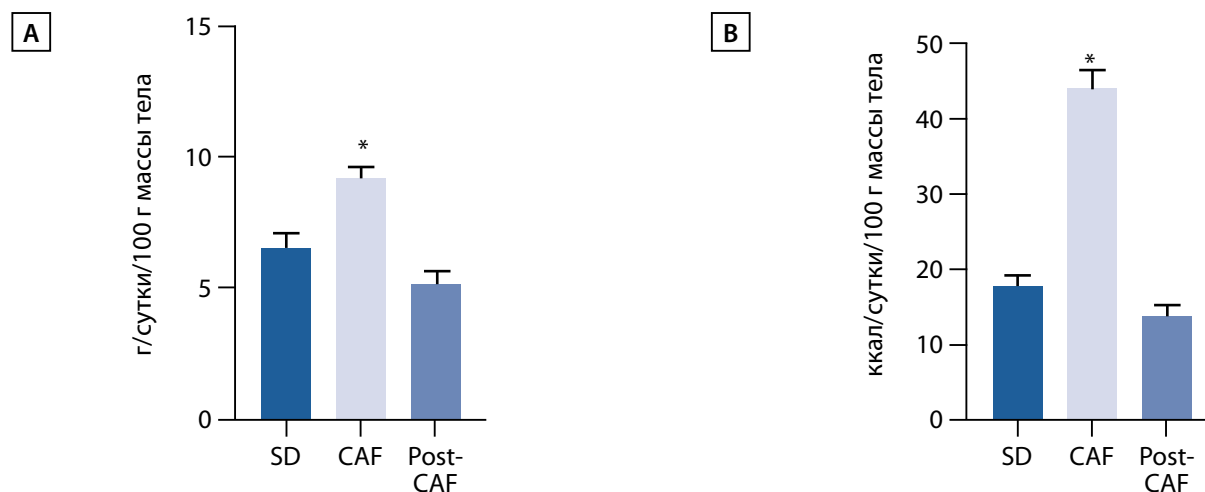


Рисунок 1. Потребление корма (А) и калорий (В) в контрольной (SD) группе, группе животных, находящихся на диете (CAF), и после перехода на стандартный корм (Post-CAF). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test).

* — различия с контрольной группой достоверны ($p < 0.05$).

Figure 1. Food consumption (A) and caloric intake (B) in the control (SD) group, the group of animals on diet (CAF) and after switching to standard feed (Post-CAF). Data are presented as mean $\pm$ SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test).

* — differences with the control group are significant ($p < 0.05$).

стандартный корм составлял только 1/5 часть использованных продуктов ($20,0 \pm 7,9\%$), и его потребление было ниже, чем в контрольной группе: в расчете на одну крысу $6,1 \pm 2,2$ г в CAF группе vs $26,2 \pm 5,3$ г в контроле. Необходимо отметить, что учет съеденного высококалорийного корма требовал тщательного отбора остатков пищи среди подстилочного материала.

Увеличение количества и калорийности использованных продуктов приводило к значительному увеличению прихода энергии (рис. 1B). Прерывание диеты и переход к стандартному питанию сопровождалось снижением потребления пищи и прихода энергии (рис. 1A, B).

Изменения прихода энергии нашли отражение в изменении массы тела (рис. 2).

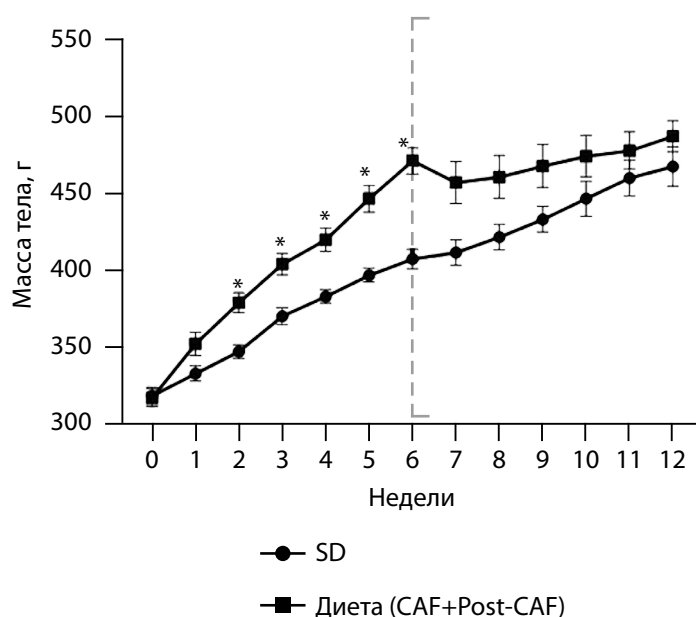


Рисунок 2. Динамика изменения массы тела в течение эксперимента. Диетная группа включает 6 недель содержания животных на диете кафе и последующие 6 недель на стандартном корме. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test).

* — различия с контрольной группой достоверны ($p < 0.05$).

Figure 2. Dynamics of changes in body weight during the experiment. The diet group includes 6 weeks of keeping animals on a cafe diet and a further 6 weeks on standard food. Data are presented as mean $\pm$ SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test).

* — differences with the control group are significant ($p < 0.05$).

Таблица 1. Масса эпидидимального жира и метаболические показатели

Table 1.

	SD	CAF	Post-CAF
Масса эпидидимального жира %	1,35±0,23	2,71±0,16*	1,49±0,16
Уровень ТГ в крови, мМ	0,70±0,16	1,77±0,42*	0,75±0,17
Уровень глюкозы в крови, натощак, мМ	4,7±0,739	7,6±0,9*	5,5±1,1
Максимальный уровень глюкозы в крови в ГТТ, мМ	14,1±2,2	18,4±2,9*	15,6±3,5
Конечный уровень глюкозы в крови в ГТТ, мМ	6,1±1,2	8,3±1,1*	7,5±1,4
Площадь под кривой в ГТТ	46,01±6,50	70,03±9,48*	56,01±9,5
КИТТ, % глюкозы/мин	3,46±1,26	1,73±0,63*	3,27±1,53

В каждой исследуемой группе n=6. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (t-test). * — различия достоверны относительно контрольной группы, $p<0,05$.

Notes:

Учитывая, что общая масса тела и возраст (CAF vs Post-CAF) различались в исследуемых группах, выбранная для сравнения в качестве показателя степени висцерального ожирения масса эпидидимальных жировых подушечек была использована в относительных единицах (%) от величины массы тела. Этот показатель, а также показатели липидного (уровень ТГ в крови) и углеводного (уровень глюкозы в крови) обмена представлены в табл. 1 и свидетельствуют о развитии признаков метаболического синдрома при нахождении животных на CAF и улучшении состояния после ее прекращения.

Наряду с нарушениями метаболического состояния при CAF были зарегистрированы значительные изменения реактивности аорты, которые проявлялись в виде повышения сократительных ответов на применение агониста α -адренорецепторов фенилэфрина. После восстановительного периода их величина не отличалась от таковой в контрольной группе. Фенилэфрин был использован в последовательно нарастающих концентрациях от $1 \cdot 10^{-9}$ М до $1 \cdot 10^{-5}$ М (рис. 3).

Для выявления участия NO ряд экспериментов был проведен в условиях ингибирования NO синтазы путем предварительного введения в омывающий раствор в течение 20 мин L-NAME (10^{-4} М). В SD и Post-CAF группах происходило усиление сократительных ответов аортальных кольцевых сегментов на введение PhE, в то время как оно практически отсутствовало в CAF группе. Дозозависимые кривые отражены на рис. 4А (в связи отсутствием статистически значимых различий в CAF и Post-CAF группах данные Post-CAF на графике не представлены). Релаксационные ответы аорты на введение экзогенного NO, полученные введением SNP (10^{-5} М) в PSS, не позволили выявить значимых различий во всех трех исследуемых группах (рис. 4В).

Известно, что в осуществлении релаксационных процессов гладких мышц сосудов большую роль играют калиевые каналы. В данной работе была проведена предварительная инкубация препаратов в течение 20 мин. с неселективным блокатором потенциалозависимых K⁺ каналов — ТЭА. Его использование приводило

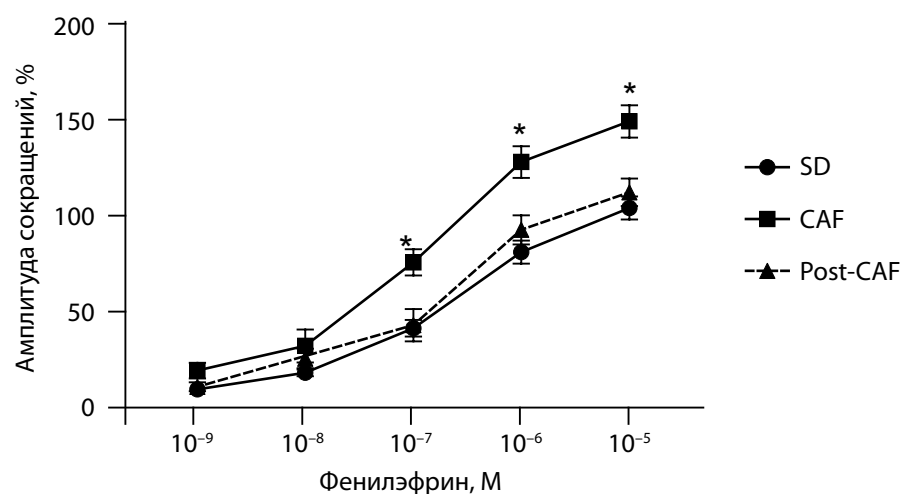


Рисунок 3. Сократительные ответы аортальных кольцевых сегментов на действие PhE. Данные представлены в виде среднего значения ± SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test).

* — различия от контрольной группы достоверны ($p<0,05$).

Figure 3. Contractile responses of aortic ring segments to the action of PhE. Data are presented as mean ± SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test).

* — differences from the control group are significant ($p<0.05$).

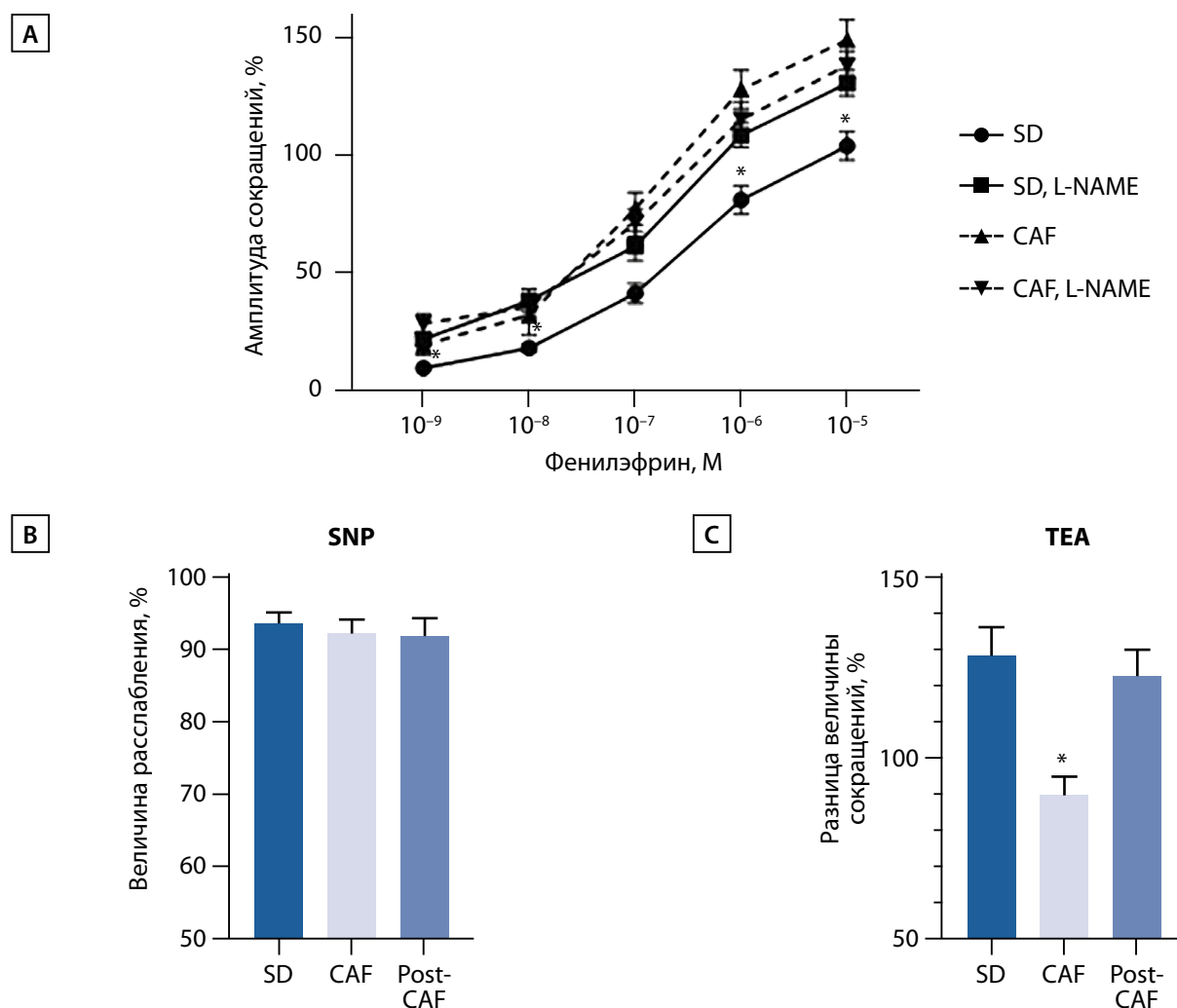


Рисунок 4. Изменения сократительных ответов сегментов аорты на действие PhE: А — дозозависимые кривые при использовании ингибитора eNOS L-NAME (10^{-4} М); В — величина релаксационных ответов на введение SNP (10^{-5} М); С — разница величины сокращений на PhE (10^{-5} М), выраженных в % от величины сокращений в PSS, до и после предварительной обработки тетраэтиламмония хлорида (ТЭА) (1×10^{-3} М). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test, $p < 0.05$).

* — различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

Figure 4. Changes in the contractile responses of aortic segments to the action of PhE: A - dose-dependent curves when using the eNOS inhibitor L-NAME (10^{-4} M); B - the amplitude of relaxation responses to the introduction of SNP (10^{-5} M); C is the difference in the amplitude of contractions in PhE (10^{-5} M), expressed as a % of the amplitude of contractions in physiological solution, before and after pretreatment with tetraethylammonium chloride (TEA) (1×10^{-3} M). Data are presented as mean $\pm$ SEM (one-way ANOVA, post-hoc Bonferroni test, $p < 0.05$).

* - differences from the control group are significant ($p < 0.05$).

к увеличению максимальной величины ответов на PhE у SD и Post-CAF животных и не влияло на величину ответа в CAF группе. Величина этих изменений, выраженная в процентах, представлена на рис. 4С.

ОБСУЖДЕНИЕ

Решение важной задачи снижения ССЗ и риска смерти, сопряженных с метаболическим синдромом, во многом связано с исследованиями по выяснению механизмов действия факторов, направленных на предупреждение его развития, и соответствующему изменению образа жизни. Однако остается открытым вопрос, насколько обратимыми являются нарушения, индуцированные высококалорийным питанием. В данном исследовании была использована CAF, которая зарекомендовала себя эффективной для создания модели метаболического синдрома у грызунов [9, 10]. У живот-

ных CAF группы было зарегистрировано увеличение ежедневного потребления корма, а учитывая, что калорийность продуктов, составляющих CAF, превышала калорийность стандартного корма, приход энергии в диетной группе в 2,5 раза превышал таковой в контрольной группе. В высококалорийных монодиетах подобного увеличения количества потребляемой пищи не отмечается, и ряд авторов объясняют произвольную гиперфагию как инициированную вкусом пищи [11] и связывают ее с увеличением выработки дофамина [12]. Увеличение прихода энергии нашло отражение в изменении массы тела: ее возрастание было отмечено уже на 1-й неделе, а начиная со 2-й недели, животные CAF имели достоверно большую массу тела, чем в контроле. После прекращения CAF и перевода крыс на стандартную диету наблюдалось резкое снижение количества потребляемого корма и, соответственно, снижение массы тела. Особенно резко это происходило в течение

1-й недели, в дальнейшем количество потребляемого стандартного корма увеличивалось, но оставалось ниже, чем у крыс контрольной группы. Снижение массы тела было зарегистрировано только в начале Post-CAF периода, после чего отмечалось ее возрастание, однако еженедельный привес был ниже, чем в контроле, что привело к отсутствию статистически значимой разницы в массе тела у животных SD и Post-CAF групп.

В настоящее время в целом ряде исследований показана неоднозначная роль увеличения жировой ткани в метаболических нарушениях, приводящих к дисфункции органов; все чаще используются понятия метаболически «здоровое» и «нездоровое» ожирение [13]. Последнее связывают с избыточным накоплением висцеральной жировой ткани. В данной работе, где в качестве показателя степени висцерального ожирения была использована масса эпидидимальной жировой ткани, было зарегистрировано значительное увеличение ее процентного отношения к массе животного в CAF группе по сравнению с SD и практически возвращение к норме за время Post-CAF периода. Одновременно происходило восстановление метаболических показателей — уровней глюкозы и триглицеридов в крови, инсулинорезистентности, повышенных при CAF. Эти результаты согласуются с данными исследований, где нормализацию веса, содержания висцерального жира и метаболических показателей наблюдали уже через 4 недели после прекращения диеты [5].

Значимым является вопрос о функциональных изменениях кровеносных сосудов, в частности сосудистого тонуса, сопряженных с развитием МС. В настоящее время пересмотрен взгляд на жировую ткань (ЖТ) как на относительно инертную, функция которой сводится главным образом к образованию энергетического депо организма. ЖТ опосредованно через адипокины, а в случае ПВЖТ и через другие вещества, вырабатываемые клетками стромального матрикса [14], регулирует сосудистый тонус. При ожирении эта регуляция нарушается в сторону преобладания вазоконстрикции. После 6 недель применения CAF у животных были зарегистрированы значительные изменения сократительной деятельности аорты при активации адренорецепторных структур PhE. Сократительные ответы на его действие возрастали, а эксперименты с использованием ингибитора eNOS свидетельствовали о вовлечении NO в релаксационные процессы в контрольной группе и частичной потере этой способности при использовании диеты. Причем потери чувствительности сосудистых гладких мышц к NO не происходило, т.к. величина релаксации на введение экзогенного NO не изменялась. Одним из важных путей реализации релаксационных процессов, препятствующих вазоконстрикции, является изменение проводимости калиевых каналов, приводящее к развитию гиперполяризации гладкомышечных клеток сосудов. Эти клетки экспрессируют множество изоформ, по меньшей мере пяти классов K^+ -каналов, которые способствуют регуляции сокращения и пролиферации клеток [15, 16]. Отмечена также региональная гетерогенность их присутствия в различных типах сосудов [15], хотя их функциональный вклад в изменение сосудистой реактивности при патологических состояниях в различных исследованиях носит весьма противоречивый характер. В данной работе мы исполь-

зовали неспецифический блокатор потенциалзависимых K^+ -каналов ТЭА, который также эффективно блокирует Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы большой проводимости (BK_{Ca}). В аортальных кольцах крыс SD инкубация с ТЭА приводила к значительному увеличению величины сократительных ответов на действие PhE, что согласуется с данными о значении этих каналов, полученными, в частности, в иризин-индуцированной вазодилатации грудной аорты [16]. Однако в аортальных препаратах CAF группы этого не происходило, что говорит о снижении участия данного механизма, препятствующего усиленной вазоконстрикции, при метаболических изменениях, происходящих при использовании CAF. Результаты миографического исследования после окончания Post-CAF периода свидетельствуют о восстановлении как NO-зависимого пути, так и механизма, опосредуемого через активацию калиевых каналов. Это, в свою очередь, приводит к снижению повышенной вазоконстрикции, наблюдаемой при CAF.

Остается актуальным вопрос о механизмах дисфункциональных изменений сосудов, происходящих при длительном высококалорийном питании. Ранее нами было показано, что важная роль в их возникновении принадлежит периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ), окружающей аорту, антисократительные свойства которой снижаются при использовании CAF [8]. Дальнейшие исследования взаимосвязи обратимости функциональных нарушений, вызванных диетой, продемонстрированной в данной работе, и состояния ПВЖТ могут дать ключ к пониманию механизмов восстановления сократительной активности сосудов. В литературе имеются данные о том, что у крыс и мышей, находящихся на диетах с высоким содержанием жиров и сахаров, функциональное состояние сосудов и ПВЖТ улучшается при физических нагрузках [17, 18]. Это улучшение было зарегистрировано на 6–10 неделях после начала физических нагрузок при продолжающейся высококалорийной диете. В нашем исследовании отказ от использования диеты и переход на стандартный корм уже после 6-й недели приводил к нормализации метаболических показателей и реактивности аорты. Учитывая, что было продемонстрировано [5, 19] возвращение к контрольному уровню метаболических показателей и продукции некоторых вазоактивных факторов ЖТ уже после 4 нед. прекращения диеты, необходимы исследования возможности восстановления реактивности сосудов на более ранних сроках и с учетом регионарных особенностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе продемонстрировано, что высококалорийная диета кафетерия, включающая ультрапереработанные продукты с повышенным содержанием жиров и углеводов, является удобной и адекватной моделью для развития метаболического синдрома у крыс. Через 6 недель ее применения у животных были зарегистрированы висцеральное ожирение, гипергликемия и нарушение толерантности к глюкозе, повышенные уровни триглицеридов в плазме крови. Возврат к нормальному питанию сбалансированным стандартным кормом устранял отмеченные нарушения липидного и углеводного обмена.

В ходе проведенного миографического исследования аорты установлено, что использование диеты кафетерия приводит к усилению вазоконстрикторных ответов на действие фенилэфрина вследствие снижения анисократительного влияния NO и эффективности транспорта ионов калия по потенциалозависимым и/или Ca^{2+} -активируемым K^{+} -каналам гладких мышц. После 6-недельного постдиетного периода происходит восстановление сократительной деятельности сосудов, параметры которой статистически не отличались от регистрируемых в норме. Полученные данные свидетельствуют об обратимости

исследованных патологических процессов, возникающих при использовании диеты кафетерия, после нормализации питания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. WHO Obesity and Overweight. 2021. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(25): 2982–3021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
3. Здравоохранение в России. 2023. Федеральная служба государственной статистики <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf>
4. Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:351982. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/351982>
5. Gomez-Smith M, Karthikeyan S, Jeffers MS, et al. A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. *Physiology & behavior*. 2016;167:382–391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.09.029>
6. Busebee B, Ghusn W, Cifuentes L, et al. Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. *Mayo Clinic Proceedings*. 2023;98(12):1842–1857. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.05.026>
7. Brant LC, Wang N, Ojeda F M, et al. Relations of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity to Digital Vascular Function in Three Community-Based Cohorts: A Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6: e004199. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004199>
8. Панькова М.Н. Дисфункциональные изменения брыжеечных артерий в ранние сроки ожирения крыс при высокожировой диете. // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №2. — С. 158–165. [Pankova MN. Endothelial dysfunction of the mesenteric arteries of rats in the early obesity induced by high-fat diet. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):158–165. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12842>
9. Lalanza J F, Snoeren EMS. The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021;122:92–119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.003>
10. Dutton GR, Lewis CE. The Look AHEAD Trial: Implications for lifestyle intervention in type 2 diabetes mellitus. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:69–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.04.002>
11. Oliva L, Aranda T, Caviola G, et al. In rats fed high-energy diets, taste, rather than fat content, is the key factor increasing food intake: a comparison of a cafeteria and a lipid-supplemented standard diet. *PeerJ*. 2017;5:e3697. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.3697>
12. Ялочкина Т.О., Пигарова Е.А. Гиперфагия и ожирение. // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т. 10. — №1. — С. 14–17. [Yalochkina TO, Pigarova EA. Hyperphagia and obesity. *Obesity and metabolism*. 2013;10(1):14–17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5065>
13. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019; 62(4): 558–566. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4787-8>
14. Ahmed A, Bibi A, Valoti M, Fusi F. Perivascular Adipose Tissue and Vascular Smooth Muscle Tone: Friends or Foes? *Cells*. 2023;12(8):1196. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12081196>
15. Jackson WF. Potassium Channels in Regulation of Vascular Smooth Muscle Contraction and Growth. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif)*. 2017;78:89–144. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.07.001>
16. Demirel S, Sahinturk S, Isbil N, et al. Physiological role of K^{+} channels in irisin-induced vasodilation in rat thoracic aorta. *Peptides*. 2022;147:170685. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170685>
17. Saxton SN, Toms LK, Aldous RG, et al. Restoring Perivascular Adipose Tissue Function in Obesity Using Exercise. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2021;35(6):1291–1304. doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07136-0>
18. Meziat C, Boulghobra D, Strock E, et al. Exercise training restores eNOS activation in the perivascular adipose tissue of obese rats: Impact on vascular function. *Nitric oxide : biology and chemistry*. 2019;86:63–67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.02.009>
19. Bussey CE, Withers SB, Aldous RG, et al. Obesity-Related Perivascular Adipose Tissue Damage Is Reversed by Sustained Weight Loss in the Rat. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016; 36(7): 1377–1385. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307210>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]:

*Панькова Марина Николаевна, к.б.н., доцент [Marina N. Pankova, PhD]; адрес: 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6 [address: 6 Makarov embankment, 199034 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6351-7934>; Scopus Author ID: 6507131004; eLibrary SPIN: 7471-2798; e-mail: mpankova@bk.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Панькова М.Н. Возврат к стандартному питанию после высококалорийной диеты улучшает метаболические показатели и реактивность аорты крысы // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 340–347. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13105>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pankova MN. Return to a standard diet after a high-calorie diet improves metabolic indexes and reactivity of the rat aorta. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):340–347. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13105>

ОТВЕТ НА ИЗОКАЛОРИЙНУЮ УГЛЕВОДНУЮ НАГРУЗКУ ПО ПОСТПРАНДИАЛЬНОМУ УРОВНЮ ГЛЮКОЗЫ У МУЖЧИН С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ



© Б.Б. Пинхасов^{1,2*}, М.Ю. Сорокин¹, В.Г. Селятицкая¹

¹ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

Обоснование. Углеводы оказывают наибольшее влияние на постпрандиальный уровень глюкозы в крови. Диетотерапия ожирения и сахарного диабета (СД), как правило, включает диетические ограничения по количеству, типу и распределению углеводов в питании, при этом время приема пищи и ее состав играют значимую роль. Однако в настоящее время недостаточно научно обоснованных данных, указывающих, как следует распределять потребление углеводов лицам с ожирением в течение дня.

Цель. Изучить постпрандиальный уровень глюкозы в ответ на изокалорийную углеводную нагрузку в основные приемы пищи (завтрак, обед, ужин) у мужчин с разными типами ожирения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие мужчины в возрасте от 25 до 65 лет. Общее число участников исследования составило 43 человека. Группу 1 (n=17) составили мужчины с ожирением и подкожным типом распределения жира (ПТРЖ), группу 2 (n=16) — мужчины с ожирением и абдоминальным типом распределения жира (АТРЖ). В группу 3 (сравнения) вошли 10 мужчин с нормальной массой тела (НМТ). Длительность непрерывного мониторинга глюкозы составляла 5–6 суток. Из этого периода наблюдения брали 3 дня, в которые режим физических нагрузок и трудовой деятельности не отличался от привычного. Гликемический ответ на стандартную изокалорийную углеводную нагрузку оценивали в разное время суток в разные дни. Первый и пятый дни исследования испытуемый питался как обычно, без каких-либо ограничений. Второй день исследования — углеводный завтрак, третий день — углеводный обед, четвертый день — углеводный ужин.

Результаты. Прием изокалорийной углеводной нагрузки в разные стандартные приемы пищи (завтрак, обед, ужин) показал, что у мужчин с НМТ наиболее интенсивная утилизация глюкозы происходит утром во время и после завтрака. У мужчин с АТРЖ толерантность к глюкозе существенно ниже во все приемы пищи относительно мужчин с НМТ и ПТРЖ. У мужчин с ПТРЖ толерантность к глюкозе ниже относительно мужчин с НМТ только во время приема углеводного завтрака. В обед и в ужин характер гликемической кривой у мужчин с ПТРЖ и НМТ практически не различается.

Заключение. Разделение обследуемых по фенотипам ожирения способствует выявлению особенностей регуляции углеводного обмена и, как следствие, выявляет разный уровень риска развития СД 2 типа и его осложнений. Сочетание непрерывного мониторинга глюкозы с мониторингом диеты может существенно повысить эффективность лечебных мероприятий при ожирении и предложить патогенетический подход к персонализированной диетотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариабельность гликемии; непрерывный мониторинг уровня глюкозы; ожирение; подкожный тип распределения жира; абдоминальный тип распределения жира.

POSTPRANDIAL GLYCEMIC RESPONSE TO ISOCALORIC CARBOHYDRATE LOAD IN MEN WITH DIFFERENT TYPES OF OBESITY

© Boris B. Pinkhasov^{1,2*}, Maxim Yu. Sorokin¹, Vera G. Selyatitskaya¹

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

BACKGROUND: Carbohydrates exert major impact on postprandial blood glucose levels. Diet therapy for obesity and diabetes mellitus usually implies dietary restrictions on the amount, type and daily distribution of carbohydrates, wherein the timing of meals and its composition play a significant role. However currently there is insufficient evidence-based data to guide how carbohydrates consumption should be distributed during a day in obese men.

AIM: To investigate postprandial glucose levels in response to an isocaloric carbohydrate load at main meals (breakfast, lunch, dinner) in individuals with different types of obesity.

MATERIALS AND METHODS: The study enrolled men aged 25 to 65 years. The total number of study participants was 43 men. Group 1 (n=17) consisted of obese men with subcutaneous type of fat distribution (SFD) while group 2 (n=16) was represented by obese men with abdominal type of fat distribution (AFD). Group 3 (comparators) consisted of 10 men with normal body weight (NBW). The duration of continuous glucose monitoring was 5–6 days. Observation period included 3 days of usual physical and work activity regimens. Glycemic response on carbohydrate isocaloric load was assessed on different days

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

and mealtime. During first and fifth days men were instructed to eat as usual without any restrictions. Standard carbohydrate breakfast was introduced during the second day while standard carbohydrate lunch and dinner were performed at the third and fourth days respectively.

RESULTS: Results of isocaloric carbohydrate load representing different standard meals (breakfast, lunch, dinner) showed that in NBW men the most intense utilization of glucose occurs in the morning during breakfast. Glucose tolerance was significantly lower at all meals in AFD men group comparing to men with NBW and SFD. In men with SFD glucose tolerance was relatively lower than in NBW men only during standard breakfast. At lunch and dinner time disposition of the glycemic curve in men with SFD and NBW didn't significantly differ.

CONCLUSION: Dividing men according to obesity phenotypes allows to identify features of regulation of carbohydrate metabolism and as a result to reveal different risk levels of type 2 diabetes and its' complications. The combination of continuous glucose monitoring with dietary control can significantly increase the effectiveness of therapeutic interventions for obesity and offers a pathogenetic approach to personalized diet therapy.

KEYWORDS: *glycemic variability; continuous glucose monitoring; obesity; subcutaneous type of fat distribution; abdominal type fat distribution.*

ОБОСНОВАНИЕ

Диетотерапия является одним из основных элементов в схемах коррекции массы тела у больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2), которые патогенетически связаны через инсулинорезистентность периферических тканей. Основным принципом лечебного питания для пациентов с ожирением является ограничение калорийности диеты, степень редукции которой определяется в зависимости от возраста пациентов, их физической активности, степени выраженности ожирения, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний [1]. Поскольку в основе механизмов развития ожирения и СД2 лежит инсулинорезистентность, то при построении сбалансированных диетических рационов для таких пациентов особое внимание уделяют количеству потребляемых углеводов [2, 3]. Однако известно, что даже количественно одинаковые приемы углеводной пищи приводят к различной выраженности гликемического ответа организма, что определяет необходимость персонализации диетотерапии [3]. При этом непременным условием в достижении высокой эффективности диетотерапии является учет суточных ритмов углеводного обмена. Ранее нами было показано, что у женщин с гиноидным и андронидным типами ожирения происходят нарушения суточных ритмов углеводного обмена, но опосредованы они разными механизмами. При гиноидном ожирении углеводная нагрузка провоцирует гиперинсулинемию и постпрандиальную гипогликемию, а при андронидном — инсулинорезистентность, гипергликемию и компенсаторную гиперинсулинемию, что определяет особенности патогенеза развития разных типов ожирения и нарушений углеводного обмена [4]. Показано, что не только соотношение основных нутриентов и калораж питания, но и время приема пищи и режим питания, помогают предотвратить развитие метаболических нарушений [5]. Все это указывает на ключевую роль циркадных ритмов в обмене веществ. Исследования на грызунах и людях подтверждают гипотезу о том, что потребление жиров и углеводов в определенные временные интервалы активной фазы может благотворно модулировать метаболический гомеостаз [6]. Употребление углеводов преимущественно во время ужина в рамках гипокалорийной диеты приводило к более выраженной потере веса, снижению чувства голода и улучшению метаболического статуса у людей с ожирением [7]. Улучшение гликемического контроля также наблюдалось, когда углеводы в основном употреблялись

во время ужина, а белки — преимущественно в обед [8]. Кроме того, есть работы, показывающие благотворное влияние богатой углеводами диеты в начале дня: было показано, что увеличение потребления углеводов за счет жиров утром защищает от развития диабета [8] и метаболического синдрома [9].

Использование технологии непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) позволяет получать подробную информацию о колебаниях уровня глюкозы на протяжении нескольких суток с интервалом 5 минут. Благодаря этому диагностическому подходу пациент с ожирением и СД2 может определять и корректировать аномальные концентрации глюкозы, доводя их до целевого диапазона. Растет интерес к использованию технологии НМГ в клинических и исследовательских целях для расширения подходов к персонализации питания лиц с ожирением и СД2 во всех возрастных группах [10, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить постпрандиальный уровень глюкозы в ответ на изокалорийную углеводную нагрузку в основные приемы пищи (завтрак, обед, ужин) у мужчин с разными типами ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Клиника Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск).

Время исследования. Набор материала продолжался с января 2022-го по май 2023 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция

В исследовании участвовали 2 группы мужчин в возрасте от 25 до 65 лет, группа 1 — мужчины с ожирением ($n=33$), возраст 38,0 [30,0; 51] лет, ИМТ — 32,0 [30,5; 36,5] кг/м², группа 2 — мужчины без ожирения ($n=10$), возраст 37,0 [35,0; 50,0] лет, ИМТ — 23,7 [22,8; 24,3] кг/м².

Критерии включения: 1) первичное ожирение алиментарно-конституциональной природы, 2) мужской пол, 3) возраст от 25 до 65 лет, 4) готовность воздерживаться от употребления алкоголя в период участия

Таблица 1. Нутриционная и энергетическая характеристика углеводной нагрузки

Table 2. Nutritional and energy characteristics of carbohydrate load

Продукт	Вес, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Ккал
Каша овсяная молочная	250	8	0	35,5	174
Хлеб пшеничный	50	3,8	0,4	24,3	116
Сахар	15	0	0	15	60
Всего	315	11,8	0,4	74,8	350

в исследовании, 5) для лиц без ожирения индекс массы тела (ИМТ) $<25 \text{ кг/м}^2$, для лиц с ожирением ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$.

Критерии исключения: 1) вторичное ожирение, 2) избыточная масса тела ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ и $<30 \text{ кг/м}^2$, 3) наличие диагностированного ранее сахарного диабета (СД), 4) уровень гликированного гемоглобина A1c (HbA_{1c}) менее 6% в течение 3 месяцев перед исследованием, 5) наличие сопутствующих эндокринологических заболеваний, 6) прием гормональных препаратов, сахароснижающих препаратов, 7) сменная работа.

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

Выборка здоровых мужчин формировалась произвольным образом из числа сотрудников ФИЦ ФМТ. Выборка мужчин с ожирением представлена пациентами, которые приходили на консультативный прием к эндокринологу с проблемой ожирения. Среди коморбидной патологии у 23 (69,7%) мужчин с ожирением в качестве основного заболевания отмечена гипертоническая болезнь, по поводу которой они получали гипотензивную терапию. У 21 (63,6%) мужчины была выявлена неалкогольная жировая болезнь печени, у 6 (18,1%) — хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта в стадии ремиссии.

Дизайн исследования

Одноцентровое интервенционное одномоментное (поперечное) исследование на одной популяции.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

У всех участников исследования после подписания информированного согласия проводили сбор анамнеза, клинический осмотр эндокринолога, измерение антропометрических показателей. При соответствии критериям включения и отсутствии критериев исключения проводили 5–6-дневную процедуру НМГ.

Методы

Исследуемым мужчинам проводили антропометрическое обследование с измерением массы тела (кг), роста (м), окружности талии (см) и бедер (см). Рассчитывали ИМТ как отношение массы тела (кг) к росту (м^2). По критериям ВОЗ, ожирению соответствует ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, нормальной массе тела (НМТ) — менее 25 кг/м^2 . Тип ожирения оценивали по соотношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). При ОТ/ОБ $<0,95$ у.е. мужчин ($n=17$) относили к группе с подкожным типом распределения жира (ПТРЖ), при ОТ/ОБ $\geq 0,95$ у.е. ($n=16$) —

к группе с абдоминальным типом распределения жира (АТРЖ) [13]. В группу (сравнения) вошли 10 мужчин с НМТ.

НМГ проводили с помощью системы для мониторинга iPro2 и программного обеспечения CareLink® iPro (Medtronic, США). Длительность НМГ составляла 5–6 дней. Из этого периода наблюдения брали 3 дня, в которые режим физических нагрузок и трудовой деятельности не отличался от привычного. Гликемический ответ на стандартную изокалорическую углеводную нагрузку оценивался в разное время суток в разные дни. Первый и пятый дни исследования испытуемый питался как обычно, без каких-либо ограничений. Второй день исследования — углеводный завтрак, третий день — углеводный обед, четвертый день — углеводный ужин. Углеводный изокалорийный прием пищи представлен в таблице 1. Прием пищи, в частности углеводной нагрузки, проводился вне стационара. Всем пациентам исходно выдавалась карточка-раскладка, включающая количество ингредиентов и рецепт приготовления овсяной молочной каши, а также сведения о количестве хлеба и сахара. Все участники на протяжении исследования вели пищевой дневник, отражая в нем все количество потребляемой пищи. Приему пищи предшествовал период воздержания от приема еды не менее 4 часов.

Исследуемым предоставляли инструкции по правилам калибровки и другим аспектам процедуры мониторинга. Калибровка осуществлялась глюкометрами OneTouch® Verio®Pro+ и тест-полосками к этим глюкометрам.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoftInc, 2011, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. С учетом небольшого объема выборки распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, в связи с чем применяли методы непараметрической статистики. Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, внутригрупповые различия оценивали с использованием критерия Вилкоксона. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$). При описании количественных признаков в таблицах и рисунках использовали величины медианы, 25-го и 75-го процентилей.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального

исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (заключение №23/1 от 09.12.2021). С пациентами проводили беседу, объясняющую цель и задачи исследования; от них было получено информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее число участников исследования составило 43 мужчины, из них 10 мужчин с НМТ и 33 мужчины с ожирением. Анализ уровня глюкозы после приема пробного углеводного завтрака (табл. 2) показал, что у мужчин с НМТ уровень глюкозы в большинстве контролируемых временных точек был достоверно ниже относительно лиц с ожирением. Пик глюкозы в данной группе приходился на 40 минуту от начала приема пищи, и далее было отмечено плавное ее снижение. К 70 минуте средний уровень глюкозы в группе достигал исходных величин, и далее отмечалось его более плавное снижение с некоторой коррекцией в виде повышения на 100 минуте. К концу теста уровень глюкозы опускался ниже исходного ($p < 0,008$). У мужчин с ожирением максимальный уровень глюкозы несколько запаздывал и приходился на 60 минуту от начала приема пищи, и в дальнейшем было отмечено плавное его снижение. При этом постпрандиальный уровень не достигал исходного к 120 минуте ($p < 0,048$), и лишь к концу теста уровень глюкозы практически выходил на исходный уровень ($p < 0,967$).

После приема углеводной нагрузки в обед (табл. 2) у мужчин с НМТ уровень глюкозы статистически значимо не отличался относительно лиц с ожирением. И только начиная со 140 минуты теста, уровень глюкозы у мужчин с НМТ становился статистически значимо ниже относительно мужчин с ожирением. При этом максимальный уровень глюкозы у мужчин с НМТ также выявлялся раньше и приходился на 50 минуту от начала теста. В максимальной точке уровень гликемии у мужчин с НМТ соответствовал уровню гликемии у мужчин с ожирением. После этого уровень глюкозы у мужчин с НМТ начинал снижаться, достигая исходного лишь к 130 минуте, а с 160 по 180 минуты теста опустился ниже исходного ($p < 0,05$ и $p < 0,05$) соответственно.

У мужчин с ожирением гликемическая кривая в обед практически не отличалась от утренней, за исключением того, что пик уровня глюкозы приходился на 70 минуте от начала приема пищи. К концу 120 ($p < 0,0003$) и 180 ($p < 0,01$) минут уровень гликемии у мужчин с ожирением не достигал исходного уровня.

После приема углеводной нагрузки в ужин (табл. 2) у мужчин с НМТ уровень глюкозы исходно и на 10 минуте был достоверно ниже относительно мужчин с ожирением. Далее, несмотря на то что у мужчин с ожирением уровень глюкозы был несколько выше, статистически значимые различия в показателях уровня глюкозы между группами отсутствовали. И лишь в конце теста, начиная со 140 по 180 минуты, разница в показателях уровня

Таблица 2. Уровень постпрандиальной глюкозы после приема изокалорийной углеводной нагрузки в завтрак, обед и ужин у лиц с нормальной массой тела и ожирением

Table 2. Postprandial glucose levels after isocaloric carbohydrate load at breakfast, lunch and dinner in individuals with normal body weight and obesity

Мин	Завтрак			Обед			Ужин		
	НМТ	Ожирение	p	НМТ	Ожирение	p	НМТ	Ожирение	p
0	4,9 [4,9;6,4]	6,1 [5,4;6,5]	0,042	5,8 [5,4;6,2]	5,6 [5,2;6,2]	0,376	5,7 [5,7;5,9]	5,8 [5,2; 6,6]	0,041
10	5,0 [4,8;6,7]	6,2 [5,7;7,0]	0,057	6,0 [5,8;6,2]	5,7 [5,1;6,2]	0,360	6,0 [5,9;6,5]	5,8 [5,5;6,7]	0,046
20	5,3 [4,7;7,3]	6,2 [5,8;7,5]	0,095	6,3 [6,2;6,3]	5,7 [5,3;6,2]	0,288	6,5 [6,1;7,2]	6,0 [5,6;6,7]	0,344
30	5,4 [4,9;7,9]	6,6 [5,8;7,9]	0,144	6,5 [6,1;6,5]	5,8 [5,4;6,2]	0,417	6,7 [6,7;7,2]	6,2 [5,7;7,0]	0,335
40	5,4 [5,0;7,7]	6,9 [5,8;8,4]	0,140	6,3 [5,9;6,3]	5,7 [5,3;6,3]	0,345	6,8 [6,7;7,4]	6,4 [5,6;7,2]	0,604
50	5,3 [4,9;6,9]	7,1 [5,8;8,4]	0,051	5,9 [5,8;5,9]	5,7 [5,3;6,4]	0,565	6,3 [6,2;7,8]	6,7 [5,5;7,4]	0,300
60	4,9 [4,6;6,6]	7,6 [5,9;8,7]	0,013	5,7 [5,6;5,8]	5,7 [5,3;6,5]	0,883	6,1 [6,1;7,4]	6,9 [5,4;7,4]	0,220
70	4,5 [4,5;6,5]	7,3 [5,8;8,6]	0,007	5,7 [5,4;5,9]	5,7 [5,3;6,6]	0,825	6,2 [6,2;6,6]	7,0 [5,3;7,5]	0,287
80	4,6 [4,6;6,3]	7,0 [5,8;8,1]	0,005	5,8 [5,4;6,1]	5,7 [5,3;6,6]	0,275	6,0 [5,9;6,0]	6,7 [5,3;7,4]	0,767
90	4,8 [4,8;6,3]	6,8 [5,7;7,7]	0,002	5,7 [5,5;6,2]	5,6 [5,2;6,5]	0,194	5,7 [5,6;5,7]	6,5 [5,2;7,3]	0,689
100	5,0 [5,0;6,1]	6,5 [5,6;7,8]	0,008	5,6 [5,5;6,2]	5,5 [5,1;6,7]	0,174	5,6 [5,6;5,8]	6,4 [5,3;7,0]	0,543
110	5,0 [4,8;5,8]	6,4 [5,5;7,7]	0,007	5,6 [5,4;6,0]	5,5 [5,1;6,7]	0,184	5,8 [5,5;5,8]	6,2 [5,2;6,8]	0,299
120	4,8 [4,6;5,7]	6,5 [5,5;7,4]	0,004	5,6 [5,4;5,8]	5,6 [5,1;6,6]	0,189	5,7 [5,5;6,0]	5,9 [5,4;6,8]	0,322
130	4,6 [4,5;5,7]	6,3 [5,7;7,5]	0,002	5,6 [5,4;5,7]	5,6 [4,9;6,3]	0,098	5,6 [5,6;6,1]	5,8 [5,3;6,8]	0,117
140	4,4 [4,3;5,8]	6,4 [5,5;7,7]	0,001	5,6 [5,4;5,7]	5,7 [4,8;6,2]	0,057	5,6 [5,3;6,0]	5,8 [5,3;6,7]	0,117
150	4,3 [4,3;5,8]	6,5 [5,5;7,4]	0,002	5,6 [5,3;5,7]	5,6 [4,8;6,2]	0,046	5,6 [5,3;5,9]	5,8 [5,2;6,9]	0,034
160	4,4 [4,4;5,8]	6,3 [5,5;7,1]	0,002	5,6 [5,3;5,8]	5,7 [4,8;6,5]	0,029	5,6 [5,4;6,0]	5,8 [5,2;6,7]	0,047
170	4,6 [4,4;5,7]	6,1 [5,4;7,1]	0,003	5,6 [5,3;5,8]	5,7 [4,8;6,4]	0,019	5,6 [5,6;6,2]	5,7 [5,2;6,5]	0,029
180	4,8 [4,6;5,7]	5,9 [5,5;7,0]	0,004	5,5 [5,3;5,8]	5,7 [5,0;6,3]	0,019	5,6 [5,6;6,3]	5,7 [5,1;6,4]	0,007

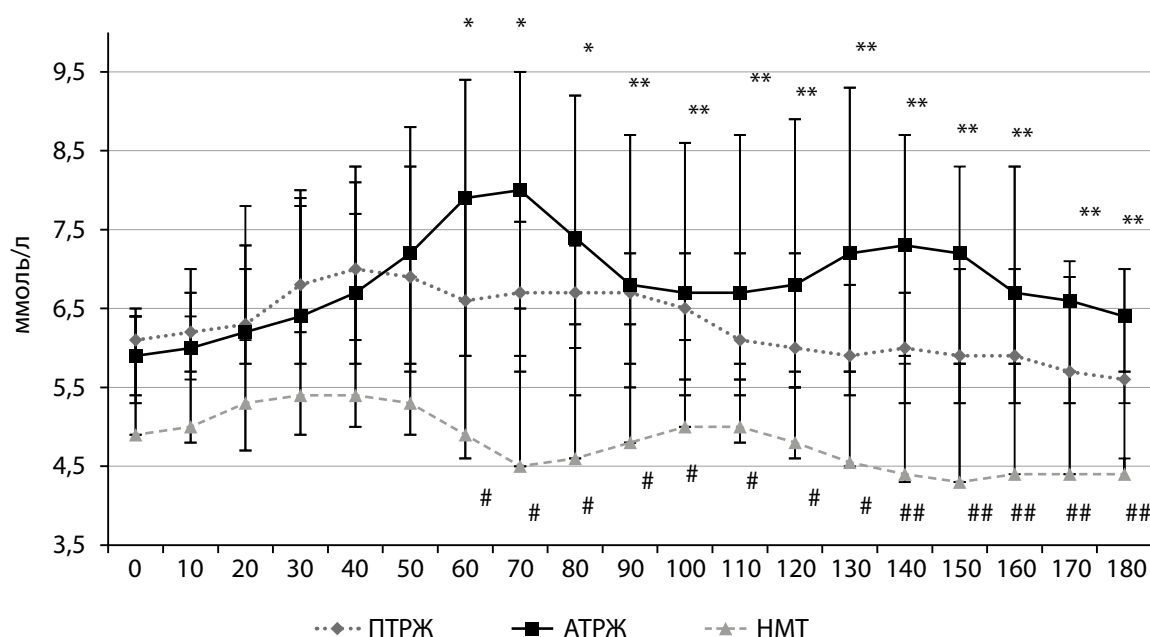


Рисунок 1. Постпрандиальный уровень глюкозы у лиц с разными типами распределения жировой ткани после приема пробного углеводного завтрака.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ статистическая значимость различий между группами НМТ и АТРЖ; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ статистическая значимость различий между группами НМТ и ПТРЖ.

Figure 1. Postprandial glucose levels in individuals with different types of fat distribution after a carbohydrate-rich breakfast.

Note: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ statistical significance of differences between the NBW and AFD groups; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ statistical significance of differences between the NBW and SFD groups.

глюкозы также достигла достоверных величин. Максимальный уровень глюкозы у мужчин с НМТ, как и в обед, приходился на 50 минуту. После этого уровень глюкозы начинал более плавно снижаться относительно утреннего и обеденного приемов углеводной пищи, достигая исходного уровня лишь к 170 минуте теста, а к 180 он снизился достоверно относительно исходного уровня ($p < 0,05$). У мужчин с ожирением в целом уровни глюкозы не отличались от утренней и обеденной нагрузок, с пиком уровня глюкозы на 60 минуте от начала приема пищи, как и в завтрак. К концу 120 и 180 минутам уровень гликемии также не опустился до исходного уровня ($p < 0,0005$ и $p < 0,05$ соответственно).

Учитывая особенности утилизации глюкозы у мужчин, имеющих разные типы распределения жировой ткани, был проведен сравнительный анализ гликемических кривых у мужчин с подкожным (ПТРЖ), ИМТ — 32,7 [31,5; 33,7] $\text{кг}/\text{м}^2$ и абдоминальным типами распределения жира (АТРЖ) ИМТ — 35,4 [30,6; 36,1] $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p = 0,179$).

Исходно в группах натошак определяли уровень инсулина, его уровень статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивался от группы мужчин с НМТ, к группе с ПТРЖ и АТРЖ и составил: 2,7 [1,1; 2,6] мкЕд/мл, 7,4 [2,0; 8,7] мкЕд/мл, 11,3 [5,5; 35,5] мкЕд/мл соответственно в исследуемых группах, что было охарактеризовано как компенсаторная гиперинсулинемия, направленная на поддержание нормального уровня глюкозы. Уровень инсулина отразился и на индексе НОМА, который также статистически значимо ($p < 0,05$) различался и составил в группах мужчин с НМТ, ПТРЖ и АТРЖ: 0,6 [0,6; 16], 1,5 [1,2; 2,5] и 2,7 [2,1; 4,8] соответственно. Повышенный уровень индекса НОМА в группе мужчин с АТРЖ свидетельствовал о формировании у них инсулинорезистентности.

Анализ гликемической кривой после приема пробного углеводного завтрака (рис. 1), показал, что у мужчин с ПТРЖ, начиная с 60 минуты, уровень глюкозы был несколько ниже относительно мужчин с АТРЖ, но достоверной разницы выявлено не было. Обращает внимание, что пик глюкозы у мужчин с ПТРЖ, как и у мужчин с НМТ, приходился на 40 минуту от начала приема пищи, в то время как у мужчин с АТРЖ — на 70 минуту. У мужчин ПТРЖ к 130 минуте уровень глюкозы практически достиг исходного, а у мужчин с АТРЖ к 160 минуте еще достоверно превышал исходные значения ($p < 0,05$), и только к 180 минуте уровень глюкозы достоверно не отличался от исходного. Начиная с 60 минуты уровень гликемии у мужчин с ПТРЖ и АТРЖ был достоверно выше относительно мужчин с НМТ.

Анализ гликемической кривой после приема пробного углеводного обеда (рис. 2) показал, что у мужчин с ПТРЖ уровень глюкозы был несколько ниже относительно мужчин с АТРЖ, но достоверной разницы на протяжении 3 часов выявлено не было. Пик глюкозы у мужчин с ПТРЖ приходился на 50 минуту, а у мужчин с АТРЖ, как и в завтрак, на 70 минуту. После данного приема пищи у мужчин с ПТРЖ уровень глюкозы достигал исходного к 160 минуте, а у мужчин с АТРЖ — только к 180 минуте. Начиная с 130 минуты уровень гликемии у мужчин с АТРЖ был достоверно выше относительно мужчин с НМТ, существенной разницы по уровню глюкозы между мужчинами с ПТРЖ и НМТ после обеденного приема углеводной пищи выявлено не было.

Анализ гликемической кривой после приема пробного углеводного ужина (рис. 3) выявил практически одинаковые кривые у мужчин с ПТРЖ и НМТ. Гликемическая

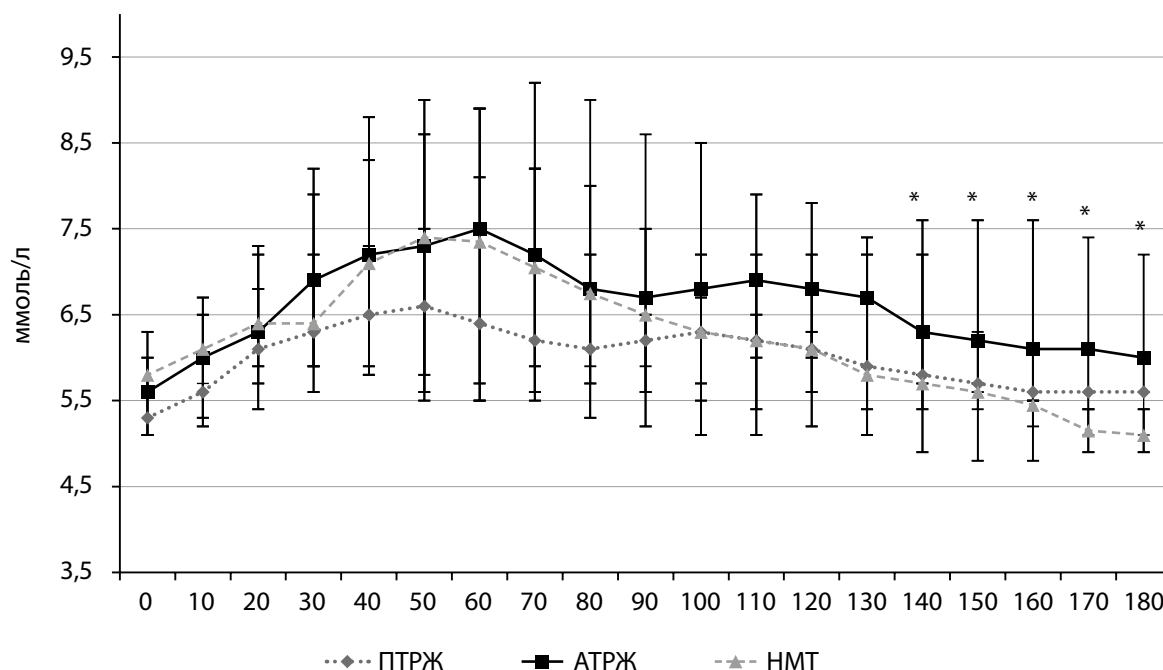


Рисунок 2. Постпрандиальный уровень глюкозы у лиц с разными типами распределения жировой ткани после приема пробного углеводного обеда.

Примечание: * — $p < 0,05$; статистическая значимость различий между группами НМТ и АТРЖ.

Figure 2. Postprandial glucose levels in individuals with different types of fat distribution after a carbohydrate-rich lunch.

Note: * — $p < 0.05$; statistical significance of differences between the NBW and AFD groups.

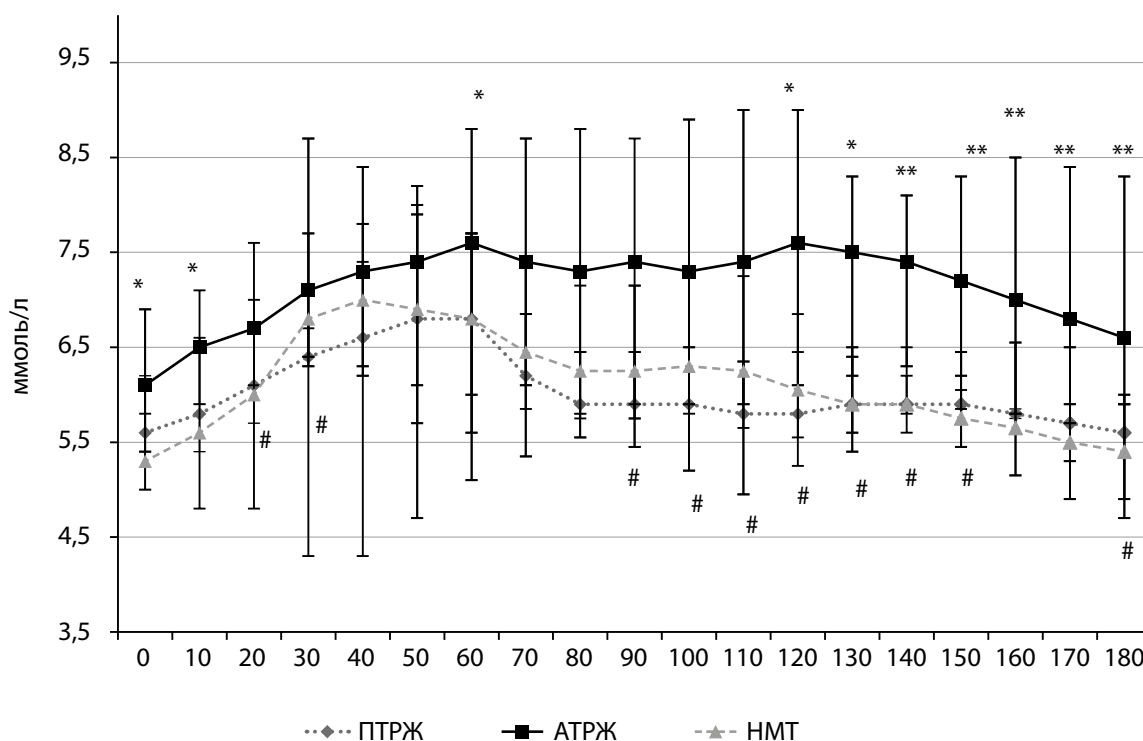


Рисунок 3. Постпрандиальный уровень глюкозы у лиц с разными типами распределения жировой ткани после приема пробного углеводного ужина.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ статистическая значимость различий между группами НМТ и АТРЖ; # — $p < 0,05$; статистическая значимость различий между группами ПТРЖ и АТРЖ.

Figure 3. Postprandial glucose levels in individuals with different types of fat distribution after a carbohydrate-rich dinner.

Note: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$ statistical significance of differences between the NBW and AFD groups; # — $p < 0.05$; statistical significance of differences between the SFD and AFD groups.

кривая у мужчин с АТРЖ была достоверно выше относительно мужчин с ПТРЖ. Пик глюкозы у мужчин с ПТРЖ приходился на 60 минут и практически совпадал с максимумом у мужчин с АТРЖ. После данного приема пищи у мужчин с ПТРЖ уровень глюкозы достиг исходного к 160 минуте, а у мужчин с АТРЖ к 180 минуте еще достоверно превышал исходные значения ($p < 0,05$). Начиная со 130 минуты, уровень гликемии у мужчин с АТРЖ был достоверно выше относительно мужчин с НМТ, существенной разницы по уровню глюкозы между мужчинами с ПТРЖ и НМТ после обеденного приема углеводной пищи выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление с другими публикациями

Известно, что углеводы являются макронутриентами, оказывающими наибольшее влияние на постпрандиальный уровень глюкозы в крови. Диетотерапия ожирения и сахарного диабета, как правило, включает преимущественно диетические ограничения по количеству, типу и распределению углеводов в питании [11]. Однако в настоящее время получено недостаточное количество научно обоснованных сведений о том, как следует распределять потребление углеводов лицам с ожирением в течение дня. В проведенных исследованиях показано, что распределение потребления углеводов в течение дня на несколько приемов пищи и перекусов может быть полезным для контроля уровня глюкозы в крови после приема пищи [12]. Пациенты с СД2, которые потребляли завтрак с высоким содержанием энергии и углеводов, и ужин с низким потреблением энергии и углеводов, показали положительный ответ в виде отсутствия высоких значений постпрандиального уровня глюкозы крови в сочетании с увеличением уровня глюкагоноподобного пептида-1 и инсулина в сравнении, если завтрак был низкокалорийный и содержал небольшое количество углеводов [13]. С другой стороны, эти результаты противоречат данным исследователей, показавших, что женщинам с гестационным СД следует потреблять на завтрак небольшое количество углеводов, так как у них выявляют выраженное постпрандиальное повышение уровня глюкозы по утрам, ассоциированное с повышенной резистентностью к инсулину в это время суток [14].

Постпрандиальная гипергликемия ассоциирована с целым рядом патологических состояний, проявляющихся микро- и макрососудистыми повреждениями, усилением гликирования белков и поддержанием системного воспаления, прогрессированием эндотелиальной дисфункции и др. [15]. Постпрандиальная гипергликемия в большей степени по сравнению с гликированным гемоглобином и уровнем глюкозы натощак ассоциирована с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, инсульта или с госпитализацией по поводу сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца без СД2 в анамнезе [16]. Таким образом, это крайне важный параметр, определяющий диетическую стратегию, как у пациентов с СД2, так и у большой группы лиц с ожирением и метаболическим синдромом. Анализ подходов к питанию, как у здоровых, так и у пациентов с ожирением и СД2, показал, что эффективным на данный момент считается

питание с использованием цельнозерновых продуктов, фруктов, овощей, орехов, бобовых, молочных продуктов [17].

В проведенном исследовании прием изокалорийной углеводной нагрузки в разные стандартные приемы пищи (завтрак, обед, ужин) показал, что у мужчин с НМТ наиболее интенсивная утилизация глюкозы происходит утром во время завтрака. Максимальный уровень глюкозы небольшой, пик наблюдается довольно рано, на 40 минуте от начала приема пищи, достигая к 60 минуте исходного уровня. Во второй половине дня (обед и ужин) толерантность снижается, а исходный уровень достигается лишь к 130 и 170 минутам соответственно. Снижение толерантности к углеводам у лиц без ожирения в вечернее время подтверждается в ряде исследований [4]. Последние исследования показывают, что у лиц с нормогликемией повышение чувствительности к инсулину в утренние часы связано с часовым репрессором Rev-Erba/ β , который экспрессируется в мозге, печени, сердце, легких, жировой ткани, скелетных мышцах. Rev-Erba/ β признан в качестве основного регулятора метаболизма, митохондриального биогенеза, воспалительного ответа и фиброза [18]. Нарушение на молекулярном уровне в центральных циркадных часах, в частности в регуляторной функции Rev-Erba/ β , связано с синдромом «утренней зари», который возникает у большинства пациентов с ожирением и СД2, и заключается в повышении уровня гликемии в ранние утренние часы [19]. Кроме того, на постпрандиальный уровень глюкозы во многом влияет гликемический индекс продуктов. Потребление богатой энергией еды вечером приводило к значительно более высокой реакции глюкозы и инсулина по сравнению с ее потреблением утром. Примечательно, что этот эффект был наиболее выражен вечером на диете с высоким ГИ. Это подтверждает, что качество углеводов в определенное время дня резко влияет на гликемический контроль в течение дня [20].

У пациентов с ожирением во все приемы пищи уровень постпрандиальной гликемии был выше относительно мужчин с НМТ, но, как оказалось, это в большей степени касалось лишь пациентов с АТРЖ. Пациенты с ПТРЖ отличались от здорового контроля лишь во время завтрака. Полученные данные во многом схожи с результатами, полученными при проведении глюкозотолерантного теста у женщин с разными типами ожирения [4]. Показано, что у пациентов с ожирением, особенно с АТРЖ, прием углеводов на ужин приводит к большему подъему гликемии, чем то же количество углеводов, съеденное на завтрак и обед. Инсулинорезистентность в вечернее время может быть связана с суточными колебаниями уровня свободных жирных кислот и их влиянием на утилизацию глюкозы мышцами. Повышенный уровень СЖК плазмы в вечернее время может способствовать снижению чувствительности к инсулину мышцами. Считается, что вечером идет переключение энергообмена на жировой тип и СЖК становятся преимущественным субстратом окисления.

На постпрандиальный уровень глюкозы могут оказывать влияние разные факторы, например ген, определяющий активность амилазы слюны, непереносимость лактозы и/или других олиго-, ди-, моносахаридов, физические нагрузки, выполняемые накануне исследования,

прием алкоголя, состав и особенность микробиоты кишечника, частота пережевывания пищи и др. [21].

Интересным оказалось и то, что максимальные пики уровня глюкозы у мужчин с НМТ приходились утром на 40 минут теста, а в обед и ужин — на 50 минут, в то время как у мужчин с ожирением, особенно с АТРЖ, пики запаздывали, приходясь утром и в обед на 70, а в ужин на 60 минуты.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные следует учитывать в клинической практике как при проведении теста толерантности к глюкозе, так и при оценке гликемической кривой на стандартный завтрак. Кроме того, исходя из полученных результатов, лицам с нормальной массой тела не рекомендуется на завтрак принимать пищу, состоящую преимущественно из углеводов, так как высокая усвояемость углеводов в данное время суток может приводить к развитию постпрандиальной гипогликемии. Лицам с ожирением, особенно имеющим абдоминальный тип распределения жировой ткани, прием пищи, включающей быстроусвояемые углеводы, пусть даже в изокалорическом эквиваленте, должен быть ограничен во все приемы пищи.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является малый объем выборки, включение в исследование только лиц мужского пола, а также то, что углеводная нагрузка была недостаточно стандартизированной и проводилась участниками в домашних условиях, т.е. без контроля со стороны исследователей.

Направления дальнейших исследований

С учетом полученных результатов дальнейшие исследования планируются в направлении оценки постпран-

диального уровня глюкозы на белковые и смешанные пищевые нагрузки, для определения патогенетических подходов к индивидуализированной диетотерапии с учетом гетерогенности распределения жировой ткани в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделение фенотипов ожирения с абдоминальным или подкожным типами распределения жировой ткани способствуют выявлению особенностей регуляции углеводного обмена и, как следствие, определяет разный уровень риска развития СД2 и его осложнений. В этой связи сочетание НМГ с мониторингом диеты может существенно повысить эффективность лечебных мероприятий при ожирении и определить патогенетический подход к персонализированной диетотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания учреждения.

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

Участие авторов. Пинхасов Б.Б. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста; Сорокин М.Ю. — сбор материала, обработка материала; Селятицкая В.Г. — разработка концепции исследования, критическая интерпретация результатов, написание текста, одобрение финальной версии рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Ожирение как глобальный вызов XXI века: лечебное питание, профилактика и терапия // *Вопросы питания*. — 2020. — Т. 89. — №4. — С. 161-171. [Sharafetdinov HH, Plotnikova OA. Ozhirenie kak global'nyy vyzov XXI veka: lechebnoe pitanie, profilaktika i terapiya. *Voprosy pitaniya*. 2020;89(4):161-171. (In Russ.)]
2. Елиашев С.О., Драпкина О.М. Возможности питания в коррекции массы тела при сахарном диабете 2 типа // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2023. — Т. 22. — №6. — С. 69-77. [Eliashovich SO, Drapkina OM. Vozможности pitaniya v korrektsii massy tela pri saharom diabete 2 tipa // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2023;22(6):69-77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3607>
3. Misnikova IV, Zoloeva DE, Glazkov AA. Effect of meal time on postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity not receiving insulin. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):455-463. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13023>
4. Pinkhasov BB, Selyatinskaya VG, Astrakhantseva EL, et al. Circadian rhythms of carbohydrate metabolism in women with different types of obesity. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(3):323-326. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3406-2>
5. Manoogian ENC, Chow LS, Taub PR, et al. Time-restricted eating for the prevention and management of metabolic diseases. *Endocr Rev*. 2022;43(2):405-436. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab027>
6. McGinnis GR, Young ME. Circadian regulation of metabolic homeostasis: causes and consequences. *Nat Sci Sleep*. 2016;8:163-180. doi: <https://doi.org/10.2147/NSS.S78946>
7. Sofer S, Eliraz A, Kaplan S, et al. Greater weight loss and hormonal changes after 6 months diet with carbohydrates eaten mostly at dinner. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(10):2006-2014. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.48>
8. Alves RDM, de Oliveira FCE. Eating carbohydrate mostly at lunch and protein mostly at dinner within a covert hypocaloric diet influences morning glucose homeostasis in overweight/obese men. *Eur J Nutr*. 2014;53(1):49-60. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0497-7>
9. Almoosawi S, Prynn CJ, Hardy R, et al. Time-of-day and nutrient composition of eating occasions: prospective association with the metabolic syndrome in the 1946 British birth cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(5):725-731. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.103>
10. Hegedus E, Salvy SJ, Wee CP, et al. Use of continuous glucose monitoring in obesity research: a scoping review. *Obes Res Clin Pract*. 2021;15(5):431-438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.08.006>
11. Rasmussen L, Christensen ML, Poulsen CW, et al. Effect of high versus low carbohydrate intake in the morning on glycemic variability and glycemic control measured by continuous blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus—a randomized crossover study. *Nutrients*. 2020;12(2):475. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12020475>
12. Moreno-Castilla C, Mauricio D, Hernandez M. Role of medical nutrition therapy in the management of gestational diabetes mellitus *Curr Diab Rep*. 2016;16(4):22. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0717-7>

13. Jakubowicz D, Wainstein J, Ahren B, et al. High-energy breakfast with low-energy dinner decreases overall daily hyperglycaemia in type 2 diabetic patients: A randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2015;58(5):912-919. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3524-9>
14. Tamas G, Kerenyi Z. Gestational diabetes: Current aspects on pathogenesis and treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(Suppl 2):S400-411. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2001-18598>
15. Meessen EC, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, et al. Human postprandial nutrient metabolism and low-grade inflammation: A narrative review. *Nutrients*. 2019;11(12):3000. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11123000>
16. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, et al. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: A report from EUROASPIRE IV. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1233-1240. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0245>
17. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2018;392(10161):2288-2297. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31812-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31812-9)
18. Raza GS, Sodum N, Kaya Y, et al. Role of circadian transcription factor rev-erb in metabolism and tissue fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12954. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232112954>
19. Matenchuk BA, Mandhane PJ, Kozyskyj AL. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep Med Rev*. 2020;53(6):101340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101340>
20. Morgan LM, Shi JW, Hampton SM, et al. Effect of meal timing and glycaemic index on glucose control and insulin secretion in healthy volunteers. *Br J Nutr*. 2012;108(7):1286-1291. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114511006507>
21. Gibbs M, Harrington D, Starkey S, et al. Diurnal postprandial responses to low and high glycaemic index mixed meals. *Clin Nutr*. 2014;33(5):889-894. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.018>
22. Walther B, Lett AM, Bordon A, et al. GutSelf: Interindividual variability in the processing of dietary compounds by the human gastrointestinal tract. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(21). doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900677>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Пинхасов Борис Борисович**, д.м.н. [Boris B. Pinkhasov, MD, PhD]; Россия, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [address: 2 Timakova street, 630117 Novosibirsk, Russia]; тел.: 83833348313; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-425X>; eLibrary SPIN: 4848-4370; e-mail: pin71nsk@mail.ru

Сорокин Максим Юрьевич, аспирант [Maxim Yu. Sorokin, post-graduated student]; eLibrary SPIN: 2353-2749; e-mail: biokvant@bk.ru

Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., профессор [Vera G. Selyatitskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>; eLibrary SPIN: 9992-0023; e-mail: vgselyatitskaya@frcftm.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пинхасов Б.Б., Сорокин М.Ю., Селятицкая В.Г. Постприандиальный уровень глюкозы в ответ на изокалорийную углеводную нагрузку у лиц с разными типами ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 348-356. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13085>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pinkhasov BB, Sorokin MY, Selyatitskaya VG. Postprandial glycemic response to isocaloric carbohydrate load in men with different types of obesity. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):348-356. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13085>

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ



© В.А. Белоглазов, И.А. Яцков*, А.А. Моик, А.В. Моик

Кафедра внутренней медицины №2, «Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Бронхиальная астма (БА) и ожирение представляют собой заболевания, характеризующиеся вариабельностью течения и возможных осложнений, частота встречаемости которых растет из года в год. Взаимосвязь ожирения и БА до сих пор остается актуальной проблемой системы здравоохранения. Представляя собой весьма распространенные заболевания, они утяжеляют течение друг друга и значительно ухудшают качество жизни. Полифенолы — подающий надежды вариант для решения имеющейся проблемы. Данные низкомолекулярные соединения представляют собой биологически активные вещества, способные воздействовать на многие метаболические процессы в организме. В представленном обзоре продемонстрированы множественные свойства этих уникальных микронутриентов, в том числе антиоксидантные, антиканцерогенные, противовоспалительные, метаболические, нейропротективные и многие другие. Внедрение полифенолов в ежедневный рацион может поспособствовать укреплению общественного здоровья, снижению частоты и прогрессирования социально-значимых заболеваний, а применяя данные соединения при таких заболеваниях, как бронхиальная астма и ожирение, согласно многочисленным современным исследованиям, и вовсе удастся добиться выраженного терапевтического эффекта. Цель данного литературного обзора — проследить связь между эффектом применения полифенолов и изменением течения заболевания и качества жизни у пациентов с бронхиальной астмой на фоне ожирения, опираясь на данные современных источников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма; ожирение; полифенолы; воспаление; аллергия.

PROSPECTS FOR THE USE OF POLYPHENOLS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY

© Vladimir A. Beloglazov, Igor A. Yatskov*, Anastasia A. Moik, Andrey V. Moik

Department of Internal Medicine №2, Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Asthma and obesity are diseases characterized by variability in the course and possible complications, the frequency of which is steadily increasing from year to year. The correlation between obesity and asthma is still an acute problem of the health care system. Representing very common diseases, they aggravate each other's course and significantly worsen the quality of life. Polyphenols are a promising option to solve the existing problem. These low molecular weight compounds are biologically active substances capable of influencing on many metabolic processes in the body. This review demonstrates the multiple properties of these unique micronutrients, including antioxidant, anti-carcinogenic, anti-inflammatory, metabolic, neuroprotective and many others. The integration of polyphenols into the daily diet can contribute to strengthening public health, reducing the frequency and progression of socially significant diseases, and using these compounds in diseases such as asthma and obesity, according to numerous modern studies, it is possible to achieve a significant therapeutic effect at all. The purpose of this literature review is to trace the correlation between the effect of using polyphenols and changes in the course of the disease and quality of life in patients with asthma on the background of obesity, based on facts from advanced sources.

KEYWORDS: asthma; obesity; polyphenols; inflammation; allergies.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и бронхиальная астма (БА) являются широко распространенными заболеваниями с тенденцией к неуклонному прогрессированию. Заболеваемость БА охватывает более 300 млн человек, составляя в среднем 4–8% населения [1]. Количество людей с избыточным весом растет с каждым годом, достигая более 2,1 млрд населения по всему миру [2].

Согласно данным международной инициативы респираторной группы (International primary Respiratory group, IpCRg), одной из вероятных причин отсутствия контроля над БА является наличие сопутствующей патологии, в том числе ожирения [3]. По статистике, избыточная масса тела и ожирение встречаются в 2 раза чаще у больных БА, чем в среднем в популяции [3]. Сочетанное течение данных патологий представляет собой серьезную медико-социальную проблему, поскольку приводит

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



к ухудшению качества жизни и более неблагоприятному прогнозу.

Издавна известна роль питания в формировании здоровья человека. Дефицит или избыток веществ могут отразиться на функционировании организма, в том числе привести к формированию метаболических расстройств. Ожирение, представляя собой составную часть метаболического синдрома, является фактором высокого риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2), нейродегенеративных, кардиоваскулярных и ряда онкологических заболеваний [4]. Актуальность данной проблемы вызывает потребность в поиске новых безопасных моделей питания и лечения.

В последние годы потребители все больше задаются вопросами правильного питания, что влечет за собой возросшую потребность в использовании натуральных пищевых добавок. Достойной альтернативой синтетических пищевых добавок могут являться полифенольные соединения [5].

Полифенолы — биологически активные соединения растительного происхождения, представители широко распространенных метаболитов в рационе человека [6]. Множество фруктов и овощей, темных ягод, чайных напитков и других компонентов содержат различные полифенолы [7]. Принимая во внимание разнообразие данных микронутриентов, они особо известны своим обширным перечнем биологических эффектов, оказываемых на человеческий организм, в том числе антиоксидантные, антиканцерогенные, противовоспалительные, метаболические, нейтропротективные и многие другие свойства [8].

Путем анализа баз данных MedLine (PubMed) был проведен поиск по ключевым словам «asthma», «obesity», «polyphenols», «inflammation», а также поиск в библиотеке eLibrary по ключевым словам «ожирение», «бронхиальная астма», «аллергия», «полифенолы». Большинство научных статей, представленных в данном литературном обзоре, опубликовано за последние 5 лет.

АСТМА И ОЖИРЕНИЕ

Ожирение и БА представляют собой частый и распространенный союз, являясь уникальным фенотипом БА. Точкой соприкосновения данных патологий, вероятнее всего, является определенный тип воспаления, способствующий, с одной стороны, формированию ожирения, с другой — воспалению дыхательных путей и обострению БА [9].

На сегодняшний день общепризнанно, что ожирение является фактором риска развития БА у взрослых, что ведет за собой более неблагоприятный исход и рефрактерность к базисному традиционному лечению. Ряд проведенных исследований показал, что пациенты с астмой и ожирением представляют собой группу людей с респираторно-метаболическими особенностями, кардинально отличающимися от таковых у пациентов, независимо страдающих тем или иным заболеванием [10].

Будучи мультифакториальными заболеваниями с наследственной предрасположенностью, ожирение и БА не имеют этнических особенностей, однако выявлена их взаимосвязь с некоторыми генами, в том числе с геном протеинкиназы C альфа, лептина и бета-3 адренергических рецепторов [11].

Наиболее значимыми маркерами, указывающими на высокую связь ожирения с БА, являются окружность талии и высокий уровень глюкозы, однако нельзя исключить и влияние других факторов, таких как повышенная концентрация триглицеридов и наличие артериальной гипертензии [12].

В отношении детей и подростков имеется прямая связь развития данных заболеваний: дети с диагнозом БА имеют значительно более высокий риск развития ожирения в будущем по сравнению с детьми без астмы [13]. Многоцентровое европейское исследование внесло поправки в концепцию о взаимном влиянии данных патологий и продемонстрировало, что не только БА, но и свистящее дыхание и аллергический ринит в детстве могут повышать риск развития ожирения в более позднем детском возрасте [14]. Прослеживается также взаимосвязь между наличием ожирения у беременной женщины и повышенным риском формирования БА у ребенка.

Согласно современным исследованиям, дыхательные пути пациентов с ожирением, страдающих БА, испытывают дефицит оксида азота (NO), что может способствовать дисфункции дыхательных путей и снижению ответа на ингаляционные глюкокортикостероиды [15]. Объяснением данного феномена может служить метаболический дисбаланс, который характеризуется более низким уровнем L-аргинина и более высокими концентрациями асимметричного диметиларгинина, который может стимулировать разобщение NO-синтазы, индуцируемой эпителием дыхательных путей, способствуя образованию активных форм кислорода и вызывая окислительный стресс, что, в свою очередь, снижает биодоступность NO в дыхательных путях и способность к нормальному расширению бронхов (рис. 1) [16].

Велика роль механического воздействия ожирения на легкие. Массивная нагрузка жировой ткани вокруг грудной клетки и живота изменяет баланс давления на легкие и приводит к снижению функциональной остаточной емкости, ограничивает движения диафрагмы. В клиническом исследовании Храмовой Р.Н. и соавт. было выявлено, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 единиц коррелировало со снижением показателя ОФВ1/ФЖЕЛ более чем на 1% [17]. Данное соотношение чаще всего хорошо сохраняется при ожирении, что указывает на то, что эти показатели в равной степени поражаются, и основное влияние ожирения приходится не на обструкцию дыхательных путей, а на объемы легких, от которых в значительной мере зависят механические свойства дыхательных путей.

Суммируя вышеизложенные наблюдения, можно сделать вывод, что потеря веса у больных с астмой, страдающих ожирением, может помочь улучшить контроль над астмой, функцию легких и качество жизни [18, 19]. Согласно данным логистического регрессионного анализа, можно предположить, что комбинация диетических мероприятий, физических упражнений и ограничение рациона питания привели к большему эффекту потери веса и улучшению контроля над БА, чем изолированное применение диетических рекомендаций [20]. Зарегистрированные улучшения при БА заключались не в изменении маркеров воспаления дыхательных путей или

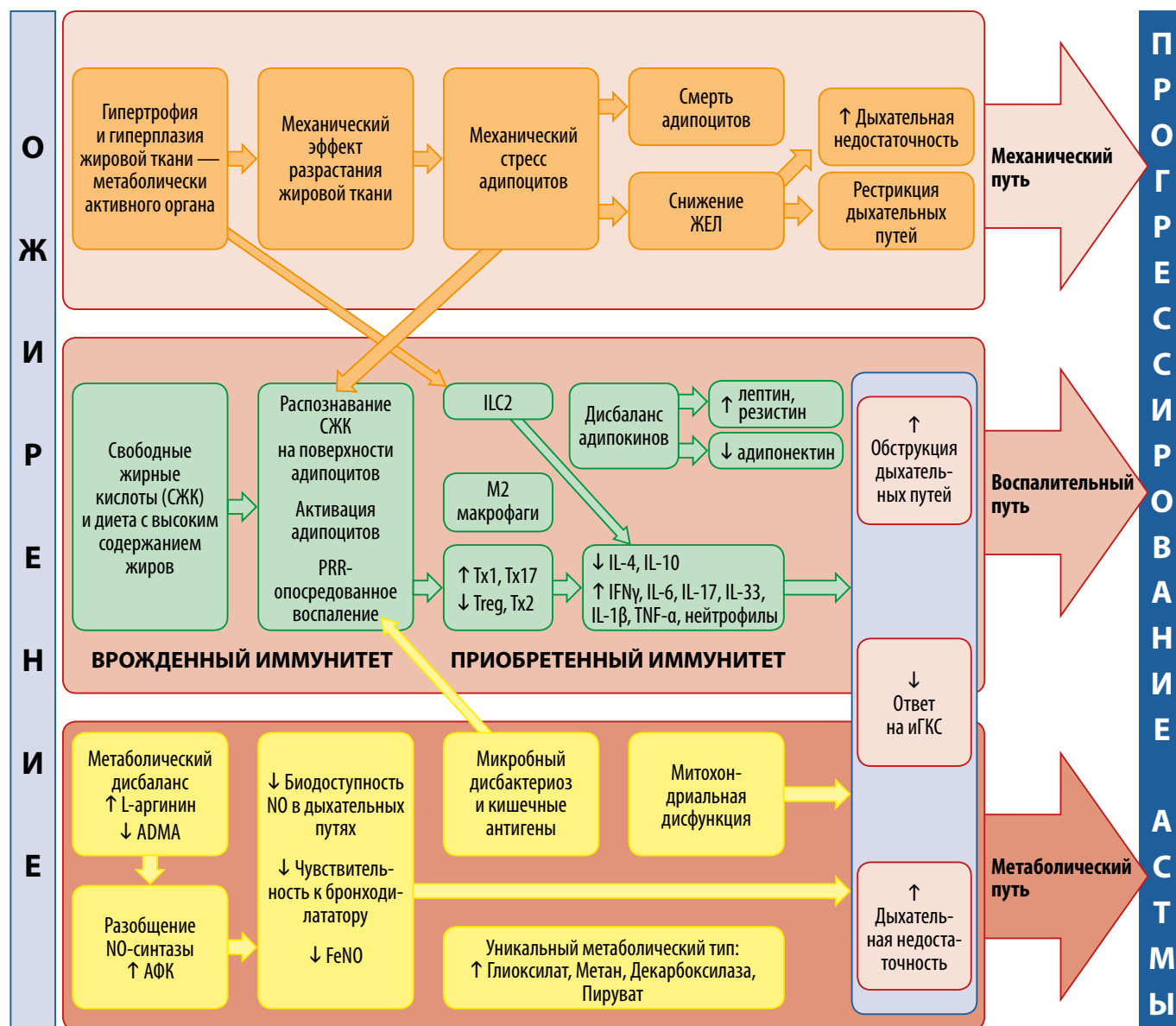


Рисунок 1. Сочетанное влияние воспалительного, метаболического и механического путей способствует прогрессированию бронхиальной астмы у пациентов с ожирением.

ADMA — асимметричный диметиларгинин; FeNO — фракционный выдыхаемый оксид азота; ILC2 — врожденная лимфоидная клетка 2-го типа; PRR — рецептор распознавания образов; АФК — активные формы кислорода; Treg — регуляторный T.

Figure 1. The complex influence of the inflammatory, metabolic and mechanical pathways contributes to the progression of asthma in obese patients. ADMA — symmetric dimethyl arginine; FeNO — fractional exhaled nitric oxide; ILC2 — type 2 innate lymphoid cell; PRR — pattern recognition receptor; ROS — reactive oxygen species; Treg — regulatory T.

реактивности бронхов, а в увеличении ФЖЕЛ, что свидетельствует о том, что потеря веса у пациента с ожирением и БА улучшает контроль за счет механизмов, не связанных с воспалением дыхательных путей [27].

ПОЛИФЕНОЛЫ И ОЖИРЕНИЕ

Ожирение, представляя собой актуальную проблему современности, требует бесконечных поисков новых методов лечения. Пищевые полифенолы благодаря своему мощному эффекту в борьбе с ожирением и низкой токсичности в последнее время привлекают к себе большое внимание [21]. Согласно исследованиям, полифенолы способны снижать жизнеспособность адипоцитов и пролиферацию преадипоцитов, подавлять дифференцировку адипоцитов и уровень триглицеридов [22].

Возможности полифенолов в лечении и профилактике ожирения многообразны. Основными подтипами флавоноидов с эффектом борьбы с ожирением являются катехины, антоцианы и кверцетин [23]. Эпигаллокатехин галлат (EGCG) — катехин, оказывающий положительное влияние на маркеры, связанные с ожирением, и улучшающий гомеостаз глюкозы [24]. В адипоцитах линии 3T3-L1 EGCG ингибировал дифференцировку преадипоцитов, регулируя экспрессию ключевых факторов транскрипции на ранних стадиях дифференцировки [25]. Богатые антоцианами фрукты и овощи способны модулировать липидный обмен, ингибировать адипогенез и воспаление в жировой ткани [26]. Кверцетин подавлял адипогенез и фиброз, предотвращая потерю мышечной массы [27]. Протоантоцианидины корицы и виноградных косточек продемонстрировали способность к задержке

скорости опорожнения желудка и снижению постпрандиального чувства голода, регуляции плазменного инсулина и глюкагоноподобного пептида-1, который, ингибируя секрецию глюкагона, препятствовал глюконеогенезу в печени и улучшал чувствительность к инсулину [28, 29].

Ягоды и чайные напитки, содержащие в себе галловую и хлорогеновую кислоты, также сыграли немаловажную роль в борьбе с ожирением. Рандомизированные исследования Союза Х.Н. и соавт. показали, что прием галловой кислоты способствовал уменьшению стеатоза печени, снижению массы тела и уровня инсулина в плазме крови [30]. Главная роль хлорогеновой кислоты оказалась в сокращении потребления пищи и повышении потребления энергии [31].

Важным открытием стало полифенольное вещество ресвератрол, содержащееся в большом количестве в винограде и красном вине [32]. Сведения метаанализа об эффективности добавок ресвератрола в отношении метаболизма глюкозы и липидов подтвердили возможность использования данного фитоалексина в предотвращении и лечении ожирения за счет его значительно влияния на регуляцию липидного обмена у пациентов с ожирением [32]. Действие ресвератрола заключалось в подавлении ожирения за счет снижения липо- и адипогенеза, усиления апоптоза и окисления жирных кислот адипоцитов, регулирования ключевых сигнальных путей и экспрессии генов [33].

Множество исследований было проведено в отношении воздействия полифенолов на сигнальный путь mTOR как возможный способ предотвращения ожирения. Нарушение регуляции mTOR происходит при многих заболеваниях, в том числе при ожирении, способное спровоцировать хроническую чрезмерную стимуляцию активности mTOR во многих тканях [34]. Уникальность mTOR, вероятнее всего, заключается в его центральном участии в росте и пролиферации клеток. mTOR представляет собой протеинкиназу, которая распознает и интегрирует различные внутри- и внеклеточные сигналы в клеточные реакции, тем самым контролируя рост клеток, активируя анаболические процессы, в том числе синтез белков, липидов и нуклеотидов, стимулируя гликолиз и глутаминолиз, а также ингибирование катаболических процессов [35]. Подавление активности mTOR предотвращает адипогенез и нарушает жизнеспособность адипоцитов, тогда как его чрезмерная активация способствует адипогенезу.

В подавляющем большинстве пищевые полифенолы нацелены на mTOR, оказывая защитное действие, уменьшая накопление липидов, способствуя β -окислению жирных кислот и липолизу. Многие флавоноиды, в том числе физетин и проантоцианидины, опосредовали свое действие за счет воздействия на m-TOR. Физетин подавлял GLUT4-опосредованное поглощение глюкозы путем ингибирования передачи сигналов mTOR, тем самым уменьшая накопление внутриклеточных липидов. Проантоцианидины, являясь наиболее распространенными полифенолами в пищевых продуктах, воздействовали на дислипидемию путем снижения уровня мПНК и экспрессии белков m-TOR (рис. 2) [28].

Учитывая важность бактериального богатства кишечника, ряд рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал взаимосвязь между ожирением, инсулинорезистентностью и микрофлорой

кишечника [36]. Дисбактериоз может способствовать синтезу короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs), которые влияют на выработку холестерина и жирных кислот в печени, тем самым изменяя метаболизм липидов [37].

Принимая во внимание фундаментальное влияние диеты на ремоделирование микрофлоры кишечника, использование полифенолов в данном контексте можно считать рациональным способом защиты от ожирения. Их вероятный механизм действия сводится к усилению секреции муцина и удалению активных форм кислорода, создавая полезную среду для развития полезной микрофлоры кишечника и уменьшения эндотоксемии [38]. Взаимодействие полифенолов и микробиоты активирует ключевые факторы, участвующие в метаболизме липидов и глюкозы, такие как рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма (PPAR γ), коактиватор PPAR γ 1 альфа (PGC-1 α) и X-рецепторы печени (LXR) [39].

Доказано, что количество аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) увеличивается при ожирении и СД2, способствуя развитию инсулинорезистентности, связанной с ожирением [40]. Вероятнее всего, полифенолы из порошка черники смогут увеличить количество генов, отвечающих за деградацию BCAA и, следовательно, улучшить чувствительность к инсулину.

ПОЛИФЕНОЛЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

В ходе многочисленных исследований ресвератрола были выявлены следующие способы влияния данного антиоксиданта на течение бронхиальной астмы: снижение активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), подавление инфильтрации перибронхиальных воспалительных клеток и, как следствие, уменьшение гиперреактивности дыхательных путей, снижение выработки слизи, расслабление гладкой мускулатуры и ингибирование ремоделирования дыхательных путей [41].

Применение полифенола куркумина при БА способствует снижению активности воспаления дыхательных путей, подавлению реакций окислительного стресса, уменьшению инфильтрации воспалительными клетками слизистой и стенки бронхов, снижению гиперсекреции слизи, а также влияет на гиперреактивность за счет ингибирования сигнальных путей Th2-иммунного ответа и индуцируемой синтазы оксида азота и стимуляции клеток Treg [42].

Важно отметить, что куркумин, ингибируя сигнальный путь NOTCH1–GATA3, активность фактора некроза опухоли (TNF), белка-хемоаттрактанта моноцитов-1 (MCP-1) и ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), способен ослаблять тяжесть воспаления дыхательных путей и предотвращать развитие аллергической воспалительной реакции [43].

Также следует упомянуть о нескольких рандомизированных исследованиях на мышах-астматиках, которые показали, что лютеолин, гесперидин, глабридин, катехины зеленого чая и розмариновая кислота могут значительно уменьшать как симптомы бронхоспазма, так и уровень аллергического воспаления дыхательных путей за счет снижения уровня цитокинов Th2, ограничения экспрессии ЦОГ-2 и высвобождения простагландина (PGE2), уменьшения инфильтрации воспалительных клеток, секреции слизи, интерстициального фиброза

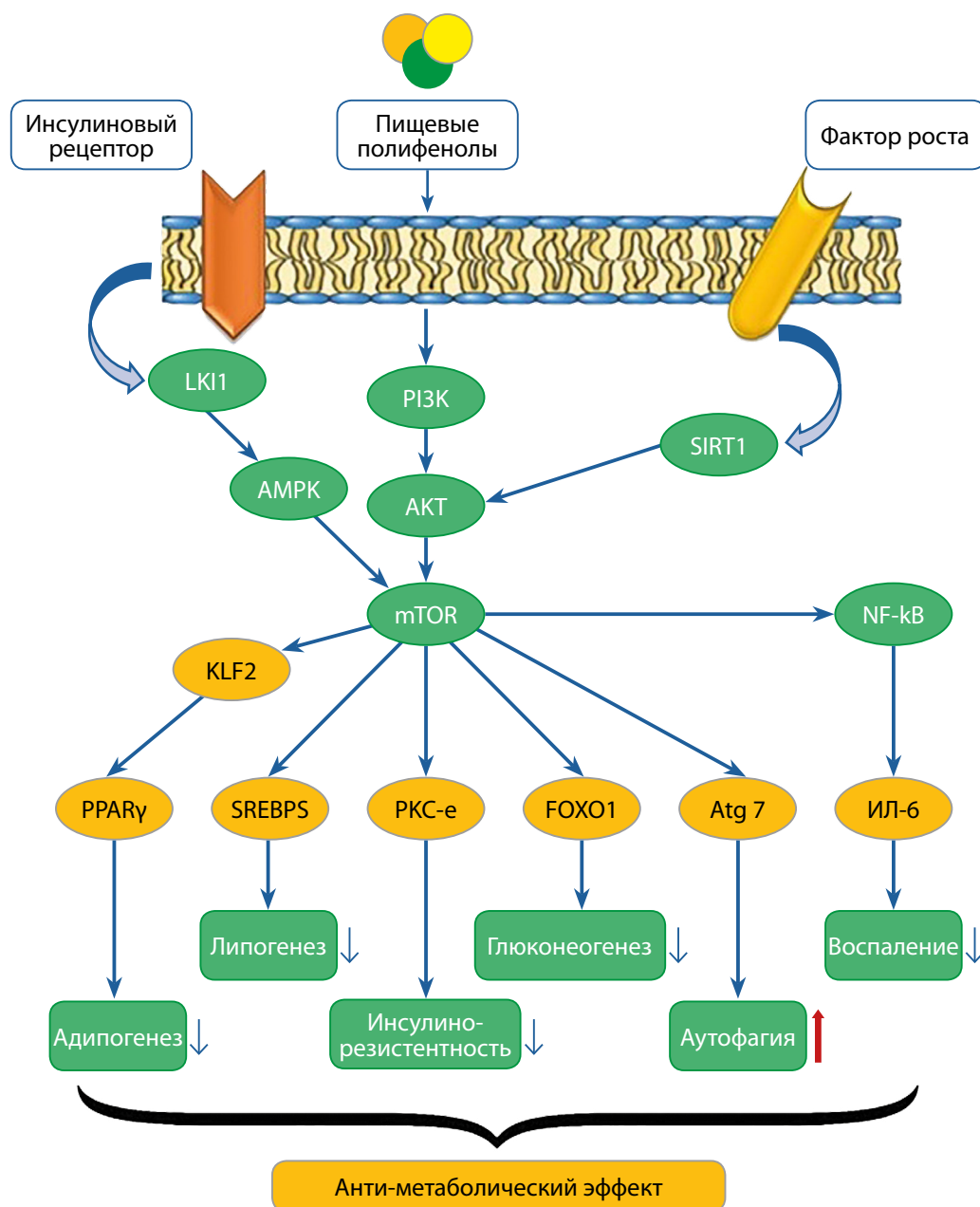


Рисунок 2. Воздействие на передачу сигналов mTOR с помощью пищевых полифенолов в профилактике развития ожирения.

Примечание: «↑» означает повышение, «↓» означает снижение.

Figure 2. The effect on the transmission of mTOR signals using dietary polyphenols in the prevention of obesity.

Note: "↑" indicates increase, "↓" indicates decrease.

и отложения коллагена, уменьшении гиперреактивности дыхательных путей и улучшения функции легких [44, 45]. Ранее упомянутый эпигаллокатехин галлат (EGCG), основной флавоноид, экстрагируемый из зеленого чая, снижает уровень специфического IgE в сыворотке крови при одновременном повышении уровня IL-10 в BALF, регулирует количество клеток Treg и экспрессию mPDK Foxp3 в легких ткани, тем самым уменьшая воспаление и гиперреактивность дыхательных путей [46]. Кроме того, диетический кемпферол, в дополнение к противовоспалительной активности, может подавлять инфильтрацию стенок бронхов лейкоцитами и гиперплазию бокаловидных клеток, таким образом препятствуя утолщению бронхиальных стенок [47].

Галловая и эллаговая кислоты, содержащиеся в экстракте внутренней оболочки каштана, обладают противо-

астматической эффективностью, ингибируя воспалительную реакцию и облегчая симптомы астмы, в том числе путем воздействия на гиперреактивность дыхательных путей и избыточное образование слизи, что было продемонстрировано на модели мышей с астмой [48]. Магнолол, активный полифенол, экстрагированный из магнолии лекарственной, также обладает терапевтическим эффектом в отношении бронхиальной астмы. Исследования на моделях мышей с астмой показали значительное снижение гиперреактивности дыхательных путей, воспаления и инфильтрации эозинофилов в легочной ткани [49]. Кверцетин способен блокировать ЦОГ и LOX в различных типах клеток, таких как перитонеальные лейкоциты крыс, мышечные лейкоциты и эпидермис морской свинки, ингибировать активацию тучных клеток и эозинофилов, снижать уровни IL-4 и IgE в сыворотке крови [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что полифенолы являются важными биологически активными веществами. Попадая в организм в небольших количествах, они способны оказывать существенное влияние на обменные процессы, способствовать снижению активности воспалительных процессов, улучшать течение респираторных аллергических заболеваний, предотвращать развитие метаболического синдрома. Проанализировав способность полифенолов воздействовать на патогенетические механизмы развития бронхиальной астмы и ожирения, заболеваний, отягощающих течение друг друга, можно рассмотреть перспективу их применения в лечении и профилактике данных состояний. Так, путем ингибирования ЦОГ-2 и высвобождения простагландина, подавления продукции цитокинов и снижения гиперсекреции слизи, полифенолы способствуют улучшению течения БА. С другой стороны, mTOR-опосре-

дованное воздействие на процессы адипогенеза, лежащего в основе ожирения, подтверждает эффективность применения данных соединений в борьбе с избыточной массой тела. Однако, несмотря на все их преимущества, полифенолы характеризуются низкой биодоступностью, что затрудняет получение их организмом в необходимых количествах для лечения и профилактики многих социально-значимых заболеваний. Необходимо проведение дополнительных исследований, чтобы в полной мере оценить их влияние на укрепление здоровья и повышение качества жизни населения.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org
- NCD Risk Factor Collaboration. 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. *The Lancet*. 2024. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2)
- Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В. и др. Роль нейротрофических факторов роста в патофизиологии бронхиальной астмы, сочетанной с ожирением // *Бюллетень Сибирской Медицины*. — 2021. — Т. 20. — №1. — С. 158–167. [Kytkova OYu, Novgorodtseva P, Antonyuk MV, et al. The role of neurotrophic growth factors in the pathophysiology of bronchial asthma associated with obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20 (1):158–167. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-158-167>
- Патракеева В.П., Штаборов В.А. Роль питания и состояния микрофлоры кишечника в формировании метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 292–299. [Patrakeeva VP, Shtaborov VA. Nutrition and the state of the intestinal microflora in the formation of the metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):292–299. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12893>
- Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, et al. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*. 2018;10(11):1618. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10111618>
- Cao Y, Han S, Lu H, et al. Targeting mTOR Signaling by Dietary Polyphenols in Obesity Prevention. *Nutrients*. 2022;14(23):5171. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14235171>
- Castro-Barquero S, Lamuela-Raventós RM, Doménech M, et al. Relationship between Mediterranean Dietary Polyphenol Intake and Obesity. *Nutrients*. 2018;10(10):1523–1535. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10101523>
- Бобрышева Т.Н., Анисимов Г.С., Золоторева М.С. и др. Полифенолы как перспективные биологически активные соединения // *Вопросы питания*. — 2023. — Т. 92. — №1. — С. 92–107. [Bobrysheva TN, Anisimov GS, Zolotoreva MS, et al. Polyphenols as promising bioactive compounds // *Voprosy pitaniia*. 2023;92(1):92–107. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-1-92-107>
- Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, et al. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):685–693. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.011>
- Maniscalco M, Paris D, Melck DJ, et al. Coexistence of obesity and asthma determines a distinct respiratory metabolic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1536–1547. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.038>
- Haneen SD, Martin CM. Is the β 3-Adrenoceptor a Valid Target for the Treatment of Obesity and/or Type 2 Diabetes? *Biomolecules*. 2023;13(12):1714. doi: <https://doi.org/10.3390/biom13121714>
- Aditya SL, Ryota O, Tomoya H, et al. Exploring the association between asthma and chronic comorbidities: impact on clinical outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1305638. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1305638>
- Nikos S, Erika G, Aruna C, et al. The Role of Childhood Asthma in Obesity Development: A Nationwide US Multicohort Study. *Epidemiology*. 2022;33(1):131–140. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001421>
- Contreras ZA, Chen Z, Roumeliotaki T, et al. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. *Eur Respir J*. 2018;52(3):1800504. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00504-2018>
- Luiz HCV, Sarah RDF, Maria da CCS, et al. Uncovering the Role of Oxidative Imbalance in the Development and Progression of Bronchial Asthma. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;6692110. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6692110>
- Ito T, Kubo M, Nagaoka K, et al. Early obesity leads to increases in hepatic arginase I and related systemic changes in nitric oxide and L-arginine metabolism in mice. *J Physiol Biochem*. 2018;74(1):9–16. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0597-6>
- Khramova RN, Tush EV, Khramov AA, et al. Relationship of Nutritional Status and Spirometric Parameters in Children with Bronchial Asthma. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;12(3):12–23. doi: <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.3.02>
- Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D, et al. Obesity-related asthma in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(10):713–724. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00185-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00185-7)
- Dixon AE, Que LQ. Obesity and Asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43(5):662–674. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742384>
- Alhammad SA, Alwadeai KS. All Types Obesity and Physical Inactivity Associated with the Risk of Activity of Daily Living Limitations Among People with Asthma. *J Multidiscip Healthc*. 2022;15:1573–1583. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S368660>
- Dzah CS, Asante-Donyinah D, Letsyo E, et al. Dietary Polyphenols and Obesity: A Review of Polyphenol Effects on Lipid and Glucose Metabolism, Mitochondrial Homeostasis, and Starch Digestibility and Absorption. *Plant Foods Hum Nutr*. 2023;78(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1007/s11130-022-01034-6>
- Ohishi T, Fukutomi R, Shoji Y, et al. The beneficial effects of principal polyphenols from green tea, coffee, wine, and curry on obesity. *Molecules*. 2021;26(2):453–474. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26020453>

23. de Araújo FF, de Paulo Farias D, Neri-Numa IA, et al. Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. *Food Chem.* 2020;338:127535. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127535>
24. Xu H, Zhong X, Wang T, et al. (-)-Epigallocatechin-3-Gallate Reduces Perfluorodecanoic Acid-Exacerbated Adiposity and Hepatic Lipid Accumulation in High-Fat Diet-Fed Male C57BL/6J Mice. *Molecules.* 2023;28(23):7832. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules28237832>
25. Oruganti L, Reddy Sankaran K, Dinnupati HG, et al. Anti-adipogenic and lipid-lowering activity of piperine and epigallocatechin gallate in 3T3-L1 adipocytes. *Arch Physiol Biochem.* 2023;129(5):1152-1159. doi: <https://doi.org/10.1080/13813455.2021.1908366>
26. Ngamsamer C, Sirivarasai J, Sutjarit N. The Benefits of Anthocyanins against Obesity-Induced Inflammation. *Biomolecules.* 2022;12(6):852. doi: <https://doi.org/10.3390/biom12060852>
27. Ohmae S, Akazawa S, Takahashi T, et al. Quercetin attenuates adipogenesis and fibrosis in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;615:24-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.05.033>
28. Suh JH, Wang Y, Ho C-T. Natural dietary products and their effects on appetite control. *J Agric Food Chem.* 2018;66(1):36-39. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05104>
29. Gowd V, Karim N, Shishir MRI, et al. Dietary polyphenols to combat the metabolic diseases via altering gut microbiota. *Trends in Food Science & Technology.* 2019;93:81-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.09.005>
30. Sousa JN, Paraíso AF, Andrade J, et al. Oral gallic acid improve liver steatosis and metabolism modulating hepatic lipogenic markers in obese mice. *Exp Gerontol.* 2020;134(10):110881. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110881>
31. He X, Zheng S, Sheng Y, et al. Chlorogenic acid ameliorates obesity by preventing energy balance shift in high-fat diet induced obese mice. *J Sci Food Agric.* 2021;101(2):631-637. doi: <https://doi.org/10.1002/jsfa.10675>
32. Zhou Q, Wang Y, Han X, et al. Efficacy of resveratrol supplementation on glucose and lipid metabolism: A meta-analysis and systematic review. *Front Physiol.* 2022;13:795980. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.795980>
33. Jiang Q, Zhang S, Gao X, et al. Resveratrol Inhibits Proliferation and Differentiation of Porcine Preadipocytes by a Novel LincRNA-ROFM/miR-133b/AdipoQ Pathway. *Foods.* 2022;11(17):2690. doi: <https://doi.org/10.3390/foods11172690>
34. Koundouros N, Blenis J. Targeting mTOR in the Context of Diet and Whole-body Metabolism. *Endocrinology.* 2022;163(6):bqac041. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bqac041>
35. Szwed A, Kim E, Jacinto E. Regulation and metabolic functions of mTORC1 and mTORC2. *Physiol Rev.* 2021;101(3):1371-1426. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2020>
36. Cani PD, Van Hul M, Lefort C, et al. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nat Metab.* 2019;1(1):34-36. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0017-4>
37. Chávez-Carbajal A, Nirmalkar K, Pérez-Lizaur A, et al. Gut microbiota and predicted metabolic pathways in a sample of Mexican women affected by obesity and obesity plus metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):438. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20020438>
38. Mulders RJ, de Git KCG, Schéle E, et al. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. *Obes Rev.* 2018;19(4):435-451. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12661>
39. Corrêa TAF, Rogero MM, Hassimotto NMA, et al. The Two-Way Polyphenols-Microbiota Interactions and Their Effects on Obesity and Related Metabolic Diseases. *Front Nutr.* 2019;6:188. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00188>
40. Vanweert F, Schrauwen P, Phielix E. Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes. *Nutr Diabetes.* 2022;12(1):35. doi: <https://doi.org/10.1038/s41387-022-00213-3>
41. Leis K, Galazka P, Kazik J, et al. Resveratrol in the treatment of asthma based on an animal model. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022;39(3):433-438. doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2022.117543>
42. Chauhan PS, Jaiswal A, Subhashini, et al. Combination Therapy with Curcumin Alone Plus Piperine Ameliorates Ovalbumin-Induced Chronic Asthma in Mice. *Inflammation.* 2018;41(5):1922-1933. doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0836-1>
43. Das A, Pathak MP, Pathak K, et al. Herbal medicine for the treatment of obesity-associated asthma: a comprehensive review. *Front Pharmacol.* 2023;14:1186060. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1186060>
44. Hosawi S. Current Update on Role of Hesperidin in Inflammatory Lung Diseases: Chemistry, Pharmacology, and Drug Delivery Approaches. *Life (Basel).* 2023;13(4):937. doi: <https://doi.org/10.3390/life13040937>
45. Muhammad H, Salahuddin Z, Akhtar T, et al. Immunomodulatory effect of glabridin in ovalbumin induced allergic asthma and its comparison with methylprednisolone in a preclinical rodent model. *J Cell Biochem.* 2023;124(10):1503-1515. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.30459>
46. Yang N, Shang YX. Epigallocatechin gallate ameliorates airway inflammation by regulating Treg/Th17 imbalance in an asthmatic mouse model. *Int Immunopharmacol.* 2019;72(3):422-428. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.04.044>
47. Dębinska A, Sozanska B. Dietary Polyphenols-Natural Bioactive Compounds with Potential for Preventing and Treating Some Allergic Conditions. *Nutrients.* 2023;15(22):4823. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15224823>
48. Kim CY, Kim JW, Kim JH, et al. Inner shell of the chestnut (*Castanea crenata*) suppresses inflammatory responses in ovalbumin-induced allergic asthma mouse model. *Nutrients.* 2022;14(10):2067. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14102067>
49. Huang Q, Han L, Lv R, et al. Magnolol exerts anti-asthmatic effects by regulating Janus kinase-signal transduction and activation of transcription and Notch signaling pathways and modulating Th1/Th2/Th17 cytokines in ovalbumin-sensitized asthmatic mice. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2019;23(4):251-261. doi: <https://doi.org/10.4196/kjpp.2019.23.4.251>
50. Jafarinia M, Hosseini MS, Kasiri N, et al. Quercetin with the potential effect on allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00434-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Яцков Игорь Анатольевич**, к.м.н. [Igor A. Yatskov, PhD]; адрес: Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7 [address: 5/7 Lenin Boulevard street, 295051 Simferopol, Russia]; 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

Моик Анастасия Андреевна [Anastasia A. Moik]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9549-5477>; e-mail: asyabublik2000@mail.ru

Моик Андрей Владимирович [Andrey V. Moik]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2467-8435>; e-mail: Dartbatman5@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Белоглазов В.А., Яцков И.А., Моик А.А., Моик А.В. Перспективы применения полифенолов у пациентов с бронхиальной астмой на фоне ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 357-364. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13092>

TO CITE THIS ARTICLE:

Beloglazov VA, Yatskov IA, Moik AA, Moik AV. Prospects for the use of polyphenols in patients with bronchial asthma and obesity. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):357-364. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13092>

DIMORPHIC NATURE OF ADIPOSE TISSUE AND ROLE OF HERBAL EXTRACTS IN LIPIDS METABOLISM



© Svetlana G. Dzitoyeva*

Institute of Biomedical Research, the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, North Ossetia-Alania, Russia

Adipose tissue, known as body fat, plays a crucial role in human health and disease. Traditionally viewed as a storage site for excess energy as body fat, advances in medical research have shown the complex and dynamic nature of adipose tissue, highlighting its critical role in the regulation of metabolism, hormone production, and immune response. Adipose tissue is subdivided into two types – lipids accumulating white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT), color of which is determined by the load of mitochondria; the beige adipose tissue (BeAT) is a mix of WAT and BAT cells. This review aims to explore the multifaceted aspects of WAT, focusing on key areas: the diverse cell types comprising WAT and their unique functions, the major genes expressed and secreted from adipose tissue cells, the role of adipose tissue in inflammation, and the sex-specific differences in adipose tissue transcriptomes. Understanding the intricate dynamics of adipose tissue in the context of secreted factors having systemic effects, including inflammatory response, is essential, given its central role in maintaining energy balance and metabolic homeostasis in health issues like obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases. Examining adipocyte-specific transcriptomes gives an understanding of the unique characteristics of these cells. The dimorphic nature of adipose tissue not only influences body fat distribution but also affects disease susceptibility and response to treatment. Additionally, this review will cover the increasingly recognized role and the intriguing effects of plant extracts on adipogenesis, which offer potential therapeutic avenues for treating obesity and its related disorders.

KEYWORDS: *adipocytes transcriptome; dimorphic nature of adipose tissue; obesity; herbal extracts and obesity.*

INTRODUCTION

Adipose tissue is a complex and dynamically undergoing changes organ composed of various cell types, each uniquely contributing to its overall function and metabolic regulation. Traditionally known for its role in energy storage, adipose tissue is recognized for its critical role in endocrine function, immune response, and metabolic homeostasis [1]. *Adipocytes*, the primary cell types of WAT, are designated for storing energy as triglycerides in the form of lipid droplets. In addition to adipocytes, many other cell types found within WAT contribute to its function and regulation. These cell types include *pre-adipocytes*, which differentiate into mature adipocytes, *mesenchymal stem cells* (MSCs) — multipotent cells that can differentiate into various cell types, including adipocytes, and contribute to tissue repair and regeneration. Other cells are *fibroblasts*, they contribute to the maintenance of the extracellular matrix within adipose tissue, surrounding blood vessels cells *pericytes* whose main function is the maintenance of blood vessels stability, and *endothelial cells* forming the inner lining of blood vessels within adipose tissue. *Lymphocytes*, a class of immune cells, such as T cells and B cells which contribute to immune surveillance and inflammation regulation are also found in white adipose tissue. *Macrophages* are another immune cells, having two distinct phenotypes - pro-inflammatory M1 and anti-inflammatory M2, play a crucial role in inflammation [2]. The presence of macrophages in adipose tissue is dictated by the inflammatory signals coming from adipocytes. The inflammation in adipose tissue activates Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), one of the key chemokines that regulate migration and infiltration of macrophages into adipose

tissue [3]. In adipose tissue, both M1 and M2 macrophages play critical roles in maintaining tissue homeostasis and influencing metabolic health. In obesity, adipose tissue often undergoes remodeling, leading to an increase in the number of M1 pro-inflammatory macrophages secreting cytokines such as leptin, adiponectin, TNF- α , IL-6, and IL-1 β , and contribute to chronic sex-specific low-grade inflammation [5]. These pro-inflammatory cytokines can interfere with insulin signaling and contribute to insulin resistance, a hallmark of obesity-related metabolic dysfunction. M2 macrophages in adipose tissue play a role in resolving inflammation and maintaining tissue homeostasis. They contribute to tissue repair and anti-inflammatory processes by secreting cytokines like IL-10 and TGF- β . M2 macrophages have been associated with improved insulin sensitivity and metabolic health. Factors like IL-4, IL-13, and other signals related to tissue repair can promote polarization of macrophages toward the M2 phenotype in adipose tissue. In healthy lean individuals, adipose tissue M2 macrophages play an anti-inflammatory role. However, in obese individuals, adipocytes expand beyond their capacity leading to hypoxia, cell death and a shift occurs towards a pro-inflammatory M1 macrophages, which trigger the expression of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-6, RETN, PAI-1, etc. [6]. The pro-inflammatory cytokines interfere with insulin signaling pathways, leading to decreased glucose uptake by cells and elevated blood glucose levels, which in turn contribute to the development of insulin-resistant type 2 diabetes and metabolic and cardiovascular diseases [7]. In normal physiological conditions, cytokines modulate immune responses and homeostasis. However, in conditions of excess nutrient intake and obesity, adipocytes expand beyond their healthy limits, leading

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

to hypoxia and subsequent necrosis, where adipocytes and dying cells release pro-inflammatory signals.

In a study involving human subjects and mouse animal models, it was shown that the hypoxia-induced factor HIF-1 α was significantly increased in the VAT of morbidly obese subjects and mice in the “feeding” group compared to the wild type. VAT HIF-1 α mRNA expression is negatively correlated with ACC1, PDHB, and SIRT3 mRNA expression and positively with PPAR- γ [8]. In a comparative study of VAT and SAT from obese and lean patients, it has been demonstrated that in VAT of obese patients, hypoxia increased inflammatory TNF- α secretion and inhibited anti-inflammatory IL-10 secretion. Additionally, hypoxia upregulated the expression of a number of genes, including Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), which is involved in protecting cells from hypoxia-mediated cell death; Eukaryotic Translation Initiation Factor 2-Alpha Kinase 3 (PERK), which phosphorylates the alpha subunit of eukaryotic translation-initiation factor 2 (EIF2A), leading to its inactivation and thus to a rapid reduction of translational initiation and repression of global protein synthesis; and glucose transporter 1 (GLUT1) [9].

The relationship between adipose tissue and inflammation is a complex interplay between all adipose tissue cell types including various immune cells residing within the adipose tissue. Men with metabolic syndrome have been shown to produce excessive proinflammatory cytokines. In contrast, women usually have lower amounts of adiponectin, an anti-inflammatory adipokine. Understanding the distinct pathways of inflammatory dysregulation present in obese men and women support the need for sex-specific therapeutic strategies for treating metabolic and cardiovascular diseases.

ADIPOCYTE-SPECIFIC TRANSCRIPTS AND SEX-SPECIFIC ENRICHED TRANSCRIPTS

The adipocyte-specific transcriptome encompasses a unique set of genes, including non-coding and protein-coding, predominantly or exclusively expressed in adipocytes, the primary cell type in adipose tissue, play pivotal roles in pre-adipocyte differentiation, lipid metabolism, and overall adipose tissue function, setting adipocytes apart from other cell types in the body. Moreover, the adipocyte-specific transcriptome gene products are integral to the functions of adipose tissue as an endocrine organ [10]. Hormones like leptin and adiponectin, synthesized and secreted from adipocytes in response to changes in lipid metabolism, have far-reaching systemic effects on gene expression, energy balance, insulin sensitivity, and inflammatory pathways (Figure 1).

Leptin is known to regulate food intake and energy expenditure through its main receptor, the Leptin Receptor (LEPR), which activates Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) signaling pathway further activating inflammatory cytokines production [11]. Adiponectin activates two main signaling pathways — Adiponectin Receptor 1 (AdipoR1) and Adiponectin Receptor 2 (AdipoR2). These receptors activate AMP-activated protein kinase (AMPK) and peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-alpha) pathways, leading to increased fatty acid oxidation and insulin sensitivity [12]. The pro-inflammatory cytokine Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) is

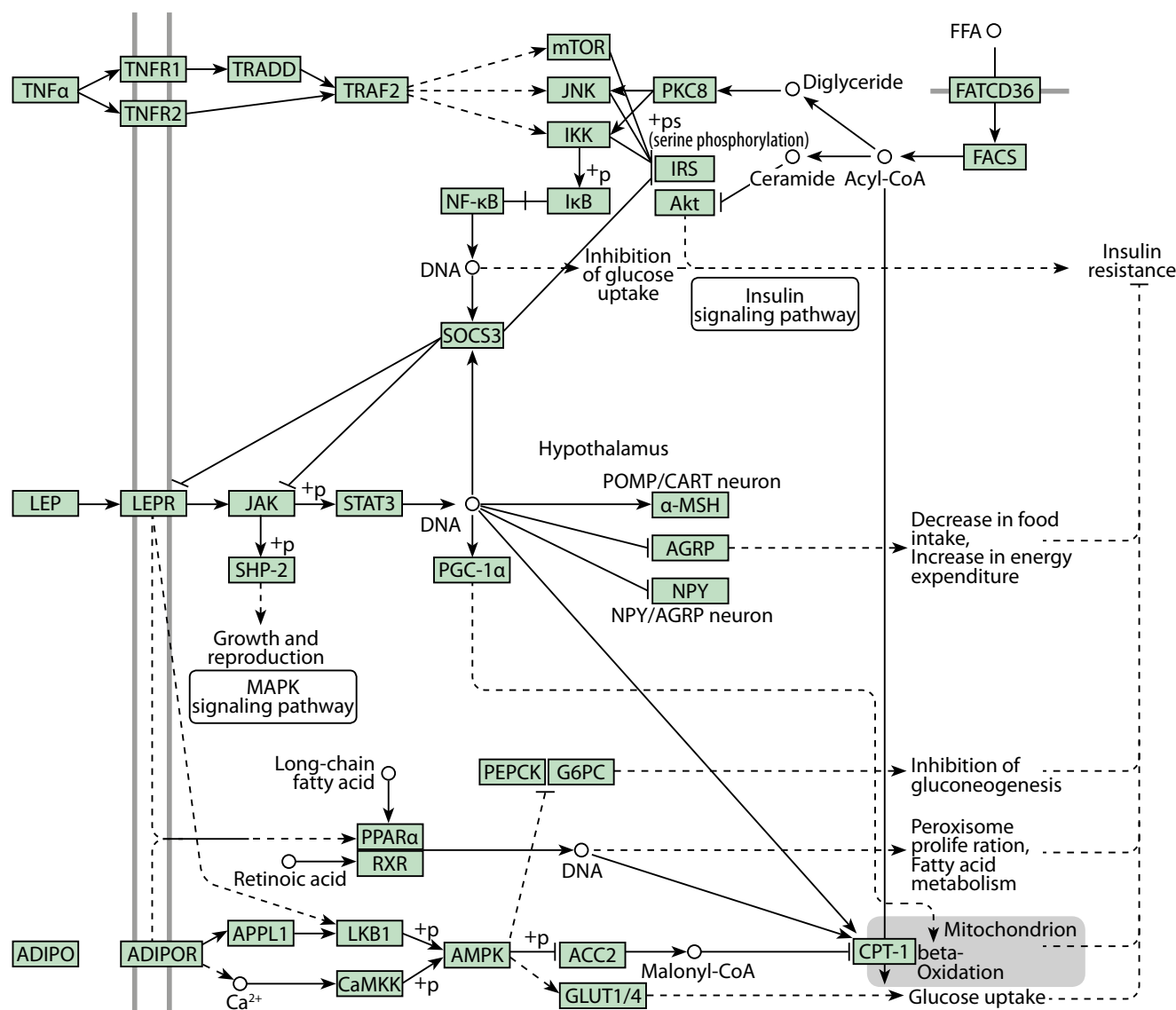
involved in the regulation of inflammation and insulin resistance. TNF-alpha activates the TNF receptor 1 (TNFR1), leading to the activation of nuclear factor kappa B (NF-kappaB) pathway and the expression of pro-inflammatory genes impairing insulin signaling in adipocytes [13].

Dysregulation in the expression of these genes is associated with various metabolic disorders, including obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. The relationship between adipose tissue and inflammation is a complex interplay involving adipocytes and various immune cells residing within the adipose tissue. Adipocytes themselves are not simply lipids-storing cells but also dynamically express pro-inflammatory cytokines, just mention a few, TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-4, TGF- β .

Adipocyte-specific proteins not only play key roles in the basic function of adipocytes, such as lipid storage and glucose metabolism, but they are integral to the dynamic nature of adipose tissue in response to nutritional and hormonal signals. For example, PPARG and C/EBP α are central to the process of adipogenesis, where pre-adipocytes differentiate into mature adipocytes, a process critical in the expansion of adipose tissue during times of energy excess [14].

162 sex-biased differentially expressed genes mainly associated with oxidative phosphorylation and adipogenesis were identified in an analysis of a genome-wide expression data set from adult human subcutaneous adipose tissues samples of three large human cohorts across geographically and ethnically diverse populations (AAGMEx, deCODE, and GTEx). Among these genes, 45 were female-associated transcription factors (TFs), and 42 were male-associated TFs. Prominent adipogenic TFs C/EBP β and PPARG showed elevated expression in females, and the androgen and estrogen receptors (AR and ESR1) were elevated in males, supporting the idea of sex-specific transcriptional regulation [15]

Number of studies revealed that multiple genes involved in lipid storage and adipogenesis, such as PPARG, Leptin, Resistin, and ADIPOQ, show significantly higher expression in females, suggesting a more dynamic lipid metabolism and storage capacity in female adipose tissue. In contrast, male adipose tissue often exhibits higher expression of genes associated with inflammation and fibrosis, which might contribute to the increased risk of obesity-related complications in men [16, 17]. Multiple factors such as age, hormonal changes, lifestyle, etc. have a significant impact on the adipose tissue state and physiological implications on metabolic health and disease susceptibility [18]. These differences are not just limited to the amount and distribution of adipose tissue, as commonly seen in greater subcutaneous fat (SAT) in women and more visceral fat (VAT) in men, but the difference extends to the cellular and molecular levels as well, as adipose-cell-type transcriptomes reveal [19]. In a clinical study involving over a hundred subjects in both groups, men and women, VAT and SAT were analyzed for several parameters, including deep and superficial volume, circulating cytokines, and adipokines. It has been shown that the level of circulating proteins was different not only between SAT and VAT inside the group but was different between men and women SAT and VAT as well, indicating a complex dimorphic fat tissue type and transcriptional regulation of fat deposit and inflammatory pathways. For example, in women, the expression of inflammatory proteins, including leptin, CD68, TNF α , and IL-1 α , is associated only with



04920 12/21/23
(c) Kanehisa Laboratories

Figure 1. Adipocytokine Signaling Pathway.
From KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

SAT, whereas in men, they are highly expressed in both VAT and SAT. The level of Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21), a major metabolic regulator, in male VAT is three times higher compared to its own SAT (0.24 vs. 0.08) and twice higher than in female VAT (0.24 vs. 0.12). Chromatin-associated enzyme poly(ADP-Ribose) Polymerase 1 (PARP1) in women's VAT is significantly lower than in the SAT (0.09 vs. 0.16); in contrast, in the VAT of men, its level is significantly higher (0.25 vs. 0.02) than in the SAT. Interestingly enough, the expression of MCP1, a chemokine that regulates migration and infiltration of macrophages into adipose tissue, in male VAT compared to SAT is much higher (0.20 vs. 0.02), whereas in female samples its level is significantly lower (0.07 vs. -0.12, respectively) [20]

The composition of adipose tissue itself varies between sexes at the cellular level as well. In females, adipocytes in SAT tend to be smaller but more numerous, a feature associated with healthier metabolic profiles. In contrast, in male VAT dominate larger adipocytes, which are linked to insulin resistance and a higher risk of metabolic syndrome. These differences in cell size and number are partly attributed

to sex hormones, with estrogen playing a protective role in adipose tissue distribution and function in females [21].

SAT and VAT vary not only compositionally and in cell size, but are metabolically different tissues as well. Moreover, dietary factors such as fatty acids have a different effect on both adipogenesis and the phenotype of mature adipocytes. For example, it has been shown in VAT-derived mesenchymal stem cells (MSC) from male patients and SAT-derived cells from female patients differentiated into adipocytes that oleic acid stimulated total lipid accumulation twice higher in SAT cells than VAT cells. Additionally, the early transcription factors PPARG and CEBPA were differentially expressed, with an increased level of PPARG and a decreased level of CEBPA in VAT-derived cells compared to SAT-derived cells [22].

Waist-to-hip (WHR) circumference ratio, adjusted for BMI (WHRadjBMI), is considered a proxy for the balance of SAT versus VAT and ectopic fat deposition. Using experimental and transcriptome-wide association studies (TWAS), multiple genes and their variants were identified that strongly correlate with obesity and a high WHRadjBMI and are gender-specific. For example, Sorting Nexin-10 (SNX10), a gene

important in adipose biology, required for human adipocyte differentiation and function, and shown to participate in diet-induced adipose expansion in female mice but not males, is the strongest female WHRadjBMI-associated gene. SNX10 expression itself is consistently higher in women [23].

It has been shown in the Genotype-Tissue Expression (GTEx) database that the expression of Adhesion G Protein-Coupled Receptor G6 (ADGRG6) is higher in the VAT of males versus females and is considered one of the major factors in adipogenesis that determines gender-specific fat distribution. Deletion of ADGRG6 in human adipocytes impairs adipogenesis due to reduced cAMP signaling. In an animal model, knockout of ADGRG6 in mouse adipocytes leads to female-type fat distribution in males and is associated with protection against high-fat diet-induced obesity and improved insulin response [24].

In a meta-analysis of the transcriptomes of human adipose tissue mesenchymal stem cells (hMSCs) from matched non-obese adults 18 years and older male and female donor subjects, several chromosomal segments and 20 differentially expressed genes in male vs female hADSCs were identified. Among the overexpressed genes in male samples was identified RNA-binding protein ZC3H7B (zinc finger CCCH-type containing 7B), a gene involved in miRNA biogenesis. ZC3H7B binds to the microRNAs mir7-1 and mir29A, highly expressed in adipocytes (GeneCards, The Human Gene Database). Other noteworthy overexpressed genes are the hypoxia-inducible factor 1 transcription factor ARNT1 (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator) and the CSF1 (Colony Stimulating Factor 1) gene. The protein encoded by csf1 is a cytokine controlling the production, differentiation, and function of macrophages [25].

LONG NON-CODING (LNCRNAs) AND MICRO RNAs (MIRNAS) IN ADIPOSE TISSUE

The adipocyte-specific transcriptome encompasses a unique set of genes, including non-coding. It is well recognized the role of long non-coding RNAs (lncRNAs) to regulate chromatin remodeling with subsequent influence on transcription and post-transcriptional modifications. lncRNAs are a class of non-coding RNA molecules longer than 200 nucleotides playing regulatory roles in various biological processes, including those related to adipose tissue development, metabolism, and related disorders. The research highlighted several lncRNAs that play a role in adipose tissue function. ADINR (Adipogenic Differentiation-Induced Noncoding RNA), exclusively expressed in adipocytes, is upregulated during adipogenesis, and is involved in the regulation of adipocytes differentiation by interacting with RNA-binding proteins therefore influencing the expression of genes associated with adipogenesis [26]. HOTAIR (HOX Transcript Antisense Intergenic RNA) has been implicated in regulating adipogenesis by interacting with chromatin-modifying complexes and modulating expression of genes involved in adipose-tissue-specific pathways [27]. Circulating lncRNA-p5549, lncRNA-p21015, and lncRNA-p19461, differentially expressed in obese and non-obese individuals, regulate adipogenesis by modulating the expression of genes related to lipid metabolism and adipocytes differentiation [28]. Recently human lncRNA LYPLAL1-antisense RNA1 (LYPLAL1-AS1) was identified which

expression dramatically upregulated during adipogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells (hAMSCs) [29]. In human WAT, lncRNA ADIPINT expression is increased in obesity and linked to fat cell size, adipose tissue insulin resistance, and pyruvate carboxylase activity [30].

In the article «Identification and Characterization of Long Non-coding RNAs in Subcutaneous Adipose Tissue from Castrated and Intact Full-Sib Pair Huainan Male Pigs» Jing Wang et al. [31] explore lncRNAs in subcutaneous fat tissue from castrated and intact male pigs. They found that certain lncRNAs were associated with fat metabolism and deposition. To identify and analyze lncRNAs, in the study was used RNA sequencing. Significant differences in expression between the two groups were revealed, implicating the vital role of male hormones in gene expression regulation in adipocytes [31]. This study highlights the potential role of male sex hormones in adipose tissue regulation.

In addition to lncRNAs, numerous microRNAs (miRNAs) have been identified in human adipocytes, contributing to the gene expression regulation in various aspects of adipose tissue biology, including adipogenesis, lipid metabolism, and insulin sensitivity. Differentially expressed miRNAs in SAT and VAT were found to contribute to distinct metabolic characteristics and physiological roles of these depots. Enlarged VAT, predominantly found in males, is generally associated with higher metabolic risk due to its potential role in releasing more inflammatory cytokines and its association with insulin resistance and metabolic syndrome [32]. Understanding the specific miRNAs signatures in each adipose tissue depot can provide insights into their roles in adipogenesis, metabolism, and potential implications in metabolic disorders such as obesity, diabetes, and cardiovascular diseases.

miRNA expression patterns can vary based on factors such as age, sex, body mass index (BMI), and disease conditions. In one study were identified differentially expressed exosomal miRNAs in SAT (10 miRNAs) and VAT (58 miRNAs) between obese and lean patients. For example, hsa-miR-582-5p, hsa-miR-566, and miR-548 are predominantly VAT-specific, whereas hsa-miR-3156-5p and hsa-miR-4460 are more abundant in SAT [33]. The microRNAs miR-221, miR-222, and miR-130 have been reported to be involved in the regulation of adipogenesis and insulin sensitivity, with differential expression observed between males and females [34,35]. Analysis of SAT biopsies from 69 female subjects ranging from lean to morbidly obese and VAT biopsies of 19 female subjects demonstrated negative correlation between ANGPTL8 (Angiopoietin-like protein 8) and miR-221-3p suggesting that miR-221-3p targets the ANGPTL8 mRNA and reduces ANGPTL8 protein expression in adipocytes [36]. In another study done by Lorte-Cebrian et al., [37] have been observed that miR-145 stimulates the expression of TNF- α in adipocytes through the activation of the nuclear transcription factor kappa-B (NF- κ B) pathway [37]. The mentioned miRNAs represent just a tiny fraction of the extensive repertoire of miRNAs found in human adipocytes participating in the intricate regulatory networks controlling adipose tissue development, metabolism, inflammation, and responses to various physiological and pathological conditions, including sex-specific dimorphic backgrounds.

The sex-specific differences in adipose-cell-type-enriched transcripts have a significant impact on understand-

ing the distinct metabolic profiles in men and women. These differences highlight the importance of considering gender as a critical factor in both basic research and clinical approaches to metabolic health and disease. For instance, targeting inflammatory pathways might be more beneficial in males, while lipids accumulation and lipogenesis could be a strategy in females [38,39].

Understanding these intricate and intriguing differences in adipose tissue dimorphism is critical for the development of sex-specific strategies to treat obesity and related metabolic disorders such as insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases. Given these sex-specific differences in adipose tissue and the differential expression of genes in male and female adipose tissues, therapeutic interventions need to be tailored to optimize efficiency and minimize the adverse effects of obesity-targeting drugs.

IMPACT OF PLANT EXTRACTS ON LIPIDS METABOLISM

The use of plants and their derivatives in treating obesity with chronic inflammation and related disorders has been a subject of interest for hundreds of years due to the potential health benefits they offer. Many plant-based compounds exhibit bioactive properties that can influence metabolism, appetite, fat accumulation, and inflammation, contributing to their potential in managing obesity and associated diseases, including type 2 diabetes and cardiovascular disease.

It was shown some plant-derived compounds can influence appetite and satiety. In a clinical study with enrolled overweight subjects, the consumption of 500 mg/day of mixed polyphenolic extract from *Lippia citriodora* and *Hibiscus sabdariffa* for 60 days resulted in a significant decrease in hunger sensation with marked reduction of calorie intake during usual meal time and consequently, body weight loss. The increased satiety among the study subjects could be attributed to the changes in leptin, ghrelin, and GLP-1 expressions. The extracts from *Lippia citriodora* and *Hibiscus sabdariffa* could modulate the activity of 5'AMP-activated protein kinase (AMPK), thereby normalizing the level of leptin typically elevated in overweight or obese people [40]. Hydroxycitric acid (HCA) from the fruit *Garcinia cambogia* reduces lipid accumulation in adipocytes by inhibiting the enzyme ATP citrate lyase, crucial in fat synthesis. Human subjects age from 20 to 65 years with an excess of visceral fat accumulation were enrolled and randomly assigned to placebo or HCA groups. At 16 weeks of treatment, the HCA group had significantly reduced visceral, subcutaneous, and total fat areas compared with the placebo group [41]. *Sida rhomboides* Roxb leaf extract (SRLE) is being used to alleviate symptoms of diabetes and obesity. Thounaojam et al. [42] reported the effect of SRLE in vivo to modulate expression of genes responding to "high fat diet" (HFD) induced obesity and in vitro 3T3-L1 pre-adipocytes differentiation and leptin release. SRLE supplementation in mice prevented HFD-induced bodyweight increase, visceral adiposity, and adipocytes hypertrophy. Additionally, SRLE supplementation reduced food intake, and down-regulated expression of PPAR γ 2, SREBP1c, FAS, and LEP genes compared to obese mice. It was suggested that appetite suppression and decreased food intake could be attributed to the presence of ephedrine, a central nervous system (CNS) stimulant, and pseudo-ephedrine in the *Sida* plant species [42].

Human subjects were enrolled in 24-hour energy expenditure (EE), respiratory quotient (RQ), and the urinary exertion of nitrogen and catecholamines study. The study showed that treatment with green tea extract resulted in a significant increase in 24-h EE and a significant decrease in 24-h RQ without any change in urinary nitrogen. The results indicate that green tea has thermogenic and fat oxidation properties and influences metabolism potentially aiding weight management, largely by inhibiting catechol O-methyltransferase (COMT). The inhibition of COMT allows prolonged stability of catecholamine norepinephrine which regulates thermogenesis and lipids oxidation [43,44]. Green tea extract catechin epigallocatechin-3-gallate (EGCG) has been shown to inhibit adipogenesis by downregulating the expression of adipogenic transcription factors PPAR γ and C/EBP α , which are essential in the maturation of pre-adipocytes [45].

The bioactive compounds (flavonoids, flavanols, phenolic acids, etc., and their derivatives) of berries like blueberries, blackberries, strawberries, and other berries have been shown to modulate adipocyte function and insulin sensitivity, indicating potential benefits in type 2 diabetes and obesity-induced inflammation. Studies conducted on mice and rats have shown the anthocyanins of blueberry and strawberry reduced the expression of inflammatory cytokines IL-6, TNF- α , and NF- κ B expression, a major transcription factor that regulates the expression of genes involved in the innate and adaptive immune responses [46]. In extensive studies involving large cohorts of men and women investigated the role of cinnamon, fenugreek, and bitter melon on the regulation of blood sugar. Mechanisms of action attributed to their antioxidant properties, anti-inflammatory effects, and effects on insulin signaling by activating insulin receptor (IR), glucose transporter (GLUT-4), and peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) expression. The extracts of these plants were found to play a role in increasing glycolysis and decreasing gluconeogenesis [47]. The anti-inflammatory effects of curcumin extracts from turmeric, have been known for a long time to possess anti-inflammatory properties. Multiple available animal studies and randomized, double-blinded clinical trials examining the effects of curcumin treatment indicate significant improvement of glucose and lipid homeostasis, reduction of oxidative stress and lipid peroxidation, and increased antioxidant enzyme activities. In addition, pro-inflammatory cytokine levels and macrophage infiltration into adipose and liver tissues were reduced. Furthermore, mitochondrial biogenesis was improved with curcumin administration [48].

A healthy gut microbiome is associated with improved metabolic health and may help to manage or prevent obesity-related complications. Number of plant-based compounds, like polyphenols found in various fruits and vegetables, positively impact gut microbiota composition. Plant-derived compounds like resveratrol from grapes and quercetin found in various fruits and vegetables have been studied for their potential role in hormone secretion and metabolic enzyme activity to produce metabolites, such as short-chain fatty acids (SCFAs). SCFAs improve gut barrier integrity, glucose and lipid metabolism, and response to inflammatory signals [49].

In a comprehensive review, Aryal D et al. [50] describe the potential benefits of selected biomolecules from fruits

and vegetables, including kaempferol (apples, broccoli, onions, tomatoes, green beans, citrus fruits, grapes, and Ginkgo biloba), catechins (green tea, cocoa), rosmarinic acid (perilla, sage, rosemary, and sweet basil), apigenin (parsley, celery, grapefruit, and chamomile), chlorogenic acid (apples, pears, carrots, tomatoes, coffees, teas, and sunflower seeds), and caffeic acid (multiple plants) affecting enzymes linked to diabetes, obesity, and inflammation. For example, certain polyphenols activate AMPK and peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α), leading to the inhibition of acetyl-CoA carboxylase (ACC) and fatty acid synthase.

The active compounds umbelliferone and esculetin from the plant *Aegle marmelos* have shown a noticeable effect on depleting the lipid content in the adipocytes and decreasing the hyperlipidemia in obese rats fed with a high-fat diet [51]. Decursin, an active compound of *Angelica gigas*, has been investigated for its anti-obesity and antidiabetic potentials. The study focused on its ability to inhibit the differentiation of 3T3-L1 pre-adipocyte cells into adipocytes. The treatment resulted in the inhibition of adipocyte differentiation and the expression of fatty acid synthase. Further investigation of anti-obesity effects of the decursin using mice fed a normal diet, and a high-fat diet supplemented with decursin showed a drastic decrease in weight, triglyceride content, release of adipocytokines such as leptin, resistin, IL-6, and MCP-1, and improved glucose tolerance [52].

It is noteworthy to highlight the importance of the bioinformatic pipeline tools in identifying non-toxic phytochemicals as promising drug candidates to treat diabetes and obesity. For example, in an in-silico search, 22 potential compounds derived from *N. sativa* were identified that potentially inhibit key protein targets and signaling pathways associated with diabetes and obesity treatment. Out of these 22, only five hits associated with genes such as AKT1, IL6, SRC, and EGFR were found to be non-toxic, including Arabic and ascorbic acids, dihydrocodeine, catechin, and kaempferol [53].

The extract from *Dioscorea oppositifolia*, a type of yam, has been shown to downregulate adipogenic genes PPAR γ , C/EBP α , SREBP-1, and FASN, while upregulating lipolytic gene CPT1. *Dioscorea oppositifolia* possesses a potent anti-obesity property and can be utilized to treat obesity and related disorders [54].

These examples, just a small fraction of numerous published data, suggest that plant extracts can interact with cellular pathways critical to adipogenesis and adipose tissue function and offer potential strategies for the prevention and treatment of obesity and associated metabolic disorders. However, considering that many of the studies were conducted on laboratory animal and cell models, it is advisable to approach these findings with caution, as the translation from laboratory animal research to clinical application involves multistep and complex pharmacological and physiological considerations. Moreover, herbal treatments should not be viewed as standalone solutions but rather as complementary approaches alongside lifestyle improvement, including a balanced diet and regular exercise for effective weight management and overall health improvement. Consulting a healthcare professional before incorporating herbal treatments or supplements into one's regimen is advisable, especially for individuals with existing health conditions or those who are taking medications.

As of today, six weight-loss drugs have been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for long-term use: Orlistat (lipase inhibitor), Phentermine-topiramate (neurotransmitter-mediated appetite suppression and enhancement of satiety), Setmelanotide (melanocortin 4 (MC4) receptor agonist), Bupropion-naltrexone (bupropion opioid antagonist, naltrexone aminoketone antidepressant), Liraglutide (GLP-1 receptor agonists), and Semaglutide (GLP-1 receptor agonist). Setmelanotide has been approved for chronic weight management only for people age 6 and older with deficiency of proopiomelanocortin (POMC), proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1), or leptin receptor (LEPR) genes [55].

The drugs are involved in the regulation of either hunger, satiety, and/or energy expenditure. The limited weight-loss clinical trials that report separate data for men and women show no significant weight loss differences between men and women after long-term weight-loss drug treatment. However, certain sex-different adverse effects were observed. The most common reported adverse effects are gastrointestinal, such as nausea and vomiting, headaches, and occur at higher rates in women [56]. Liraglutide and Semaglutide, Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists, are also used to control type 2 diabetes. In the treatment of type 2 diabetes, more women reported a range of adverse effects compared to men. Number of clinical studies, including over 3,800 patients, indicate a decreased level of hemoglobin A1c (HbA_{1c}) in women in response to GLP-1 RAs correlating with elevated blood glucose and increasing cardiovascular risk in women [57].

CONCLUSION

Adipose tissue is a complex and dynamically changing organ playing vital role in health and disease. We explored the multifaceted aspects of WAT, focusing on key areas, such as the diverse cell types comprising WAT and their unique functions, the major genes expressed and secreted from adipose tissue cells, the role of adipose tissue in inflammation, and the sex-specific differences in adipose tissue transcriptomes. Understanding the intricate dynamics of adipose tissue in the context of secreted factors that have a significant systemic effect, including inflammatory response, is essential. Knowledge of the adipocyte-specific, and most importantly, sex-specific differences of the transcriptomes give us an understanding of the unique characteristics of these cells. The dimorphic nature of adipose tissue not only influences body fat distribution but also affects disease susceptibility and response to treatment. Additionally, in this review we attempted to cover the increasingly recognized role and the intriguing effects of plant extracts on adipogenesis, which offer potential therapeutic avenues for treating obesity and its related disorders.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. No funding.

Conflicts of Interest. The author declares no obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article

Acknowledgments. The author thanks Fatima Sergeevna Datieva for helpful suggestions and critical reading of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Al-Suhaimi EA. Adipose Tissue as an Endocrine Organ and a Glance on Local Hormones. In: *Emerging Concepts in Endocrine Structure and Functions*. ; 2022. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-16-9016-7_10
- Wang T, Sharma AK, Christian Wolfrum C. Novel insights into adipose tissue heterogeneity. *Reviews in Endocrine and Metabolic*. 2022;(23) 5-12. doi: <https://doi.org/10.3929/ethz-b-000522329>
- Lenz M, Arts ICW, Peeters RLM, de Kok TM, Ertaylan G. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. *Nature Scientific Reports*. 2020; 10(1):10433. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67177-1>
- Hägglöf T, Vanz C, Kumagai A, Dudley E, Ortega V, et al. T-bet+ B cells accumulate in adipose tissue and exacerbate metabolic disorder during obesity. *Cell Metabolism*. 2022; 34(8):1121-1136.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.07.002>
- Ter Horst R, van den Munckhof ICL, Schraa K, Aguirre-Gamboa R, Jaeger M, et al. Sex-Specific Regulation of Inflammation and Metabolic Syndrome in Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(7):1787-1800. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314508>
- Fujisaka S. The role of adipose tissue M1/M2 macrophages in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int*. 2020;15,12(1):74-79. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-020-00482-2>
- Varra FN, Varras M, Varra VK, Theodosios-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options (Review). *Mol Med Rep*. 2024;29(6):95. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13219>
- García-Fuentes E, Santiago-Fernández C, Gutiérrez-Repiso C, Mayas MD, Oliva-Olivera W, et al. Hypoxia is associated with a lower expression of genes involved in lipogenesis in visceral adipose tissue. *J Transl Med*. 2015;13:373. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0732-5>
- O'Rourke RW, White AE, Metcalf MD, Olivas AS, Mitra P, et al. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. *Diabetologia*. 2011;54(6):1480-90. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2103-y>
- Ahn J, Wu H, Lee K. Integrative Analysis Revealing Human Adipose-Specific Genes and Consolidating Obesity Loci. *Sci Rep*. 2019;9(1):3087. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39582-8>
- Liu J, Lai F, Hou Y, Zheng R. Leptin signaling and leptin resistance. *Med Rev* (2021). 2022;2(4):363-384. doi: <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0017>
- Roy B, Palaniyandi SS. Tissue-specific role and associated downstream signaling pathways of adiponectin. *Cell Biosci*. 2021;11(1):77. doi: <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00587-4>
- Mohallem R, Aryal UK. Regulators of TNF α mediated insulin resistance elucidated by quantitative proteomics. *Sci Rep*. 2020;10(1):20878. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77914-1>
- Rosen ED, Hsu CH, Wang X, Sakai S, Freeman MW, et al. C/EBP α induces adipogenesis through PPAR γ : a unified pathway. *Genes Dev*. 2002; 16(1):22-26. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.948702>
- Anderson WD, Soh JY, Innis SE, Dimanche A, Ma L, et al. Sex differences in human adipose tissue gene expression and genetic regulation involve adipogenesis. *Genome Res*. 2020;30(10):1379-1392. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.264614.120>
- Gui Y, Silha JV, Murphy LJ. Sexual Dimorphism and Regulation of Resistin, Adiponectin, and Leptin Expression in the Mouse. *Obesity Research*. 2004;12(9):1481-91. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2004.185>
- Varghese M, Song J, Singer K. Age and Sex: Impact on adipose tissue metabolism and inflammation. *Mech Ageing Dev*. 2021;199:111563. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111563>
- Pataky MW, Young WF, Nair KS. Hormonal and Metabolic Changes of Aging and the Influence of Lifestyle Modifications. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(3):788-814. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.033>
- Pan R, Chen Y. Fat biology and metabolic balance: On the significance of sex. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2021;1(533):111336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111336>
- van den Munckhof ICL, Bahrar H, Schraa K, Brand T, Ter Horst R, et al. Sex-specific association of visceral and subcutaneous adipose tissue volumes with systemic inflammation and innate immune cells in people living with obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2024;48(4):523-532. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01444-9>
- Chang E, Varghese M, Singer K. Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. *Curr Diab Rep*. 2018;18(9):69-89. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1031-3>
- Małodobra-Mazur M, Cierznia A, Pawełka D, Kaliszewski K, Rudnicki J, Dobosz T. Metabolic Differences between Subcutaneous and Visceral Adipocytes Differentiated with an Excess of Saturated and Monounsaturated Fatty Acids. *Genes (Basel)*. 2020;11(9):1092. doi: <https://doi.org/10.3390/genes11091092>
- Hansen GT, Sobreira DR, Weber ZT, Thornburg AG, Aneas I, et al. Genetics of sexually dimorphic adipose distribution in humans. *Nat Genet*. 2023;55(3):461-470. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01306-0>
- Hai P, Nguyen, Aki Ushiki, Rory Sheng, Cassidy Biellak, Kelly An, et al. ADGRG6 promotes adipogenesis and is involved in sex-specific fat distribution. *bioRxiv*. 2022.06.24.497411; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.06.24.497411>
- Bianconi E, Casadei R, Frabetti F, Ventura C, Caccin F, Canaider S. Sex-Specific Transcriptome Differences in Human Adipose Mesenchymal Stem Cells. *Genes*. 2020;11(8):909-1011. doi: <https://doi.org/10.3390/genes11080909>
- Xiao T, Liu L, Li H, Sun Y, Luo H, Li T, Wang S, Zhao RC, Chen R. Long Noncoding RNA ADINR Regulates Adipogenesis by Transcriptionally Activating C/EBP α . *Stem Cell Reports*. 2015;5(5):856-865. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2015.09.007>
- Erdos E, Divoux A, Sandor K, Halasz L, Smith SR, Osborne TF. Unique role for lncRNA HOTAIR in defining depot-specific gene expression patterns in human adipose-derived stem cells. *Genes Dev*. 2022;36(9-10):566-581. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.349393.122>
- Sun J, Ruan Y, Wang M, et al. Differentially expressed circulating lncRNAs and mRNA identified by microarray analysis in obese patients. *Sci Rep*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1038/srep35421>
- Yang Y, Fan J, Xu H, Fan L, Deng L, Li J, Li D, H, Zhang F, Zhao RC. Long noncoding RNA LYPLAL1-AS1 regulates adipogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by targeting desmoplakin and inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway. *Cell Death Discovery*. 2021;7(1):105-121. doi: <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00500-5>
- Kerr AG, Wang Z, Wang N, Kwok KHM, Jalkanen J, et al. The long noncoding RNA ADIPINT regulates human adipocyte metabolism via pyruvate carboxylase. *Nature Communications*. 2022;13(1):2958. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30620-0>
- Wang J, Hua L, Chen J, Zhang J, Bai X, et al. Identification and characterization of long non-coding RNAs in subcutaneous adipose tissue from castrated and intact full-sib pair Huainan male pigs. *BMC Genomics*. 2017;18:542. doi: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3907-z>
- Cejkova S, Kubatova H, Thieme F, Janousek L, Fronck J, Poledne R, Kralova Lesna I. The effect of cytokines produced by human adipose tissue on monocyte adhesion to the endothelium. *Cell Adh Migr*. 2019;13(1):293-302. doi: <https://doi.org/10.1080/19336918.2019.1644856>
- Yang Z, Wei Z, Wu X, Yang H. Screening of exosomal miRNAs derived from subcutaneous and visceral adipose tissues: Determination of targets for the treatment of obesity and associated metabolic disorders. *Mol Med Rep*. 2018;18(3):3314-3324. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9312>
- Meerson A, Traurig M, Ossowski V, Fleming JM, Mullins M, Baier LJ. Human adipose microRNA-221 is upregulated in obesity and affects fat metabolism downstream of leptin and TNF- α . *A. Diabetologia*. 2013;56(9):1971-1979. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2950-9>
- Kim C, Lee H, Cho YM, Kwon OJ, Kim W, Lee EK. TNF α -induced miR-130 resulted in adipocyte dysfunction during obesity-related inflammation. *FEBS Letters*. 2013;587(23):3853-3858
- Mysore R, Ortega FJ, Latorre J, Ahonen M, Savolainen-Peltonen H, et al. MicroRNA-221-3p Regulates Angiopoietin-Like 8 (ANGPTL8) Expression in Adipocytes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(11):4001-4012. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00453>
- Lorente-Cebrián S, Mejhert N, Kulyté A, Laurencikienė J, Åström G, et al. MicroRNAs Regulate Human Adipocyte Lipolysis: Effects of miR-145 Are Linked to TNF- α . *PLoS One*. 2014;9:e86800. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086800>

38. Duan SZ, Usher MG, Foley EL 4th, Milstone DS, Brosius FC 3rd, Mortensen RM. Sex dimorphic actions of rosiglitazone in generalized peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ)-deficient mice. *Diabetologia*. 2010;53(7):1493-505. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1748-2>
39. Palavicini JP, Chavez-Velazquez A, Fourcaudot M, Tripathy D, Pan M, et al. The Insulin-Sensitizer Pioglitazone Remodels Adipose Tissue Phospholipids in Humans. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:784391. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.784391>
40. Serna A, Marhuenda J, Arcusa R, Pérez-Piñero S, Sánchez-Macarro M, et al. Effectiveness of a polyphenolic extract (Lippia citriodora and Hibiscus sabdariffa) on appetite regulation in overweight and obese grade I population: an 8-week randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2022;61(2):825-841. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02678-x>
41. Hayamizu K, Ishii Y, Kaneko I, Shen M, Okuhara Y, et al. Effects of garcinia cambogia (Hydroxycitric Acid) on visceral fat accumulation: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2003;64(8):551-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2003.08.006>
42. Thounaojam MC, Jadeja RN, Ramani UV, Devkar RV, Ramachandran AV. Sida rhomboidea. Roxb Leaf Extract Down-Regulates Expression of PPAR γ 2 and Leptin Genes in High Fat Diet Fed C57BL/6J Mice and Retards in Vitro 3T3L1 Pre-Adipocyte Differentiation. *Int J Mol Sci*. 2011;12(7):4661-77. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms12074661>
43. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70(6):1040-5. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.6.1040>
44. Henry CJ, Emery B. Effect of spiced food on metabolic rate. *Human Nutrition: Clinical Nutrition*. 1986;40(2):165-8
45. Bécsi B, Kónya Z, Boratko A, Kovács K, Erdődi F. Epigallocatechine-3-gallate Inhibits the Adipogenesis of Human Mesenchymal Stem Cells via the Regulation of Protein Phosphatase-2A and Myosin Phosphatase. *Cells*. 2022;11(10):1704. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11101704>
46. Land Lail H, Feresin RG, Hicks D, Stone B, Price E, Wanders D. Berries as a Treatment for Obesity-Induced Inflammation: Evidence from Preclinical Models. *Nutrients*. 2021;13(2):334. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020334>
47. Cortez-Navarrete M, Pérez-Rubio KG, Escobedo-Gutiérrez MJ. Role of Fenugreek, Cinnamon, Curcuma longa, Berberine and Momordica charantia in Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4):515. doi: <https://doi.org/10.3390/ph16040515>
48. Den Hartogh DJ, Gabriel A, Tsiani E. Antidiabetic Properties of Curcumin II: Evidence from In Vivo Studies. *Nutrients*. 2019;12(1):58. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010058>
49. Feng W, Ao H, Peng C. Gut Microbiota, Short-Chain Fatty Acids, and Herbal Medicines. *Front Pharmacol*. 2018;23(9):1354. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01354>
50. Aryal D, Joshi S, Thapa NK, Chaudhary P, Basaula S, et al. Dietary phenolic compounds as promising therapeutic agents for diabetes and its complications: A comprehensive review. *Food Sci Nutr*. 2024;12(5):3025-3045. doi: <https://doi.org/10.1002/fsn3.3983>
51. Karmase A, Birari R, Bhutani KK. Evaluation of anti-obesity effect of Aegle marmelos leaves. *Phytomedicine*. 2013;20(10):805-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.03.014>
52. Lee GH, Lee HY, Lim YJ, Kim JH, Jung SJ, Jung ES, et al. Angelica gigas extract inhibits acetylation of eNOS via IRE1 α sulfonation/RIDD-SIRT1-mediated posttranslational modification in vascular dysfunction. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(23):13608-13627. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.205343>
53. Saleem M, Mazhar Fareed M, Salman Akbar Saani M, Shityakov S. Network pharmacology and multitarget analysis of Nigella sativa in the management of diabetes and obesity: a computational study. *J Biomol Struct Dyn*. 2024;42(9):4800-4816. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2222837>
54. Patil RS, Mane MP, Magdum AB, Nimbalkar MS. Dioscorea oppositifolia plant extract reduces adipogenesis by down-regulating PPAR γ , C/EBP α , SREBP-1, and FASN in 3T3L1 pro-adipocytes. *Phytomedicine Plus*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100293>
55. Markham A. Setmelanotide: First Approval. *Drugs*. 2021;81(3):397-403. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01470-9>
56. Kantowski T, Schulze Zur Wiesch C, Aberle J, Lautenbach A. Obesity management: sex-specific considerations. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309(5):1745-1752. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07367-0>
57. Rentzeperi E, Pegiou S, Koufakis T, Grammatiki M, Kotsa K. Sex Differences in Response to Treatment with Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists: Opportunities for a Tailored Approach to Diabetes and Obesity Care. *J Pers Med*. 2022;12(3):454. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12030454>

AUTHOR INFO:

***Svetlana Dzitoyeva**, PhD in Biology; address: 1 Williams, str., 363110, Mikhailovskoye, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5471-600X>; Researcher ID: KFC-3536-2024; Scopus ID: 6506242431;
e-mail: sdzitoyeva@gmail.com

*Corresponding author.

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzitoyeva S. Dimorphic Nature of Adipose Tissue and Role of Herbal Extracts in Lipids Metabolism. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):365-372. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13096>

МИНЕРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 1: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ



© А.М. Горбачева^{1*}, Е.Е. Бибик¹, А.А. Лавренюк¹, А.К. Еремкина¹, И.Н. Тихонов², Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Хронические заболевания печени относятся к значимым проблемам здравоохранения во всем мире, а их последствия обуславливают развитие различных минеральных нарушений, которые встречаются у 75% пациентов. Среди минеральных нарушений, развивающихся при хронических заболеваниях печени, наибольшее клиническое значение имеет остеопороз (до 30% больных). Переломы случаются, по разным данным, у 7–35% пациентов. Существует представление о целом ряде механизмов, влияющих на состояние минерального обмена при хронических заболеваниях печени: от нарушения метаболизма витамина D до синтеза провоспалительных цитокинов и функции кишечной микробиоты. На сегодняшний день эти процессы остаются недостаточно изученными: так, не до конца ясны аспекты, касающиеся функционирования околощитовидных желез при хронических заболеваниях печени; нет четкого представления о преобладающих процессах в костной ткани (анти- или прорезорбтивных). Это обуславливает несовершенство профилактических и терапевтических подходов при минеральных нарушениях вследствие хронических заболеваний печени и необходимости дальнейших исследований в этом направлении. Первая часть настоящего обзора посвящена вопросам эпидемиологии и патофизиологии нарушений минерального обмена при данных состояниях; вторая часть обзора будет касаться современных терапевтических подходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цирроз печени; остеопороз; витамин D.

MINERAL DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE. PART 1: EPIDEMIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

© Anna M. Gorbacheva^{1*}, Ekaterina E. Bibik¹, Anastasia A. Lavreniuk¹, Anna K. Eremkina¹, Igor N. Tikhonov², Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Chronic liver disease is a significant public health problem worldwide, and its consequences lead to the development of various mineral disorders, which occur in 75% of patients. Osteoporosis (up to 30% of patients) has the greatest clinical significance among the mineral disorders that develop in chronic liver disease. Fractures occur, according to different data, in 7–35% of patients. There are number of mechanisms influencing the state of mineral metabolism in chronic liver diseases: from the disturbance of vitamin D metabolism to the synthesis of pro-inflammatory cytokines and the function of intestinal microbiota. To date, these processes remain insufficiently studied: for example, aspects concerning the functioning of parathyroid glands in chronic liver diseases are not completely clear; there is no clear idea about the predominant processes in bone tissue (anti- or proresorptive). This determines the imperfection of prophylactic and therapeutic approaches in mineral disorders due to chronic liver diseases and the need for further research in this direction. The first part of this review focuses on the epidemiology and pathophysiology of mineral metabolism disorders in these conditions; the second part of the review will focus on current therapeutic approaches.

KEYWORDS: liver cirrhosis; osteoporosis; vitamin D.

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) относится к значимым проблемам здравоохранения во всем мире. В структуре смертности он занимает 11-е место, а в структуре заболеваемости — 15-е, в 2017 г. хронические заболевания печени стали причиной смерти 1,32 млн людей. Важно, что если раньше ведущими причинами ЦП были вирусные гепатиты, то в настоящее время все большую долю занимают алкогольный ЦП и цирроз вследствие жировой болезни

печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией (МАЗБП), частота которой увеличивается стремительно. Прежде всего это связано с ростом распространенности ожирения [1]. По результатам Global Burden of Disease Study — 2017 за период с 1990 до 2017 гг. смертность от ЦП в России увеличилась с 9,6 до 24,3/100 тыс. населения [2].

Хроническая печеночная недостаточность, в свою очередь, является одной из вторичных причин остеопороза [3, 4]. Распространенность остеопороза среди пациентов

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

с ЦП достигает 12–55%, что значительно превышает популяционные показатели [5]. Более того, до 40% пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) переносят переломы различных локализаций [6, 7].

Тем не менее проспективные или интервенционные исследования, посвященные патологии минерального обмена у больных с ХЗП, крайне скудны.

В настоящем обзоре будут рассмотрены имеющиеся современные данные о патологии минерального обмена у пациентов с ХЗП.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА ПРИ ХЗП

По данным современных исследований, почти у 75% пациентов с ХЗП развиваются те или иные костные нарушения. Их высокая распространенность привела к возникновению термина «печеночная остеодистрофия», определяющая изменения костной ткани у пациентов с ХЗП, которые в конечном итоге приводят к снижению ее минеральной плотности (МПК), нарушению трабекулярной архитектуры и/или геометрии кости. Независимо от этиологии, распространенность и тяжесть (остеопения или остеопороз) печеночной остеодистрофии положительно коррелирует с продолжительностью и тяжестью ХЗП. Наиболее высокая частота переломов отмечается у пациентов с терминальными стадиями ХЗП, аутоиммунными и холестатическими заболеваниями печени и непосредственно после ортотопической трансплантации печени (ОТП), поскольку длительный прием иммунодепрессантов (глюкокортикостероидов, такролимуса), сама операция и ее осложнения негативно влияют на структуру костной ткани.

Распространенность остеопороза у пациентов с ХЗП во многом зависит от исследуемой когорты и выбранных диагностических критериев. В среднем среди пациентов с ХЗП остеопорозом страдают до 30% больных, причем чаще эта патология наблюдается при первичном билиарном холангите (ПБХ) и первичном склерозирующем холангите (ПСХ). Среди пациентов, соответствующих критериям для трансплантации печени, частота остеопороза достигает 30%. Переломы случаются, по разным данным, у 7–35% пациентов (более высокая частота наблюдается у женщин в постменопаузе, у молодых людей обоих полов и у тех, кто получает

терапию глюкокортикостероидами). У пациентов с ПБХ и ПСХ наличие переломов тел позвонков и бедренной кости ассоциировано со снижением МПК менее $-1,5$ SD по Т-критерию [8].

Часто остеопороз наблюдается у пациентов, которым выполнена трансплантация печени. Наибольшая частота переломов отмечена в течение 1 года после трансплантации (до 25–35%) [9, 10].

В российской популяции лишь единичные исследования были посвящены патологии минерального обмена у пациентов с ХЗП. Так, в работе Топчеевой О.Н. и соавт. были проанализированы результаты рентгеновской денситометрии, проведенной 75 пациентам с ЦП различной этиологии. Снижение МПК обнаружено у 72% пациентов, причем остеопения и остеопороз статистически значимо чаще встречались у женщин (77,8 против 42,8% соответственно, $p=0,01$). Важно, что среди пациентов с ПБХ снижение МПК встречалось у 96,2% обследованных, а среди пациентов с алкогольным ЦП — лишь в 47% случаев, то есть синдром холестаза оказывал влияние на состояние костной ткани. У пациентов с ЦП снижение МПК в поясничных позвонках отмечалось в 82,5% случаев, что крайне важно в аспекте развития компрессионных переломов тел позвонков [11]. В исследуемой когорте утрачивали свое ведущее прогностическое значение такие «классические» факторы риска остеопороза, как менопауза, возраст и ИМТ, при этом наибольшую значимость в отношении неблагоприятного прогноза продемонстрировали класс печеночноклеточной недостаточности по Чайлд-Пью и отклонения в показателях минерального обмена, в том числе гипомагниемия [12]. В работе Киргужевой О.И. и соавт. среди 102 мужчин с ЦП различной этиологии остеопороз был выявлен у 17%, а остеопения — у 56% больных, что статистически значимо превышало частоту снижения МПК в группе сравнения. Степень снижения МПК также зависела от этиологии ХЗП. В исследованной группе преобладали процессы по типу костной резорбции, что, по мнению авторов, было связано с гипогонадизмом, развившимся у пациентов [13].

В таблице 1 приведены суммарные сведения о частоте печеночной остеодистрофии при ХЗП различной этиологии [14].

Патогенез нарушений костно-минерального обмена при ХЗП имеет комплексный характер и будет рассмотрен в последующих разделах.

Таблица 1. Частота печеночной остеодистрофии при ХЗП различной этиологии (по [14])

Table 1. Frequency of hepatic osteodystrophy in chronic liver disease of different etiologies (by [14])

Этиология ХЗП	Частота печеночной остеодистрофии, %	95% ДИ
Первичный билиарный холангит	32,35	18,9–45,8
Первичный склерозирующий холангит	43,18	3,44–82,92
Вирусный гепатит	37,87	27,61–48,13
Вирусный цирроз	80,27	63,19–97,36
Алкогольная болезнь печени	37,87	20,61–51,17
Неалкогольная жировая болезнь печени или неалкогольный стеатогепатит	45,17	24,50–66,92
Болезнь Вильсона	49,31	16,1–82,53

ПАТОГЕНЕЗ МИНЕРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХЗП

Метаболизм витамина D и кальций-фосфорный обмен: фундаментальные и клинические данные

Липофильный витамин D существует в двух вариантах: VitD2 (эргокальциферол) и VitD3 (колекальциферол). В организм человека витамин D поступает за счет синтеза в коже и из пищевых продуктов [15]. Субстратом для синтеза витамина D в коже является 7-дегидрохолестерол (7-ДХС) [16]. В печени происходит как синтез 7-ДХС из холестерина под действием холестерол-7 α -гидроксилазы (CYP7A1), так и его деградация до холестерина под действием 7-дегидрохолестеролредуктазы (DHCR7). В исследованиях на животных и при изучении тканей цирротической печени человека установлено, что при печенной остеодистрофии отмечается повышение экспрессии DHCR7 в печени, что приводит к усилению деградации 7-ДХС [17, 18].

При холестазах за счет снижения концентрации желчных кислот в просвете кишечника снижается и всасываемость витамина D, что часто требует больших, чем в популяции, доз для коррекции его дефицита/недостаточности [19]. В то же время имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о протективной роли витамина D в отношении повреждения гепатоцитов при холестазах [20]. Клиническое применение этих данных требует дальнейших разработок.

Для циркуляции в крови VitD и его метаболиты должны быть связаны с витамин-D-связывающим белком (DBP), который также образуется в печени. У мышей синтез DBP снижается по мере прогрессирования ХЗП [17, 18]. Таким образом, у пациентов с ХЗП может нарушаться циркуляция витамина D и его метаболитов.

В здоровой печени витамин D гидроксилируется 25-гидроксилазой (CYP2R1) и стерол-27-гидроксилазой (CYP27A1) с образованием кальцидиола (25(OH)D). Экспрессия обоих ферментов снижается при фиброзе и циррозе печени [17,18]. Хотя в работе Zhao и соавт., при ЦП отмечалось только снижение экспрессии CYP27A1, но не CYP2R1 [21]. В любом случае, ожидаемо снижение концентрации кальцидиола в крови при ХЗП [14, 17, 21, 22].

В почках 25(OH)D подвергается дальнейшему гидроксилированию до биологически активного кальцитриола (1,25(OH)2D) под действием 25-гидроксивитамин D 1-гидроксилазы (CYP27B1) [23, 24]. Как 25(OH)D, так и 1,25(OH)2D дополнительно гидроксилируются 25-гидроксивитамин D 24-гидроксилазой (CYP24A1) с образованием 24,25(OH)2D и 1,24,25(OH)3D — продуктов, подлежащих выведению из организма. Zhao et al. установили, что уровень CYP24A1 у пациентов с циррозом печени повышается, что свидетельствует не только о снижении активации и циркуляции витамина D, но и об усилении его деградации у этих пациентов [14, 21].

Для реализации своих биологических эффектов кальцитриол должен связаться со своим рецептором (VDR), который образует гетеродимеры с родственными рецепторами (например, рецептором ретиноидов X) и активирует соответствующие внутриклеточные каскады [25, 25]. До сих пор мало известно о влиянии ХЗП на чувствительность клеток к 1,25(OH)2D, предполагается, что этот процесс в значительной степени регулируется

ется полиморфизмами гена VDR [26]. У здоровых людей 1,25(OH)2D способствует кишечной абсорбции кальция и фосфата [27]. У пациентов с ХЗП снижение сывороточной концентрации 1,25(OH)2D может, таким образом, препятствовать всасыванию неорганического фосфата и кальция в кишечнике и, следовательно, стимулировать их высвобождение из костного матрикса, способствуя потере МПК [14, 28].

В остеобластах 1,25(OH)2D усиливает экспрессию лиганда активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) [29]. После связывания с рецептором (RANK) на иммунных клетках RANKL индуцирует их дифференцировку в остеокласты [24,30]. Тем не менее *in vivo* витамин D и его метаболиты ингибируют остеокластогенез и, таким образом, успешно используются в лечении остеопороза [14, 31].

Имеются данные о повышении концентрации фактора роста фибробластов — 23 (ФРФ23) при ХЗП [32–34]. Увеличение уровня ФРФ23 (как и фосфора) может подавлять экспрессию ПТГ в околощитовидных железах [35, 36]. В свою очередь, снижение концентрации ПТГ может дополнительно стимулировать экспрессию FGF-23 в костных клетках [35], модулируя метаболизм витамина D как в положительную, так и в отрицательную сторону через ингибирование CYP27B1 и индукцию CYP24A1 [14, 26]. Схематически указанные процессы представлены на рисунке 1 (по [14]). Рисунок создан в сервисе Biorender.com.

Несмотря на нарушения метаболизма витамина D, развивающиеся при поражении печени, сведения о вторичном гиперпаратиреозе в этой категории пациентов лимитированы.

Fisher et al. в 2007 г. опубликовали исследование, в которое вошли 100 пациентов с нехолестатическими ХЗП [37]. Ожидаемо, у 68 человек выявлен дефицит витамина D (<50 нмоль/л), у 23 — его недостаточность (50–80 нмоль/л). При этом вторичный гиперпаратиреоз (ПТГ>6,8 пмоль/л) был отмечен лишь у 16 (16%) пациентов, что в целом соответствует распространенности ВГПТ, например, в финской популяции [38]. Частота дефицита витамина D ожидаемо была значительно выше у пациентов с ЦП по сравнению с пациентами без цирроза (86,3% vs. 49,0%; $p=0,0001$). При ЦП класса С по Чайлд-Пью концентрации 25(OH)D были значительно ниже, чем при классе А (22,7 нмоль/л против 45,8 нмоль/л; $p<0,001$). Частота дефицита витамина D в этой работе соответствует результатам и других исследований [39].

В работе Narayanasamy et al. ($n=90$) ВГПТ встречался реже — в 6,7% случаев [39]; в то же время в исследовании Duarte et al. (49 пациентов с ХЗП без ЦП и 51 пациент с ЦП) повышение сывороточной концентрации ПТГ было отмечено в 42% случаев [40]. Интересной представляется работа Marek et al., которые изучали не только утренние концентрации ПТГ крови, но и оценивали площадь под кривой (AUC) уровней ПТГ в течение суток. AUC у пациентов с гепатитом была значимо больше, чем в группе здорового контроля (1201 vs. 712 пг/мл) [41].

В исследовании 2014 г. Corey et al. оценили состояние минерального обмена у 158 пациентов с ХЗП различной этиологии. Интересно, что, несмотря на высокую частоту дефицита/недостаточности витамина D, повышение концентрации ПТГ отмечалось лишь у трех (1,9%) пациентов, при этом группы, выделенные на основании

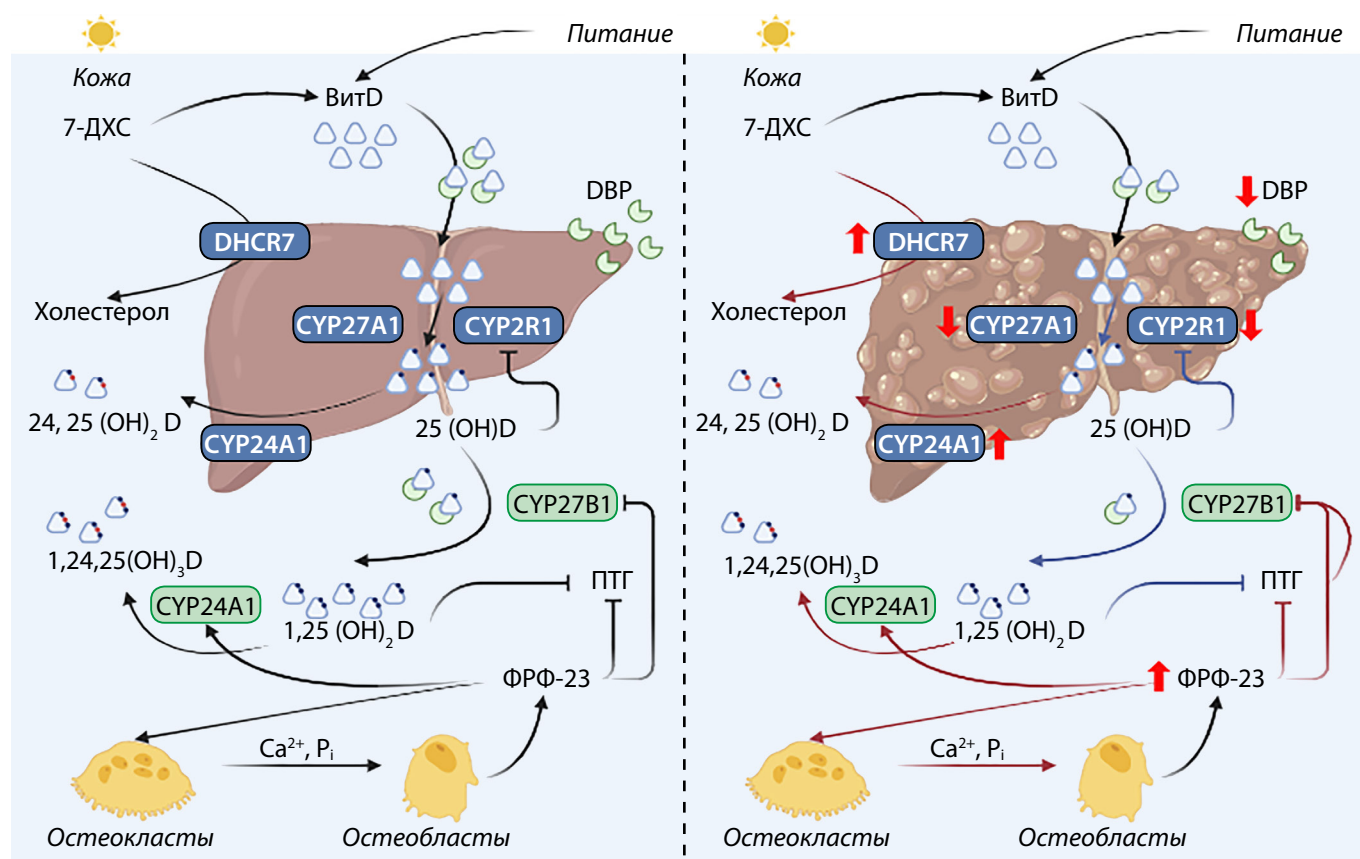


Рисунок 1. Метаболизм витамина D в норме и при хронических заболеваниях печени. Пояснения в тексте.

Figure 1: Vitamin D metabolism in normal state and in chronic liver disease. Explanations in the text.

концентрации 25(OH)D, не различались по уровням ПТГ и кальция сыворотки крови. Это может быть объяснено как относительно небольшим объемом выборки, использованием средних величин (а не медиан) при сравнении групп, так и снижением белково-синтетической функции печени, обуславливающей снижение продукции пептидного по своей природе ПТГ [42].

В исследовании Narayanasamy et al. среди 236 пациентов с ХЗП медиана концентрации ПТГ составила 21 [13; 31] пг/мл, 25(OH)D — 23 [15; 35] нг/мл, а альбумин-скорректированного кальция — 7,6 [6,3; 8,4] мг/дл (т.е. 1,9 [1,5–2,1] ммоль/л). Таким образом, несмотря на сочетание дефицита витамина D и гипокальциемии, концентрации ПТГ оставались в нижней половине референсного диапазона лаборатории, что не согласуется с классическими представлениями о функционировании околощитовидных желез и патогенезе ВГПТ [39].

В связи с этим особый интерес представляет одна из первых работ по данной проблеме, опубликованная Dibble et al. в 1981 г. Среди 25 включенных в исследование пациентов с ХЗП, по результатам костной биопсии, печеночную остеомалацию имели 9 человек (36%), из них у 5 (56%) был диагностирован ВГПТ. ПТГ в группе пациентов с остеомалацией был значительно выше, чем среди пациентов без патологии костной ткани. Результаты исследования позволяют предположить, что ВГПТ может развиваться лишь в особых группах пациентов, имеющих наиболее выраженную патологию метаболизма витамина D, что могло быть не учтено в описанных выше работах [43].

Гиперкальциемия является относительно редким явлением при ХЗП. Одним из первых упоминаний этого состояния в литературе является работа Gerhard et al., в 1987 г. описавших 16 пациентов с выраженным повышением уровня кальция крови (до 4,3 ммоль/л). Однако это были случаи ПТГ-независимой гиперкальциемии, не ассоциированной с метаболизмом витамина D и работой ОЩЖ [44].

Еще меньше данных о кальций-фосфорном обмене у пациентов, перенесших трансплантацию печени. По данным Compston et al., в раннем посттрансплантационном периоде у пациентов отмечается транзиторное повышение сывороточной концентрации ПТГ. Авторы связали это с исходной уже имеющейся патологией костной ткани, в связи с чем рекомендовали лечение печеночной остеодистрофии еще до трансплантации [45]. Prytula et al. установили, что сывороточные концентрации 1,25(OH)₂D₃ не изменяются в течение 3 месяцев после трансплантации. Также на его концентрацию не оказывает влияние назначение такролимуса (такая гипотеза выдвигалась ранее) [46].

Изменения в костной ткани

В начале изучения минерального обмена при ХЗП считалось, что основной причиной развития печеночной остеодистрофии (проявлявшейся рахитом, остеопенией и/или низкоэнергетическими переломами) являлась мальабсорбция, приводящая к нарушению всасывания витамина D и кальция. Тем не менее уже

в относительно ранних исследованиях (напр., Klein GL et al.) высказывались идеи о том, что для пациентов с ХЗП может быть характерен, напротив, низкий костный обмен [47].

Потеря костной массы вследствие снижения интенсивности ремоделирования в большинстве случаев является следствием прямого или косвенного токсического воздействия на дифференцировку и жизненный цикл остеобластов [48]. В частности, этот феномен ярко выражен у пациентов с ХЗП [49, 50]. Можно выделить ряд патогенетических факторов, обуславливающих снижение интенсивности ремоделирования костной ткани у этих больных.

Один из них связан с активностью склеростина. Склеростин — это растворимый белок, секретируемый остеоцитами. Он предотвращает связывание Wnt и корцептора LRP5/6, ассоциированного с трансмембранными рецепторами липопротеинов низкой плотности [51]. Его концентрации выше у пациентов с тяжелым ЦП [52]. Подавляя Wnt/ β -катениновую сигнализацию при ХЗП, склеростин блокирует дифференцировку остеобластов и таким образом препятствует физиологическому ремоделированию костной ткани [51, 53].

Дисфункция остеобластов при ХЗП также может быть результатом снижения концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1) [54–56]. Кость является одним из основных органов-мишеней для ИФР-1, анаболического гормона, вырабатываемого в основном печенью под воздействием соматотропного гормона (СТГ) [57]. ИФР-1 ингибирует апоптоз остеобластов и способствует остеобластогенезу, стабилизируя β -катенин и усиливая Wnt-зависимую активность [58, 59]. При прогрессирующем ЦП уровень ИФР-1 в сыворотке крови уменьшается в результате снижения биосинтетической функции гепатоцеллюлярной ткани и потери рецепторов СТГ на гепатоцитах [57, 60]. В исследованиях на крысах с циррозом низкие дозы ИФР-1 приводили к увеличению костной массы [57, 61, 62].

Еще одним важным фактором может быть гипогонадизм, который влияет как на остеокласты, так и на остеобласты [63]. Некоторые авторы предположили, что низкие концентрации половых гормонов (эстрогенов или тестостерона) увеличивают продолжительность жизни остеокластов и уменьшают ее у остеобластов, что приводит к более высокой скорости резорбции костной ткани по сравнению с синтезом новой кости [58, 63, 64].

Представлен ряд доводов и в пользу наличия высокообменной костной патологии у пациентов с ХЗП. Так, высказывается предположение, что цитокины, вырабатываемые при хроническом воспалении в результате болезни печени, могут стимулировать активность остеокластов.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) — провоспалительный цитокин, чья сывороточная концентрация повышается при различных злокачественных и воспалительных заболеваниях [65]. Кроме того, ИЛ-6 вырабатывается остеобластами и либо напрямую активирует остеокласты, либо опосредованно за счет стимуляции выработки RANKL в остеобластах (ключевой фактор остеокластогенеза) и, таким образом, косвенно активирует остеокласты

[66–68]. Продукция ИЛ-6 печенью повышается в ответ на повреждение и запускает острофазный ответ и регенерацию гепатоцитов [69]. Поскольку попытки регенерации сопровождаются любыми повреждениями печени, то концентрации ИЛ-6 существенно повышаются у пациентов с ХЗП любого генеза [69, 70], что потенциально может активировать работу остеокластов.

При ХЗП повышается и сывороточная концентрация интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [71], мощного провоспалительного цитокина, являющегося основной терапевтической мишенью в лечении большого числа воспалительных заболеваний [72]. Кроме того, ИЛ-1 β является стимулятором резорбции костной ткани [73]: он усиливает продукцию RANKL и таким образом стимулирует остеокластогенез [74]. Также ИЛ-1 β активирует синтез простагландинов в костной ткани, что также является мощным стимулом резорбции [75]. Схожим эффектом потенциально обладает и простагландин E2 (ПГЕ2) [75].

Сложнее обстоит ситуация с фактором некроза опухоли (TNF), в частности TNF α , т.к. в зависимости от своей концентрации он оказывает либо повреждающее, либо протективное воздействие на ткань печени. Наиболее вероятно это объясняется его влиянием на Yes-ассоциированный белок (YAP), который является основным эффектором пути Hippo, регулирующим пролиферацию и апоптоз в процессе развития различных органов. Низкие концентрации TNF- α способствуют ядерной транслокации YAP1, вызывая пролиферацию гепатоцитов, тогда как высокие приводят к фосфорилированию и инактивации YAP1, препятствуя его ядерному импорту и, следовательно, способствуя гибели клеток [76]. В костной ткани TNF способствует воспалительной резорбции кости за счет активации остеобластов и тканевых стромальных клеток, экспрессирующих RANKL [77]. В частности, TNF α способствует образованию остеокластов [78] за счет увеличения пула предшественников остеокластов и ускорения их дифференцировки [78]. Таким образом, при повышении концентрации TNF вследствие ХЗП может активироваться и костная резорбция.

Обсуждается роль кишечного микробиома в развитии костной патологии при ХЗП. Обусловлено это двусторонней взаимосвязью между кишечной микробиотой (продукты жизнедеятельности которой поступают в печень через систему *vena portae*) и функцией печени, выводящей ряд биологических соединений в кишечник [79, 80]. Недавно было установлено, что состав кишечной микробиоты и вмешательства, направленные на ее модификацию, включая пробиотики или антибиотики, влияют на ремоделирование костей. Рассматривается роль короткоцепочечных жирных кислот, влияния микробиоты на ИФР-1, повышения концентрации провоспалительных цитокинов при синдроме нарушенной проницаемости слизистой оболочки кишки, однако эти данные требуют дальнейшего изучения [81].

Отдельного внимания заслуживает вопрос саркопении — состояния, характеризующегося потерей массы и силы скелетных мышц. При ХЗП саркопения поражает до 40% пациентов. Как известно, мышечная ткань обладает собственной эндокринной активностью: она секретирует различные миокины, такие как миоостатин,

факторы ингибирования лейкозных клеток (LIF), фактор роста фибробластов 2 (FGF2), фоллистатиноподобный протеин 1, нейротрофический фактор мозга (BDNF) и иризин, которые влияют на процессы ремоделирования костей. Миостатин непосредственно способствует пролиферации и дифференцировке остеокластов: у мышей с дефицитом миостатина значительно увеличивается МПК, а применение ингибиторов миостатина в ряде экспериментов приостанавливало потерю костной массы. Иризин за счет своего промиогенного действия стимулирует дифференцировку остеобластов, что приводит к увеличению кортикальной массы кости. Недавно было продемонстрировано, что бета-аминоизомасляная кислота (BAIBA), метаболит, выделяемый сокращающейся мышцей, также играет роль в предотвращении гибели остеоцитов и сохранении костной массы во время иммобилизации. Таким образом, потеря мышечной массы при ХЗП также является важным фактором развития патологии костной ткани [82].

При отечно-асцитическом синдроме пациентам могут назначаться различные диуретики, чье влияние на состояние костной ткани различно. Так, по данным Sumida et al., прием петлевых диуретиков ассоциирован с увеличением риска переломов (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,35–1,44), в отношении тиазидных диуретиков этот эффект был менее выражен (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,06–1,10), а у калий-сберегающих отсутствовал [83]. В Роттердамском исследовании прием тиазидов был ассоциирован с более высокой МПК, но не влиял на TBS [84]. Определение роли диуретиков в состоянии костной ткани при ХЗП требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день существует представление о целом ряде механизмов, влияющих на состояние минерального обмена при хронических заболеваниях печени: от нарушения метаболизма витамина D до синтеза провоспалительных цитокинов и функции кишечной микробиоты. В то же время эти процессы (особенно в своей совокупности) пока мало изучены, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований. Открытым остается вопрос о коррекции нарушений минерального обмена у пациентов с ХЗП. Этому будет посвящена вторая часть настоящего обзора.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках гранта РНФ №24-25-00348 «Нарушения метаболизма витамина D и особенности костного ремоделирования у пациентов с циррозом печени различной этиологии».

Конфликт интересов. Мокрышева Н.Г. — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Горбачева А.М. — концепция и дизайн исследования, написание рукописи; Бибик Е.Е. — написание рукописи; Лавренюк А.А. — написание рукописи; А.К. Еремкина — написание рукописи; Тихонов И.Н. — внесение существенных правок в рукопись, Мокрышева Н.Г. — внесение существенных правок в рукопись.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(5):365-370. doi: <https://doi.org/10.1002/cld.1061>
- Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3). doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8)
- Giouleme O, Vyzantiadis T, Nikolaidis N, et al. Pathogenesis of osteoporosis in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(72):938-943
- Zheng JP, Miao HX, Zheng SW, et al. Risk factors for osteoporosis in liver cirrhosis patients measured by transient elastography. *Medicine (United States)*. 2018;97(20). doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010645>
- Patel N, Muñoz SJ. Bone disease in cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2015;6(4). doi: <https://doi.org/10.1002/cld.498>
- Nakchbandi IA. Osteoporosis and fractures in liver disease: Relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28). doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9427>
- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *The Lancet*. 2019;393(10169):364-376. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
- Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>
- Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: A follow-up study. *Lancet*. 2001;357(9253). doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03641-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03641-2)
- Navasa M, Monegal A, Guañabens N, et al. Bone fractures in liver transplant patients. *Rheumatology*. 1994;33(1). doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/33.1.52>
- Топчиева О.Н., Дроздов В.Н., Эмбутниекс Ю.В., Вяжневич Ю.В. Минеральная плотность костной ткани у больных циррозом печени // *Терапевтическая гастроэнтерология*. — 2009. — №8. — С. 51-55. [Topcheeva ON, Drozdov VN, Embutnieks YV, Vyazhevich YV. Mineral'naya plotnost' kostnoj tkani u bol'nyh cirrozom pecheni // *Terapevticheskaya gastroenterologiya*. 2009;8:51-55 (In Russ.).]
- Топчиева О.Н. Особенности нарушения минеральной плотности костной ткани у больных циррозом печени различной этиологии: Дисс. ... мед. наук. — М., 2010. — 115с. [Topcheeva ON. Osobennosti narusheniya mineral'noj plotnosti kostnoj tkani u bol'nyh cirrozom pecheni razlichnoj etiologii: Diss. ... med. nauk. M. 2010:115 (In Russ.).]
- Киргуева О.И. Состояние костной ткани у мужчин, страдающих циррозом печени: Дисс. ... мед. наук. — Волгоград, 2017. — 124 с. [Kirgueva OI. Sostoyanie kostnoj tkani u muzhchin, stradayushchih cirrozom pecheni: Diss. ... med. nauk. Volgograd. 2017:124 (In Russ.).]
- Ehnert S, Aspera-Werz RH, Ruoß M, et al. Hepatic Osteodystrophy- Molecular Mechanisms Proposed to Favor Its Development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20102555>
- Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, et al. Crucial role of vitamin D in the musculoskeletal system. *Nutrients*. 2016;8(6). doi: <https://doi.org/10.3390/nu8060319>
- Holick MF. Vitamin D: A D-lightful solution for health. In: *Journal of Investigative Medicine*. 2011;59. doi: <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e318214ea2d>
- Nussler AK, Wildemann B, Freude T, et al. Chronic CCl4 intoxication causes liver and bone damage similar to the human pathology of hepatic osteodystrophy: A mouse model to analyse the liver-bone axis. *Arch Toxicol*. 2014;88(4). doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1191-5>
- Hochrath K, Ehnert S, Ackert-Bicknell CL, et al. Modeling hepatic osteodystrophy in Abcb4 deficient mice. *Bone*. 2013;55(2). doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.03.012>

19. Chongthavornvasana S, Lertudomphonwanit C, Mahachoklertwattana P, Korwutthikulrangsri M. Determination of Optimal Vitamin D Dosage in Children with Cholestasis. *BMC Pediatr.* 2023;23(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04113-y>
20. Abdel-Rahman N, Sharawy MH, Megahed N, El-Awady MS. Vitamin D3 abates BDL-induced cholestasis and fibrosis in rats via regulating Hedgehog pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114697>
21. Zhao XY, Li J, Wang JH, et al. Vitamin D serum level is associated with Child-Pugh score and metabolic enzyme imbalances, but not viral load in chronic hepatitis B patients. *Medicine (United States).* 2016;95(27). doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003926>
22. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55(9). doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1069-9>
23. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep.* 2014;3. doi: <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.213>
24. Shinchuk L, Holick MF. Vitamin D and rehabilitation: Improving functional outcomes. *Nutrition in Clinical Practice.* 2007;22(3). doi: <https://doi.org/10.1177/0115426507022003297>
25. Booth DR, Ding N, Parnell GP, et al. Cistronic and genetic evidence that the vitamin D receptor mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases. *Genes Immun.* 2016;17(4):213-219. doi: <https://doi.org/10.1038/gene.2016.12>
26. Christensen MHE, Apalset EM, Nordbø Y, Varhaug JE, Mellgren G, Lien EA. 1,25-Dihydroxyvitamin D and the Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Apa1 Influence Bone Mineral Density in Primary Hyperparathyroidism. *PLoS One.* 2013;8(2). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056019>
27. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;347(1-2). doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.038>
28. Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res.* 2016;4. doi: <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.41>
29. Shymanskyi I, Lisakovska O, Mazanova A, Labudzynski D, Veliky M. Vitamin D3 modulates impaired crosstalk between RANK and glucocorticoid receptor signaling in bone marrow cells after chronic prednisolone administration. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(JUN). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00303>
30. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1). doi: <https://doi.org/10.3390/nu5010111>
31. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *Bonekey Rep.* 2014;3. doi: <https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.17>
32. Prié D, Forand A, Francoz C, et al. Plasma Fibroblast Growth Factor 23 Concentration Is Increased and Predicts Mortality in Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *PLoS One.* 2013;8(6). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066182>
33. He X, Shen Y, Ma X, et al. The association of serum FGF23 and non-alcoholic fatty liver disease is independent of vitamin D in type 2 diabetes patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(7). doi: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12933>
34. Bihari C, Lal D, Thakur M, et al. Suboptimal Level of Bone-Forming Cells in Advanced Cirrhosis are Associated with Hepatic Osteodystrophy. *Hepatal Commun.* 2018;2(9). doi: <https://doi.org/10.1002/hep4.1234>
35. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: A bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(4). doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00360.2010>
36. Silver J, Naveh-Many T. FGF23 and the parathyroid glands. *Pediatric Nephrology.* 2010;25(11). doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1565-3>
37. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and Parathyroid Hormone in Outpatients With Noncholestatic Chronic Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2007;5(4). doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.015>
38. Islam MZ, Viljakainen HT, Kärkkäinen MUM, Saarnio E, Laitinen K, Lamberg-Allardt C. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism during winter in pre-menopausal Bangladeshi and Somali immigrant and ethnic Finnish women: associations with forearm bone mineral density. *Br J Nutr.* 2012;107(2):277-283. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114511002893>
39. Narayanasamy K, Karthick R, Raj AK. High Prevalent Hypovitaminosis D Is Associated with Dysregulation of Calcium-parathyroid Hormone-vitamin D Axis in Patients with Chronic Liver Diseases. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(1):15-20. doi: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00018>
40. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, et al. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(9):1022-1027. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02561.x>
41. Marek B, Kajdaniuk D, Niedziolka D, et al. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, calciotropic hormones and bone mineral density in young patients with chronic viral hepatitis. *Endokrynol Pol.* 2015;66(1):22-29. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0005>
42. Corey RL, Whitaker MD, Crowell MD, et al. Vitamin D deficiency, parathyroid hormone levels, and bone disease among patients with end-stage liver disease and normal serum creatinine awaiting liver transplantation. *Clin Transplant.* 2014;28(5). doi: <https://doi.org/10.1111/ctr.12351>
43. Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, Hardy GJ, Losowsky MS. Evidence for secondary hyperparathyroidism in the osteomalacia associated with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1981;15(4):373-383. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1981.tb00677.x>
44. Gerhardt A, Greenberg A, Reilly JJ, Van Thiel DH. Hypercalcemia. A complication of advanced chronic liver disease. *Arch Intern Med.* 1987;147(2):274-277. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.147.2.274>
45. Compston JE, Greer S, Skingle SJ, et al. Early increase in plasma parathyroid hormone levels following liver transplantation. *J Hepatol.* 1996;25(5):715-718. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(96\)80243-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(96)80243-1)
46. Prytula A, Walle J Vande, Van Vlierberghe H, et al. Factors associated with 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations in liver transplant recipients: a prospective observational longitudinal study. *Endocrine.* 2016;52(1):93-102. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0757-9>
47. Klein GL, Soriano H, Shulman RJ, Levy M, Jones G, Langman CB. Hepatic osteodystrophy in chronic cholestasis: evidence for a multifactorial etiology. *Pediatr Transplant.* 2002;6(2):136-140. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3046.2002.01060.x>
48. Marie PJ, Kassem M. Osteoblasts in osteoporosis: Past, emerging, and future anabolic targets. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0132>
49. Ruiz-Gaspà S, Martínez-Ferrer A, Guañabens N, et al. Effects of bilirubin and sera from jaundiced patients on osteoblasts: Contribution to the development of osteoporosis in liver diseases. *Hepatology.* 2011;54(6). doi: <https://doi.org/10.1002/hep.24605>
50. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med.* 2019;14(1). doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1874-2>
51. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone.* 2017;96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.007>
52. Rhee Y, Kim WJ, Han KJ, Lim SK, Kim SH. Effect of liver dysfunction on circulating sclerostin. *J Bone Miner Metab.* 2014;32(5). doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0524-z>
53. Reid IR. Targeting Sclerostin in Postmenopausal Osteoporosis: Focus on Romosozumab and Blososumab. *BioDrugs.* 2017;31(4). doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0229-2>
54. Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver International.* 2018;38(5). doi: <https://doi.org/10.1111/liv.13730>
55. Kimura K, Terasaka T, Iwata N, et al. Combined effects of androgen and growth hormone on osteoblast marker expression in mouse C2C12 and MC3T3-E1 cells induced by bone morphogenetic protein. *J Clin Med.* 2017;6(1). doi: <https://doi.org/10.3390/jcm6010006>
56. Qiu T, Crane JL, Xie L, Xian L, Xie H, Cao X. IGF-I induced phosphorylation of PTH receptor enhances osteoblast to osteocyte transition. *Bone Res.* 2018;6(1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41413-017-0002-7>
57. Guerra-Menéndez L, Sádaba MC, Puche JE, et al. IGF-I increases markers of osteoblastic activity and reduces bone resorption via osteoprotegerin and RANK-ligand. *J Transl Med.* 2013;11(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-271>
58. Krishnan V. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *Journal of Clinical Investigation.* 2006;116(5):1202-1209. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI28551>

59. Nasu M, Sugimoto T, Chihara M, Hiraumi M, Kurimoto F, Chihara K. Effect of natural menopause on serum levels of IGF-I and IGF-binding proteins: Relationship with bone mineral density and lipid metabolism in perimenopausal women. *Eur J Endocrinol.* 1997;136(6). doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1360608>
60. de la Garza RG, Morales-Garza LA, Martin-Estal I, Castilla-Cortazar I. Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency and Cirrhosis Establishment. *J Clin Med Res.* 2017;9(4). doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr2761w>
61. Cemborain A, Castilla-Cortazar I, Garcia M, et al. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: Beneficial effects of IGF-I treatment. *J Hepatol.* 1998;28(1). doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(98\)80211-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(98)80211-0)
62. Adamek A, Kasprzak A. Insulin-like growth factor (IGF) system in liver diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19051308>
63. Golds G, Houdek D, Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol.* 2017;2017. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/4602129>
64. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(1). doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(02\)00078-6](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(02)00078-6)
65. Naseem S, Hussain T, Manzoor S. Interleukin-6: A promising cytokine to support liver regeneration and adaptive immunity in liver pathologies. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.01.002>
66. Wu Q, Zhou X, Huang D, Ji Y, Kang F. IL-6 enhances osteocyte-mediated osteoclastogenesis by promoting JAK2 and RANKL activity in vitro. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2017;41(4). doi: <https://doi.org/10.1159/000465455>
67. Nakchbandi IA, Mitnick MA, Lang R, Gundberg C, Kinder B, Insogna K. Circulating levels of interleukin-6 soluble receptor predict rates of bone loss in patients with primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002;87(11). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011814>
68. Blaschke M, Koepf R, Cortis J, et al. IL-6, IL-1 β , and TNF- α only in combination influence the osteoporotic phenotype in Crohn's patients via bone formation and bone resorption. *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* 2018;27(1). doi: <https://doi.org/10.17219/acem/67561>
69. Norris CA, He M, Kang LI, et al. Synthesis of IL-6 by hepatocytes is a normal response to common hepatic stimuli. *PLoS One.* 2014;9(4). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096053>
70. Shimada M, Matsumata T, Taketomi A, et al. The role of interleukin-6, interleukin-16, tumor necrosis factor-alpha and endotoxin in hepatic resection. *Hepatogastroenterology.* 1995;42(5):691-697
71. Hernandez-Barragan A, Montes-de-Oca-Angeles D, Lemus-Peña M, et al. Serum determination of IL-1 β and IL-1RA in patients with chronic liver diseases. *Ann Hepatol.* 2022;27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2022.100864>
72. Ruscitti P, Cipriani P, Carubbi F, et al. The role of IL-1 β in the bone loss during rheumatic diseases. *Mediators Inflamm.* 2015;2015. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/782382>
73. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1). doi: <https://doi.org/10.1111/immr.12621>
74. Nakamura I, Jimi E. Regulation of Osteoclast Differentiation and Function by Interleukin-1. *Vitam Horm.* 2006;74. doi: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(06\)74015-8](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(06)74015-8)
75. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: Interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev.* 2008;29(4). doi: <https://doi.org/10.1210/er.2007-0038>
76. Zhao S, Jiang J, Jing Y, et al. The concentration of tumor necrosis factor- α determines its protective or damaging effect on liver injury by regulating Yap activity. *Cell Death Dis.* 2020;11(1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2264-z>
77. Zhao B, Grimes SN, Li S, Hu X, Ivashkiv LB. TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J. *Journal of Experimental Medicine.* 2012;209(2). doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20111566>
78. Boyce BF, Li P, Yao Z, et al. TNF α and pathologic bone resorption. *Keio Journal of Medicine.* 2005;54(3). doi: <https://doi.org/10.2302/kjm.54.127>
79. Stojic J, Kukla M, Grgurevic I. The Intestinal Microbiota in the Development of Chronic Liver Disease: Current Status. *Diagnostics.* 2023;13(18). doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182960>
80. Liu J, Yang D, Wang X, et al. Gut Microbiota Targeted Approach in the Management of Chronic Liver Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.774335>
81. Jeong H, Kim D. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4270. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20174270>
82. Yang YJ, Kim DJ. An overview of the molecular mechanisms contributing to musculoskeletal disorders in chronic liver disease: Osteoporosis, sarcopenia, and osteoporotic sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):1-33. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052604>
83. Sumida K, Shrestha P, Mallisetty Y, et al. Incident Diuretic Use and Subsequent Risk of Bone Fractures: A Large Nationwide Observational Study of US Veterans. *Mayo Clin Proc.* 2024;99(6):913-926. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.09.018>
84. van der Burgh AC, Oliai Araghi S, Zillikens MC, et al. The impact of thiazide diuretics on bone mineral density and the trabecular bone score: the Rotterdam Study. *Bone.* 2020;138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115475>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Горбачева Анна Максимовна**, к.м.н. [Anna M. Gorbacheva, MD, PhD]; адрес: Россия, 115478, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 115478, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; ResearcherID: HKO-2637-2023; Scopus Author ID: 57190977461; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна, к.м.н. [Ekaterina E. Bibik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; ResearcherID: AAY-3052-2020; Scopus Author ID: 57195679482; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibik.ekaterina@endocrincentr.ru

Лавренюк Анастасия Андреевна [Anastasia A. Lavreniuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>; ResearcherID: ABF-4392-2022; Scopus Author ID: 7101843976; eLibrary SPIN: 3864-2217; e-mail: lavrenyuk.anastasiya@endocrincentr.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; ResearcherID: R-8848-2019; Scopus Author ID: 5719775339; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Тихонов Игорь Николаевич [Igor N. Tikhonov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>; ResearcherID: ABC-4408-2020; Scopus Author ID: 57200597669; eLibrary SPIN: 2771-1970; e-mail: antihbs@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; ResearcherID: AAY-3761-2020; Scopus Author ID: 35269746000; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Лавренюк А.А., Еремкина А.К., Тихонов И.Н., Мокрышева Н.Г. Минеральные нарушения у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Часть 1: эпидемиология и патофизиология // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 373-381. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13124>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gorbacheva AM, Bibik EE, Lavreniuk AA, Eremkina AK, Tikhonov IN, Mokrysheva NG. Mineral disorders in patients with chronic liver disease. Part 1: epidemiology and pathophysiology. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):373-381. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13124>

НЕДОСТАТОЧНОЕ ВНИМАНИЕ К ПРОБЛЕМЕ ОЖИРЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ НИЗКОГО ВКЛЮЧЕНИЯ В ТМК СО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ НАУЧНЫМ ЦЕНТРОМ



© К.А. Комшилова, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, Д.В. Сазонова, О.К. Викулова, И.Р.К. Гасимова*, А.С. Назарова, Е.А. Трошина

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

Ожирение представляет собой сложную многофакторную патологию, ассоциированную с комплексом метаболических, клеточных, сердечно-сосудистых факторов, ведущих к крайне негативным последствиям для здоровья, что обуславливает высокую социальную значимость данной нозологии. Телемедицинские технологии широко внедряются в практическое здравоохранение, в том числе могут быть использованы для многих пациентов с ожирением. В настоящее время истинная распространенность ожирения не находит отражения в формах статистического учета заболеваний и зачастую не рассматривается врачами как основная причина развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Недооцененность проблемы ожирения находит отражение и в структуре телемедицинских консультаций со специализированным эндокринологическим научным центром.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; телемедицинские технологии; эндокринологический научный центр.

INSUFFICIENT ATTENTION TO THE PROBLEM OF OBESITY AS EXEMPLIFIED BY LOW INCLUSION IN TMK WITH A SPECIALIZED SCIENTIFIC CENTER

© Ksenia A. Komshilova, Natalia V. Mazurina, Ekaterina V. Ershova, Daria V. Sazonova, Olga K. Vikulova, Irada R. K. Gasymova*, Anna S. Nazarova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

Obesity is a complex multifactorial pathology associated with a complex of metabolic, cellular, cardiovascular factors leading to extremely negative health consequences, which determines the high social significance of this nosology. Telemedicine technologies are being widely implemented in practical healthcare, including can be used for many obese patients. Currently, the true prevalence of obesity is not reflected in the forms of statistical registration of diseases and, often, is not considered by doctors as the main cause of the development of cardiovascular diseases, carbohydrate metabolism disorders and diseases of the musculoskeletal system. The underestimation of the problem of obesity is also reflected in the structure of telemedicine consultations with a specialized endocrinological research center.

KEYWORDS: obesity; telemedicine technologies; endocrinological research center.

ВВЕДЕНИЕ

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1].

Ожирение относится к одной из наиболее опасных пандемий XXI века в связи с формированием с его участием патологического кластера заболеваний, включающих сердечно-сосудистую патологию, нарушения углеводного обмена и другие эндокринные проблемы, влекущие множественные риски для состояния здоровья и повышение рисков смертности, что обуславливает колоссальную социальную значимость данной патологии [2, 3].

Телемедицинские технологии (дистанционное консультирование, использование мобильных приложений, трекеров активности и др.) широко внедряются в практическое здравоохранение. Телемедицинские консультации (ТМК) обладают огромным потенциалом в плане оказания медицинской помощи пациентам с избыточной массой тела и ожирением.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОЖИРЕНИЯ В МИРЕ

Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, в мире более 1,9 млрд взрослых (в возрасте старше 18 лет) имеют избыточный вес, из них у более 650 млн человек параметры веса достигают градаций ожирения [1, 4].

По данным ВОЗ, с 1975 г. в мире распространенность ожирения возросла в 3 раза более чем в 70 странах и продолжает прогрессивно увеличиваться [1].

Высокая частота избыточного веса и ожирения, ранее считавшихся проблемами преимущественно стран

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

с высоким уровнем жизни, в настоящее время растет и в странах с низким и средним уровнем доходов, особенно в урбанистических регионах с превалированием городского населения.

Глобальные данные о распространенности ожирения в мире за период 1975–2016 гг. оценивались коллаборацией NCD-RisC [4], включившей сведения о 128,9 млн человек в более чем 200 странах мира. В 2016 г. распространенность ожирения у женщин составила от 2,7 до 65,3%, а у мужчин от 1,7 до 59,9%. Как правило, ожирение было более выражено среди лиц женского пола и в более старших возрастных группах. Хотя в двух крупнейших регионах Азии и Западного мира гендерные различия в распространенности ожирения отсутствовали: в Китае частота патологии у женщин и мужчин составила 6,8 и 6,1%, в США — 38,2 и 36,5% соответственно [4].

Одной из характерных эпидемиологических черт можно рассматривать и значительную диссоциацию в показателях распространенности как между континентами, так и в отдельных странах, что связано с большой гетерогенностью условий при сборе эпидемиологических данных в целом. Распространенность ожирения у женщин превышала 35% в 36 странах, включая США, Южную Африку, ряд стран Полинезии и Микронезии, Ближнего Востока и Северной Африки; у мужчин — в 14 странах — США и ряд стран Полинезии и Микронезии, Ближнего Востока и Северной Африки. Различия в распространенности ожирения выражены и между различными регионами внутри стран, что подчеркивает роль индивидуальных особенностей питания и физической активности конкретного человека [5].

Если прицельно рассматривать распространенность ожирения в США (традиционно воспринимаемого в качестве региона с высокими рисками и распространенностью избыточного веса и ожирения), где эпидемиологические исследования проводятся уже с 1960 г. [6, 7], то можно говорить о стабильно возрастающей частоте данной патологии.

Данные оцениваются двумя способами: ежегодные телефонные опросы, проводимые департаментом здравоохранения США в сотрудничестве с Центрами по борьбе с заболеваниями и их профилактике (Behavioral Risk Factor Surveillance System — BRFSS), и непосредственно измерением роста и веса в исследованиях, проводимых Национальным центром статистики здравоохранения в рамках Национального обследования состояния здоровья и питания, США (National Center for Health Statistics as the National Health and Nutrition Examination Survey — NHANES).

Данные BRFSS неизменно свидетельствуют, что показатели распространенности ожирения при опросах ниже, чем объективные данные в ходе обследований NHANES, что обусловлено неадекватной самооценкой антропометрических параметров у лиц с ожирением и избыточным весом (ложно заниженные данные о весе, ложно завышенные о росте). Основываясь на данных, собранных NHANES с 1999–2000 гг. по 2017 — март 2020 гг., распространенность ожирения в США увеличилась с 30,5 до 41,9%, в том числе морбидного ожирения — с 4,7 до 9,2% [8].

Для анализа распространенности ожирения также были оценены данные переписи населения США с 2000 г. среди возрастных групп от 20 до 39 лет, от 40 до 59 лет

и от 60 лет и старше, которые показали общую частоту ожирения среди населения в целом: 42,5, 43,0% у мужчин и 42,1% у женщин.

Прогнозы с использованием экстраполированных данных BRFSS и NHANES предполагают, что к 2030 г. почти половина всего взрослого населения США будет страдать ожирением, а четверть — морбидным [8].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОЖИРЕНИЯ В РФ

Основными официальными учреждениями статистического учета распространенности различных заболеваний, в том числе ожирения, на территории РФ являются ЦНИИОИЗ и Росстат. К сожалению, по экспертной оценке, данные официальной статистики [12, 13], указывающей на 2 млн человек с ожирением в РФ, что соответствует 1,8% населения, чрезвычайно далеки от истинных показателей распространенности. Это подтверждают результаты крупных эпидемиологических исследований.

В 2013–2015 гг. на территории РФ с целью оценки распространенности СД2 было выполнено исследование NATION [9], в котором наряду с параметрами углеводного обмена оценивались показатели массы тела. Эта масштабная программа, представляющая собой национальное эпидемиологическое кросс-секционное исследование, проводилась в 8 федеральных округах Российской Федерации с сентября 2013 г. по февраль 2015 г. Было включено 63 региона и 188 населенных пунктов, включая 90 городов (городское население) и 98 сельских населенных пунктов (сельское население). Набор участников производился в общественных местах, не в медицинских учреждениях (например, улицы, площади, парки и другие места общественного пользования) в городах и на улицах в сельской местности. Таким образом, участники в исследовании NATION соответствовали критериям случайной популяционной выборки, по которой можно оценивать репрезентативные референсные частоты патологии в популяции.

Согласно результатам исследования NATION, доля лиц с нормальной массой тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$) в РФ составила всего 34%, подавляющее большинство из 26 тысяч участников исследования имели избыточную массу тела ($25 \leq ИМТ < 30 \text{ кг/м}^2$) и ожирение ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) — 35 и 31% соответственно.

Очень похожие цифры распространенности ожирения выявлены в другом крупном эпидемиологическом исследовании — ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), проведенном в 2012–2014 гг., в которое включено 16 210 человек из 13 регионов [10, 14]. Показатели веса и частота ожирения оценивались в качестве одного из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии. Распространенность ожирения, определяемого по ИМТ, составила 33,4%, в то время как доля абдоминального ожирения по параметрам окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) была значимо выше — 55% участников. Исследователи подробно проанализировали распространенность различных форм ожирения и связь абдоминального ожирения с социально-экономическим статусом респондентов. Распространенность АО в РФ составила

55%, тогда как доля лиц с ожирением, определяемым по ИМТ, была значительно ниже (33,4%). Выявлена значимая ассоциация абдоминального ожирения с сердечно-сосудистым риском и курением ($p < 0,0001$) [11].

Таким образом, результаты крупных эпидемиологических программ констатируют, что проблема ожирения в Российской Федерации, по данным официальных статистических источников, серьезно недооценивается. Истинная распространенность патологии в общей популяции РФ составляет не менее 31–33%, что представляет колоссальные риски в плане поздней диагностики сочетанных состояний. В этой связи необходимы государственные программы, направленные на повышение выявления и учета ожирения в популяции, а также мультидисциплинарного сопровождения данной когорты пациентов с целью предупреждения рисков ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и нарушений углеводного обмена.

Опыт применения телемедицинских технологий по проблеме ожирения в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

С 2020 г. телемедицинские технологии широкого внедрились в практическое здравоохранение. При оценке динамики нельзя не отметить увеличение общего числа ТМК практически в 3 раза в 2021 г. по сравнению с 2020 г. и сохранение тенденции в 2022 г. Для оценки эффективности применения ТМК при ожирении были проанализированы данные, предоставленные Отделом по телекоммуникационным взаимодействиям с учреждениями субъектов РФ третьего уровня, а также результаты работы Клинико-диагностического отделения за период с 2020 по 2022 гг. Все телемедицинские консультации были разделены на 2 группы: в первой группе пациенты обращались за ТМК к специалистам ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (ТМК в формате «врач-пациент») самостоятельно, во второй — через лечащего врача по месту жительства (ТМК в формате «врач-врач»).

Телемедицинские консультации в формате «врач-пациент»

В 2020 г. из 1556 ТМК, проведенных специалистами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», только в 59 случаях (3,8%) ожирение было основной причиной обращения и, соответственно, основным диагнозом (коды МКБ-10 E66, E66.0, E66.8, E66.9, E66.2). В 21 случае из 59 (35,6% случаев) пациенты потребовали дальнейшей госпитализации для стационарного обследования и лечения. Повторные ТМК по результатам дообследования были проведены в 8 случаях (13,5% случаев). Соотношение ж/м: 43/16.

В 2021 г. из 4348 ТМК, проведенных НМИЦ эндокринологии, лишь в 118 случаях пациенты обратились по поводу ожирения, что составляет 2,7% от всех консультаций. В результате 35 пациентов были госпитализированы (29,6% из проконсультированных), 13 пациентов обратились за ТМК повторно (11%).

В 2022 г. отмечены практически такие же показатели, как и в 2021-м: из 4171 ТМК, проведенных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», только 125 консультаций касались проблемы ожирения (2,9%), 32,8% проконсультированных пациентов были госпитализированы, 11,2% обратились за повторной консультацией.

За ТМК по проблеме ожирения в формате «врач-пациент» обращались преимущественно пациенты из Москвы и Московской области (98 человек или 59% от общего числа «врач-пациент»), что отражает структуру пациентов Клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Большинство пациентов были моложе 39 лет (53 человека, 54%), 2/3 из них составляли женщины. Следует отметить что ТМК в формате «врач-пациент» могут быть проведены только после первичной очной консультации эндокринолога. Тем не менее проведение такой повторной консультации позволило оптимизировать тактику ведения пациента, в том числе принять решение о стационарном лечении. Результаты представлены на рисунке 1.

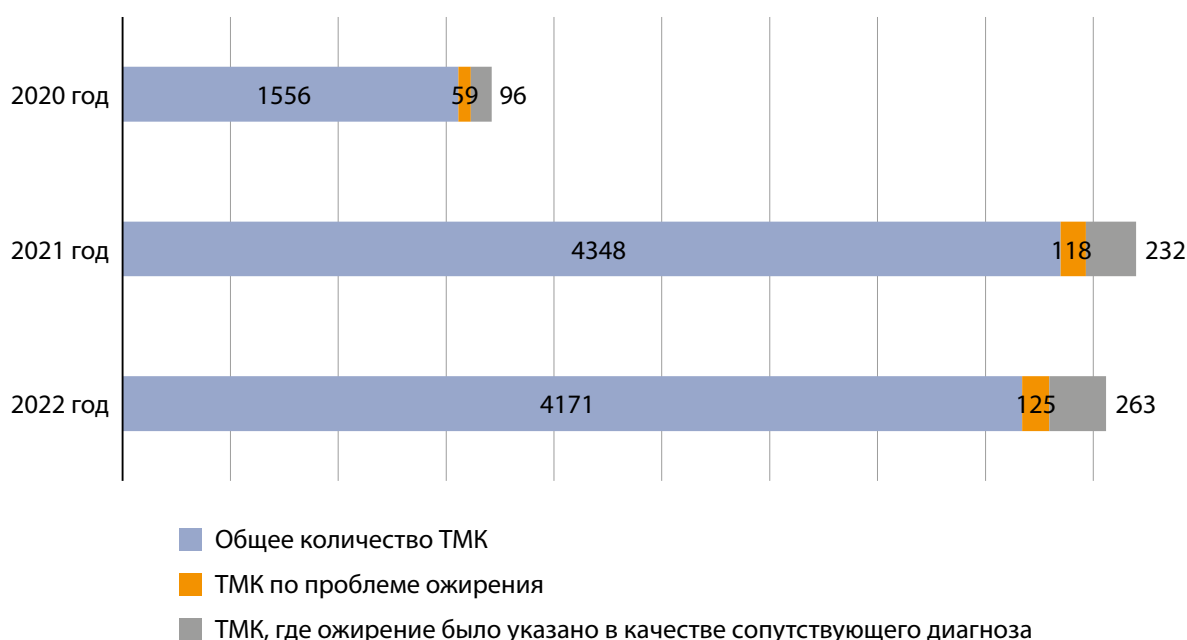


Рисунок 1. Телемедицинские консультации по проблеме ожирения в формате «врач-пациент».

Figure 1. Telemedicine consultations in the “doctor-patient” format: share of consultations on the problem of obesity.

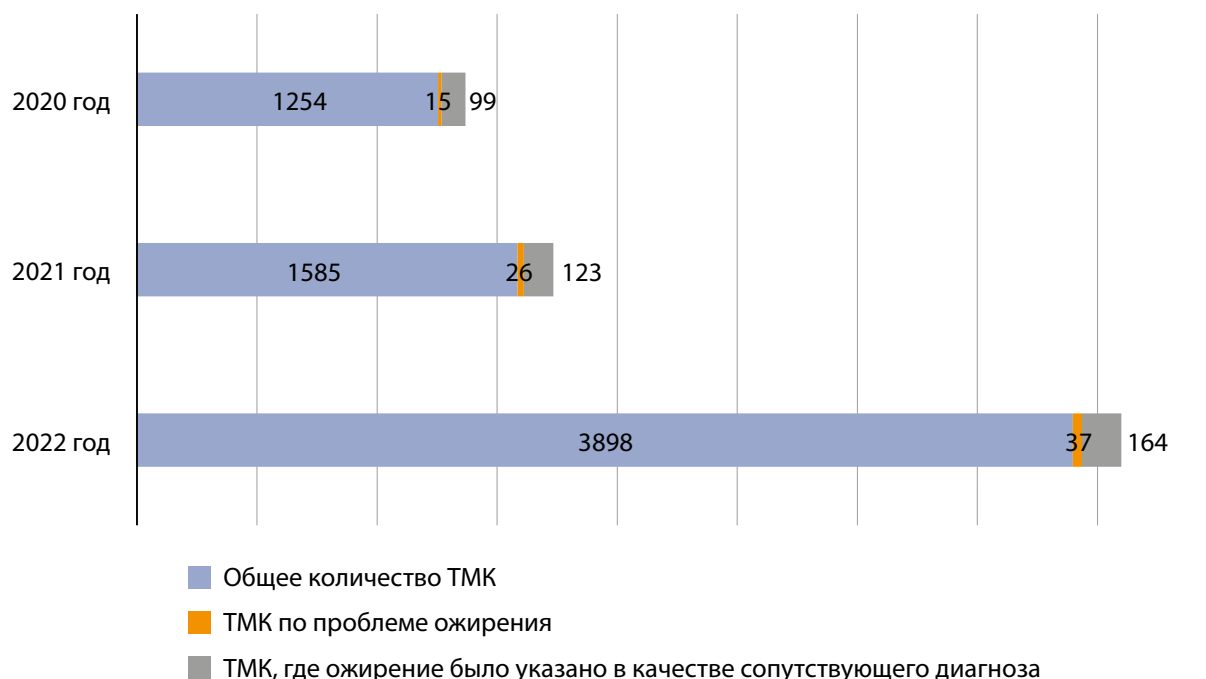


Рисунок 2. Телемедицинские консультации по проблеме ожирения в формате «врач-врач».

Figure 2. Telemedicine consultations in the “doctor-to-doctor” format: share of consultations on the problem of obesity.



Рисунок 3. Регионы-лидеры по количеству запросов на телемедицинские консультации с диагнозом «Ожирение».

Figure 3. Leading regions by the number of requests for telemedicine consultations with a diagnosis of “Obesity.”

Телемедицинские консультации в формате «врач-врач»

В структуре ТМК в формате «врач-врач» доля консультаций, в которых ожирение фигурировало в качестве основного диагноза, была еще ниже: 0,69–1,2% (рис. 2).

Из 1254 ТМК в 2020 г. в 99 случаях (7,9% случаев) диагноз «Ожирение» фигурировал как сопутствующий. В 2021 г. ожирение в качестве сопутствующего заболевания было указано в 7,7% случаев (123/1585), в 2022 г. — в 4,2% случаев (164/3898). Распределение ТМК из различных регионов РФ за 3 года представлены на рисунке 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные при анализе структуры ТМК со специализированным научным центром в области эндокринологии, полностью отражают текущую ситуацию: проблема ожирения в РФ, по данным официальных статистических источников, серьезно недооценивается. Притом что не менее 30% взрослого населения РФ имеют ожирение [14], а среди пациентов, страдающих СД2, ожирение и избыточную массу тела имеют не менее 70% [15–16] при направлении медицинских

документов на ТМК, даже в качестве сопутствующего заболевания, ожирение указывается лишь в 6,6% случаев, а в качестве основного диагноза — менее, чем в 1% случаев.

Роль эндокринолога в первую очередь заключается в исключении заболеваний, приводящих к увеличению массы тела. Ими могут быть гипотиреоз, эндогенный гиперкортицизм, гиперпролактинемия и др. Следует отметить, что многие эндокринные заболевания, за исключением гиперкортицизма, вызывают лишь небольшую прибавку массы тела. Частота эндокринных патологий как причин ожирения невелика, и Европейское общество эндокринологов (ESE) не рекомендует рутинный скрининг этих заболеваний, за исключением определения нарушений функции щитовидной железы [17]. Таким образом, всем пациентам с ожирением может быть рекомендован визит к эндокринологу, на котором врач определит необходимость дальнейшего углубленного обследования.

С другой стороны, нельзя исключать и тот факт, что эндокринологи не считают наличие у пациента экзогенно-конституционального ожирения показанием к проведению ТМК со специализированным учреждением федерального уровня.

Можно предполагать, что в ряде случаев пациенты придают наличию ожирения большее значение, так как связывают снижение качества жизни именно с наличием избыточного веса. При анализе дистанционных обращений к специалистам ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России за 2020–2022 гг. становится очевидным, что дистанционные консультации «врач-пациент» по проблеме ожирения дали возможность оценить результаты обследования, назначенного в ходе первичной очной консультации эндокринолога. Обращает на себя внимание, что по результатам ТМК в формате «врач-пациент» не менее чем в 1/3 случаев врачом было принято решение о дальнейшей госпитализации пациентов, что свидетельствует о наличии у больных ожирением ряда коморбидных заболеваний, диагностика и компенсация которых потребовали стационарного лечения.

Ожирение является многофакторным заболеванием, в формировании которого, помимо дисбаланса между потреблением и расходом энергии, участвуют различные нейрогуморальные механизмы и факторы внешней среды, что определяет необходимость мультидисциплинарного подхода к терапии данного заболевания. Эффективное лечение ожирения предусматривает участие эндокринологов, диетологов, психологов, кардиологов, бариатрических хирургов и врачей ряда других специальностей. Важность такого мультидисциплинарного подхода обозначена в международных и национальных консенсусах [21–22].

Учитывая, что лицам с ожирением необходимо длительное наблюдение различными специалистами, возможность проведения ТМК становится особенно актуальной. ТМК открывают большие возможности для оказания медицинской помощи таким пациентам

за счет доступности и персонализированного подхода. Важно, что телемедицинские технологии включают не только дистанционное консультирование, но и активное наблюдение за пациентами с использованием мобильных приложений, носимых трекеров активности и т.п.

Таким образом, в настоящее время остро встает необходимость принятия и реализации действенных программ и механизмов обеспечения пациентов с ожирением доступной медицинской помощью с использованием телемедицинских технологий, в том числе для обучения культуре здорового образа жизни и здорового питания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточное включение ожирения в структуру ТМК отражает как общую тенденцию недостаточного статистического учета, так и недостаточное внимание специалистов к проблеме.

При направлении медицинских документов пациентов на ТМК в специализированный научный центр эндокринологии врачи чаще указывают ожирение не как основной диагноз, а как сопутствующее заболевание.

Повторные консультации по проблеме ожирения, проводимые после первичной очной консультации эндокринолога, позволяют оптимизировать тактику ведения пациента, в том числе принять решение о стационарном лечении.

Около 30% пациентов после ТМК в формате «врач-пациент» потребовали дальнейшей госпитализации, из них до 10% в последующем были направлены на бариатрическое лечение. Эти показатели свидетельствуют о наличии у пациентов ряда коморбидных заболеваний, требующих специализированной медицинской помощи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация подготовлена в рамках государственного задания «Механизмы дезадаптации двухуровневой системы регуляции аппетита при экзогенно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции» рег. № ниоктр 122012100180-0.

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

Участие авторов. Комшилова К.А. — постановка проблемы, разработка концепции статьи; Мазурина Н.В. — редактирование текста, формирование выводов исследования; Ершова Е.В. — критический анализ литературы; Сазонова Д.В. — сбор статистических данных; Викулова О.К. — подготовка текста статьи, редактирование; Гасимова И.Р.К. — анализ статистических данных, описание результатов; Назарова А.С. — табличное и графическое представление результатов; Трошина Е.А. — утверждение окончательного 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva: WHO
- Cullen W. Synopsis Nosologiae Methodicae, Exhibens Clariss. Vrorum ...Editio Quarta, Emen- data Et Plurimum Aucta. Duobus Tomis. 1785
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-1396. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
- Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
- Centers for Disease Control and Prevention. Adult obesity prevalence maps USA. 2021. <https://www.cdc.gov/obesity/data/prevalence-maps.html>
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA*. 2002;288(14):1723-7. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.288.14.1723>
- Ljungvall A, Zimмерман FJ. Bigger bodies: long-term trends and disparities in obesity and body-mass index among U.S. adults, 1960–2008. *Soc Sci Med*. 2012;75(1):109-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.03.003>
- Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2440-2450. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMs1909301>
- Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM, Simon D, Pakhomov I, Galstyan G. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:90-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2021. — Т. 20. — №5. — С. 3007. [Bojcov SA, Drapkina OM, Shlyaheto EV, Konradi AO, Balanova YuA, et al. Issledovanie ESSE-RF (Epidemiologiya serdechno-sosudistykh zabolevanij i ih faktorov riska v regionah Rossijskoj Federacii). Desyat' let spustya. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021;20(5):3007 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007>
- Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ // *Системные гипертензии*. — 2018. — Т. 15. — № 1. — С. 56-62. [Zhernakova YuV, Chazova IE, Oshchepkova EV, et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(1):56-62. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.26442/2075-082X_15.1.56-62 <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdrav17.pdf>
- <https://mednet.ru>
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., и др. Ожирение в Российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — № 6. — С. 123-130 [Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Drapkina OM. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123-130. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19(2):104-112 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(2S):4-61 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(2S):4-61. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
- Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(1):G1-G32. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0893>
- Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. *Obes Facts*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1159/000362191>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. с соавт. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5–99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines «Management of obesity and its comorbidities». *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Гасимова Ирада Расадин Кызы**, ординатор [Irada R.K. Gasymova, MD, resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9129-9620>; e-mail: iragasymova@mail.ru

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

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

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

Сазонова Дарья Вячеславовна [Daria V. Sazonova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6838-9487>; SPIN-код: 8534-2190; e-mail: sazonova_dv@mail.ru

Викулова Ольга Константиновна, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: vikulova.olga@endocrincentr.ru

Назарова Анна Сергеевна [Anna S. Nazarova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8265-5809>; SPIN-код: 5900-6962; Scopus Author ID: 1235771; e-mail: matiuschkinaa@yandex.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Комшилова К.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Сазонова Д.В., Викулова О.К., Гасимова И.Р.К., Назарова А.С., Трошина Е.А. Недостаточное внимание к проблеме ожирения на примере низкого включения в ТМК со специализированным научным центром // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 382-388. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13127>

TO CITE THIS ARTICLE:

Komshilova KA, Mazurina NV, Ershova EV, Sazonova DV, Vikulova OK, Gasymova IRK, Nazarova AS, Troshina EA. Insufficient attention to the problem of obesity using the example of low inclusion in TMC with a specialized scientific center. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):382-388. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13127>

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ: ОТ ФАРМАКОТЕРАПИИ К НАНОМЕДИЦИНЕ



© Т.И. Романцова*

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Россия

В настоящее время 879 миллионов взрослых людей на планете страдают ожирением. Ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) имеют общие ключевые патофизиологические механизмы. Снижение массы тела является неотъемлемой частью стратегии управления сахарным диабетом (СД). Успехи в изучении патогенеза ожирения способствуют разработке и внедрению в клиническую практику инновационных технологий для борьбы с эпидемией ожирения и СД. Новые лекарственные препараты реализуют свое действие на уровне центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, жировой ткани, почек, печени, поджелудочной железы, скелетных мышц. Проводится оценка безопасности генной терапии, изучаются возможности особых способов доставки препаратов в ткани-мишени. Рандомизированные клинические исследования свидетельствуют, что эффективность ряда новых фармакологических препаратов в отношении снижения массы тела и нормализации показателей углеводного обмена уже практически сопоставима с результатами бариатрических операций. В данном обзоре обобщены сведения литературных источников о перспективах терапии ожирения и СД2 на основе разработок преимущественно в области пептидных препаратов, моноклональных антител, РНК-терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; глюкагоноподобный пептид-1; гормоны желудочно-кишечного тракта; моноклональные антитела; РНК-терапия.

INNOVATIVE APPROACHES TO THE TREATMENT OF OBESITY: FROM PHARMACOTHERAPY TO NANOMEDICINE

© Tatiana I. Romantsova*

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Currently, 879 million adults in the world are obese. Obesity and type 2 diabetes have common key pathophysiological mechanisms. Weight loss is an integral part of diabetes management. Advances in the study of the pathogenesis of obesity contribute to the development and introduction into clinical practice of innovative technologies to combat the epidemic of obesity and diabetes mellitus. New drugs take effect at the level of the central nervous system, gastrointestinal tract, adipose tissue, kidneys, liver, pancreas, and skeletal muscles. The safety of gene therapy is being evaluated, and the potential of special methods of drug delivery to target tissues is being studied. Randomized clinical studies show that the effectiveness of a number of new pharmacological drugs in weight loss and carbohydrate metabolism normalization is already almost comparable to that of bariatric surgery. This review summarizes the literature on the prospects for the treatment of obesity and type 2 diabetes based on developments primarily in the field of peptide drugs, monoclonal antibodies, and RNA therapy.

KEYWORDS: obesity; glucagon-like peptide-1; gastrointestinal hormones; monoclonal antibodies; RNA therapy.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время 879 миллионов взрослых людей на планете страдают ожирением, свыше 507 миллионов — сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1, 2]. Ожирение и СД2 имеют общие ключевые патофизиологические механизмы. Оба заболевания ассоциированы с высоким риском метаболических осложнений (дислипидемия, обструктивное апноэ во сне, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) и др.), а также сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [3]. Снижение массы тела является неотъемлемой частью стратегии управления сахарным диабетом [4, 5]. Модификация образа жизни в качестве монотерапии

обеспечивает клинически значимое снижение массы тела лишь у небольшой категории больных, оперативное лечение (бариатрическая и метаболическая хирургия) сопряжено с целым рядом ограничений и нежелательных явлений. Успехи в изучении патогенеза ожирения способствуют разработке и внедрению в клиническую практику инновационных технологий для борьбы с эпидемией ожирения и СД2. С появлением в клинической практике агонистов рецепторов ГПП-1 (ГПП-1Ап) была открыта новая эра в лечении этих заболеваний. Разработка унимолекулярных мультиагонистов рецепторов энтеропанкреатических гормонов (препараты «ГПП-1 плюс»), препаратов на основе моноклональных антител и РНК-терапии открывает новые многообещающие

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



перспективы. Проводится оценка безопасности генной терапии, изучаются возможности особых способов доставки препаратов в ткани-мишени на основе применения наночастиц. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) свидетельствуют, что эффективность ряда новых фармакологических препаратов в отношении снижения массы тела и нормализации показателей углеводного обмена уже практически сопоставима с результатами хирургических вмешательств. Новые лекарственные средства реализуют свое действие на уровне центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), жировой ткани, почек, печени, поджелудочной железы, скелетных мышц (рис. 1) [6].

ПЕПТИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Пептид представляет собой короткую цепь аминокислот, связанных между собой пептидными связями между карбоксильной группой одной аминокислоты и аминогруппой другой аминокислоты. Пептид отличается от белка тем, что пептидная цепь обычно состоит из 2–50 аминокислот, тогда как белок состоит из 50 и более аминокислот. В настоящее время идентифицировано свыше 7000 природных пептидов, которые активно участвуют в широком спектре физиологических процессов, в том числе обеспечении нейротрансмиссии и иммуномодуляции, регуляции активности факторов роста и антимикробной активности, реализации функции эндокринной системы. Терапия на основе эффектов эндогенных пептидов

успешно применяется в лечении различных заболеваний, включая аутоиммунные расстройства, инфекции, различные виды рака, ожирение и СД2. Пептидные препараты обладают низкой иммуногенностью и высокой таргетной специфичностью, а также характеризуются относительно низкой стоимостью производства по сравнению с рекомбинантными белками и антителами. Терапевтические средства на основе пептидов разрабатываются высокими темпами: более 150 пептидов проходят клинические испытания и еще 400–600 пептидов проходят доклинические исследования [7]. В последнее время на мировом рынке вышло несколько новых препаратов, показавших высокую эффективность в лечении ожирения и СД2. Механизм действия этих лекарственных средств основан на эффектах эндогенных пептидов, вырабатываемых преимущественно в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), и нейромедиаторов, вырабатываемых в ЦНС [8]. Множество принципиально новых многообещающих пептидных препаратов для лечения ожирения и СД2 находится на различных стадиях РКИ.

ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на сегодняшний день успешно используются как при лечении СД2, так и ожирения; они доступны в большинстве стран как для однократного ежедневного, так и еженедельного применения. ГПП-1Ар нормализуют показатели гликемии, усиливая секрецию инсулина,

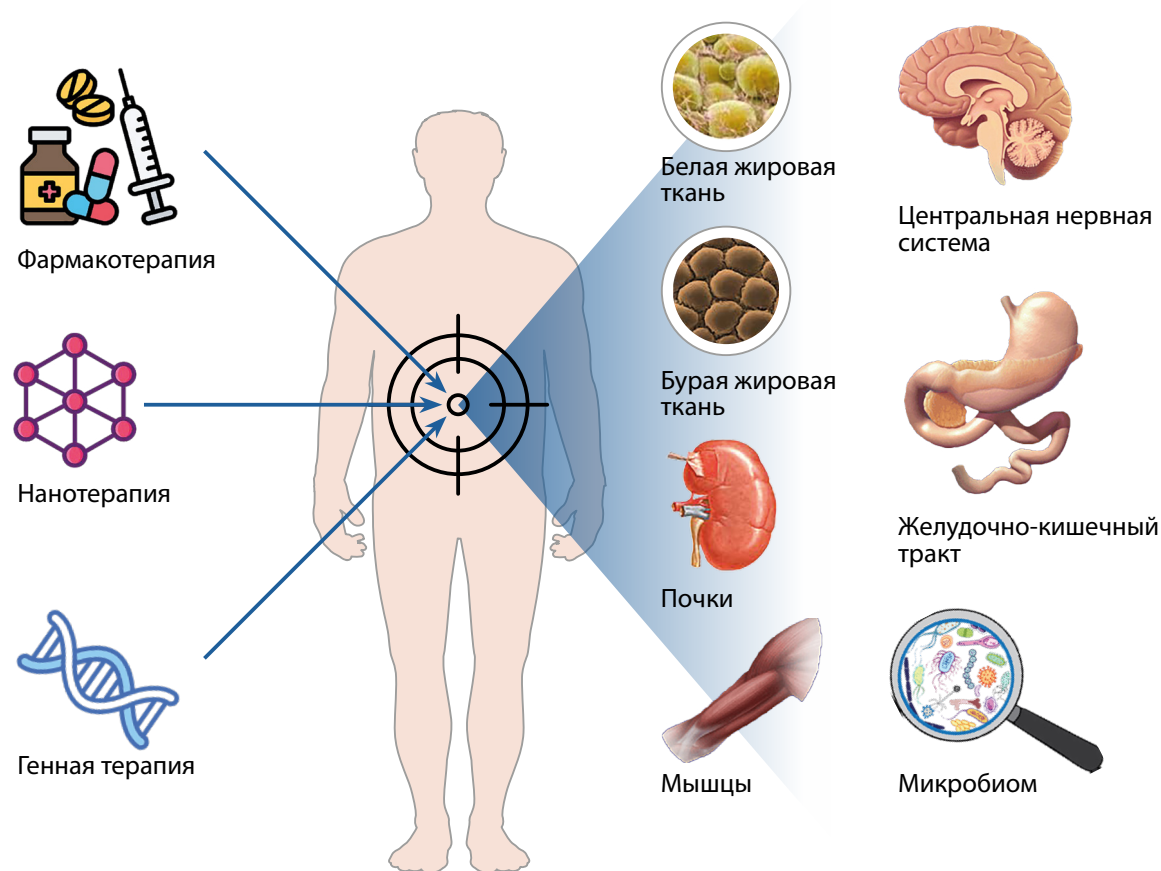


Рисунок 1. Современные технологии и мишени новых препаратов для лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа (адаптировано из работы A.M. Angelidi и соавт., 2022) [6].

Figure 1. Modern technologies and targets of new drugs for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus (adapted from the work of A.M. Angelidi et al., 2022) [6].

снижая секрецию глюкагона и задерживая опорожнение желудка; а также способствуют снижению массы тела за счет действия на ЦНС. Накопленные данные о благоприятном сердечно-сосудистом эффекте этих препаратов существенно повысили их значимость для лечения пациентов с соответствующими осложнениями [9].

Лираглутид представляет собой агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1. После инъекции максимальная концентрация препарата в крови наблюдается через 10–14 часов, период полувыведения составляет 11–13 часов, что обеспечивает продолжительность действия в течение 24 часов. Лираглутид одобрен в США, Европе и России в дозе 1,8 мг для лечения СД2 (в РФ — Виктоза® (фармацевтическая компания Novo Nordisk), Квинлиро® (компания «Промомед»), в дозировке 3,0 мг — для лечения ожирения (в РФ — Саксенда® (Novo Nordisk), Энлигрия® (Промомед)). Программа исследований SCALE продемонстрировала значительное снижение массы тела у пациентов с ожирением на фоне применения лираглутида. В частности, в исследовании SCALE Obesity and Prediabetes потеря массы тела составила 8% через 56 недель (2,6% — на плацебо) и 6,1% — через 160 недель (1,9% — на плацебо). Применение лираглутида привело к снижению риска прогрессии диабета на 69% у пациентов с предиабетом, а также к нормогликемии — у 70% больных. У больных СД2 эффект в отношении снижения массы тела был более скромным (потеря за вычетом плацебо составила 3,9% за 1 год), тем не менее, статистически значимым. В исследовании SCALE Maintenance первоначальная потеря веса на 6% была достигнута за счет изменения образа жизни. В дальнейшем терапия была дополнена назначением 3 мг лираглутида, что привело к снижению массы тела на 12,2%. Наиболее распространенными побочными эффектами, зарегистрированными в программе SCALE, были желудочно-кишечные расстройства — преимущественно тошнота и диарея [6, 10].

Семаглутид. Агонист рецепторов ГПП-1 семаглутид обладает периодом полувыведения до 160 часов, что позволяет назначать его в виде инъекций 1 раз в неделю. В зарубежных странах в виде инъекций препарат применяется для лечения СД2 (Оземпик®) и ожирения (Wegovy®). У больных СД2 оценка эффективности и безопасности семаглутида в виде инъекций проведена в рамках РКИ программы SUSTAIN в виде пероральной формы — в программе PIONEER, у больных с индексом массы тела (ИМТ) от 27 кг/м² без диабета в инъекционной форме — в программе STEP. Пероральная форма выпуска семаглутида для лечения СД2 (Ребелсас®) была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2019 г. и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в 2020 г. Для лечения СД2 в России зарегистрированы препараты семаглутида Оземпик® (Novo Nordisk), Квинсента® («Промомед»), Семавик® («Герофарм»), Ребелсас® (Novo Nordisk), Инсудайв® («ПСК Фарма»). Для лечения избыточной массы тела и ожирения зарегистрирован препарат Велгия® («Промомед»), содержащий семаглутид в дозе 2,4 мг.

Эффективность семаглутида при пероральном приеме несколько ниже, чем при подкожных инъекциях, следовательно, требуется гораздо более высокая доза препарата (7–14 мг/день) по сравнению с его инъекци-

онной формой (1–2 мг/неделю). Тем не менее форма выпуска для перорального применения более экономична, поскольку не требует производства стерильных растворов для инъекций и шприц-ручек. Согласно результатам исследования фазы III PIONEER PLUS, ежедневный пероральный прием 50 мг семаглутида приводил к снижению массы тела у больных СД2 в среднем на 9,8% по сравнению с 5,4% на фоне перорального приема 14 мг препарата, а также к уменьшению гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 2,1% (versus 1,3%) [11, 12]. Ребелсас® обеспечивает дополнительную возможность выбора для пациентов, не желающих применять инъекционные препараты.

Эффективность и безопасность применения семаглутида 2,4 мг в виде еженедельных инъекций для лечения избыточной массы тела и ожирения оценивали в рамках программы STEP, в которую включались пациенты с избыточной массой тела и метаболическими осложнениями (включая дислипидемию, артериальную гипертензию, апноэ во сне, сердечно-сосудистые заболевания, СД2) либо пациенты с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) с осложнениями или без них. По сравнению с плацебо, наименьшая потеря массы тела наблюдалась у больных СД2 (снижение на 6,2% после 68 недель терапии). У больных ожирением без диабета потеря массы тела составляла 14,9–16,0%. В прямом сравнительном исследовании семаглутида и лираглутида (STEP 8) потеря массы тела составила 15,8% на фоне семаглутида по сравнению с 6,4% в группе лираглутида, распространенность и спектр побочных эффектов были сопоставимыми. В рамках программы STEP было продемонстрировано непрерывное снижение массы тела в течение первых 60 недель терапии семаглутидом с последующей стабилизацией массы тела вплоть до 104 недели. Прекращение применения семаглутида после 20 недель лечения привело к обратному набору массы тела, тогда как продолжение введения препарата сопровождалось продолжающейся потерей веса в течение дополнительных 48 недель терапии [10].

Анорексигенное действие лираглутида и семаглутида обусловлено их влиянием на гипоталамус, ствол, кортиколимбические структуры мозга. K.S. Kim и соавт. (2024) показали, что эти препараты повышают не только ощущение постпрандиального, но и препрандиального насыщения путем активации дорсомедиальных ядер гипоталамуса [13]. Исследования у животных продемонстрировали, что по сравнению с лираглутидом семаглутид оказывает влияние на более обширный спектр регионов мозга, регулирующих массу тела. Семаглутид напрямую проникал в ствол мозга, ядро перегородки и гипоталамус, но не преодолевал гематоэнцефалический барьер; препарат оказывал свое действие через околожелудочковые структуры и несколько регионов, прилегающих к желудочкам. Семаглутид индуцировал активацию маркера нейрональной активности c-Fos в 10 областях мозга, включая латеральные парабрахияльные ядра. Транскриптомный анализ участков головного мозга крыс, получавших семаглутид, продемонстрировал повышение продукции пролактин-рилизинг-гормона и тирозингидроксилазы в области ствола (на уровне area postrema) [14]. Как лираглутид, так и семаглутид продемонстрировали высокую эффективность в отношении снижения риска неблагоприятных кардиоренальных и цереброваскулярных событий [3, 12, 15].

Тирзепатид. Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) — гормон, секретирующийся К-клетками кишечника в ответ на прием пищи. ГИП стимулирует секрецию инсулина, усиливает выработку глюкагона и улучшает буферные свойства адипоцитов по накоплению липидов. Помимо периферических тканей, рецепторы ГИП локализованы в дугообразных, дорсомедиальных и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, задействованных в регуляции массы тела [16]. В 2022 г. первый унимолекулярный двойной агонист инкретиновых рецепторов (твинкретин) ГПП-1/ГИП, тирзепатид (Мунджаро® — Mounjaro®, Eli Lilly) получил одобрение FDA для лечения пациентов с СД2 (еженедельные инъекции в дозах 5, 10 и 15 мг), в 2023 г. — для лечения ожирения (Зепбаунд®, Zepbound®, Eli Lilly). Оценка эффективности и безопасности тирзепатида проведена в программах SUPRASS, SURMOUNT. Препарат вводится подкожно один раз в неделю. В исследованиях продолжительностью 40–52 недели у больных СД2 самая высокая доза тирзепатида (15 мг/неделю) снижала HbA_{1c} на 2,5%; массу тела — на 12,9 кг. Эти показатели эффективности препарата, безусловно, были выше, чем у ГПП-1Ар. Исследования у пациентов с избыточным весом и ожирением, не страдающих диабетом, показали, что применение тирзепатида в дозе 15 мг/неделю в течение 72 недель приводит к снижению массы тела на 20% [17, 18]. Как и ГПП-1Ар, тирзепатид снижает уровень глюкозы в плазме и массу тела за счет увеличения секреции инсулина, снижения секреции глюкагона, задержки опорожнения желудка и влияния на ЦНС. Относительный вклад каждого из инкретинов (ГПП-1, ГИП) в эффекты препарата пока четко не определены [9]. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, направленные на оценку эффективности тирзепатида у больных с сердечной не-

достаточностью, хронической болезнью почек, МАЖБП [3]. Динамика массы тела на фоне различных методов лечения ожирения, в том числе на фоне применения тирзепатида, приведена на рисунке 2.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОНОГЕННОГО ОЖИРЕНИЯ

Сетмеланотид (Imcivree®, Rhythm Pharmaceuticals), ранее известный как RM-493, IRC-022493 или BIM-22493, представляет собой высокоселективный агонист рецепторов меланокортина 4 типа (МК4р), который был разработан для лечения ожирения, обусловленного дефицитом проопиомеланокортина, пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 1-го типа либо гена — рецептора лептина. МК4р представляет собой белок, связанный с 7-трансмембранным доменом G. Лептин-меланокортиновая система играет главенствующую роль в энергетическом гомеостазе. Активация МК4р на уровне гипоталамических ядер и ствола мозга стимулирует расход энергии и снижает потребление пищи, что приводит к отрицательному энергетическому балансу и потенциальной потере веса. Дефекты гена *МК4р* сопровождаются нарушением энергобаланса, развитием ожирения и связанными с ним метаболическими осложнениями. В доклинических исследованиях было показано, что сетмеланотид снижает массу тела и потребление пищи, а также улучшает чувствительность к инсулину без повышения артериального давления и частоты сердечных сокращений (в отличие от предыдущего агониста МК4р LY2112688). В клиническом исследовании фазы I (clinicaltrials.gov/study NCT02431442) сетмеланотид приводил к потере веса в среднем на 0,6 кг/неделю у пациентов с ожирением вследствие дефекта гена *МК4р*. В другом

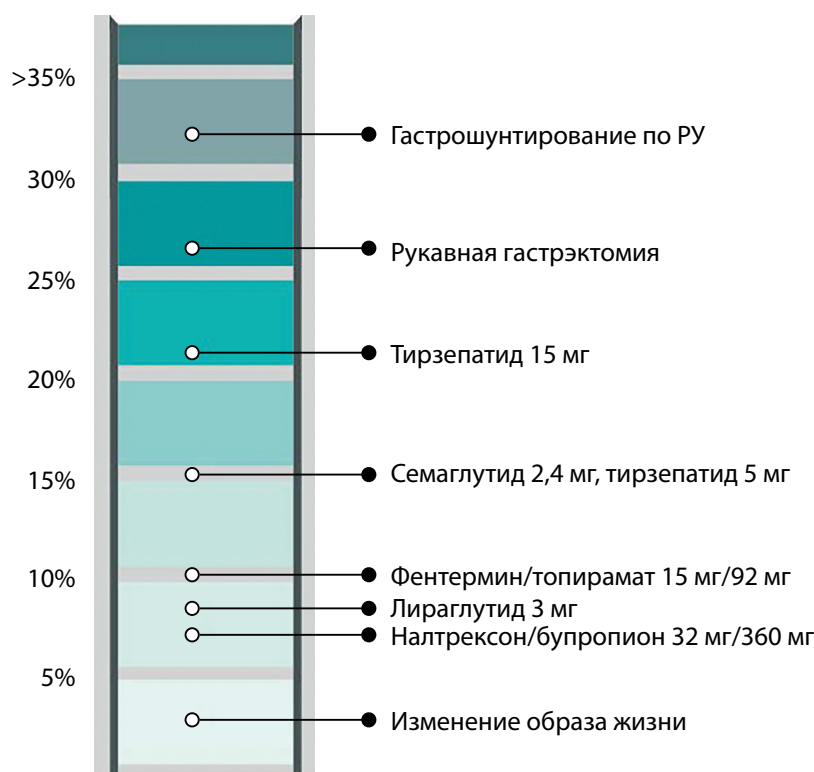


Рисунок 2. Снижение массы тела на фоне различных методов лечения ожирения (адаптировано из работы E. Melson и соавт., 2023) [19].

Figure 2. Weight loss against the background of various methods of obesity treatment (adapted from the work of E. Melson et al., 2023) [19].

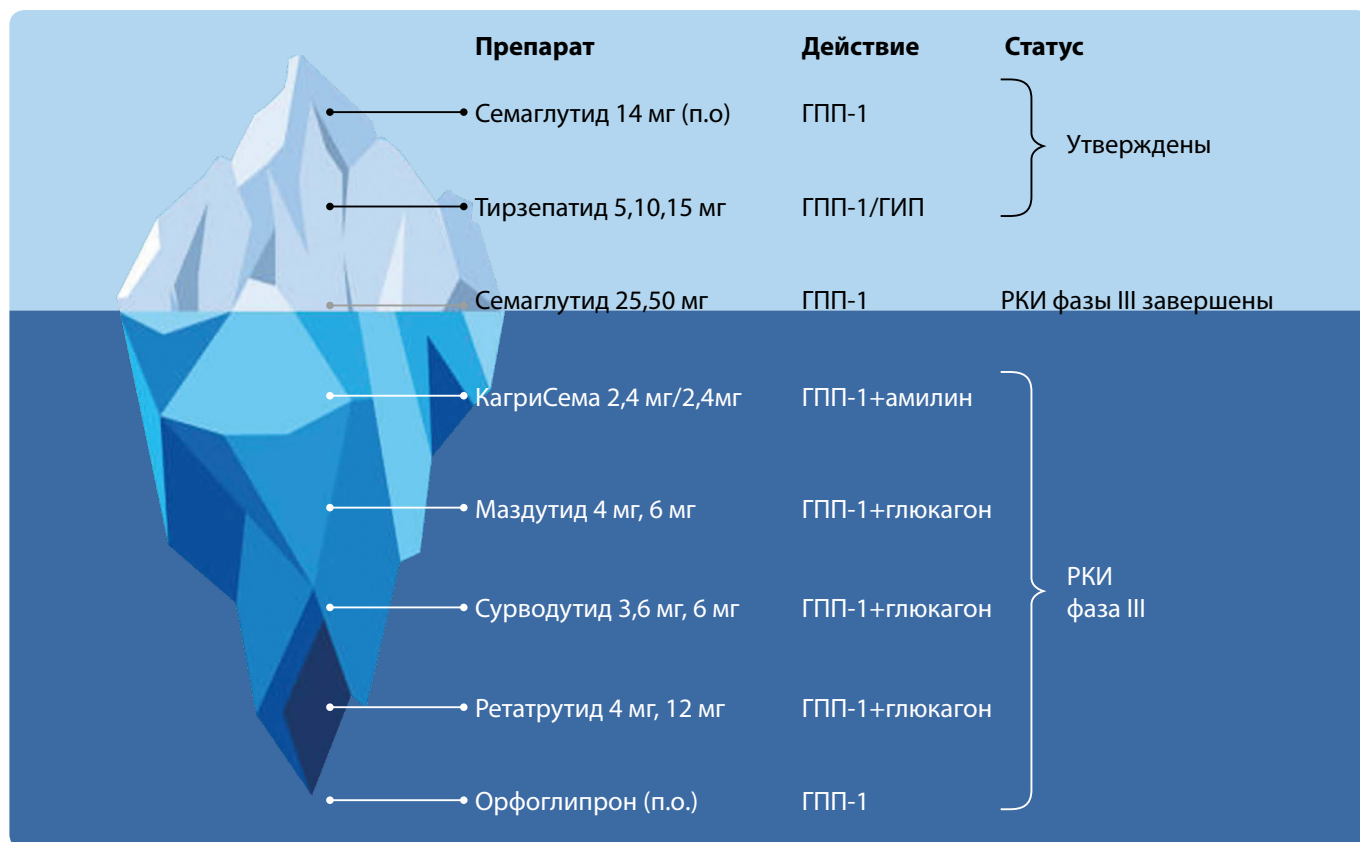


Рисунок 3. Зарегистрированные и исследуемые препараты на основе эффектов энтеропанкреатических гормонов (адаптировано из работы P. Gogineni и соавт., 2024) [21].

Сокращения: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид; РКИ — рандомизированные клинические исследования; п.о. — пероральная форма.

Figure 3. Registered and investigated drugs based on the effects of entero-pancreatic hormones (adapted from the work of P. Gogineni et al., 2024) [21].

Abbreviations: GLP-1 — glucagon-like peptide-1, GIP — glucose-dependent insulintropic polypeptide, RCT — randomized clinical trials, P.O. — oral form.

краткосрочном исследовании фазы I (clinicaltrials.gov/study NCT01867437) исследователи изучили влияние сетмеланотида на расход энергии у 12 больных ожирением без метаболических нарушений. Сетмеланотид увеличивал энергозатраты в состоянии покоя (на 6,4% по сравнению с плацебо), а также окисление липидов. FDA одобрило препарат для постоянного контроля массы тела у пациентов в возрасте 6 лет и старше с ожирением, вызванным генетически подтвержденным дефицитом рецепторов лептина, дефектом гена проопиомеланокортина либо пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 1-го типа. EMA присвоило сетмеланотиду статус приоритетных медицинских препаратов PRiority MEdicines (PRIME). Аналоги лептина также были протестированы при лечении ожирения, связанного с генетическим дефицитом лептина [20].

Метрелептин (Myalept®, компания Amylin Pharmaceutical, в настоящее время — компания Astra Zeneca) — аналог лептина, который был одобрен FDA в 2014 г. для пациентов с врожденным дефицитом лептина или врожденной/приобретенной липодистрофией. Ни один из препаратов для лечения моногенного ожирения не одобрен ни FDA, ни EMA в качестве средств терапии экзогенно-конституционального (полигенного) ожирения [6, 20].

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Моноагонисты рецепторов ГПП-1

Зарегистрированные в настоящее время препараты на основе эффектов энтеро-панкреатических гормонов представляют собой лишь «верхушку айсберга» в области инновационных лекарственных средств (рис. 3) [21].

Продолжаются разработки новых ГПП-1Аг в виде инъекционных форм. Начата фаза II клинических исследований препаратов **ноииглутид (noiiiglutide)**, спонсор — Jiangsu Hansoh Pharmaceutical), **эсноглутид (esnoglutide)**, спонсор — Sciwind Biosciences) [22, 23]. Помимо пептидных ГПП-1Аг, для лечения ожирения и СД2 успешно разрабатываются пероральные непептидные формы агонистов рецепторов ГПП-1 (пептидомиметики). **Дануглипрон (danuglipron)** — пероральный непептидный ГПП-1Аг. В ранних клинических исследованиях прием дануглипрона 120 мг дважды в день приводил к плацебо-скорректированному снижению массы тела на 5,5% через 28 дней у больных СД2 и ожирением [24, 25]. Учитывая большое количество выбывших пациентов вследствие побочных эффектов, компания Pfizer приняла решение временно приостановить клинические исследования дануглипрона; планируется выпуск модифицированной

версии препарата. Недавно успешно завершены клинические исследования фазы II еще одного перорального непептидного ГПП-1Ар — **орфоглипрона (orforglipron, спонсор — Eli Lilly)** у больных ожирением. Исходно масса тела выборки в среднем составляла 108,7 кг, индекс массы тела — 37,9 кг/м². На 26-й неделе снижение массы тела по сравнению с исходными показателями в среднем колебалось от 8,6 до 12,6% в группах, принимавших орфоглипрон, и составляло 2,0% в группе плацебо. На 36-й неделе среднее снижение массы тела варьировало от 9,4 до 14,7% в группе орфоглипрона и 2,3% — в группе плацебо. Снижение массы тела как минимум на 10% к 36-й неделе отмечено у 46–75% участников, получавших орфоглипрон, по сравнению с 9% больных, получавших плацебо. Применение орфоглипрона сопровождалось улучшением метаболических показателей. Наиболее частыми нежелательными явлениями были желудочно-кишечные расстройства от легкой до умеренной степени тяжести. Отмена препарата вследствие побочных эффектов была у 10–17% больных [26]. Успешно завершена также фаза II исследований перорального препарата **GSBR-1290** (фармацевтическая компания Structure Therapeutics) [27]. В рамках исследования фазы II проведена оценка эффек-

тивности и безопасности перорального непептидного ГПП-1Ар **VCT220** (разработка компании Vincentage). Препарат продемонстрировал еще более высокую эффективность в отношении снижения массы тела по сравнению с дануглипроном, орфоглипроном, **GSBR-1290**, семаглутидом, тирзепатидом. Успешно завершена фаза I перорального препарата CT-996 у больных диабетом и ожирением (спонсор фазы I — Carmot Therapeutics, спонсор стартовавшей фазы II — Roche), снижение массы тела составило 6,1% за 4 недели [28].

Мультиагонисты рецепторов ГПП-1 и других гормонов желудочно-кишечного тракта

На сегодняшний день бариатрическая хирургия остается наиболее эффективным методом лечения морбидного ожирения. После оперативного вмешательства меняется секреция множества гормонов ЖКТ, что лежит в основе столь выраженного эффекта на массу тела. Для оценки потенциала применения у больных ожирением и СД2 проводится все больше исследований с пептидами, которые взаимодействуют не только с рецепторами ГПП-1, но и с рецепторами других гормонов ЖКТ (мультиагонисты, «терапия ГПП-1 плюс») (рис. 4) [19, 29, 30].

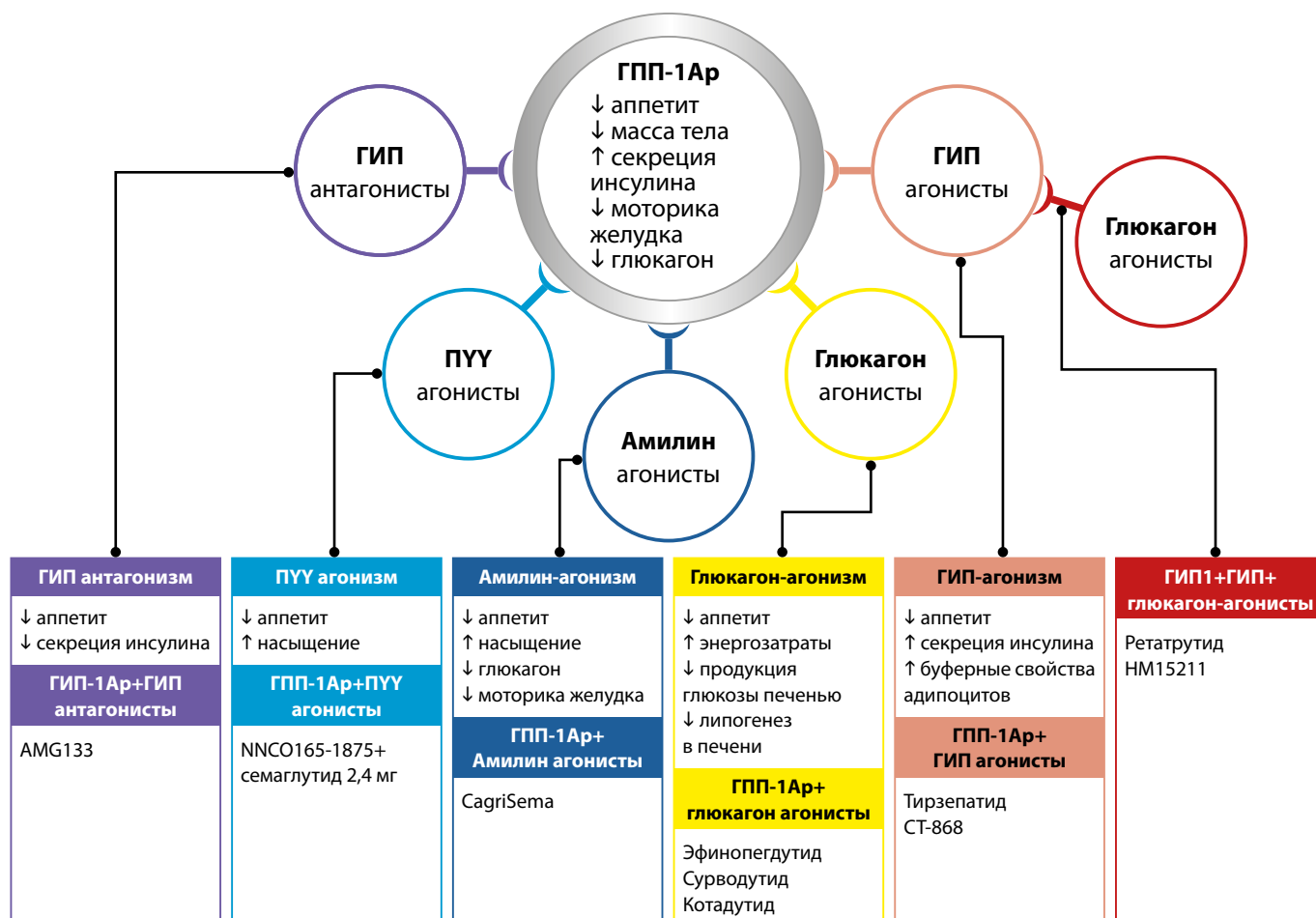


Рисунок 4. Современные направления исследований препаратов, основанных на комбинации эффектов глюкагоноподобного пептида-1 с другими гормонами желудочно-кишечного тракта (адаптировано из работы E. Melson и соавт., 2023) [19].

Сокращения: ГПП-1Ар — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ГПП — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, ПYY — пептид YY.

Figure 4. Current research directions for drugs based on the combination of the effects of glucagon-like peptide-1 with other hormones of the gastrointestinal tract (adapted from the work of E. Melson et al., 2023) [19].

Abbreviations: GLP-1Ar — glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GIP — glucose-dependent insulinotropic polypeptide, PYY — peptide YY.

Двойной агонизм с ГИП

Ряд фармакологических компаний продолжает разрабатывать новые твинкретины. В частности, в рамках ежегодной международной конференции Obesity Week в октябре 2023 г. (Техас, Даллас) были представлены результаты успешного завершения фазы II исследований двойного агониста рецепторов ГПП-1 и ГИП, — препарата **СТ 868** (компания Carmot Therapeutics Inc.) у больных СД2 на фоне ожирения. К моменту завершения исследования (26-я неделя) разница в уровне HbA_{1c} при лечении СТ-868 в дозе 4,0 мг по сравнению с плацебо в среднем составила -2,3%. До 70% участников исследования, получавших СТ-868, достигли уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ (versus 18% участников, получавших плацебо) [31, 32].

Антагонисты рецепторов ГИП в сочетании с агонизмом с рецепторами ГПП-1

К снижению массы тела приводит не только агонизм, но и антагонизм с рецепторами ГИП. В доклинических исследованиях было показано, что применение антагониста рецепторов ГИП сопровождается улучшением метаболического профиля и снижением потребления пищи. Молекулярные механизмы, объясняющие сходный эффект агонистов и антагонистов рецепторов ГИП, находятся в стадии изучения [33]. Эти эффекты дополнительно усиливаются при сочетании антагонизма с рецепторами ГИП с агонизмом с рецепторами ГПП-1. Исследования фазы I показали, что ежемесячные подкожные инъекции препарата **AMG-133 (maridebart cafraglutide)**, спонсор — биофармацевтическая компания Amgen) сопровождалась снижением массы тела от 7,2 до 14,5% через 12 недель у больных ожирением без диабета. Основными побочными эффектами были тошнота и рвота, их выраженность снижалась через 48 часов. Исследование фазы II продолжается [34].

Двойной агонизм с амилином

Амилин — гормон, секретируемый совместно с инсулином β -клетками поджелудочной железы, а также в ЦНС. Амилин участвует в центральной регуляции энергобаланса (преимущественное действие на ствольные структуры мозга) и улучшает углеводный обмен, замедляя моторику желудка и ингибируя секрецию глюкагона [21, 35]. Синтетический аналог амилина прамлинтид зарегистрирован FDA для лечения больных диабетом 1 типа, а также СД2, получающих инсулинотерапию. **Кагрилинтид (cagrilintide)** — аналог амилина длительного действия, вводят один раз в неделю подкожно. В исследовании фазы II применение кагрилинтида в течение 26 недель в дозах до 4,5 мг приводило к существенному снижению массы тела по сравнению с плацебо у пациентов с ожирением (6,0–10,8% versus 3,0%), а в дозе 4,5 мг кагрилинтид превосходил эффективность лираглутида 3,0 мг (10,8% versus 9,0%). Кагрилинтид хорошо переносился, выбывание больных из исследования было обусловлено преимущественно желудочно-кишечными побочными эффектами, которые были сопоставимы с таковыми при приеме лираглутида [36]. В исследовании фазы Ib комбинация кагрилинтида 2,4 мг и семаглутида 2,4 мг один раз в неделю (**КагриСема — CagriSema**, спонсор — Novo Nordisk) у больных ожирением через 20 недель приводила к снижению веса на 17,1% по срав-

нению с 9,8% при использовании плацебо + семаглутид 2,4 мг при сопоставимой переносимости [37]. Результаты исследования фазы II показали, что у больных СД2 и ожирением к концу 32 недели применение CagriSema приводило к более выраженной динамике массы тела (-15,6%) по сравнению с семаглутидом 2,4 мг (-5,1%) и кагрилинтидом 2,4 мг (-8,1%) в отдельности, а также более значимому снижению HbA_{1c} [38]. Программы фазы III (REDEFINE, REIMAGINE), оценивающие безопасность и эффективность CagriSema в группах больных ожирением и/либо СД2, продолжаются.

Подтипы рецепторов амилина человека представляют собой комплексы рецептора кальцитонина с белками, модифицирующими активность рецептора. Недавно в качестве потенциальных препаратов для лечения ожирения были разработаны агонисты рецепторов амилина и кальцитонина двойного действия (**DACRA**). В экспериментальных исследованиях было показано, что препараты DACRA (например, **давалинтид (davalintide, AC2307)**, KBR, KBR-A, KBR-088) вызывают потерю веса у животных с ожирением [20, 39, 40].

Двойной агонизм с глюкагоном

Глюкагон секретируется α -клетками поджелудочной железы в ответ на низкий уровень глюкозы в крови. Гормон повышает уровень гликемии за счет активации продукции глюкозы печенью, а также снижает потребление пищи, увеличивает расход энергии и способствует окислению жирных кислот в печени [41]. Сочетание агонизма с рецепторами глюкагона и агонизма с рецепторами ГПП-1 приводит к выраженному снижению массы тела, при этом ГПП-1 оказывает протективное действие в отношении диабетогенных свойств глюкагона. Результаты ранних исследований на животных были чрезвычайно обнадеживающими, что привело к разработке многочисленных коагонистов рецепторов ГПП-1/глюкагона. В исследовании фазы II (спонсор — Boehringer Ingelheim) у больных СД2 и ожирением препарат **BI 456906** способствовал дозозависимому снижению массы тела до 9,0% через 16 недель по сравнению с 1,2% в группе плацебо и 5,4% в группе семаглутида в дозе 1 мг [42]. Показатели HbA_{1c} также снижались более значимо на фоне применения BI 456906 по сравнению с плацебо и семаглутидом [43].

Применение **эфинопегдутида (efinopegdutide; JJ-64565111; HM12525A)** приводило к дозозависимому плацебоскорректированному снижению массы тела до 7,2% после 12 недель лечения в исследовании фазы II у больных ожирением и СД2; однако существенной динамики показателей HbA_{1c} не отмечалось (спонсор — Merck) [44]. У пациентов с ожирением без диабета самая высокая доза эфинопегдутида приводила к плацебоскорректированному снижению массы тела до 10% через 26 недель [45]. **Котадутид (cotadutide; MEDI0382, AstraZeneca/MedImmune LLC)** в дозе 300 мг превосходил плацебо и лираглутид по динамике массы тела (-5,02% versus -0,68% versus -3,33% соответственно) в ходе исследования продолжительностью 54 недели фазы IIb у больных СД2 и ожирением. Снижение уровня HbA_{1c} было сопоставимо с действием лираглутида 1,8 мг [46, 47]. Улучшение показателей функции печени при применении котадутида побудили исследователей к проведению

РКИ фазы III по оценке его безопасности и эффективности при МАЖБП (clinicaltrials.gov/study NCT05364931). В исследовании фазы II **пемвидутид (pemvidutide; ALT-801)**, спонсор — фармацевтическая компания Altimmune, Inc) способствовал дозозависимому плацебоскорректированному снижению веса до 9,7% через 24 недели у пациентов с ожирением. Изучается потенциал препарата для лечения НАСГ [48]. Результаты исследования фазы II **сурводутид (survodutide)** у больных СД2 были представлены на очередном конгрессе Американской диабетической ассоциации в июне 2023 г. После 16 недель терапии в дозе 1,8 мг 1 раз в неделю снижение HbA_{1c} составило 1,71% (versus 1,46% на фоне семаглутида и 0,25% — на фоне плацебо). После 46 недель лечения среднее снижение веса составило 18,7%. До 40% участников потеряли по меньшей мере 20% массы тела. Сурводутид изучается в рамках исследований фазы III в дозах 3,6 мг и 6 мг (программа SYNCHRONIZE, спонсоры — Boehringer Ingelheim и Zealand Pharma A/S). Наиболее частыми побочными эффектами при применении двойных агонистов рецепторов ГПП-1/глюкагона были желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота) [21, 49].

Оксинтомодулин (ОКМ) представляет собой природный двойной агонист рецепторов ГПП-1 и глюкагона. Как и ГПП-1, ОКМ секретируется L-клетками желудочно-кишечного тракта; содержание гормона повышается после приема пищи. Анорексигенное влияние оксинтомодулина на гипоталамические ядра опосредовано как рецепторами ГПП-1, так и рецепторами глюкагона. ОКМ снижает потребление пищи, увеличивает расход энергии, связанный с физическими упражнениями, задерживает моторику желудка и способствует глюкозозависимому усилению секреции инсулина [50]. Оксинтомодулин является одним из перспективных кандидатов для лечения ожирения, учитывая его двойное влияние на энергетический баланс, однако короткий период полувыведения и быстрый почечный клиренс нативного ОКМ препятствовали его развитию в качестве долгосрочного метода лечения ожирения. **Маздутид (mazdutide; IB1362; LY3305677)**, фармацевтическая компания Innovent Biologics, Inc.), аналог оксинтомодулина с присоединенной боковой цепью жирной кислоты, разработан в качестве двойного агониста рецепторов ГПП-1 и рецепторов глюкагона для лечения ожирения и СД2. В рамках исследования фазы II исследования пациенты с ожирением были рандомизированы для приема маздутид 3 мг ($n=62$), 4,5 мг ($n=63$), 6 мг ($n=61$) или плацебо ($n=62$). Изменения массы тела от исходного уровня к 24 неделе составили -6,7% на фоне маздутид 3 мг, -10,4% (0,7) на фоне 4,5 мг, -11,3% при применении 6 мг (versus 1,0% — на плацебо); разница по сравнению с плацебо колебалась от -7,7% до -12,3%. Все дозы маздутид хорошо переносились, наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея, тошнота и инфекции верхних дыхательных путей [51]. В настоящее время изучаются эффекты препарата в рамках исследований фазы III, в частности в программе исследований DREAMS у больных СД2 [21, 52, 53].

Тройной агонизм (ГПП-1/ГИП/глюкагон)

Учитывая эффективность и преимущества двойного агониста рецепторов ГПП-1/ГИП тирзепатида и двойных агонистов рецепторов ГПП-1/глюкагона, тройные

агонисты, нацеленные на все 3 вида рецепторов (ГПП-1/ГИП/глюкагон), потенциально могут обладать серьезными преимуществами в отношении нормализации массы тела и гликемии по сравнению с двойными агонистами [54, 55]. **Ретатрутид (retatrutide; LY3437943)**, компания Eli Lilly), тройной агонист рецепторов ГПП-1/ГИП/глюкагон, в доклинических исследованиях более значимо снижал массу тела по сравнению с тирзепатидом, а также улучшал показатели углеводного обмена [56, 57]. В исследовании фазы Ib у больных СД2 ретатрутид, назначаемый подкожно один раз в неделю в течение 12 недель, приводил к плацебо-скорректированному снижению HbA_{1c} до 1,6% и дозозависимому плацебоскорректированному уменьшению массы тела до 9 кг в группе с самой высокой дозой. Профиль безопасности LY3437943 был сопоставим с профилем безопасности других инкретиновых препаратов [58]. Недавно завершилось исследование ретатрутида в рамках фазы II (clinicaltrials.gov/study NCT04881760). Через 48 недель среднее изменение массы тела в группах ретатрутида (дозы от 0,5 мг до 12 мг 1 раз в неделю) составило -8,7% при применении 1 мг препарата, -17,1% на фоне 4 мг, -22,8% на фоне 8 мг, и 24,2% при применении 12 мг препарата по сравнению с -2,1% в группе плацебо. Снижение веса на 5% и более, 10% и более и 15% и более отмечено у 92%, 75% и 60% участников соответственно, получавших 4 мг ретатрутида; 100%, 91% и 75% получавших 8 мг; 100%, 93% и 83% получавших 12 мг; и 27%, 9% и 2% — на плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группах ретатрутида были желудочно-кишечные явления (35% больных). Эти побочные эффекты были дозозависимыми, в основном имели легкую или умеренную степень тяжести и смягчались при более низкой стартовой дозе (2 мг против 4 мг). Дозозависимое увеличение частоты сердечных сокращений достигло пика через 24 недели, затем эти показатели нормализовались [59]. Программа исследований TRIUMPH фазы III стартовала в 2023 году.

Другие инновационные препараты

Ингибирующий макрофаги цитокин 1 (MIC1; также известный как фактор дифференцировки роста-15, **GDF15**) привлек внимание исследователей в качестве потенциальной мишени для лечения ожирения. GDF15 является членом суперсемейства трансформирующего ростового фактора - β (TGF β). В физиологических условиях GDF15 экспрессируется во многих тканях в низкой концентрации, его уровень увеличивается при повреждении тканей, воспалении, ССЗ, онкологических и метаболических заболеваниях. GDF15 регулирует энергетический баланс, снижение аппетита реализуется путем активации рецептора GFRAL [60]. Экзогенное введение GDF15 и его аналогов снижает массу тела у мышей с ожирением. Некоторые (но не все) исследования продемонстрировали, что анорексигенное действие GDF15 опосредовано преимущественно индуцированием тошноты и рвоты. Для оценки безопасности препаратов на основе эффектов GDF15 продолжаются доклинические исследования [20, 61].

Пептид тирозин тирозин (ПТТ) — гормон, который, как и ГПП-1, секретируется L-клетками кишечника. ПТТ является членом семейства нейропептида Y (НПТ). После высвобождения ПТТ₁₋₃₆ быстро расщепляется

дипептидилпептидазой-IV до его основной активной формы, PYY_{3-36} , высокоаффинного агониста рецепторов НPY 2 типа (Y2R) [18]. Эти рецепторы экспрессируются в парасимпатических и симпатических нейронах периферии, а также в нескольких регионах ЦНС, включая кортико-лимбические области и ствол мозга. В гипоталамусе рецепторы Y2R экспрессируются на орексигенных НPY-нейронах дугообразных ядер. Снижение потребления пищи и массы тела частично обусловлено подавлением активности НPY. Дополнительные механизмы, которые могут быть вовлечены в регуляцию потребления пищи с участием PYY_{3-36} , включают Y2R-опосредованную активацию мезолимбической дофаминергической системы, а также ГАМК-эргических и глутаматергических нейронов в корковых и подкорковых областях и стволе мозга. Несколько аналогов PYY_{3-36} длительного действия (clinicaltrials.gov/study NN9748 и NNC0165-1875, Novo Nordisk) завершили РКИ фазы I исследований по лечению ожирения. В рамках РКИ фазы II изучается комбинация аналога PYY **NNC0165-1875** с семаглутидом. Кроме того, Lilly Research Laboratories объявила о начале I фазы исследования аналога PYY для лечения СД2 [20, 62].

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) регулирует чувствительность к инсулину, расход энергии и липидный обмен. Соответственно, FGF21 и его аналоги были определены как потенциально эффективные препараты для лечения СД2, ожирения и НАЖБП. FGF21 действует путем связывания с рецептором β -klotho (BKL) и рецептором фактора роста фибробластов 1с (FGFR1с), что приводит к образованию стабильного комплекса FGF21/BKL/FGFR. Исследования у животных продемонстрировали, что однократная доза FGF21 повышает чувствительность к инсулину и снижает уровень гликемии в крови более чем на 50%. Этот эффект достигается за счет прямого воздействия FGF21 на жировую ткань, что способствует повышению утилизации глюкозы белыми адипоцитами. Кроме того, было показано, что длительное применение FGF21 значительно снижает массу тела за счет увеличения расхода энергии даже без снижения потребления пищи. Молекула **LY2405319** (Eli Lilly), улучшенная версия нативного FGF21, является первым аналогом FGF21, протестированным в клинических исследованиях. В исследовании фазы I, проведенном у пациентов с ожирением и СД2, больные были рандомизированы для подкожного введения возрастающих доз LY2405319 или плацебо ежедневно в течение 28 дней. Это исследование показало, что LY2405319 способен снижать массу тела, уровень инсулина натощак, триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, а также повышать уровень адипонектина в сыворотке и холестерина липопротеинов высокой плотности [51]. В настоящее время проводится исследование эффективности препарата **NNC0194-0499** на основе эффектов FGF21 у больных ожирением в рамках фазы I (Novo Nordisk, clinicaltrials.gov/study NCT03479892). Разрабатываются комбинированные препараты FGF21 в сочетании с ГПП-1Ap [63, 64, 65].

Препараты на основе моноклональных антител

Разработка лекарственных препаратов на основе моноклональных антител (МкАт) является одной из наиболее активно развивающихся областей в современной

фармакологии и иммунологии. Высокая специфичность терапевтических антител обеспечивает предсказуемость их эффектов. В США и странах Евросоюза к использованию по разным показаниям допущены свыше 50 лекарственных препаратов на основе МкАт и более 300 находятся на различных стадиях клинических исследований. Первым препаратом МкАт, вышедшим на рынок в 1986 г., стал препарат для предотвращения отторжения трансплантированной почки — Orthoclone OKT-3/Муриномаб CD-3 [66, 67]. Его полностью мышинное происхождение приводило к образованию человеческих антимышинных антител и быстрой нейтрализации терапевтического эффекта. Снизить иммуногенность МАТ удалось в начале 90-х, когда с помощью методов генной инженерии были созданы *химерные* МАТ: константные участки мышинного иммуноглобулина были заменены участками человеческого иммуноглобулина. За ними последовали гуманизированные МАТ, еще менее иммуногенные. До 95% молекулы гуманизированного МАТ составляет человеческий иммуноглобулин. Мышиными в них остаются лишь гипервариабельные участки, ответственные за связывание с антигеном. Наконец, стали разрабатываться МАТ последнего поколения, обладающие самой низкой иммуногенностью, — полностью человеческие. Их появление стало возможным благодаря новейшим биотехнологиям, в частности, методу «фагового дисплея». Взаимодействие антиген-антитело может приводить к: блокировке действия определенной молекулы, связыванию с определенными клетками, модулированию сигнального пути [68, 69]. В настоящее время ведутся разработки ряда молекул-мишеней для лечения ожирения и СД2.

Бимагромаб (BYM338) — полностью человеческое моноклональное антитело, исходно изучался как потенциальный метод лечения спорадического миозита, который является наиболее распространенной формой миопатии у людей старше 50 лет. Бимагромаб блокирует рецепторы активина II типа (ActRII), тем самым препятствуя связыванию эндогенных лигандов трансформирующего фактора роста- β , таких как активины и миостатин. Указанные лиганды негативно влияют на рост скелетных мышц и вызывают их атрофию. Ингибирование ActRIIb активирует адипогенез бурой жировой ткани и повышает термогенез за счет усиления функции митохондрий [6]. В доклинических исследованиях было показано, что фармакологическая блокада передачи сигналов ActRIIb приводила к росту скелетных мышц, повышению чувствительности к инсулину, снижению содержания жира и снижению массы тела [70]. У пациентов с инсулинорезистентностью введение бимагромаба в течение 10 недель сопровождалось увеличением мышечной массы, снижением общей жировой массы тела на 7,9%, повышением чувствительности к инсулину [71]. В рандомизированном клиническом исследовании фазы II применение бимагромаба в течение 48 недель значительно увеличило мышечную массу, что сопровождалось снижением содержания жира в организме (на 20,5% versus 0,5% на плацебо), увеличением содержания мышечной массы (на 3,6%) и улучшением гликемического контроля у пациентов с ожирением и СД2 [72]. Клинические исследования по оценке эффективности и безопасности бимагромаба продолжаются, в частности, изучаются перспективы его комбинации с семаглутидом

(исследование BELIEVE, фаза II, спонсор — Versanis Bio) [73, 74]. Ингибирование ActRII с помощью бимагумаба может стать многообещающей стратегией лечения ожирения и сопутствующих метаболических нарушений. Мышечные спазмы и умеренная диарея являются наиболее частыми побочными эффектами на фоне применения бимагумаба. К числу других ингибиторов рецепторов активина, изучаемых в качестве потенциальных препаратов для лечения ожирения, относится препарат **талдефгробен (taldefgrobep)**, спонсор — Biohaven), а также **апитегромаб (apitegromab)**, спонсор — Scholar Rock, Inc.) в комбинации с ГПП-1Ar [75, 76].

Дефицит лептина либо его рецептора приводит к морбидному ожирению, а также метаболическим нарушениям у пациентов с вторичной гиполептеинемией, обусловленной генерализованной липодистрофией. Терапия, восстанавливающая передачу сигналов лептина, устраняет эти метаболические последствия. В 2023 г. было разработано человеческое моноклональное антитело (mAb) **мибавадемаб (mibavademab, REGN4461)**, который активирует рецепторы лептина. У мышей с ожирением, обусловленным нокаутированием гена лептина, REGN4461 нормализовал массу тела, потребление пищи, уровень глюкозы в крови и чувствительность к инсулину. В модели генерализованной липодистрофии у мышей REGN4461 снижал гиперфагию, гипергликемию, резистентность к инсулину, дислипидемию, уменьшал стеатоз печени. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы I, REGN4461 хорошо переносился и имел приемлемый профиль безопасности. Лечение REGN4461 пациентов с избыточной массой тела или ожирением снижало массу тела в течение 12 недель при наличии низкой концентрации циркулирующего лептина (<8 нг/мл), но не влияло на массу тела у больных с более высоким исходным уровнем лептина. Применение препарата у одного из пациентов с атипичной частичной липодистрофией и неопределяемой концентрацией лептина, обусловленной действием нейтрализующих антител к метрорептину, привело к заметному снижению содержания триглицеридов в крови и уменьшению выраженности стеатоза печени. Эти данные свидетельствуют, что моноклональное антитело-агонист рецепторов лептина может потенциально применяться при заболеваниях, сопровождающихся относительно низкими концентрациями лептина [77].

Провоспалительный цитокин интерлейкин 1β (IL-1β) повышается при ожирении и способствует нарушению секреции инсулина, снижению пролиферации и апоптозу бета-клеток поджелудочной железы. O. Osborn и соавт. изучали эффекты **антитела к IL-1β** в отношении показателей углеводного обмена у мышей с гипергликемией и ожирением. После 13 недель в группе, получавшей антитела к IL-1β, наблюдалось снижение гликированного гемоглобина, снижение уровня проинсулина в сыворотке, снижение уровня инсулина и меньший размер островков по сравнению с группой, получавшей контрольное антитело. Нейтрализация IL-1β также значительно снижала уровень амилоида A в сыворотке, который является индикатором острой фазы воспаления. Несмотря на то, что существенной динамики массы тела у животных не отмечалось, с помощью этого метода лечения удалось достичь значительного улучшения глике-

мического контроля и функции бета-клеток, что может в перспективе замедлить либо предотвратить прогрессирование СД2 [78].

В исследовании A. Baruch и соавт. (2020 г.) было продемонстрировано, что биспецифическое антитело против комплекса FGFR1/KLB, **BFKB8488A**, имитирует действие FGF21 у животных и человека. У обезьян, страдающих ожирением, BFKB8488A способствовал заметной потере веса и повышению экспрессии генов-мишеней FGFR1 в жировой ткани. Клиническое исследование с участием пациентов с избыточным весом продемонстрировало, что однократная доза BFKB8488A вызывала снижение массы тела, устойчивое улучшение кардиометаболических параметров, снижение предпочтения сладкого вкуса и потребления углеводов. Эти данные позволяют предположить, что опосредованная антителом активация комплекса FGFR1/KLB имитирует эффекты FGF21 и может использоваться в качестве терапии метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением [79].

K. Miyawaki и соавт. продемонстрировали, что, в то время как при избыточном калораже у обычных мышей развивалось ожирение и инсулинорезистентность, у мышей с дефицитом рецептора глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, получавших идентичное питание, масса тела оставалась сохранной [80]. Другие исследования также показали, что ГИП играет важную роль в активации липогенеза, способствуя развитию ожирения, резистентности к инсулину и гиперинсулинемии [81]. Целью исследования Wolfe M.M. и соавт. (2023 г.) была оценка влияния моноклонального **антитела к ГИП** на снижение веса у мышей дикого типа, а также изучение влияния данного mAb на предотвращение увеличения веса у тучных мышей с дефицитом лептина (*ob/ob*). Мыши, получавшие фосфатно-солевой буфер (контрольная группа), прибавляли в весе значительно больше, чем мыши, получавшие антитела к ГИП, при этом не было обнаружено различий в объеме потребляемой пищи. Мыши с ожирением, получавшие жирную пищу и плацебо, продолжали набирать вес (+2,1% ± 0,9%), тогда как мыши, которым вводили mAb ГИП, потеряли 4,1% ± 1,4% массы тела. Через 8 недель мыши с дефицитом лептина, получавшие плацебо, прибавили 250,4% ± 9,1% массы тела, в то время как у животных, получавших mAb ГИП, масса тела увеличилась на 192%. Уровни триглицеридов в сыворотке, а также уровни ОХ и ЛПНП были ниже у мышей, получавших mAb ГИП, а соотношение липопротеины высокой плотности/общий холестерин в этой группе было значительно выше, чем в контрольной группе. Более того, у мышей, получавших mAb ГИП, нормализовались базальное содержание инсулина и толерантность к глюкозе [82].

ГИП и ГПП-1 регулируют гомеостаз глюкозы и энергии. Объединение эффектов обоих инкретинных гормонов с помощью антитела-антагониста рецепторов ГИП и агониста рецепторов ГПП-1 путем создания биспецифических антител AbГИП-Ab/ГПП-1p является одним из инновационных подходов к лечению ожирения и сопутствующих заболеваний. У мышей и обезьян эти молекулы снижают массу тела и улучшают многие метаболические параметры. S.C. Lu и соавт. (2021 г.) показали, что потеря массы тела выше при использовании AbГИП-Ab/ГПП-1p, чем при использовании ГИП-Ab или контрольного антитела,

что подтверждает синергетический эффект подобной комбинации. Одномоментное связывание обоих рецепторов и быстрая их интернализация под влиянием Ab-ГИПр-Ab/ГПП-1р активирует выработку эндосомального циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в рекомбинантных клетках, экспрессирующих оба рецептора, что объясняет эффективность указанных биспецифических антител (рис. 5) [83]. Данный эффект заложен в механизм действия препарата **AMG-133**, разрабатываемого фармацевтической компанией Amgen [84].

Перспективы терапии ожирения и СД2 на основе РНК-технологий

Наномедицина на основе РНК-технологий охватывает ряд терапевтических подходов, в которых используются молекулы РНК (или молекулы, нацеленные на РНК), для лечения либо профилактики множества заболеваний. Для производства препаратов применяются антисмысловые олигонуклеотиды (antisense oligonucleotides

(ASO)), малые interfering РНК (small interfering RNAs (siRNA)), микроРНК (microRNAs (miRNA)), информационные РНК (messenger RNAs (mRNA)); белок 9, связанный с регулярно перемежающимися короткими палиндромными повторами (clustered regularly interspersed short palindromic repeats-associated protein 9 (CRISPR/Cas9)), одиночные направляющие РНК (single guide RNAs (sgRNA)), РНК-аптамеры (RNA aptamers) (рис. 6), включая ожирение и СД2 [85, 86].

Эти терапевтические средства оказывают свое действие путем вовлечения различных механизмов, таких как ингибирование генов, их активация, добавление, замена и редактирование. Для доставки молекул РНК в клетки используются различные системы, включая применение наночастиц на основе полимеров, липидов, конъюгатов и др. Успехи в области изучения биологии РНК послужили триггером для разработки РНК-терапии не только инфекционных и генетических болезней, но и метаболических заболеваний [85].

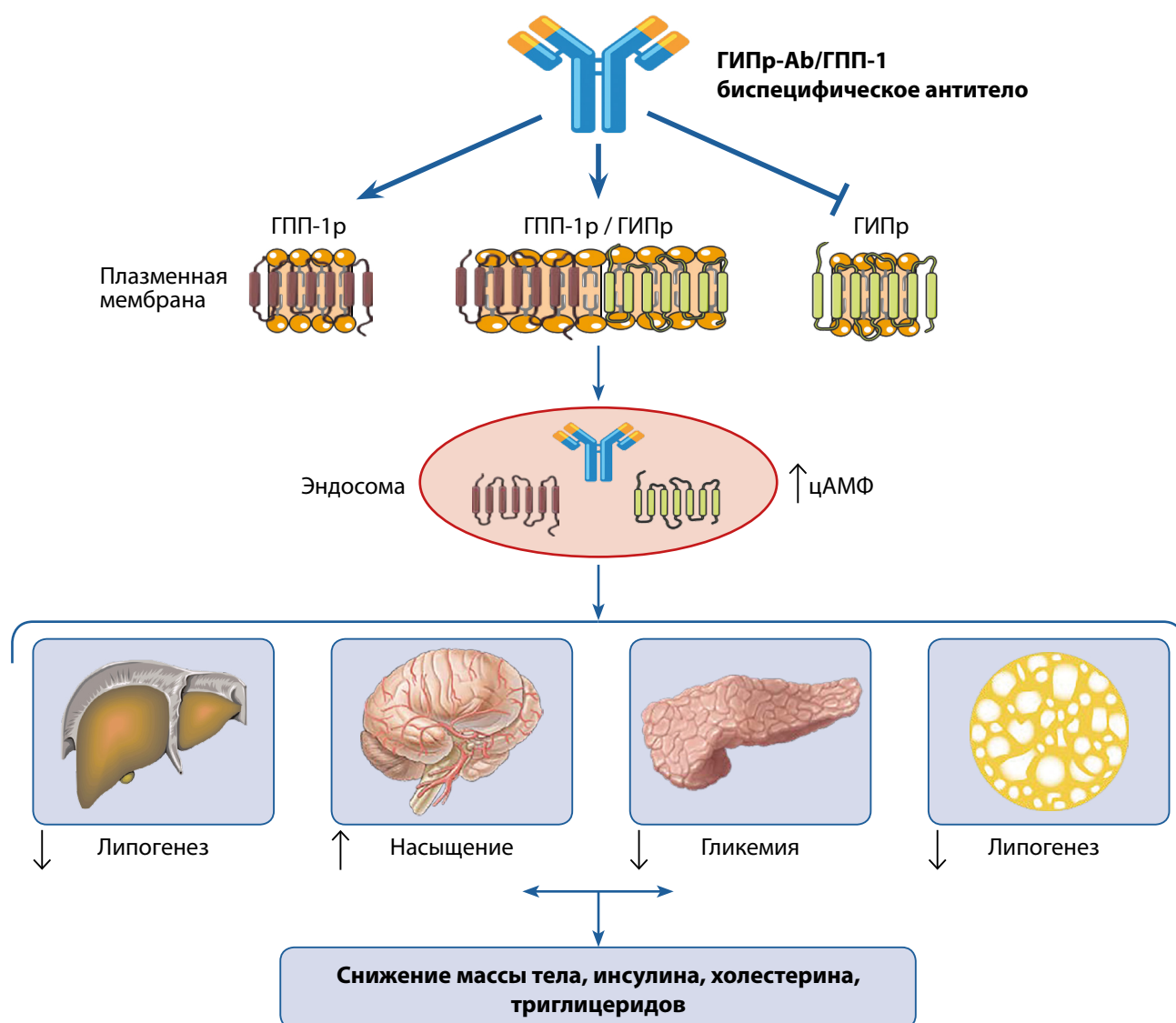


Рисунок 5. Применение биспецифических антител AbГИПр-Ab/ГПП-1р (антагонизм с рецепторами глюкозозависимого инсулино-тропного полипептида (ГИПр) и агонизм с рецепторами глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1р)) путем активации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) способствует снижению массы тела и улучшению метаболических показателей (адаптировано из работы S.C. Lu и соавт., 2021 г.) [83].

Figure 5. The use of bispecific antibodies GIPr-Ab/GLP-1 (antagonism with glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIPr) receptors and agonism with glucagon-like peptide-1 (GLP-1r) receptors) by activating cyclic adenosine monophosphate (cAMP) helps to reduce body weight and improve metabolic parameters (adapted from the work of S.C. Lu et al., 2021) [83].

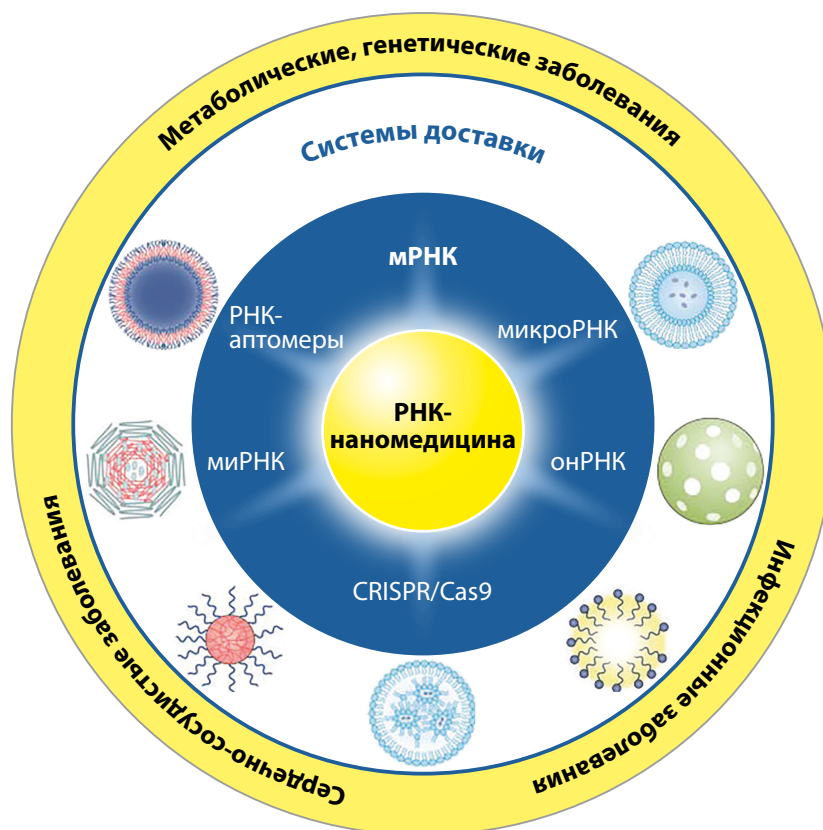


Рисунок 6. Виды и области применения наномедицины на основе РНК-технологий (адаптировано из работы L-J Su и соавт., 2023 г.) [85].

Сокращения: мРНК — матричная РНК; онРНК — одиночные направляющие РНК; миРНК — малые интерферирующие РНК; CRISPR/Cas9 — белок 9, связанный с регулярно перемежающимися короткими палиндромными повторами (clustered regularly interspersed short palindromic repeats-associated protein 9).

Figure 6. Types and applications of RNA-based nanomedicine (adapted from L-J Su et al., 2023) [85].

Abbreviations: mRNA — messenger RNA; sRNA – single guide RNA; siRNA — small interfering RNA; CRISPR/Cas9 — clustered regularly interspersed short palindromic repeats-associated protein 9.

Препараты на основе мРНК

Современные препараты для лечения ожирения, одобренные FDA, ориентированы в первую очередь на снижение потребления энергии; лишь немногие из них влияют на энергозатраты. Бурая жировая ткань (БЖТ) обеспечивает термогенез и играет важнейшую роль в энергобалансе. Попытки воздействия на БЖТ с помощью разработок в области традиционной фармакотерапии пока не увенчались успехом, учитывая неизбежно развивающиеся побочные эффекты (негативное влияние на сердечно-сосудистую систему вследствие активации симпатической нервной системы). Мезодермальный фактор роста костный морфогенный протеин 7 (Bone morphogenetic protein 7) Bmp7 активирует БЖТ и способствует повышению энергозатрат и снижению массы тела. Однако учитывая, что Bmp7 является цитокином с плейотропными функциями, его системное введение может сопровождаться нежелательными побочными эффектами. В исследовании Y Guo и соавт. (2021 г.) **мРНК Bmp7** была загружена в систему экзосом SmartExo и размещена в салниковой жировой ткани мышей с ожирением. Более глубокая пенетрация достигалась с помощью применения ультразвука. Эта методика обеспечила локальное потемнение (побурение) белой жировой ткани, т.е. формирование термогенных бежевых адипоцитов. Отмечалось лишь незначительное проникновение мРНК Bmp7 в другие органы. Таким образом, стратегия доставки мРНК Bmp7 на основе экзосом

представляет собой новое направление в разработке препаратов для лечения ожирения [87].

Гепатокин (секреторный белок печени) фактор роста фибробластов 21 (FGF21) является перспективным терапевтическим средством для лечения СД2 и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). X. Huang и соавт. (2023 г.) изучали влияние **пиоглитазона (ПИО) в сочетании с мРНК FGF21 (mFGF21)** на метаболические показатели у крыс с неалкогольной жировой болезнью печени (МАЖБП). Функциональную активность белка FGF21, экспрессируемого mFGF21, *in vitro* оценивали на стволовых клетках жировой ткани человека (hASC). Фармакокинетические профили белка FGF21, экспрессируемого mFGF21, исследовали на здоровых крысах и крысах с МАЖБП. Результаты исследования показали, что ПИО усиливает *in vitro* функциональную активность белка FGF21, экспрессируемого из mFGF21 в hASC. Комбинированное лечение ПИО и mFGF21 существенно снижало массу тела, показатели глюкозы в крови натощак, уровень инсулина; улучшало липидный обмен у крыс с МАЖБП по сравнению с контролем либо обеими двумя группами монотерапии. Комбинированное лечение ПИО и mFGF21 значительно уменьшало содержание жира в печени у крыс с МАЖБП за счет активации сигнального пути SHP1/AMPK [88].

S. Bartesaghi и соавт. (2022 г.) продемонстрировали, что терапевтические значения FGF21 были достигнуты после подкожного (п/к) введения **мРНК FGF21** человека.

Эффективность мРНК терапии оценивали после 2-недельного повторного подкожного введения мышам с ожирением, что привело к заметному снижению массы тела, уровня инсулина в плазме и стеатоза печени. Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование нескольких исследований как на худых, так и на тучных DIO мышах показало, что мРНК FGF21 человека обеспечивает более надежный терапевтический эффект по сравнению с рекомбинантными белками *in vivo*. Это исследование является первым примером, подтверждающим эффективность подкожной мРНК-терапии, что может потенциально применяться для лечения СД2 и МАЖБП [89].

Секреторные белки печени принимают участие в поддержании энергобаланса. Молекулярные механизмы, регулирующие продукцию гепатокинов в ответ на различные стимулы (в том числе прием пищи), пока не уточнены. S. Katsumura и соавт. (2022 г.) установили, что одним из таких механизмов являются эффекты деаденилазы CNOT6L, которая подавляет экспрессию гепатокинов в ответ на физическую нагрузку и прием пищи. Ингибирование CNOT6L предотвращает деградацию мРНК GDF15 и FGF21 в печени, тем самым повышая содержание соответствующих белков в сыворотке. Наблюдающееся вслед за этим повышение содержания GDF15 приводит к подавлению аппетита на уровне ствола мозга (area postrema, ядра одиночного тракта) и снижению массы тела. Возрастание уровня FGF21 оказывает влияние на печень и жировую ткань, вызывая расход энергии и потребление липидов. Используя скрининг малых молекул, авторы идентифицировали **iD1 — ингибитор деаденилазы CNOT6L**, повышающий уровни гепатокинов GDF15 и FGF21, что значительно уменьшало проявления метаболического синдрома [90, 91].

Терапевтическая индукция ангиогенеза направлена на образование новых кровеносных сосудов в ишемизированных тканях путем таргетной доставки ангиогенных факторов и представляет собой многообещающий подход к лечению пациентов с классическими заболеваниями, ассоциированными с ишемией: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, СД2. Ожирение также характеризуется нарушением ангиогенеза в жировой ткани, что вносит весомый вклад в развитие инсулинорезистентности. Идентификация семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) как мощных медиаторов ангиогенеза предопределила необходимость проведения исследований человеческих рекомбинантных белков и генной терапии на основе VEGF, при этом наиболее распространенная изоформа VEGF-A, состоящая из 165 аминокислот (VEGF-A₁₆₅), была признана наиболее перспективным кандидатом для разработки лекарственных средств. L.M. Gan и соавт. (2019 г.) опубликовали результаты первого применения модифицированной мРНК, кодирующей фактор роста эндотелия сосудов A (VEGF-A), у человека. Пациенты с СД2 получали внутрикожные инъекции модифицированной **мРНК VEGF-A** либо плацебо с буферным раствором в рандомизированных участках на предплечье. Единственными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были легкие реакции в месте инъекции. Через 4–24 часа после введения мРНК VEGF-A при проведении микродиализа кожи выявлено повышение уровня белка VEGF-A на участках, обработанных

мРНК, по сравнению с участками, обработанными плацебо. Усиление базального кровотока в коже через 4 часа и 7 дней после введения было подтверждено с помощью лазерной доплеровской флюксиметрии и визуализации. Таким образом, препараты на основе мРНК VEGF-A обладают терапевтическим потенциалом в отношении регенеративного ангиогенеза [92].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение — хроническое мультифакторное заболевание, сопряженное с высоким кардиометаболическим риском. В настоящее время насчитывается порядка 220 заболеваний и неблагоприятных состояний, ассоциированных с ожирением [17]. Рост эпидемии ожирения явился триггером для совершенствования и кардинального обновления существующего арсенала методов лечения [6, 93, 94]. В последние годы успешно разрабатываются отечественные препараты на основе эффектов ГПП-1. В частности, на российский рынок вышел препарат Велгия® («Промомед»), содержащий семаглутид в дозе 2,4 мг. Учитывая описанные выше преимущества семаглутида, его применение в клинической практике будет способствовать изменению парадигмы терапии пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Бариатрические операции, метаболическая хирургия обладают гораздо более высокой эффективностью (снижение веса превышает 25%), но сопряжены с широким спектром негативных последствий. Выраженность снижения массы тела на фоне различных методов лечения имеет существенное прогностическое значение. В частности, потеря веса, необходимая для профилактики СД2, составляет от 7 до 10%; снижение массы тела на 10–15% требуется для снижения риска других сопутствующих заболеваний, таких как синдром ночного апноэ либо МАЖБП [6]. Соответственно, потенциал новых препаратов необходимо оценивать по этим контрольным значениям потери массы тела, а также по показателям долгосрочного мониторинга безопасности. Достижения в области изучения механизмов регуляции массы тела и индивидуальных особенностей пациента будут являться базисом для разработки эффективных инновационных лекарственных средств и скорейшему внедрению персонализированного подхода к лечению ожирения и СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении компании ООО «ПРОМОМЕД ДМ». Спонсор не оказывал влияние на выбор исследований, анализ и интерпретацию данных.

Конфликт интересов. Романцова Т.И. — научный редактор журнала «Ожирение и метаболизм».

Профессор Романцова Т.И. входит в состав экспертных советов и консультативных комитетов по препаратам Саксенда®, Редуксин®, Редуксин Форте®, Велгия®, Энлигрия®; читает лекции от компаний «Ново Нордиск», «ПРОМОМЕД ДМ»; принимала участие в наблюдательных программах и клинических исследованиях, поддерживаемых компанией ООО «ПРОМОМЕД ДМ».

Участие авторов. Романцова Т.И. — анализ литературных данных, написание статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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;403:1027–1050. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2)
2. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402(10397):203–234. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6)
3. Sztanek F, Tóth LI, Pető A, et al. New Developments in Pharmacological Treatment of Obesity and Type 2 Diabetes- Beyond and within GLP-1 Receptor Agonists. *Biomedicines*. 2024;12(6):1320. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061320>
4. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: Time to reframe the conversation. *Lancet*. 2022;399:394–405. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01919-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01919-X)
5. Coutinho W, Halpern B. Pharmacotherapy for obesity: moving towards efficacy improvement. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01233-4>
6. Angelidi AM, Belanger MJ, Kokkinos A, et al. Novel Noninvasive Approaches to the Treatment of Obesity: From Pharmacotherapy to Gene Therapy. *Endocr Rev*. 2022;43(3):507–557. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab034>
7. Barman P, Joshi S, Sharma S, et al. Strategic Approaches to Improve Peptide Drugs as Next Generation Therapeutics. *Int J Pept Res Ther*. 2023;29(4):61. doi: <https://doi.org/10.1007/s10989-023-10524-3>
8. Kumar MS. Peptides and Peptidomimetics as Potential Antiobesity Agents: Overview of Current Status. *Front Nutr*. 2019;6:11. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00011>
9. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides*. 2023; 161:170939. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2023.170939>
10. Andreasen CR, Andersen A, Vilsbøll T. The future of incretins in the treatment of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2023;66(10):1846–1858. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05966-9>
11. Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *Lancet Lond Engl*. 2023;402:693–704. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01127-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01127-3)
12. Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care*. 2024;dc1240003. doi: <https://doi.org/10.2337/dci24-0003>
13. Kim KM, Gautron L, Godschall E, et al. GLP-1 increases preingestive satiation via hypothalamic circuits in mice and humans. *Science*. 2024;385(6707):438–446. doi: <https://doi.org/10.1126/science.adj2537>
14. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight*. 2020;5(6):e133429. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429>
15. Drucker DJ. The benefits of GLP-1 drugs beyond obesity. *Science*. 2024;385(6706):258–260. doi: <https://doi.org/10.1126/science.adn4128>
16. Zhang Q, Delessa CT, Augustin R, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab*. 2021;33(4):833–844.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.015>
17. Le Roux C, Mondoh A. Treatment of obesity with medications binding the glucagon-like peptide 1 receptor: what is the current state of play? *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25(2):131–138. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2311731>
18. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond)*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01473-y>
19. Melson E, Miras AD, Papamargaritis D. Future therapies for obesity. *Clin Med (Lond)*. 2023;23(4):337–346. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0144>
20. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):201–223. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8>
21. Gogineni P, Melson E, Papamargaritis D, Davies M. Oral glucagon-like peptide-1 receptor agonists and combinations of entero-pancreatic hormones as treatments for adults with type 2 diabetes: where are we now? *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25(7):801–818. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2356254>
22. Li Y, Cheng Z, Lu W, et al. Efficacy of noigliutide injection on body weight in obese Chinese adults without diabetes: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(3):1057–1068. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15407>
23. Guo W, Xu Z, Zou H, et al. Discovery of ecnoglutide - A novel, long-acting, cAMP-biased glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog. *Mol Metab*. 2023;75:101762. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101762>
24. Saxena AR, Gorman DN, Esquejo RM, et al. Danuglipron (PF-06882961) in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled, multiple ascending-dose phase 1 trial. *Nat Med* 2021;27:1079–87. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01391-w>
25. Fatima H, Rangwala HS, Mustafa MS, et al. Evaluating Glycemic Control Efficacy and Safety of the Oral Small Molecule Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Danuglipron in Type 2 Diabetes Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:3567–3578. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S439587>
26. Wharton S, Blevins T, Connery L, et al. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(10):877–888. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302392>
27. Mao T, Meng Q, Zhang H. et al. Discovery of GSR-1290, a Highly Potent, Orally Available, Novel Small Molecule GLP-1 Receptor Agonist. *Diabetes*, 2023;72 (Supplement_1):760–P. doi: <https://doi.org/10.2337/db23-760-P>
28. Evaluation of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of VCT220 tablets in Chinese adult overweight/obese subjects: a 4-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase Ib study. <https://Clinicaltrial.gov/study/CTR20231482>
29. Ansari S, Khoo B, Tan T. Targeting the incretin system in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(8):447–459. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-024-00979-9>
30. Son JW, Lim S. Glucagon-Like Peptide-1 Based Therapies: A New Horizon in Obesity Management. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024;39(2):206–221. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2024.1940>
31. Phase 2 Study of CT-868, a Novel Dual GLP-1/GIP Receptor Modulator, in Overweight/Obese T2D Adults. *Obesity Week*. 2023
32. Chakravarthy M, Hernandez M, Elliot M. et al. Weight-Independent Effects of CT-868, a Signaling Biased Dual GLP-1/GIP Receptor Modulator, on Glucose Homeostasis in Overweight and Obese Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2023;72 (Supplement_1):774–P. doi: <https://doi.org/10.2337/db23-774-P>
33. Killian EA, Lu SC, Fort M, et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Therapies for the Treatment of Obesity, Do Agonists = Antagonists? *Endocr Rev*. 2020;41(1):bnz002. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz002>
34. Greenhill C. Phase I results for AMG 133. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20:193. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-024-00967-z>
35. Dehestani B, Stratford NR, le Roux CW. Amylin as a Future Obesity Treatment. *J Obes Metab Syndr*. 2021 Dec;30(4):320–325. doi: <https://doi.org/10.7570/jomes21071>
36. Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2160–2172. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01751-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01751-7)
37. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet*. 2021;397(10286):1736–1748. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00845-X)
38. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2023; 402:720–730. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01163-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01163-7)

39. Mathiesen DS, Lund A, Vilsbøll T, et al. Amylin and Calcitonin: Potential Therapeutic Strategies to Reduce Body Weight and Liver Fat. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 11:617400. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.617400>
40. Sonne N, Larsen AT, Karsdal MA, Henriksen K. The Impact of Exposure Profile on the Efficacy of Dual Amylin and Calcitonin Receptor Agonist Therapy. *Biomedicines*. 2022;10(10):2365. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102365>
41. Eržen S, Tonin G, Jurišić Eržen D, Klen J. Amylin, Another Important Neuroendocrine Hormone for the Treatment of Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1517. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25031517>
42. Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2160-2172. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01751-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01751-7)
43. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet*. 2021;397(10286):1736-1748. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00845-X)
44. Di Prospero NA, Yee J, Frustaci ME, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ-64565111 in individuals with type 2 diabetes mellitus and obesity: A randomized dose-ranging study. *Clin Obes*. 2021;11(2):e12433. doi: <https://doi.org/10.1111/cob.12433>
45. Alba M, Yee J, Frustaci ME, Samtani MN, Fleck P. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ-64565111 in individuals with obesity without type 2 diabetes mellitus: A randomized dose-ranging study. *Clin Obes*. 2021;11(2):e12432. doi: <https://doi.org/10.1111/cob.12432>
46. Nahra R, Wang T, Gadde KM, et al. Effects of Cotadutide on Metabolic and Hepatic Parameters in Adults With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes: A 54-Week Randomized Phase 2b Study. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1433-1442. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2151>
47. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet*. 2018;391(10140):2607-2618. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30726-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30726-8)
48. Harrison SA, Browne SK, Suschak JJ, et al. Effect of pemvidutide, a GLP-1/glucagon dual receptor agonist, on MASLD: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2024;S0168-8278(24)02362-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.006>
49. Blüher M, Rosenstock J, Hoefler J, et al. Dose-response effects on HbA1c and bodyweight reduction of survodutide, a dual glucagon/GLP-1 receptor agonist, compared with placebo and open-label semaglutide in people with type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2024;67(4):758. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06095-7>
50. Zhihong Y, Chen W, Qianqian Z, et al. Emerging roles of oxyntomodulin-based glucagon-like peptide-1/glucagon co-agonist analogs in diabetes and obesity. *Peptides*. 2023;162:170955. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2023.170955>
51. Ji L, Jiang H, Cheng Z, et al. A phase 2 randomised controlled trial of mazdutide in Chinese overweight adults or adults with obesity. *Nat Commun*. 2023;14(1):8289. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44067-4>
52. Blüher M, Aras M, Aronne LJ, et al. New insights into the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(8):2058-2072. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15077>
53. Nalisa DL, Cuboia N, Dyab E, Jackson IL, Felix HJ, et al. Efficacy and safety of Mazdutide on weight loss among diabetic and non-diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1309118. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1309118>
54. Coskun T, Urva S, Roell WC, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab*. 2022;34(9):1234-1247.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.07.013>
55. Jakubowska A, Roux CWL, Viljoen A. The Road towards Triple Agonists: Glucagon-Like Peptide 1, Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon Receptor - An Update. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024;39(1):12-22. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2024.1942>
56. Knerr PJ, Mowery SA, Dourous JD, et al. Next generation GLP-1/GIP/glucagon triple agonists normalize body weight in obese mice. *Mol Metab*. 2022;63:101533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101533>
57. Li W, Zhou Q, Cong Z, et al. Structural insights into the triple agonism at GLP-1R, GIPR and GCGR manifested by retatrutide. 2024;10:77. doi: <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00700-0>
58. Urva S, Coskun T, Loh MT, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet*. 2022;400(10366):1869-1881. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02033-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02033-5)
59. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al. Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023;389(6):514-526. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301972>
60. Hale C, Véniant MM. Growth differentiation factor 15 as a potential therapeutic for treating obesity. *Mol Metab*. 2021;46:101117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101117>
61. Borner T, Wald HS, Ghidewon MY, et al. GDF15 Induces an Aversive Visceral Malaise State that Drives Anorexia and Weight Loss. *Cell Rep*. 2020;31(3):107543. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107543>
62. Guida C, Ramracheya R. PYY, a Therapeutic Option for Type 2 Diabetes? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020;13:1179551419892985. doi: <https://doi.org/10.1177/1179551419892985>
63. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2013;18(3):333-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.08.005>
64. Zhang C, Gao G, Li Y, Ying J, Li J, Hu S. Design of a Dual Agonist of Exendin-4 and FGF21 as a Potential Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Iran J Pharm Res*. 2023;22(1):e131015. doi: <https://doi.org/10.5812/ijpr-131015>
65. Carbonetti MP, Almeida-Oliveira F, Majerowicz D. Use of FGF21 analogs for the treatment of metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab*. 2023;68:e220493. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2022-0493>
66. Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(6):e00535. doi: <https://doi.org/10.1002/prp2.535>
67. Makowski EK, Schardt JS, Tessier PM. Improving antibody drug development using bionanotechnology. *Curr Opin Biotechnol*. 2022;74:137-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.10.027>
68. Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А., Солдатов А.А., и соавт. Безопасность лекарственных препаратов моноклональных антител, связанная с проявлением их иммуногенности // Иммунология. — 2015. — Т. 36. — №4. — С. 247-256. [Avdeeva ZhI, Alpatova NA, Soldatov AA, i soavt. Bezopasnost' lekarstvennykh preparatov monoklonal'nykh antitel, svyazannaya s proyavleniem ih immunogenosti. Immunologiya. 2015;36(4):247-256 (In Russ.)]
69. Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов // Российский кардиологический журнал. — 2018. — №8. — С. 99-109. [Afanasyeva OI, Ezhov MV, Pokrovskij SN. Antismyslovye oligonukleotidy i terapeuticheskie monoklonal'nye antitela kak osnova dlya sozdaniya novykh pokolenij biologicheskikh lipidsnizhayushchih preparatov. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018;(8):99-109 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-99-109>
70. Akpan I, Goncalves MD, Dhir R, Yin X, Pistilli EE, et al. The effects of a soluble activin type IIB receptor on obesity and insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(11):1265-73. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.162>
71. Garito T, Roubenoff R, Hompesch M, Morrow L, Gomez K, et al. Bimagrumab improves body composition and insulin sensitivity in insulin-resistant individuals. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):94-102. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13042>

72. Heymsfield SB, Coleman LA, Miller R, et al. Effect of Bimagrumb vs Placebo on Body Fat Mass Among Adults With Type 2 Diabetes and Obesity: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2033457. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.33457>
73. Bays HE, Fitch A, Christensen S, Burrig K, Tondt J. Anti-Obesity Medications and Investigational Agents: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obes Pillars*. 2022;2:100018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2022.100018>
74. Petricoul O, Nazarian A, Schuehly U, Schramm U, David OJ, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bimagrumb (BYM338). *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(1):141-155. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01189-0>
75. Bechtold C, Ansarullah, Brynczka C, Volkan g. et al. Taldefgrobep Alfa Improves Body Composition as Monotherapy and in Combination with Semaglutide in a DIO Mouse Model. *Diabetes*. 2024;73(Supplement_1):2053-LB. doi: <https://doi.org/10.2337/db24-2053-LB>
76. Efficacy and Safety of Apitegromab for the Treatment of Adults Who Are Overweight or Obese (EMBRAZE). Clinicaltrial.gov/study/NCT06445075
77. Gewitz A, Mendell J, Wang Y, Harris C, Olenchock BA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mibavademab (a leptin receptor agonist): Results from a first-in-human phase I study. *Clin Transl Sci*. 2024;17(4):e13762. doi: <https://doi.org/10.1111/cts.13762>
78. Osborn O, Brownell SE, Sanchez-Alavez M, Salomon D, Gram H, Bartfai T. Treatment with an Interleukin 1 beta antibody improves glycemic control in diet-induced obesity. *Cytokine*. 2008;44(1):141-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.07.004>
79. Baruch A, Wong C, Chinn LW, et al. Antibody-mediated activation of the FGFR1/Klotho complex corrects metabolic dysfunction and alters food preference in obese humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(46):28992-29000. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2012073117>
80. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002;8(7):738-42. doi: <https://doi.org/10.1038/nm727>
81. Boer GA, Keenan SN, Miotto PM, et al. GIP receptor deletion in mice confers resistance to high-fat diet-induced obesity via alterations in energy expenditure and adipose tissue lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;320(4):E835-E845. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00646.2020>
82. Wolfe MM, Apovian CM, Boylan MO. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide monoclonal antibodies prevent and treat obesity in wild-type and hyperphagic mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(6):1499-1504. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23758>
83. Lu SC, Chen M, Atangan L, et al. GIPR antagonist antibodies conjugated to GLP-1 peptide are bispecific molecules that decrease weight in obese mice and monkeys. *Cell Rep Med*. 2021;2(5):100263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100263>
84. Véniant MM, Lu SC, Atangan L, et al. GIPR antagonist conjugated to GLP-1 analogues promotes weight loss with improved metabolic parameters in preclinical and phase 1 settings. *Nat Metab*. 2024;6(2):290-303. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00966-w>
85. Su L-J, Ji Z-H, Xu M-X, et al. RNA-based nanomedicines and their clinical applications. *Nano Research*. 2023;16(12):13182-13204. doi: <https://doi.org/10.1007/s12274-023-6238-5>
86. Huang X, Kong N, Zhang X, Cao Y, Langer R, Tao W. The landscape of mRNA nanomedicine. *Nat Med*. 2022;28(11):2273-2287. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02061-1>
87. Guo Y, Wan Z, Zhao P, et al. Ultrasound triggered topical delivery of Brmp7 mRNA for white fat browning induction via engineered smart exosomes. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(1):402. doi: <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01145-3>
88. Huang X, Xia Z, Huang Y, et al. Combined therapy with pioglitazone and FGF21 mRNA synergistically ameliorates metabolic disorders in NAFLD rats. *Heliyon*. 2023;9(4):e15146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15146>
89. Bartesaghi S, Wallenius K, Hovdal D, et al. Subcutaneous delivery of FGF21 mRNA therapy reverses obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2022;28:500-513. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.04.010>
90. Katsumura S, Siddiqui N, Goldsmith MR et al. Deadenylase-dependent mRNA decay of GDF15 and FGF21 orchestrates food intake and energy expenditure. *Cell Metab*. 2022;34(4):564-580.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.03.005>
91. Tsai VWW, Husaini Y, Sainsbury A, et al. The MIC-1/GDF15-GFRAL Pathway in Energy Homeostasis: Implications for Obesity, Cachexia, and Other Associated Diseases. *Cell Metab*. 2018;28(3):353-368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.07.018>
92. Gan LM, Lagerström-Fermér M, Carlsson LG, et al. Intradermal delivery of modified mRNA encoding VEGF-A in patients with type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2019;10(1):871. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08852-4>
93. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(22):2424-34. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7602>
94. Roomy MA, Hussain K, Behbehani HM, et al. Therapeutic advances in obesity management: an overview of the therapeutic interventions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1364503. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1364503>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]:

***Романцова Татьяна Ивановна**, д.м.н., профессор [**Tatiana I. Romantsova**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 125993, Москва, Баррикадная улица, 2/1, стр. 1 [address: 2/1, bild.1, Barrikadnaya street, 125993, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-6394>; eLibrary SPIN: 3855-5410; e-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Романцова Т.И. Инновационные подходы к лечению ожирения: от фармакотерапии к наномедицине // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 389-404. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13184>

TO CITE THIS ARTICLE:

Romantsova TI. Innovative approaches to the treatment of obesity: from pharmacotherapy to nanomedicine. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):389-404. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13184>

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С ГИПЕРКОРТИЦИЗМОМ И ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ: РАССТАНОВКА ПРИОРИТЕТОВ



© К.А. Комшилова, В.Р. Черданова*, Е.В. Ершова, Н.В. Мазурина, Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

Морбидное ожирение представляет собой патологию, ассоциированную с комплексом метаболических нарушений, сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ведущими к крайне негативным последствиям для здоровья, что обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода. Приводимый клинический случай является примером сочетания первичного (экзогенно-конституционального) ожирения с двумя другими эндокринными заболеваниями и демонстрирует важность определения оптимальной тактики лечения пациента с морбидным ожирением с учетом его сопутствующих заболеваний. Поэтапное лечение пациента проводилось командой специалистов терапевтического и хирургического профилей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; бариатрическая операция; первичный гиперпаратиреоз; сахарный диабет; гиперплазия надпочечников.

EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF MORBID OBESITY IN A PATIENT WITH HYPERCORTISOLISM AND PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: PRIORITIZATION

© Kseniya A. Komshilova, Vikroriia R. Cheredanova*, Ekaterina V. Ershova, Natalya V. Mazurina, Nadezhda M. Platonova, Dmitry G. Beltsevich, Marina Yu. Yukina, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Morbid obesity is a pathology associated with a complex of metabolic disorders, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular diseases, leading to extremely negative health consequences, which necessitates a multidisciplinary approach. The presented clinical case is an example of a combination of primary (exogenous-constitutional) obesity with two other endocrine diseases, and it demonstrates the importance of determining the optimal treatment tactic for a patient with morbid obesity, taking into account his concomitant diseases. Step-by-step patient treatment was carried out by a team of therapeutic and surgical specialists.

KEYWORDS: obesity; bariatric surgery; primary hyperparathyroidism; diabetes mellitus; adrenal hyperplasia.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространенность ожирения в мире за последние годы достигла масштабов пандемии и продолжает расти. Подчеркивая важность данной проблемы, Всемирная организация здравоохранения реклассифицировала данную патологию из фактора риска в самостоятельную нозологическую единицу [1]. Ожирение ассоциировано с более тяжелым течением артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета (СД) 2 типа, обструктивного апноэ сна и остеоартроза. Известно, что снижение массы тела даже на 7% уже оказывает благоприятное влияние на большинство метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением, в том числе значительно снижает риск развития СД 2 типа (СД2), а при снижении на 10% значительно улучшается течение артериальной гипертензии и дислипидемии, потеря более 15% у части пациентов может привести к ремиссии СД2 [1].

В структуре ожирения более 95% случаев составляет первичное (экзогенно-конституциональное, или алиментарное) ожирение, представляющее собой самостоя-

тельное заболевание, в основе развития которого лежит энергетический дисбаланс между поступающей и расходуемой энергией. Но не стоит забывать и о вторичном ожирении, являющемся следствием и симптомом каких-либо других заболеваний, в том числе эндокринных: гиперкортицизма, гипотиреоза, гипогонадизма и гиперпролактинемии. Вторичное ожирение характеризуется наличием определенной клинической симптоматики в сочетании с избыточной массой тела или ожирением I–II степени. Морбидное ожирение для эндокринных заболеваний, как правило, нехарактерно. Также возможно сочетание вторичного и экзогенно-конституционального ожирения.

Поскольку основными причинами ожирения являются избыточная калорийность пищи в совокупности с малоподвижным образом жизни, основу лечения составляет модификация образа жизни, основанная на коррекции питания и расширении объема аэробных физических нагрузок. Однако не всем пациентам удастся изменить сложившиеся годами привычки: попытки снижения массы тела, основанные только на диетотерапии

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

и расширении физической активности, редко оказываются эффективными как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе: только 20% пациентов могут поддерживать стабильную массу тела в течение 1 года после этапа снижения, около 70% от ранее сниженной массы тела пациенты «возвращают» к концу 2-го года [2]. Поэтому наряду с модификацией образа жизни и когнитивно-поведенческой терапией пациенту может быть рекомендовано медикаментозное или хирургическое лечение ожирения. Фармакотерапия позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых пищевых привычек, а также способствует длительному удержанию сниженной массы тела. При ее неэффективности необходимо рассмотреть возможность проведения хирургического лечения. Стоит отметить тенденцию последних лет к смягчению показаний к проведению бариатрической операции. Так, Международная федерация хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO) рекомендует проведение хирургического лечения уже при ИМТ от 35 кг/м² независимо от наличия сопутствующих заболеваний, при ИМТ от 30 кг/м² в сочетании с СД2 или при недостижении оптимального ИМТ нехирургическими методами, или невозможности компенсации ассоциированных с ожирением заболеваний. Кроме того, определена возможность проведения бариатрических операций у подростков и пожилых людей. В настоящее время самыми распространенными операциями (около 90%) являются продольная резекция желудка (ПРЖ) и шунтирование желудка по Ру (ГШ) [3, 4]. ПРЖ относится к рестриктивным операциям, в то время как ГШ сочетает в себе рестриктивный и мальабсорбтивный компоненты. Эти операции имеют наиболее оптимальное соотношение польза/риск. Рандомизированные исследования показывают их одинаковую эффективность в вопросе снижения массы тела, однако наблюдательные исследования указывают на большую потерю веса, лучший гликемический контроль и более долгосрочную ремиссию СД2 при выполнении ГШ. Хирургическое лечение ожирения имеет более выраженное влияние на массу тела, ассоциировано с улучшением липидного профиля, гликемического контроля, частым развитием ремиссии СД2 и АГ, снижением индекса апоно-гипопноэ, болевого синдрома в коленных суставах и др. [4]. Так, в метаанализе 7 рандомизированных контролируемых исследований (n=463 участника) были получены более высокие показатели частоты ремиссии СД2 после бариатрической хирургии (ГШ) по сравнению с медикаментозным лечением через 2 года (53% против 3,5%; $P<0,001$) и через 5 лет (28% против 3,8%; $P<0,001$), увеличение ЛПНП и снижение триглицеридов [5]. Вероятность ремиссии СД2 зависит от продолжительности и тяжести заболевания, функционального резерва β -клеток поджелудочной железы: предоперационный высокий уровень С-пептида и низкий уровень гликированного гемоглобина ассоциирован с более вероятным развитием ремиссии [2]. Однако мальабсорбтивные операции, в частности ГШ, приводят не только к ожидаемому снижению всасывания макро- и микронутриентов, но и микронутриентов, с последующим возможным развитием анемий, дефицита витаминов, вторичного гиперпаратиреоза и ряда других состояний [6].

Приводимый клинический случай является примером сочетания первичного и вторичного ожирения с развитием серьезных ассоциированных заболеваний.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент М. впервые обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 36 лет.

История развития заболеваний

Первичный гиперпаратиреоз

В 36 лет случайно в биохимическом анализе крови, назначенном эндокринологом по поводу ожирения, выявлено повышение общего кальция до 2,8 ммоль/л (2,15–2,55). Далее по результатам обследования повторно выявлено повышение альбумин-скорректированного кальция — до 2,7 ммоль/л, кальция ионизированного — до 1,29 ммоль/л, ПТГ — до 103,79 пг/мл (15–65), кальция в суточной моче — до 15,1 ммоль/л (2,5–8). При УЗИ выявлена аденома правой нижней околощитовидной железы 1,8х0,8х0,6 см. Таким образом, верифицирован первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), пациенту проведена паратиреоидэктомия. В дальнейшем также неоднократно фиксировалось незначительное повышение уровня паратгормона (ПТГ) при нормальных уровнях кальция в крови.

Ожирение

Из анамнеза известно, что с детства был крупнее сверстников. Максимальный вес — 213 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 59,66 кг/м², минимальный вес — в возрасте 23 лет на фоне регулярной физической активности и рационального питания — 120 кг. В дальнейшем в связи с необходимостью проведения оперативного вмешательства на органах шеи на фоне диетотерапии самостоятельно снизил массу тела до 165 кг. Однако в последующие 8 лет наблюдалась волнообразная динамика веса (диапазон от 170 кг до 207 кг) вследствие нарушения пищевого поведения по типу гиперфагической реакции на стресс, фиксировалось увеличение массы тела с последующим снижением на фоне ограничения питания. Со слов, семейный анамнез отягощен: мама и бабушка страдают ожирением.

Сахарный диабет 2 типа

СД2 диагностирован в 42 года на фоне ожирения. Гликемия в дебюте — 7 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — 6,9%. Сразу инициирована пероральная сахароснижающая терапия дапаглифлозином 10 мг/сут, метформином с титрацией дозы до 1500 мг/сут и добавлением дулаглутида 1,5 мг п/к 1 раз в неделю. При госпитализации в возрасте 46 лет на фоне приема многокомпонентной сахароснижающей терапии достигнут околоцелевой уровень HbA_{1c} — 6,7%. Данных за наличие диабетической ретинопатии не получено, фильтрационная функция почек не нарушена, данных за наличие диабетической нефропатии нет: креатинин — 71,1 мкмоль/л, СКФ по пробе Реберга — 108 мл/мин, утренний анализ мочи на альбумин/креатинин — 1,99 мг/ммоль. Диагностирована дистальная диабетическая полинейропатия.

Сердечно-сосудистые заболевания

Пациент длительное время страдает артериальной гипертензией (АГ) с максимальным подъемом систолического артериального давления (АД) до 170 мм рт.ст., адаптирован к АД 110–120/70 мм рт.ст. АД контролирует регулярно, на фоне 5-компонентной антигипертензивной терапии (валсартан, сакубитрил, торасемид, эплеренон, метопролол) цифры АД — в пределах целевых значений. Физическая нагрузка в основном лимитирована одышкой. В 44 года после сильного психоэмоционального стресса отметил слабость, одышку, неритмичный пульс, нарастание отеков, впервые выявлена фибрилляция предсердий. От попыток восстановления синусового ритма было решено воздержаться, учитывая давность нарушения ритма, удовлетворительного самочувствия на фоне назначенной терапии. Также впервые выявлено существенное расширение камер сердца по данным ЭХО-КГ: дилатация левых камер сердца и правого предсердия, эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), глобальная систолическая функция миокарда ЛЖ снижена на фоне аритмии, ФВ 47%, диастолическая функция миокарда ЛЖ нарушена с возможным повышением КДД ЛЖ ($8 < E/e < 14$). В биохимическом анализе крови — дислипидемия и гиперурикемия. По данным ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий — признаки начальных атеросклеротических изменений. Согласно коронарографии, данных за ишемическую болезнь сердца не получено.

Образования надпочечников и АКТГ-независимый гиперкортицизм

В дальнейшем проведено обследование с целью исключения эндокринных причин ожирения и АГ. Исключены первичный гиперальдостеронизм (ренин — 73,28 мЕд/л (2,8–39,9), альдостерон — 1740 пмоль/л (48,7–653,7) и парагангиома/феохромоцитома (метанефрин суточной мочи — 307,2 мкг/сут (25–312), норметанефрин суточной мочи — 406,8 мкг/сут (35–445)). Диагностирован АКТГ-независимый гиперкортицизм: повышение кортизола в суточной моче до 900 нмоль/сут (100–379), вечерней слюне до 50,5 нмоль/л (0,5–9,65), вечерней крови до 643,7 нмоль/л (64–327), отсутствие подавления кортизола на фоне ночного подавляющего теста (НПТ) с 1 мг дексаметазона (кортизол — 336 нмоль/л), снижение базального АКТГ до 4,0 пг/мл (7,2–63,3). Далее с целью топической диагностики проведена МСКТ органов брюшинного пространства, где в левом надпочечнике выявлено гиподенсное образование с четкими ровными контурами размером 33х26х33 мм, плотностью -7 HU, при контрастном усилении образование накапливает контрастный препарат с выраженным его вымыванием, плотность его по фазам составляет: арт.-вен.-отсроч. 10–38–11 HU, абс. вымывание контрастного препарата — 60%, относит. вымывание — 71%, структура образования однородная, медиальная ножка — 7 мм, тело — 4 мм; в правом надпочечнике определяется сходное по параметрам контрастирования образование размерами 71х68х63 мм, плотностью в натив.-арт.-вен.-отсроч. фазы -11 — (-8) — 10 — (-2) HU.

Таким образом, была диагностирована макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН), функционально-автономная секреция корти-

зола (ФАПК), консультирован эндокринным хирургом, рекомендовано оперативное лечение (правосторонняя эндоскопическая адреналэктомия с опухолью) после снижения массы тела в связи с невозможностью эндоскопического доступа из-за выраженного накопления интраабдоминального жира. Проведение же операции открытым доступом у пациента с морбидным ожирением всегда сопряжено с высокими хирургическими (длительное заживление ран и др.) и сердечно-сосудистыми рисками.

Бариатрическая операция

Учитывая наличие морбидного ожирения (масса тела на момент осмотра — 169 кг (ИМТ — 48,3 кг/м²), отсутствие эффекта от ранее предпринимаемых консервативных методов снижения массы тела, наличие СД2, необходимость быстрого и значимого снижения массы тела для возможности проведения адреналэктомии по поводу АКТГ-независимого гиперкортицизма, пациенту первым этапом было рекомендовано хирургическое лечение ожирения в объеме лапароскопического гастрешунтирования.

Через 4 месяца подготовки на фоне достижения целевых значений гликемии и АД, снижения массы тела до 164 кг (ИМТ — 46,9 кг/м²) проведена бариатрическая операция. В послеоперационном периоде пациент консультирован диетологом, даны рекомендации по поэтапному расширению пищевого рациона и дополнительному приему поливитаминного комплекса, препаратов кальция и колекальциферола под регулярным контролем лабораторных показателей. Через 12 месяцев после хирургического лечения ожирения масса тела снизилась до 114 кг (ИМТ — 34,4 кг/м²). При применении минимальной дозы статинов уровни липопротеинов низкой и высокой плотности достигли целевых значений, а кроме того, нормализовался уровень мочевой кислоты. Через 15 месяцев после операции масса тела составила 107 кг — снижение на 63 кг (рис. 1). На фоне монотерапии дапаглифлозином 10 мг/сут достигнута компенсация углеводного обмена: гликированный гемоглобин — 4,9%, гликемия в пределах 3,6–8,0 ммоль/л.

Лапароскопическая адреналэктомия справа по поводу АКТГ-независимого гиперкортицизма

Вторым этапом через 6 месяцев после бариатрической операции на фоне снижения массы тела до 125 кг (ИМТ — 35,7 кг/м²) выполнена лапароскопическая адреналэктомия справа. По данным морфологического исследования: однородное, желтовато-розовое узловое образование 7,0х7,0х5,5 см с четкими контурами и тонкой капсулой на периферии, рядом с которым — надпочечник листовидной формы с сохраненной структурой 4,0х3,0х3,0 см; при микроскопии: макронодулярная гиперплазия надпочечника, имеющая гистологическое строение, соответствующее светлоклеточной адренокортикальной аденоме трабекулярного строения. По данным лабораторного исследования, в первые сутки после операции: кортизол крови утром — 255,8 нмоль/л (171–536), АКТГ утром — 6,1 пг/мл (7,2–63,3). В послеоперационном периоде инициирована терапия гидрокортизоном 15 мг утром, 10 мг в обед, с последующим гормональным контролем и отменой препарата через 1 месяц.

207 кг.



103 кг.



Рисунок 1. Фото пациента до и после бариатрической операции.

Figure 1. Photo of the patient before and after bariatric surgery.

При последующем обследовании через 6 и 12 месяцев данных за рецидив АКТГ-независимого гиперкортицизма не получено: АКТГ утром — 15 пг/мл, кортизол в суточной моче — 329 нмоль/сут (100–379), НПТ с 1 мг дексаметазона — 89,58 нмоль/л; исключена надпочечниковая недостаточность: базальный кортизол — 371,9 нмоль/л. Выполнено контрольное МСКТ, по заключению которого определялось образование левого надпочечника доброкачественного КТ-фенотипа (более вероятно, аденома), узелковая гиперплазия левого надпочечника, без отрицательной динамики роста.

Первичный гиперпаратиреоз, рецидив

При повторной плановой госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 44 лет вновь выявлено повышение уровня ПТГ до 113,2 пг/мл (15–65), гиперкальциемия по альбумин-скорректированному кальцию — 2,56 ммоль/л (2,15–2,55), гиперкальциурия — 14,5 ммоль/л (2,5–8), уровень 25(ОН)D — 31,8 нг/мл (30–100). В рамках топической диагностики проведено УЗИ околощитовидных желез (ОЩЖ), где выявлены аденомы правой верхней ОЩЖ и гиперплазии левой верхней ОЩЖ (за с/3 правой доли — овальное образование пониженной эхогенности с интранодуляр-

ным кровотоком, размерами 16x7x12 мм, за с/3 левой доли — овальное образование пониженной эхогенности с интранодулярным кровотоком, размерами 11x5x5 мм). В связи с диагностированным первичным гиперпаратиреозом запланировано проведение скинтиграфии ОЩЖ с ОФЭКТ/КТ. Также проведено обследование на предмет скрининга осложнений гиперпаратиреоза: фильтрационная функция почек сохранена, при УЗИ почек — двусторонний нефролитиаз, по результатам рентгеноденситометрии снижения костной плотности в поясничном отделе позвоночника, области лучевой кости и проксимальном отделе бедренной кости в целом не выявлено, в шейке бедренной кости — остеопения.

При повторном исследовании через 3 месяца на фоне продолжающейся терапии колекальциферолом 5000 МЕ в день: ПТГ — 87,04 пг/мл при нормокальциемии по альбумин-скорректированному кальцию — 2,47 ммоль/л, нормофосфатемии — 1,1 ммоль/л, гиперкальциурии — 9,6 ммоль/сут, уровень 25(ОН)D — 31,8 нг/мл.

При скинтиграфии с ОФЭКТ/КТ подтверждено избыточное накопление радиофармпрепарата верхней правой и верхней левой ОЩЖ.

Консультирован хирургом, учитывая нормокальциемию, нормофосфатемию, отсутствие нарастания

уровня кальция в суточной моче, опасность развития гипопаратиреоза у постбариатрического пациента, рекомендовано динамическое наблюдение — контроль лабораторных анализов через 6 месяцев, а также, принимая во внимание множественное поражение ОЩЖ, рекомендовано генетическое исследование. Проведено массовое параллельное секвенирование экзозом, по результатам которого патогенных вариантов молекулярно-генетических заболеваний не выявлено.

При динамическом наблюдении через 4 месяца по данным лабораторных исследований на фоне терапии колекальциферолом: сохранение повышения ПТГ — 87,04 пг/мл (15–65) на фоне нормокальциемии по альбумин-скорректированному кальцию — 2,47 ммоль/л (2,15–2,55), нормофосфатемии — 1,1 ммоль/л, снижение гиперкальциурии — 9,6 ммоль/сут. Учитывая нормокальциемию, нормофосфатемию, отсутствие нарастания уровня кальция в суточной моче, продолжено динамическое наблюдение за пациентом.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ожирением, в том числе кандидатов на бариатрическую операцию, обязательным является исключение эндокринных причин ожирения. У пациента из представленного клинического случая изначально была диагностирована эндокринная патология, которая потребовала снижения массы тела для дальнейшего лечения. Бариатрическая операция пациенту была выполнена не только с целью лечения ожирения и СД2, но и как необходимый этап подготовки к адреналэктомии.

У кандидатов на бариатрическую операцию, имеющих морбидное ожирение, снижение веса на 5–10% является неотъемлемой частью предоперационной подготовки. Во-первых, это снижает периоперационные риски за счет улучшения визуализации внутренних органов и создания «рабочего пространства» при лапароскопическом доступе, способствует лучшей компенсации сопутствующей патологии за счет снижения инсулинорезистентности, снижения АД, увеличения жизненной емкости легких. Во-вторых, повышает эффективность операции за счет формирования правильных пищевых привычек [6]. Как в данном клиническом случае, бариатрическая операция может служить своеобразным «мостом» к другому этапу лечения, улучшая общие исходы [7].

С учетом наличия у пациента СД2, контролируемого многокомпонентной сахароснижающей терапией, дислипидемии, гиперурикемии, оптимальным методом лечения морбидного ожирения в данном случае явилось ГШ, поскольку за счет мальабсорбтивного компонента имеет место положительное влияние бариатрической операции на метаболические показатели при меньшем риске развития послеоперационных осложнений по сравнению, например, с билиопанкреатическим шунтированием. Так, в представленном клиническом случае через 12–15 месяцев после ГШ отмечалось существенное улучшение показателей углеводного, липидного и пуринового обмена, снизилось АД.

Не стоит забывать о наличии у пациента конкурирующего заболевания, которое также оказывает влияние

на метаболические показатели. МДГН — это доброкачественное поражение коркового слоя надпочечников за счет формирования множественных узлов диаметром более 1 см, которое может сопровождаться эндогенным гиперкортицизмом с развитием метаболических нарушений, АГ и остеопороза. Маловероятно, что ФАПК в данном случае явился первопричиной ожирения, СД, АГ, дислипидемии, однако длительный гиперкортицизм является, несомненно, фактором, который усугубляет течение вышеперечисленных коморбидных состояний. Могут встречаться как спорадические, так и генетически детерминированные формы МДГН, в том числе в рамках синдромальных форм (множественная эндокринная неоплазия 1 типа, семейный аденоматозный полипоз, наследственный лейомиоматоз, почечно-клеточный рак, синдром МакКьюна–Олбрайта). Известно, что существует прямая зависимость между объемом узловой ткани и ее гормональной активностью, поэтому в настоящее время первым этапом лечения гормонально-активных форм МДГН является односторонняя адреналэктомия (ОА) большего по размеру надпочечника [8, 9]. У части пациентов эффективность ОА носит временный характер [10]. ОА может привести к жизнеугрожающему состоянию — надпочечниковой недостаточности (НН), что обусловлено нарушением в работе оси «гипофиз — надпочечники» с подавлением выработки АКТГ. В качестве предиктора развития НН может служить уровень базального кортизола крови в первые сутки после операции менее 325 нмоль/л (прогностичность положительного результата — 88%) [9, 10]. В случае развития НН необходимо назначение препаратов из группы глюкокортикоидов, предпочтительно гидрокортизона, с последующим мониторингом общего состояния пациента и отменой препарата в случае восстановления адекватного функционирования оси «гипофиз — надпочечники». В приведенном клиническом случае гидрокортизон был отменен спустя 1 месяц наблюдения (базальный кортизол на фоне отмены препарата — 371,5 нмоль/л). Следует отметить, что адреналэктомия при бессимптомной ФАПК сомнительна с точки зрения клинической значимости, при этом возрастает вероятность ухудшения качества жизни: операционные и анестезиологические риски, послеоперационная надпочечниковая недостаточность и необходимость ее коррекции [10].

У пациента также имеется нарушение кальций-фосфорного обмена (гиперпаратиреоз): повышенный уровень ПТГ при нормо- или гиперкальциемии. В связи с этим необходимо проведение дифференциальной диагностики между вторичным (ВГПТ) и первичным гиперпаратиреозом. ВГПТ развивается при дефиците витамина D, недостаточном потреблении кальция, мальабсорбции, хронической болезни почек 3–5 стадии, гиперкальциурии, применении некоторых лекарственных средств (антирезорбтивные препараты, диуретики, ингибиторы протонной помпы, иНГЛТ 2 типа) и рядом других состояний [11]. Следует отметить, что ожирение само по себе является фактором риска ВГПТ за счет развития дефицита витамина D вследствие сниженной инсоляции, снижения биодоступности 25(OH)D на фоне депонирования в жировой ткани, изменения метаболизма витамина D [12, 13]. Биохимический профиль пациентов с ПГПТ может быть весьма динамичен, известно,

что 75% пациентов с классическим ПГПТ могут иметь более мягкие биохимические показатели вплоть до нормокальциемии, и их не следует классифицировать как нормокальциемический вариант заболевания [11, 14]. В представленном клиническом случае развившаяся нормокальциемия обусловлена усугублением гиперкальциурии, поэтому диагноз ПГПТ не вызывает сомнений. В подавляющем большинстве случаев (около 90–95%) ПГПТ обусловлен солитарной аденомой ОЩЖ, и лишь в 5–10% случаев встречаются множественные аденомы и/или гиперплазии ОЩЖ, казуистически редко (около 1%) встречаются карциномы. В 95% ПГПТ является спорадическим, в 5% — в рамках наследственных синдромов [15]. Как правило, к спорадическому ПГПТ приводит соматическая мутация в ряде ключевых генов (*MEN1*, *CDC73*, *CASR*, *CDK1s*, *EZH2*, *POT1*) с формированием клона мономорфных клеток. При наследственной патологии возможно вовлечение нескольких/всех ОЩЖ и сочетанное поражение других органов [9]. Диагностика наследственной формы ПГПТ позволяет определить необходимость скрининга других компонентов синдромов, определяет объем операции по поводу ПГПТ, а также риск развития заболевания у родственников. К наследственным формам ПГПТ относят: синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (мутация в гене *MEN1*, в редких случаях: *CDKN1A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*), 2A типа (мутация в гене *RET*), 4 типа (мутация в гене *CDKN1B*), синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (мутация в гене *CDC73*), варианты семейной гипокальциурической гиперкальциемии (мутации в *CASR*, *AP2S1*, *GNA11*) и семейный изолированный гиперпаратиреоз (*GCM2*, *CASR*, *MEN1*, *CDC73* в 30% случаев) [12, 15]. В приведенном клиническом случае манифестация ПГПТ в молодом возрасте (36 лет) с постепенным вовлечением нескольких ОЩЖ, наличие МДГП может быть проявлением наследственного синдрома, поэтому пациенту было рекомендовано исследование панели генов.

Однако, несмотря на наличие абсолютных показаний к хирургическому лечению ПГПТ (молодой возраст, выраженная гиперкальциурия с развитием двустороннего нефролитиаза, конкордантности структурного и функционального методов топической диагностики), рекомендовано динамическое наблюдение ввиду высокого риска послеоперационных осложнений, в первую очередь развития гипопаратиреоза. Как известно, в исходе ГШ снижается всасывание микро- и макронутриентов, витаминов и некоторых лекарственных средств, поэтому возможное развитие послеоперационного гипопаратиреоза после паратиреоидэктомии с исходом в хронический

гипопаратиреоз несет в себе риски плохой компенсации заболевания на фоне мальабсорбции препаратов кальция, активного и нативного витамина D. Вероятность развития хронического гипопаратиреоза в данном случае повышается еще и за счет предшествующей паратиреоидэктомии и развития спаечного процесса в области шеи [14]. У пациентов, не подвергшихся хирургическому лечению, повышается риск потери МПК с развитием переломов, прогрессирует нефрокальциноз и/или нефролитиаз.

За пациентом продолжено динамическое наблюдение с целью постбариатрического мониторинга и контроля показателей фосфорно-кальциевого обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует важность комплексного подхода к лечению пациента с морбидным ожирением с учетом вероятных сопутствующих коморбидных заболеваний, работы команды специалистов и своевременного лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация подготовлена в рамках государственного задания «Механизмы дезадаптации двухуровневой системы регуляции аппетита при экзогенно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции» Рег. № НИОКТР 122012100180-0.

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

Участие авторов. Комшилова К.А. — анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; Череданова В.Р. — анализ медицинской документации пациента, литературных данных и написание текста; Ершова Е.В. — разработка концепции и дизайна, анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Мазурина Н.В., Бельцевич Д.Г. — анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; Платонова Н.М. — анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации 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.

Согласие пациента. Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упоминаемого в статье пациента на публикацию ее медицинских данных и фотографий в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ammori BJ, MC Skarulis, H Soran, et al. Medical and surgical management of obesity and diabetes: what's new? *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 37(2):203–10. doi: <https://doi.org/10.1111/DME.14215>
2. Елиашевич С.О., Дадаева В.А., Драпкина О.М. Снижение и «удержание» массы тела — известное неравенство в рамках профилактики хронических неинфекционных заболеваний. // *Профилактическая медицина*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 85–91. [Eliashovich SO, Dadaeva VA, Drapkina OM. Losing and «maintaining» body weight is a well-known inequity in the prevention of chronic noncommunicable diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(3):85–91. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222503185>
3. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 37(11):2293–2314. doi: <https://doi.org/10.1002/JBMR.4677>
4. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA*. 2020;324(9):879–87. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.12567>

5. Khorgami Z, Shoar S, Saber AA, et al. Outcomes of Bariatric Surgery Versus Medical Management for Type 2 Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Obesity Surgery*. 2019;29(3):964–74. doi: <https://doi.org/10.1007/S11695-018-3552-X>
6. Bettini S, Belligoni A, Fabris R, Busetto L. Diet approach before and after bariatric surgery. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2020;21(3):297–306. doi: <https://doi.org/10.1007/S11154-020-09571-8>
7. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery *Obesity Surgery* 2023;33(1):3–14. doi: <https://doi.org/10.1007/S11695-022-06332-1>
8. Шевз А., Елфимова А.Р., Бельцевич Д.Г. Клинико-лабораторные особенности макронодулярной двусторонней гиперплазии надпочечников. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 58–67. [Chevais A, Elfimova AR, Beltsevich DG. Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: clinical and laboratory features. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):58–67. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13301>
9. Шевз А., Елфимова А.Р., Деркач Д.А., и др. Односторонняя адrenaлэктомия при двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников. // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №1. — С. 20–29. [Chevais A, Elfimova AR, Derkach DA, et al. Unilateral adrenalectomy for primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocrine Surgery*. 2023;17(1):20–29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg12779>
10. Шевз А. Синдром Кушинга при макронодулярной двусторонней гиперплазии коры надпочечников: оценка эффективности односторонней адrenaлэктомии и иммуногистохимическая верификация aberrантных и эутопических рецепторов: Дис. канд. мед. наук. — Москва, 2023. [Chevais A. Sindrom Kushinga pri makronodulyarnoj dvustoronnej giperplazii kory nadpochechnikov: ocenka e'ffektivnosti odnostoronnej adrenaletomii i immunogistoximicheskaya verifikaciya aberrantny'x i e'utopicheskikh receptorov. [dissertation] Moskva; 2023. (In Russ.)]
11. Cusano NE, Cetani F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 66(5):666–77. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000556>
12. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2022;37(11):2315–29. doi: <https://doi.org/10.1002/JBMR.4665>
13. Дедов И.И., Мазурина Н.В., Огнева Н.А., и др. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении. // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т. 8. — №2. — С. 3–10. [Dedov II, Mazurina NV, Ogneva NA, et al. Narusheniya metabolizma vitamina D pri ozhireнии. *Obesity and metabolism*. 2011;8(2):3–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4946>
14. Zhu CY, Surgeon C, Yeh MW. Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA*. 2020;323(12):1186–87. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.0538>
15. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2018. — Т. 21. — № 2. — С. 23–29. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa. Hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(2):23–29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo9877>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Череданова Виктория Романовна [Vikroriia R. Cheredanova]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7106-7753>; e-mail: vcheredanova@ya.ru

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

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

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

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

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

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; SPIN-код: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н. [Dmitry G. Beltsevich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: Belcevich.Dmitry@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Комшилова К.А., Черданова В.Р., Ершова Е.В., Мазурина Н.В., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Опыт хирургического лечения морбидного ожирения у пациента с гиперкортицизмом и первичным гиперпаратиреозом: расстановка приоритетов // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 405–411. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13143>

TO CITE THIS ARTICLE:

Komshilova KA, Cheredanova VR, Ershova EV, Mazurina NV, Platonova NM, Beltsevich DG, Yukina MYu, Troshina EA. Experience of surgical treatment of morbid obesity in a patient with hypercortisolism and primary hyperparathyroidism: prioritization. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):405–411. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13143>

ИДЕНТИФИКАЦИЯ НОВЫХ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНЕ *GNAS* У ДЕТЕЙ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗОМ



© Д.А. Копытина^{1*}, О.В. Васюкова¹, Р.Р. Салахов¹, П.Л. Окорокhov¹, Е.В. Копытина², Е.В. Нагаева¹, Р.И. Хусаинова¹, И.Р. Миннихметов¹, С.В. Попов¹, О.Б. Безлепкина¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ГНЦ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²ГУЗ Липецкая городская детская больница, Липецк, Россия

Псевдогипопаратиреоз (ПГП) — клинически гетерогенная группа редких наследственных заболеваний костной системы, характеризующихся резистентностью органов-мишеней к действию паратгормона (ПТГ) в результате эпигенетического нарушения.

В данной статье приводится описание пациентов с фенотипом псевдогипопаратиреоза 1а типа, у которых идентифицированы два ранее неописанных варианта в гене *GNAS*: NM_000516.7(*GNAS*):c.586-18_591del, захватывающий участок 7 интрона, акцепторный сайт сплайсинга 8 экзона и участок 8 экзона, приводящий к делеции 24 нуклеотидов, и NM_000516.7(*GNAS*):c.201del p.Phe68LeufsTer32, приводящий к сдвигу рамки считывания и появлению преждевременного терминирующего кодона у двух неродственных детей с прогрессирующей избыточной массой тела с рождения. Согласно критериям оценки патогенности, оба варианта отнесены к вероятно патогенным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морбидное ожирение; псевдогипопаратиреоз; гиперкальцитонинемия; *GNAS*.

IDENTIFICATION OF NOVEL PATHOGENIC VARIANTS IN THE *GNAS* GENE IN CHILDREN WITH MORBID OBESITY AND PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM

© Daria A. Kopytina^{1*}, Olga V. Vasyukova¹, Ramil R. Salakhov¹, Pavel L. Okorokhov¹, Elena V. Kopytina², Elena V. Nagaeva¹, Rita I. Khusainova¹, Ildar R. Minniakhmetov¹, Sergey V. Popov¹, Olga B. Bezlepina¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Lipetsk City Children's Hospital, Lipetsk, Russia

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a clinically heterogeneous group of rare inherited bone diseases characterized by resistance of target organs to the action of parathormone (PTH) as result of an epi/genetic disorder.

This article describes patients with the phenotype of pseudohypoparathyroidism type 1a in whom two previously undescribed variants in the *GNAS* gene were identified: NM_000516.7(*GNAS*):c.586-18_591del, which captures intron 7, exon 8 acceptor splice site and exon 8 splice site resulting in a 24 nucleotide deletion, and NM_000516.7(*GNAS*):c.201del p.Phe68LeufsTer32 resulting in a reading frame shift and a premature termination codon in two unrelated children with progressive weight gain from birth. According to the pathogenicity evaluation criteria, both variants are categorized as likely pathogenic variants.

KEYWORDS: morbid obesity; pseudohypoparathyroidism; hypercalcitoninemia; *GNAS*.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ожирение у детей является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Неуклонный рост распространенности ожирения отмечается во всем мире: в последние 20 лет число детей с ожирением в возрасте от 6 до 11 лет удвоилось, а число подростков с избыточной массой тела утроилось [1]. Наряду с увеличением общего ожирения в детской популяции отмечается появление морбидных форм у детей младшего возраста, что является нетипичным и служит сигналом для поиска генетических причин заболевания.

Развитие раннего морбидного ожирения характерно для пациентов как с дефектами в генах лептин-меланокортинового пути (ген рецептора меланокортина 4 (*MC4R*), проопиомеланокортина (*POMC*), лептина (*LEP*) и рецептора лептина (*LEPR*) и др., объясняющими до 5% случаев заболевания [2], так и с синдромальными формами ожирения [3].

В литературе на сегодняшний день описано более 70 синдромов, ассоциированных с развитием ожирения, причем для 49 из них определены участки хромосом, включая патологически измененный ген, обуславливающий заболевание; у порядка 30 синдромов молекулярная причина не установлена [4].

Использование современных технологий массового параллельного секвенирования экзона и генома в целом позволяет выявлять ранее не описанные в литературе варианты, вовлеченные в патогенез ожирения.

GNAS представляет собой сложный локус, расположенный на длинном плече хромосомы 20 (q13.32), из этого локуса транскрибируется несколько продуктов, в том числе альфа-субъединица белка G (*Gsq*), которая опосредует передачу сигналов разнообразных рецепторов, включая рецептор меланокортина 4 (*MC4R*), который играет ключевую роль в регулировании потребления пищи, энергетического гомеостаза и массы тела [5]. Помимо *Gsq*, *GNAS*, используя альтернативные

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

промоторы и первые экзоны, кодирует ряд различных транскриптов, — хромограниноподобный нейроэндокринный специфический белок массой 55 кДа (*NESP55*), экстрабольшую изоформу белка *XLas*, стимулирующего *Gsa*, а также некодирующий антисмысловой транскрипт *GNAS-AS1* — длинную некодирующую РНК (днРНК) [6, 7, 8]. Экспрессия *GNAS* также может приводить к метилированию транскриптов A/B — днРНК без кодона инициации трансляции, которая также транскрибируется как более короткий вариант сплайсинга локуса *GNAS* [9].

Известно, что генетические или эпигенетические изменения в *GNAS* вызывают различные подтипы псевдогипопаратиреоза (ПГП) — гетерогенную группу синдромальных заболеваний, характеризующихся ожирением, задержкой развития, брахидактилией, эктопической оссификацией (подкожные кальцинаты) и другими аномалиями скелета [10, 11]. Впервые данное заболевание было описано Фуллером Олбрайтом в 1942 г. Именно сочетание таких фенотипических особенностей, как брахидактилия, округлое (лунообразное) лицо, низкий рост, наличие подкожных кальцинатов было объединено в понятие «наследственная остеодистрофия Олбрайта» (НОО) [12, 13, 14]. ПГП — это первое заболевание, на примере которого было описано явление гормональной резистентности.

Распространенность ПГП изучена в отдельных странах и составляет в Японии 1:295 000 [15], в Германии 1:100 000 [16], в Италии — 1:150 000 (ORPHA79443).

Гетерозиготные аутосомно-доминантные варианты *GNAS* с потерей функции, затрагивающие любой из экзонов с 1 по 13, кодирующих *Gsa*, приводят к развитию псевдогипопаратиреоза 1А типа (ПГП 1А). Особенностью данной патологии является резистентность органов-мишеней ПТГ, обусловленная снижением передачи гормонального сигнала через семейство рецепторов, ассоциированных с G-белками, по причине нарушений в локусе *GNAS* [17].

Все гены локуса *GNAS*, исключая *Gas*, экспрессируются моноаллельно (т.е. от материнского или отцовского аллеля). Данный механизм реализуется благодаря импринтингу через дифференциально метилированные участки *GNAS*. Промоторы транскриптов *GNAS-AS1*, *XLas* и A/B, метилированы по материнскому аллелю и, следовательно, транскрипция с этих промоторов происходит только с неметилированного отцовского аллеля. Промотор *NESP*, наоборот, метилирован на отцовском аллеле, поэтому его мРНК транскрибируется только с материнского аллеля. Белок *Gas* экспрессируется преимущественно биаллельно, поскольку его промотор неметилирован, за исключением небольшого количества тканей, включая проксимальные каналцы почек, щитовидную железу, гонады и гипофиз, где он экспрессируется преимущественно с материнского аллеля по причине аллель-специфичного метилирования H3K4 области первого экзона *Gas* [18]. Основная причина этого заключается в том, что резистентность к ПТГ и НОО связаны как с материнскими, так и с отцовскими инактивирующими мутациями *GNAS*, обусловленными импринтингом в соответствующих тканях, поскольку один и тот же тип инактивирующих мутаций, присутствующих как в отцовских, так и в материнских аллелях, вызывает развитие заболеваний. Таким образом, механизм двух аллельных мута-

ций *GNAS* можно считать одинаковым, однако необходимо учитывать родительское происхождение [19]. ПГП 1А и ассоциированные с ним расстройства характеризуются вариативностью клинической картины и тяжести заболевания среди пациентов. Кроме резистентности к ПТГ, может наблюдаться резистентность к другим гормонам: тиреотропному гормону (ТТГ), гонадотропинам, гормону роста, соматолиберину и кальцитонину [20, 21].

Помимо вышеописанных наиболее частых симптомов ПГП 1А типа, у пациентов могут встречаться и дополнительные клинические проявления, вероятно, связанные с нарушением передачи сигнала через $G\alpha_s$, такие как: потеря слуха, снижение обоняния, апноэ во сне и клинические проявления бронхиальной астмы [22].

Известно, что около 41% пациентов являются носителями однонуклеотидных замен в гене *GNAS*, 2% больных имеют структурные перестройки, в 14% случаев наблюдается дифференциальное метилирование в определенных областях гена *GNAS*. Более того, у 38% пациентов наблюдается изменение профиля метилирования во всех дифференциально метилированных участках *GNAS* [23, 24].

Большинство патогенных вариантов в гене *GNAS* приводят в конечном счете к нарушению передачи сигналов рецептора меланокортина (*MC4R*) и развитию ожирения [25]. Характерной составляющей фенотипа НОО является ожирение, появляющееся с младенчества. Зачастую именно это является первичной жалобой, с которой обращаются за медицинской помощью родители детей с ПГП.

Таким образом, гетерогенность локуса *GNAS* представляет определенные сложности для оценки значимости выявленных изменений нуклеотидной последовательности для развития заболеваний человека, в том числе различных форм ожирения.

Цель настоящей работы — поиск патогенных вариантов у детей с тяжелым ожирением и ранним проявлением с использованием полноэкзомного секвенирования.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

В исследование включены 103 пациента с ожирением, возникшим в раннем возрасте, которые были обследованы в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. От каждого пациента/представителя пациента было получено письменное информированное согласие. Клинические и биохимические данные получены из медицинских карт на дату первой госпитализации, если таковых было более одной.

Критерии включения: девочки и мальчики с дебютом ожирения в возрасте до 7 лет с SDS IMT более 3,5.

Критерии исключения: наличие органической патологии ЦНС.

Протокол исследования содержал клиническое обследование пациентов с подробным сбором наследственного анамнеза, с физикальным осмотром и оценкой фенотипических особенностей, антропометрических показателей (расчет SDS роста, SDS IMT проведен с помощью компьютерной программы Aukology 1,0 (Pfizer, США)). Лабораторная диагностика включала исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гемоглобина, показателей кальция общего и кальция

ионизированного, фосфора, глюкозы крови натощак, триглицеридов (ТГ), общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Исследование гормонального профиля включало определение уровня инсулина (ИРИ), тиреотропного гормона (ТТГ), уровня свободного тироксина (свТ4), паратгормона (ПТГ), инсулиноподобного фактора роста — 1 (ИФР-1), кальцитонина, 25-гидроксивитамина D (25-ОН витамин D). Инструментальная диагностика включала в себя ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), почек (УЗИ почек), щитовидной железы (УЗИ ЩЖ), рентгенографию кистей рук с лучезапястными суставами.

Выделение геномной ДНК проводили из лимфоцитов периферической крови с использованием набора MagPure Blood DNA kit (Magen, China). Количественный и качественный анализ выделенной ДНК проводили с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) и флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), Qubit dsDNA HS Assay Kit. и спектрофотометра Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA).

Полноэкзомные библиотеки готовили с помощью набора KAPA HyperPlus Kit (Roche, Basel, Switzerland) по протоколу производителя. Подготовленные библиотеки обогащали с помощью набора KAPA HyperExome Kit (Roche, Basel, Switzerland).

Секвенирование проводили на приборе Illumina Novaseq 6000 с использованием набора Novaseq 6000 S4 Reagent Kit v1.5 (200 cycles) методом парноконцевого секвенирования в режиме 2x100 п.о., а также методом сэнгеровского секвенирования на приборе ABI 3500 (Applied Biosystems, USA) с помощью олигонуклеотидных праймеров, подобранных к целевым участкам гена *GNAS*.

Данные, полученные в ходе NGS-секвенирования, обрабатывали с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений по референсной последовательности генома человека (GRCh38), постобработку выравнивания, идентификацию вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотирование выявленных вариантов для всех известных транскриптов каждого гена из базы данных RefSeq — с помощью компьютерных алгоритмов, предсказывающих патогенность вариантов с учетом рекомендаций Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG). Для прогнозирования влияния изменений в сайтах сплайсинга и областях интронов, прилегающих к сайту сплайсинга, использовались программы SpliceAI и AdaBoost. Клиническая значимость выявленных вариантов оценивалась с использованием OMIM, HGMD. Оценка эффекта найденных вариантов на структуру и функцию белка оценивалась с помощью программных инструментов Annovar, SIFT, Mutation Tester, MutPred; 1000Genomes, Exome Aggregation Consortium, dbSNP, HGMD и др.

Оценку патогенности выявленных вариантов проводили на основании рекомендаций по интерпретации данных массового параллельного секвенирования [26, 27].

В результате экзомного секвенирования у 5 пациентов обнаружены генетические варианты в гене *GNAS*: три из которых были ранее описа-

ны как патогенные: NM_000516.7(*GNAS*):c.85C>T, NM_000516.7(*GNAS*):c.565_568del (p.Asp189MetfsTer14), NM_000516.7(*GNAS*):c.493C>T и два неописанных варианта NM_000516.7(*GNAS*):c.586-18_591del, и NM_000516.7(*GNAS*):c.201del с вероятно патогенной клинической значимостью в гене *GNAS* в гетерозиготном состоянии у двух неродственных детей с ранним анамнезом ожирения.

Приводим описания данных случаев.

Пациент 1. Мальчик от неродственных родителей, физиологической беременности, вторых самостоятельных родов на сроке 39 недель массой тела: 2780 г (SDS: -1,9); длиной тела: 50 см (SDS: -0,38). При рождении выявлены правосторонний крипторхизм и пупочная грыжа, по поводу чего наблюдался хирургом, оперативное лечение не проводилось. С рождения отмечались частые острые респираторные заболевания (ОРЗ) с бронхообструктивным синдромом и избыточный набор массы тела, в связи с чем в возрасте 3 месяцев обследован в эндокринологическом отделении по месту жительства. При поступлении рост: 67 см (SDS роста: 2,77), вес: 10 кг (SDS IMT 3,17), в лабораторном профиле: субклинический гипотиреоз: ТТГ — 6,6 мМЕ/л (норма 0,7–5,97); свТ4 — 18,32 пмоль/л (норма 12,3–22,8); гипокальциемия: Ca²⁺ — 0,7 ммоль/л; Ca общий — 1,62 ммоль/л; уровень ПТГ — 20,85 пг/мл (норма 4,4–160); дефицит витамина D: 25 ОН витамин D — 8,67 нг/мл (норма 30–150). Выполнено УЗИ ЩЖ: общий объем — 2,3 см³; в правой доле визуализировано объемное образование с четкими ровными контурами «губчатой» структуры с перинодулярным кровотоком размерами 0,5х0,3х0,2 см (TIRADS 2–3). Установлен диагноз: «Гипокальциемия на фоне дефицита витамина D, субклинический гипотиреоз, морбидное ожирение (Синдром Прадера-Вилли?)». Пациенту назначена терапия препаратами кальция в дозе 500 мг/сут и колекальциферолом 2000 МЕ/сут.

В возрасте 4 месяцев мальчик консультирован врачом-генетиком. Проведено кариотипирование, кариотип 46, XY — нормальный мужской. При исследовании 15 хромосомы для исключения синдрома Прадера-Вилли — делеции в регионе 15q11.2q24 с использованием локуспецифичных зондов не обнаружено.

В ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» поступил в возрасте 1 года 1 месяца с жалобами на избыточную массу тела прогрессирующего характера с первого месяца жизни, частые ОРЗ с бронхообструктивным синдромом.

Объективно: морбидное ожирение (рост: 79 см; SDS роста: 0,59; вес: 23,4 кг; SDS IMT: 6,6). При осмотре выявлены фенотипические особенности: лунообразное лицо, подкожные кальцификаты в области больших пальцев обеих кистей (рис. 1), аускультативно отмечались сухие свистящие хрипы в нижних отделах легких, усиливающиеся на форсированном выдохе, печень и селезенка не увеличены. При поступлении получал терапию колекальциферолом в дозе 2500 МЕ/сут.

По результатам проведенного обследования (табл. 1), у ребенка диагностировано морбидное ожирение, осложненное гиперинсулинемией натощак, гипертриглицеридемией, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в стадии стеатогепатита. Кроме того, отмечалось повышение уровня ПТГ на фоне нормокальциемии, гиперфосфатемии, низкий уровень витамина D, а также



Рисунок 1. Фенотипические особенности у мальчика с ПГП 1а: А — Брахидактилия и подкожные кальцинаты (рентгенография кистей с лучезапястными суставами); В — лунообразное лицо, морбидное ожирение.

Figure 1: Phenotypic features in a boy with PHP 1a: A — Brachydactyly and subcutaneous calcinates (radiograph of hand and wrist); B — Moon shaped face, morbid obesity.

повышение уровня ТТГ и кальцитонина. По данным УЗИ ЩЖ, данных за АИТ и объемные образования щитовидной железы не получено.

Рекомендован прием колекальциферола ежедневно в дозе 5000 МЕ/сут под контролем уровня кальция и витамина D, постоянная заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 25 мкг/сут под контролем уровня ТТГ и свТ4.

Учитывая данные анамнеза (морбидное ожирение с первых месяцев жизни, гипокальциемию в анамнезе), отягощенный наследственный анамнез (клинически у мамы имеется низкий рост, дефицит массы тела, подкожные кальцинаты, сниженный интеллект) объективного осмотра (лунообразное лицо, подкожные кальцификаты в области больших пальцев обеих кистей) и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (повышение уровня ПТГ на фоне нормокальциемии, гиперфосфатемии, снижения уровня витамина D, а также повышение уровня ТТГ и кальцитонина), у мальчика заподозрен псевдогипопаратиреоз. По результатам проведенного секвенирования полного экзона в гене *GNAS* (NC 000020.11(NM 000516.7)) обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr20:58909332 58909355del, c.586-18 591del) в гетерозиготном состоянии с глубиной покрытия 62х, захватывающий участок 7 интрона, акцепторный сайт сплайсинга 8 экзона и участок 8 экзона и приводящий к делеции 24 нуклеотидов. При обследовании мамы обнаружен аналогичный генетический вариант. При проведении генетического исследования у отца данной мутации не выявлено (рис. 2).

Пациент 2. Девочка от неродственных родителей; беременности, протекавшей на фоне анемии, гестоза, хронической фетоплацентарной недостаточности 2А степени, многоводия. Роды вторые, экстренное кесарево

сечение на 31 неделе в связи с гипоксией плода. При рождении масса тела 1560 г (SDS 0,16), длина тела 38 см (SDS -1,16). Состояние при рождении тяжелое за счет дыхательной недостаточности, применялось введение сурфактанта, искусственная вентиляция легких, СИПАП-терапия. Зондовое питание не усваивала, отмечались церебральные расстройства, мышечная гипотония. Пациентка наблюдается офтальмологом с диагнозом: ретинопатия недоношенных, неврологом: задержка психомоторного и речевого развития, сурдологом с диагнозом: двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1 степени. С раннего возраста ежегодно переносит ОРЗ с пневмонией.

К эндокринологу по месту жительства впервые обратились в возрасте 1 года 1 месяца с жалобами на избыточный набор массы тела (вес 14 кг). Установлен диагноз: «Субклинический гипотиреоз» (ТТГ — 13,6 мкМЕ/мл; свТ4 — 1,7 нг/мл), инициирована терапия левотироксином натрия в дозе 25 мкг/сут. В последующем регулярно не наблюдалась.

В возрасте 5,5 года обратились к детскому эндокринологу повторно с жалобами на прогрессирующий набор массы тела с раннего возраста на фоне хороших темпов роста. Объективно: вес: 43 кг (SDS IMT + 4,94), рост: 115 см (SDS роста +0,99). При осмотре обращало на себя внимание наличие подкожных кальцинатов на внутренней поверхности правого плеча. Учитывая наличие раннего морбидного ожирения, наличие подкожных кальцинатов, заподозрена синдромальная патология, девочка направлена на консультацию к врачу — генетику, даны рекомендации по модификации образа жизни и динамическому наблюдению, а также рекомендовано дообследование в специализированном эндокринологическом стационаре. Проведено кариотипирование — кариотип 46 XX, нормальный женский.

Таблица 1. Результаты обследований

Table 1. Test results

Показатель	Значение у пациента	Норма
Гликированный гемоглобин, %	5,8	4–6
Гемоглобин, г/л	123	110–140
Кальций общий, ммоль/л	2,49	2,25–2,75
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,18	1,03–1,29
Фосфор, ммоль/л	1,84	1,45–1,78
АЛТ, Ед/л	108,2	7–35
АСТ, Ед/л	99	15–60
Холестерин общий, ммоль/л	4,22	3,3–5,2
Триглицериды, ммоль/л	5,07	0,1–1,7
ЛПНП, ммоль/л	2,886	1,1–3
ЛПВП, ммоль/л	0,641	0,9–2,6
Инсулин, мкЕ/мл	56,64	2,6–24,9
ТТГ, мМЕ/л	9,062	0,64–5,76
свТ4, пмоль/л	10,53	11,5–20,4
ПТГ, пг/мл	75,68	15–65
ИФР-1, нг/мл	138,8	11–233
Кальцитонин, пг/мл	87,4	0–14,3
25ОН Витамин D, нг/мл	6,64	30–100
УЗИ ОБП	Гепатомегалия, жировая дистрофия печени	
УЗИ ЩЖ	Признаков структурной патологии не выявлено. Общий объем — 2,0 см ³	
УЗИ почек	Признаки мелких гиперэхогенных включений паренхимы почек: микрокисты, микрокальцинаты	
Рентгенография кистей рук с лучезапястными суставами	На р-грамме кистей — «костный возраст» = 2 г 6 мес (формирование трехгранных костей, эпифизы фаланг пальцев и пястных костей относительно мелких размеров), умеренная вогнутость метафизарных пластин локтевых костей без разволокнения структуры симметрично с обеих сторон, оссификаты в мягких тканях 1-х пальцев. По TW-20 костный возраст соответствует 2,4 года	

Примечания: ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста — 1; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ТТГ — тиреотропный гормон; свТ4 — свободный тироксин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ПТГ — паратгормон.

Notes: IGF-1 — insulin-like growth factor-1; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; TSH — thyroid-stimulating hormone; FT4 — free thyroxine; LDL — low-density lipoprotein; HDL — high-density lipoprotein; PTH — parathormone.

В ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» обследована в возрасте 6 лет 3 месяцев с жалобами на избыточную массу тела.

Объективно: морбидное ожирение (рост: 118,9 см, SDS роста: 0,73. Вес: 47,0 кг, SDS ИМТ: 4,64), выявлены фенотипические особенности: лунообразное лицо, брахидактилия, подкожные кальцинаты (на внутренней стороне правого плеча пальпируется плотное подкожное образование с элементами тромбофлебита, мелкие подкожные образования на внутренней стороне правого предплечья, на наружной поверхности левого бедра в нижней трети 2 внутрикожных плотных образования), ожирение, акантоз шейных складок, подмышечных впадин, фолликулярный кератоз плеч, задержка пси-

хоречевого развития (рис. 3). При аускультации легких отмечалось жесткое дыхание, свистящие хрипы в верхних и нижних отделах, усиливающиеся на форсированном выдохе ниже угла лопатки с обеих сторон. При поступлении получала терапию левотироксином натрия 37,5 мкг/сут.

По результатам лабораторных исследований у девочки выявлено повышение уровня ПТГ, гипокальциемия, гиперфосфатемия, повышение уровня ТТГ на фоне заместительной терапии (табл. 2). В связи с выявленной гипокальциемией в отделении пациентке инициирована терапия препаратами активной формы витамина D 1,25 мкг/сут и препаратами кальция 1500 МЕ/сут. Проведена коррекция терапии левотироксином натрия,

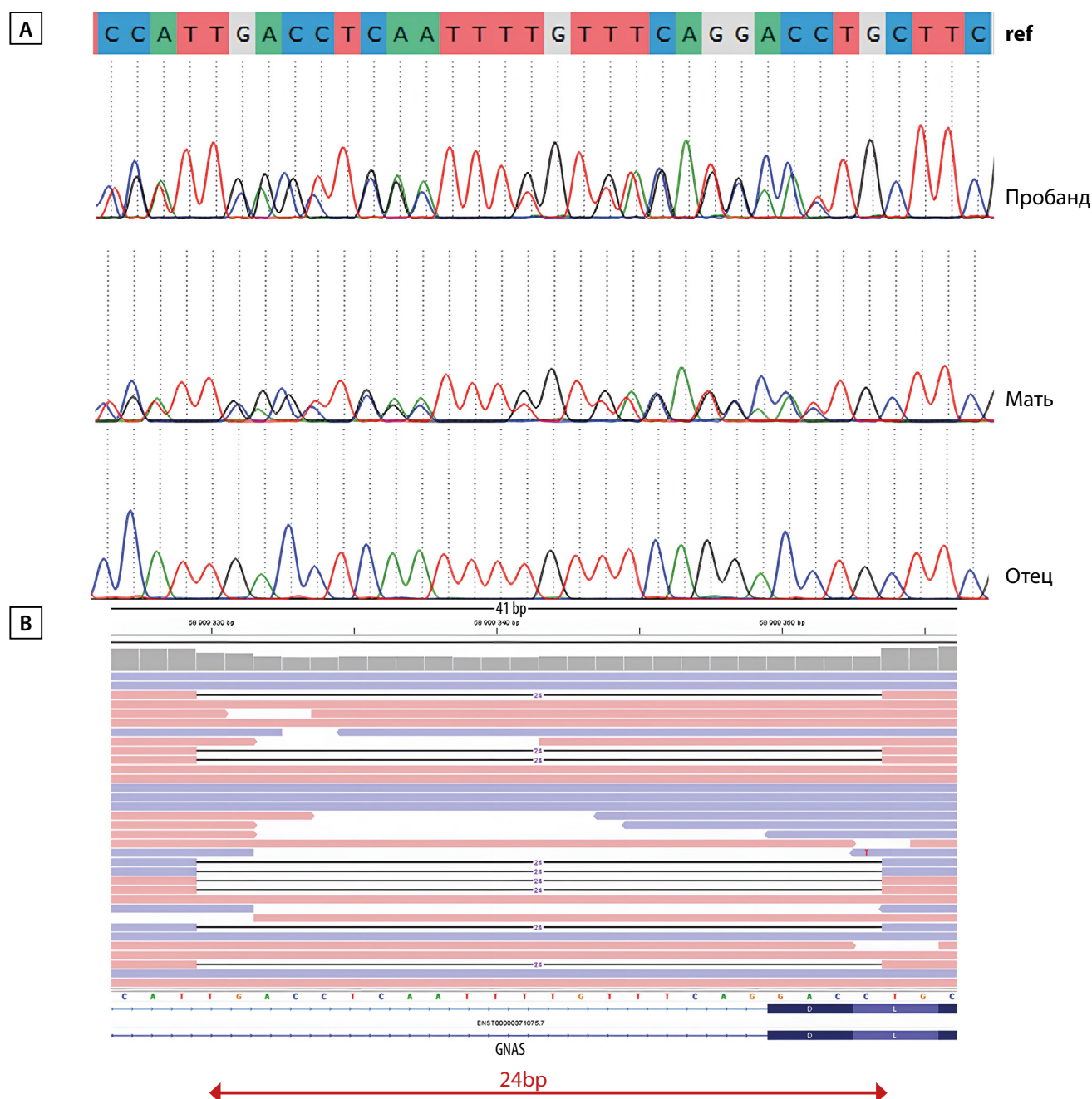


Рисунок 2. Вариант NM_000516.7(GNAS):c.586-18_591del: А. Электрофореграммы пробанда и родителей. Б. Изображение делеции в графическом браузере IGV [27].

Figure 2. Variant NM_000516.7(GNAS):c.586-18_591del A. Electrophoregrams of the proband and his parents. B. IGV (graphical browser) plot of the deletion [28].

доза увеличена до 50 мкг/сут. На фоне терапии удалось достичь компенсации гипокальциемии, гипотиреоза.

Учитывая данные анамнеза, отягощенный наследственный анамнез (клинически у мамы имеется низкий рост, ожирение, подкожные кальцинаты, сниженный интеллект), объективного осмотра и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, у девочки заподозрен псевдогипопаратиреоз. Проведено генетическое исследование (полное секвенирование экзона), по результатам которого выявлен вариант делеции одного нуклеотида NM_000516.7(GNAS):c.201del p.Phe68LeufsTer32, приводящий к сдвигу рамки считывания и появлению преждевременного терминирующего кодона (рис. 4). При обследовании мамы обнару-

жен аналогичный генетический вариант. Генетическое исследование биологического материала отца не проводилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранний срок возникновения и прогрессирующий характер является одной из особенных черт ожирения при ПГП 1а, что объясняется повреждением центрального пути контроля аппетита и пищевого поведения. Резко сниженный расход энергии покоя (РЭП, основной обмен), характерный для ПГП 1а типа, обуславливает тенденцию к набору массы тела даже при отсутствии избыточной калорийности питания и гиперфагии, что подтверждено



Рисунок 3. Фенотипические особенности у девочки с ПГП 1а: А. Брахидактилия (рентгенография кистей с лучезапястными суставами). В. Подкожные кальцинаты. С. Лунообразное лицо, морбидное ожирение.

Figure 3: Phenotypic features in a girl with PHP 1a: A. Brachydactyly (wrist hand radiograph). B. Subcutaneous calcinates. C. Moon-shaped face, morbid obesity.

в исследованиях на мышах, нокаутированных по *MC4R* и 1 экзону *GNAS* материнской аллели, где в обеих группах отмечалось снижение РЭП, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам [29].

В исследовании Mendes de Oliveira и соавт. проведено секвенирование экзона 2548 детям с тяжелым ожирением. У 22 пациентов выявлены различные изменения в гене *GNAS*: 16 миссенс-мутаций, 2 нонсенс-мутации и 1 мутация, приводящая к сдвигу рамки считывания. При этом у 16 детей было изучено влияние вариантов *GNAS* на передачу сигналов с рецептора меланокортина 4 типа (*MC4R*), связанного с $G\alpha_s$ и имеющего критическое значение для регуляции аппетита и веса, и как следствие, регуляции энергетического гомеостаза (варианты в гене *MC4R*, приводящие к потере функции белка, являются наиболее частой причиной моногенной формы ожирения). Так, в 14 из 16 случа-

ев были выявлены нарушения взаимодействия между $G\alpha_s$ и *MC4R*, *MC4R*-опосредованного накопления цАМФ, или же *MC4R*-независимого накопления цАМФ, или же все данные факторы вместе взяты. $G\alpha_s$ запускает один из двух путей проведения сигнала от меланокортиновых рецепторов *MC2R* и *MC4R*, обеспечивая в первом случае эффекты АКТГ, а во втором способствуя регуляции основного обмена. Все это объясняет механизм развития ожирения при ПГП 1А, которое опосредовано резистентностью данных рецепторов [30].

Гиперкальцитонинемия описана у пациентов с псевдогипопаратиреозом типа 1А и 1В [31]. Кальцитонин — это полипептидный гормон, секретируемый С-клетками щитовидной железы, который состоит из 32 аминокислот [32]. Сывороточный кальцитонин считается специфическим маркером медуллярного рака щитовидной железы. Вместе с тем, к повышению

Таблица 2. Результаты обследований

Table 2. Test results

Показатель	Значение у пациента	Норма
Гликированный гемоглобин, %	5,6	4–6
Гемоглобин, г/л	140	110–140
Кальций общий, ммоль/л	2,03	2,25–2,75
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,98	1,03–1,29
Фосфор, ммоль/л	2,05	1,45–1,78
АЛТ, Ед/л	17	7–35
АСТ, Ед/л	22	15–60
Холестерин общий, ммоль/л	2,38	3,3–5,2
Триглицериды, ммоль/л	0,72	0,1–1,7
ЛПНП, ммоль/л	1,473	1,1–3
ЛПВП, ммоль/л	0,607	0,9–2,6
Инсулин, мкЕ/мл	13,46	2,6–24,9
ТТГ, мМЕ/л	8,108	0,64–5,76
свТ4, пмоль/л	13,19	11,5–20,4
ПТГ, пг/мл	498,8	15–65
ИФР1, нг/мл	98,44	11–233
Кальцитонин, пг/мл	19,3	0–9,8
УЗИ ЩЖ	Гипоплазия, фокальное изменение в правой доле (зона диаметром до 0,4 см, анэхогенная, аваскулярная, с четкими контурами). Общий объем — 1,9 см ³	
УЗИ почек	Патологических изменений не выявлено	
Рентгенография кистей рук с лучезапястными суставами	На р-грамме кистей — «костный возраст» = 9–9,5 года (формирование гороховидных костей). Элементы околосуставного гипертрофического остеопороза с остеодистрофическими кистовидными очагами разрежения плотности в дисплазичных основных и ногтевых фалангах 1-х пп с обеих сторон (скорее всего, гиперпаратиреоидного генеза). Брахиметакарпическая деформация диафизов 3-х, 4-х и 5-х пястных костей (генетический фактор). Микрокальцификаты в проекции мягких тканей по внутреннему ребру левого предплечья	
УЗИ ОБП	гепатомегалия; перегиб желчного пузыря; диффузные изменения поджелудочной железы	

Примечания: ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста — 1; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ТТГ — тиреотропный гормон; свТ4 — свободный тироксин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ПТГ — паратгормон.

Notes: IGF-1 — insulin-like growth factor-1; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; TSH — thyroid-stimulating hormone; FT4 — free thyroxine; LDL — low-density lipoprotein; HDL — high-density lipoprotein; PTH — parathormone.

уровня кальцитонина в сыворотке крови могут приводить гиперкальциемия, гипергастринемия [33, 34], почечная недостаточность [35, 36], папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы [37, 38], хронический аутоиммунный тиреоидит [39, 40], длительное лечение омепразолом (более 2–4 месяцев) [41], бета-блокаторами, глюкокортикоидами [42]. Также синтез и/или секреция кальцитонина зависят от пола, возраста и физической активности [33; 41]. Так, физическая активность может вызывать незначительное повышение уровня кальцитонина, а у женщин наблюдаются более низкие

базальные уровни кальцитонина (<5 пг/мл) по сравнению с мужчинами (<8,5 пг/мл); у пожилых людей уровень ниже, чем у молодых людей [43]. Доказательства риска медуллярной карциномы щитовидной железы или гиперплазии С-клеток у пациентов с ПГП и гиперкальцитонинемией отсутствуют [21, 44]. В работе Virginie Vlaeminck-Guillem et al. уровни кальцитонина исследованы у шести пациентов с ПГП 1А типа из трех неродственных семей и четырех пациентов с псевдопсевдогиперпаратиреозом для определения частоты и изучения механизма дисфункции С-клеток при

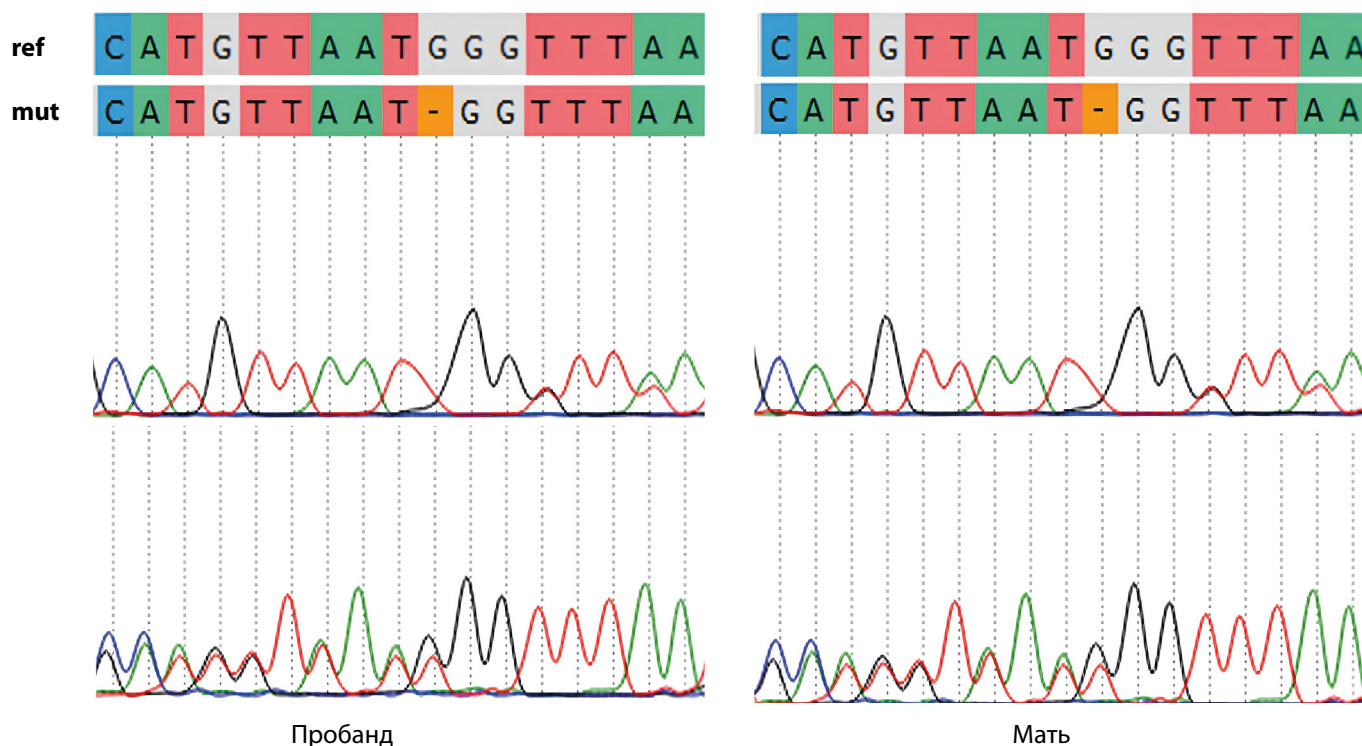


Рисунок 4. Вариант NM_000516.7(GNAS):c.201del, (p.Phe68LeufsTer32), выявленный у пробанда и матери.

Figure 4: Variant NM_000516.7(GNAS):c.201del, (p.Phe68LeufsTer32) identified in the proband and her mother.

ПГП. Контрольная группа включала 5 здоровых людей, 1 пациента с ПГП 1В и 3 пациентов с гипопаратиреозом (у 1 пациента наблюдался идиопатический гипопаратиреоз, у двоих он являлся компонентом аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа). Перед проведением исследования всем пациентам был исключен медуллярный рак щитовидной железы и возможное метастазирование, проведено генетическое исследование на наличие мутации зародышевой линии протоонкогена *RET*, исключена почечная недостаточность как причина развития гиперкальцитонинемии. У пациентов с ПГП 1А типа средний базальный уровень кальцитонина был выше, чем в контрольной группе ($95,3 \pm 112,7$ против $3,7 \pm 2,4$ пг/мл; $P=0,005$; $n<10$). Провокационные пробы по введению пентагастрина приводили к повышению уровня кальцитонина, указывая на адекватную реакцию С-клеток щитовидной железы. С другой стороны, инъекции кальцитонина не приводили к повышению уровня цАМФ у пациентов с ПГП 1А, в отличие от здоровых людей. Однако в литературе описан клинический случай папиллярного рака щитовидной железы в сочетании с гиперплазией С-клеток у мужчины 43 лет с ПГП 1В и гиперкальцитонинемией [45].

В Российской Федерации отсутствуют нормативы для уровня кальцитонина в плазме крови для детей младше 14 лет. При интерпретации результатов лабораторных исследований наших пациентов нами были использованы референсные значения лаборатории клиники Майо (Mayo clinic USA) <https://www.mayocliniclabs.com/>

Кальцитонин активирует рецепторы, которые относятся к группе связанных с G-белком. С рецептором кальцитонина связано несколько путей сигнальной трансдукции, основной из которых приводит к повышению регуляции протеинкиназы А посредством активации аденилатциклазного пути [46]. Пептид, связанный

с геном кальцитонина (Calcitonin gene-related peptide - CGRP), представляет собой нейропептид, широко распространенный в организме человека. В организме человека CGRP представлен в виде двух основных изоформ: α -CGRP и β -CGRP, которые образуются в результате тканеспецифичного альтернативного сплайсинга генов *CACLI* и *CACLI* [47]. Известно, что α -CGRP преобладает в центральной и периферической нервной системе, а β -CGRP — в энтеральной сенсорной системе [48].

Антагонисты CGRP, первоначально признанные в качестве ноцицептивных медиаторов, в настоящее время используются для лечения мигрени [49]. Кроме того, он выступает регулятором многочисленных биологических процессов. CGRP играет важную роль в дилатации сосудов, воспалении, перистальтике кишечника и апоптозе.

CGRP подавляет аппетит, участвует в температурном гомеостазе, увеличивает частоту сердечных сокращений, способствует секреции желудочного сока и играет роль в паракринном высвобождении гормонов гипофиза. CGRP высвобождается в поджелудочной железе, что приводит к снижению высвобождения инсулина и повышению уровня глюкозы в крови [50], а также к инсулинорезистентности в мышцах. Использование капсаицина для разрушения чувствительных нервов, содержащих CGRP, приводит к нарушению толерантности к глюкозе [51].

Одним из возможных механизмов гиперкальцитонинемии считается снижение вырабатываемого кальцитриола в результате уменьшения синтеза почечной 1α -гидроксилазы, обусловленного резистентностью к ПТГ. Помимо участия в метаболизме витамина D, кальцитонин ингибирует всасывание фосфора в почечных канальцах, а развитие резистентности к кальцитонину может быть причиной гиперфосфатемии, которая обычно наблюдается при ПГП 1А типа. Поскольку кальцитонин известен как нейромедиатор, резистентность к нему

может способствовать развитию легкой или умеренной умственной отсталости, являющейся также одним из клинических проявлений ПГП 1А типа [52].

На мышинной модели наследственной остеодистрофии Олбрайта показано значительное снижение экспрессии мРНК рецептора кальцитонина в образцах большеберцовой кости, а также в культурах стромальных клеток костного мозга мышей *Gnas E1+/-m*, так и у мышей *Gnas E1+/-p*; однако только в линии *Gnas E1+/-m* наблюдалась нарушенная активность рецептора кальцитонина в линии остеокластов. Остеокласты *Gnas E1+/-m* также демонстрировали значительно повышенную экспрессию *Sphk1* по сравнению с культурами WT. Вполне вероятно, что наблюдаемые различия в активности костеобразования между мышами *Gnas E1+/-m* и *Gnas E1+/-p* обусловлены изменениями в передаче сигналов сфингозин-1-фосфата по линии остеокластов из-за резистентности к кальцитонину [53]. Таким образом, учитывая сложность диагностики и оценки резистентности различных гормонов при ПГП 1А, требуется более широкий и всесторонний полногеномный анализ.

Развитие резистентности к кальцитонину в плазме крови приводит к нарушению функции кальцитониноподобного пептида и может являться одним из диагностических критериев для постановки диагноза «псевдогипопаратиреоз». Дисфункция кальцитониноподобного пептида и, как следствие, нарушение анорексигенного эффекта может являться еще одной причиной полифагии и развития ожирения у пациентов с псевдогипопаратиреозом.

До настоящего времени псевдогипопаратиреоз классифицировали на несколько типов в зависимости от типа наследования определенных мутаций, а также клинической картины.

Так, псевдогипопаратиреоз 1А типа, обусловленный инактивирующими мутациями в гене *GNAS*, затрагивающими материнские экзоны гена, характеризуется мультигормональной резистентностью вследствие снижения активности субъединицы *Gas* и фенотипом наследственной остеодистрофии Олбрайта.

Псевдогипопаратиреоз 1С типа клинически аналогичен псевдогипопаратиреозу 1А типа, однако при ПГПТ 1С отмечается нормальная активность субъединицы *Gas* в эритроцитах [54].

При мутациях в гене *GNAS*, затрагивающих отцовские экзоны, развивается фенотип наследственной остеодистрофии Олбрайта, но без развития гормональной резистентности. Данное состояние обозначено термином псевдопсевдогипопаратиреоз [12, 13].

При псевдогипопаратиреозе 1В типа у пациентов отсутствует фенотип наследственной остеодистрофии Олбрайта и умственная отсталость. Патогенез псевдогипопаратиреоза типа 1В (ПГП — 1В) связан с потерей метилирования в области экзона А/В *GNAS*, что сочетается с эпигенетическими дефектами в других дифференциально метилированных областях *GNAS* в большинстве спорадических случаев. Унаследованные по материнской линии делеции в *STX16* или *NESP55* были выявлены при семейном ПГП — 1В [55].

Существующая классификация ПГП активно используется до настоящего времени, однако не позволяет достоверно различать ПГП и другие состояния, связан-

ные с нарушением сигнального пути ПТГ/ПТГрП (акродизостоз, прогрессирующая костная гетероплазия и др.), так как не учитывается молекулярный дефект в качестве критерия.

В 2016 г. европейской ассоциацией EuroPHP (Euro-Pseudohypoparathyroidism network) была предложена новая классификация заболевания, включающая в себя все заболевания, связанные с инактивацией сигнального пути ПТГ/ПТГрП (inactivating PTH/PTHrP signalling disorder сокращенно IPPSD). Группой авторов были выделены основные критерии — ключевые клинические признаки ПГП: резистентность к ПТГ, подкожные кальцинаты и наличие брахидактилии. Чтобы установить диагноз в совокупности с одним или несколькими основными критериями, учитывают малые признаки, такие как: другие гормональные резистентности, задержка психо-речевого и моторного развития, ожирение или избыточная масса тела, лунообразное лицо, задержка внутриутробного развития. В последующем каждому гену, генетические варианты в котором приводят к нарушению сигнального пути ПТГ/ПТГрП, был присвоен номер, что позволило разделить пациентов на определенные генетические группы [19].

Согласно новой классификации, у наших пациентов диагностирован IPPSD2, развившийся в результате инактивирующей мутации в гене *GNAS*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заподозрить диагноз ПГП 1А можно на основании фенотипических особенностей и сочетания клинических проявлений, однако окончательная верификация диагноза требует молекулярно-генетического исследования.

Исследование гена *GNAS* у детей с морбидным ожирением, развивающимся в раннем возрасте, может способствовать своевременной диагностике заболевания, выбору корректной тактики ведения пациентов и улучшению клинических результатов.

В настоящее время не существует специфической терапии для лечения ожирения при псевдогипопаратиреозе. Пациенты требуют постоянного наблюдения и регулярного контроля эффективности терапии. Ранняя диагностика позволит выявлять и контролировать гормонорезистентность, распознавать гипокальциемию как причину судорог у детей раннего возраста. Точная диагностика необходима не только для выбора корректной тактики ведения пациента, но и для информирования пациентов относительно возможных клинических проявлений заболевания, а также рисков наследования заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (номер гранта: 075-15-2022-310).

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

Участие авторов. Копытина Д.А., Васюкова О.В., Окороков П.Л. — клиническое обследование пациентов, поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Салахов Р.Р., Попов С.В. —

Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили

Согласие пациента. Законные представители пациентов подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Проблемы эндокринологии» в обезличенной форме.

30. Chen M, Gavrilova O, Liu J, et al. Alternative Gnas gene products have opposite effects on glucose and lipid metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(20):7386-7391
31. Mendes de Oliveira E, Keogh JM, Talbot F, et al. Obesity-Associated GNAS Mutations and the Melanocortin Pathway. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1581-1592. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103329>
32. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(8):476-500. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0>
33. Borges MF, Abelin N, Toledo SPA. Calcitonina: fisiologia e deficiência. *Arq Brasil Endocrinol Metab*. 1996;40:67-82
34. Gagel RF, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. pp. 1717-62
35. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:377-411
36. Niccoli P, Brunet P, Roubicek C, Roux F, Baudin E, Lejeune PJ, et al. Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Europ J Endocrinol*. 1995;132:75-81
37. Lissak B, Baudin E, Cohen R, Barbot N, Meyrier A, Niccoli P, et al. Pentagastrin testing in patients with renal insufficiency: normal responsivity of mature calcitonin. *Thyroid*. 1998;8:265-8
38. Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M. Editorial: Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:425-7
39. Hayashida CY, Alves VA, Kanamura CT, Ezabella MC, Abelin NM, Nicolau W, et al. Immunohistochemistry of medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia by an affinity-purified anti-human calcitonin antiserum. *Cancer*. 1993;72:1356-63
40. Toledo SPA, Santos MA, Toledo RA, Lourenço DM, Jr Impact of RET protooncogene analysis on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics*. 2006;61:59-70
41. Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, et al. Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:515-9
42. Viégas TMR. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2001. Comparação dos testes de estímulo da secreção de calcitonina (omeprazol versus cálcio) no diagnóstico e seguimento de pacientes com carcinoma medular de tireóide
43. Toledo SP, Lourenço DM Jr, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(7):699-706
44. Toledo SP, Lourenço DM Jr, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(7):699-706. doi: <https://doi.org/10.1590/S1807-59322009000700015>
45. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(8):476-500. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0>
46. Ferrari D, Pandozzi C, Filice A, et al. C-Cell Hyperplasia and Cystic Papillary Thyroid Carcinoma in a Patient with Type 1B Pseudohypoparathyroidism and Hypercalcitoninemia: Case Report and Review of the Literature. *J Clin Med*. 2023;12(24):7525. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12247525>
47. Masi L, Brandi ML. Calcitonin and calcitonin receptors. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2007
48. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р., Лебедева Е.Р., Азимова Ю.Э., и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. — 2017. — Т. 117. — №1-2. — С. 28-42 [Osipova V.V., Filatova E.G., Artemenko A.R., Lebedeva E.R., Azimova Yu.E., et al. Diagnostika i lechenie migreni: rekomendacii rossijskih ekspertov. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski*. 2017;117(1-2):28-42 (In Russ.)]
49. Hay DL, Garelja ML, Poyner DR, Walker CS. Update on the pharmacology of calcitonin/CGRP family of peptides: IUPHAR Review 25. *British Journal of Pharmacology*. 2018;175(1):3-17. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.14075>
50. Lassen L, Haderslev P, Jacobsen V, Iversen H, Sperling B, Olesen J. Cgrp May Play A Causative Role in Migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54-61. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x>
51. BRETHERTON-WATT D, GHATEI MA, JAMAL H, GILBEY SG, JONES PM, BLOOM SR. The Physiology of Calcitonin Gene—Related Peptide in the Islet Compared with That of Islet Amyloid Polypeptide (Amylin). *Ann N Y Acad Sci*. 1992. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1992.tb22777.x>
52. Gram DX, Hansen AJ, Wilken M, et al. Plasma calcitonin gene-related peptide is increased prior to obesity, and sensory nerve desensitization by capsaicin improves oral glucose tolerance in obese Zucker rats. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):963-969. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02046>
53. Vlaeminck-Guillem V, D'Herbomez M, Pigny P, et al. Pseudohypoparathyroidism Ia and hypercalcitoninemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7690>
54. McMullan P, Maye P, Yang Q, Rowe DW, Germain-Lee EL. Parental Origin of Gsa Inactivation Differentially Affects Bone Remodeling in a Mouse Model of Albright Hereditary Osteodystrophy. *JBM R Plus*. 2021;6(1):e10570. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10570>
55. Thiele S, de Sanctis L, Werner R, Grotzinger J, Aydin C, et al. Functional characterization of GNAS mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively Gsalpha-receptor interaction. *Human Mutation*. 2011;32:653-660. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21489>
56. Linglart A, Gensure RC, Olney RC, Jüppner H, Bastepe M. A novel STX16 deletion in autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b redefines the boundaries of a cis-acting imprinting control element of GNAS. *Am J Hum Genet*. 2005;76:804-814

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Копытина Дарья Александровна [Daria A. Kopytina, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2932-0399>; eLibrary SPIN-код: 3602-7270; e-mail: Kopytina.Daria@endocrincentr.ru

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

Салахов Рамиль Ринатович, к.м.н. [Ramil R. Salakhov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9789-9555>; ResearcherID: AAG-3914-2020; Scopus AuthorID: 55821948700; AuthorID: 630315; e-mail: salakhov.ramil@endocrincentr.ru

Окорок Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; eLibrary SPIN-код: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

Копытина Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Kopytina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4999-7327>; eLibrary SPIN-код: 6166-6815; e-mail: helen_bob@mail.ru

Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; eLibrary SPIN-код: 4878-7810; e-mail: nagaeva.elena@endocrincentr.ru

Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н. [Rita I. Khusainova, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>; Researcher ID: E-6061-2014; Scopus Author ID: 6602798130; eLibrary SPIN-код: 4091-9326; e-mail: khusainova.rita@endocrincentr.ru

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

Попов Сергей Владимирович [Sergey V. Popov]; e-mail: popov.sergey@endocrincentr.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; ResearcherID: AAY-3761-2020; Scopus Author ID: 35269746000; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Копытина Д.А., Васюкова О.В., Салахов Р.Р., Окороков П.Л., Копытина Е.В., Нагаева Е.В., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р., Попов С.В., Безлепкина О.Б., Мокрышева Н.Г. Идентификация новых патогенных вариантов в гене GNAS у детей с морбидным ожирением и псевдогипопаратиреозом // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 412-424. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13169>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kopytina DA, Vasyukova OV, Salakhov RR, Okorokov PL, Kopytina EV, Nagaeva EV, Khusainova RI, Minniakhmetov IR, Popov SV, Bezlepkina OB, Mokrysheva NG. Identification of novel pathogenic variants in the GNAS gene in children with morbid obesity and pseudohypoparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):412-424. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13169>

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ У ОДНОЙ ПАЦИЕНТКИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ (СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА И СИНДРОМА ВИЛЬЯМСА)



© Е.Е. Филькина*, Е.Г. Пржиялковская, А.А. Лазарева, М.Ю. Юкина

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

Синдром Вильямса является редким генетическим заболеванием, возникающим в результате микроделеции хромосомной области 7q11.23, предположительно, с аутосомно-доминантным типом наследования. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) является наследственной патологией, возникающей в связи с аутосомно-доминантным дефектом в гене-супрессоре опухолей *MEN1*, который расположен на хромосоме 11q13. На сегодняшний день распространенность синдрома Вильямса составляет 1 случай на 7500 новорожденных, а МЭН-1 — 3–20 случаев на 100 000 населения. Сочетание двух генетических синдромов у одного пациента — достаточно редкая ситуация. В статье представлено описание клинического случая сочетания синдрома Вильямса и синдрома МЭН-1 у одной пациентки, что, учитывая низкую частоту встречаемости обоих заболеваний, представляет научный интерес. В работе обсуждаются трудности своевременной диагностики редкого сочетания синдромов, патофизиологические механизмы сочетанного воздействия данных синдромов на сердечно-сосудистую систему, а также последствия неоправданно отложенного кардиохирургического лечения, которые привели к декомпенсации сердечной недостаточности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Вильямса; синдром множественных эндокринных неоплазий 1-типа; ELN; MEN1.

A RARE CASE OF A COMBINATION OF METABOLIC AND GENETIC CHANGES IN ONE PATIENT (MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 SYNDROME AND WILLIAMS SYNDROME)

© Ekaterina E. Filkina*, Elena G. Przhiyalkovskaya, Anna A. Lazareva, Marina Yu. Yukina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Asthma and obesity are diseases characterized by variability in the course and possible complications, the frequency of which is steadily increasing from year to year. The correlation between obesity and asthma is still an acute problem of the health care system. Representing very common diseases, they aggravate each other's course and significantly worsen the quality of life. Polyphenols are a promising option to solve the existing problem. These low molecular weight compounds are biologically active substances capable of influencing on many metabolic processes in the body. This review demonstrates the multiple properties of these unique micronutrients, including antioxidant, anti-carcinogenic, anti-inflammatory, metabolic, neuroprotective and many others. The integration of polyphenols into the daily diet can contribute to strengthening public health, reducing the frequency and progression of socially significant diseases, and using these compounds in diseases such as asthma and obesity, according to numerous modern studies, it is possible to achieve a significant therapeutic effect at all. The purpose of this literature review is to trace the correlation between the effect of using polyphenols and changes in the course of the disease and quality of life in patients with asthma on the background of obesity, based on facts from advanced sources.

KEYWORDS: Williams syndrome; multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome; ELN; MEN1.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наследственная патология включает в себя обширный круг нозологических форм, одной из которых являются наследственные эндокринопатии. На данный момент база данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) содержит информацию о 16 500 нозологических единицах наследственной патологии, из которых около 200 составляют наследственные эндокринопатии [1].

Синдром Вильямса является редким, предположительно, аутосомно-доминантным заболеванием с частотой 1 на 7500 новорожденных. В его основе лежит микроделеция критической области, охватывающей

25–27 генов на хромосоме 7q11.23. Описанные в литературе фенотип-генотипические корреляции наиболее известны для гена *ELN*, кодирующего белок эластин, что может объяснять характерную для синдрома сердечно-сосудистую патологию и соединительнотканную аномалии. На развитие синдрома также влияют мутации генов *FZD9*, *BAZ1B*, *STX1A*, *GTF2I* и *GTF2IRD1*. Роль остальных генов пока изучена недостаточно.

Клинические проявления включают в себя характерные черты лица (в литературе описанные как «лицо эльфа»): широкий лоб, плоская переносица, полные щеки, макростомия, большие и толстые губы, маленький заостренный подбородок, своеобразный разрез глаз [2, 3, 4].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Эластическая артериопатия, выявляемая у 75–80% пациентов с синдромом Вильямса, приводит к развитию сосудистых стенозов артерий среднего и крупного размера. Наиболее распространенными врожденными пороками развития являются надклапанный стеноз аорты и стеноз легочной артерии. Кроме того, описаны и другие сердечно-сосудистые аномалии, ассоциированные с синдромом Вильямса, такие как дефект межжелудочковой перегородки, пролапс митрального клапана, аортальная недостаточность, стеноз почечных артерий [4, 5]. Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смертности при синдроме Вильямса; частота внезапной смерти пациентов с синдромом Вильямса составляет 1:1000 пациентов [6].

Из эндокринных нарушений при синдроме Вильямса отмечаются раннее или преждевременное половое созревание, замедленный рост, заболевания щитовидной железы, нарушения кальций-фосфорного и углеводного обменов. Делеции генов *FZD9*, *BAZ1B* и *STX1A* и, как следствие, гемизиготность приводит к развитию остеопении, гиперкальциемии и нарушению углеводного обмена соответственно. Идиопатическая гиперкальциемия чаще наблюдается в раннем детском возрасте, но может сохраняться и у взрослых, приводя к нарушению минерализации костной ткани и развитию остеопороза.

Другие клинические проявления, характерные для синдрома Вильямса, включают в себя умственную отсталость разной степени выраженности, которая встречается в 75% случаев, социальную дезадаптацию, что обусловлено делецией генов факторов транскрипции *GTF2I* и *GTF2IRD1*, а также функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, изменения скелета, нарушения зрения и слуха [3, 4, 7].

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) или синдром Вермера — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями в гене-супрессоре опухолей *MEN1*, расположенном на хромосоме 11q13, который кодирует белок менин, состоящий из 610 аминокислот. Заболеваемость составляет от 3 до 20 случаев на 100 000 человек в год [8, 9].

Синдром МЭН-1 характеризуется высокой степенью пенетрантности, но значительной фенотипической вариабельностью. Наиболее часто синхронно или последовательно развиваются опухоли околощитовидных желез (90%), поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки (50%) и передней доли гипофиза (40%). Кроме того, у некоторых пациентов с МЭН-1 могут развиваться опухоли коры надпочечников, липомы, карциноидные опухоли, ангиофибромы лица, коллагеномы и менингиомы [10].

В данной статье представлено клиническое описание крайне редкого сочетания синдрома Вильямса и синдрома МЭН-1 у одной пациентки, что, учитывая низкую частоту встречаемости обоих заболеваний, представляет научный интерес. Сочетание двух данных синдромов ранее в литературе не описано.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Е., 39 лет, поступила в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на выраженную слабость, су-

дороги, субъективное ощущение выкручивания верхних и нижних конечностей, эпизоды повышения давления до 160/100 мм рт.ст., эмоциональную лабильность, дискомфорт в эпигастральной области.

Из анамнеза известно, что с рождения диагностирован синдром Вильямса (диагноз подтвержден результатами молекулярно-генетического анализа: выявлена делеция сегмента 7q²³ хромосомы 7q11.1; тип наследования аутосомно-доминантный). Выявлен надклапанный стеноз аортального клапана, планировалось оперативное лечение, однако в связи с проведением ряда других операций (в трехмесячном возрасте операция по поводу удаления гемангиомы крыла носа; в возрасте 3,5 мес операция по поводу рефлюкса мочеоточника) кардиохирургическое лечение откладывалось. В 15 лет выявлена артериальная гипертензия с максимальным повышением АД до 180/100 мм рт.ст., назначена гипотензивная терапия (зофеноприл 15 мг 2 раза в день и эплеренон 25 мг 1 раз в день), на фоне которой адаптирована к АД 120–130/70 мм рт.ст.

В 32 года появились жалобы на снижение остроты зрения вплоть до полной потери, интенсивные головные боли, нарушение менструального цикла, в связи с чем была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявлена аденома гипофиза 38х22х37 мм с инфра- и параселлярным ростом, перекрест зрительных нервов сохранен. По данным лабораторных исследований, зафиксировано повышение пролактина до 16 074 мМЕ/л (норма до 750), диагностирована пролактин-секретирующая аденома гипофиза. Была инициирована терапия агонистами дофаминовых рецепторов (каберголин по 1 мг 3 раза в неделю) с положительной динамикой в виде нормализации менструального цикла, снижения пролактина до 1795 мМЕ/л (109–557), отсутствия определяемого ранее образования по данным МРТ головного мозга, в связи с чем доза каберголина снижена до 0,5 мг 3 раза в неделю. Переломы, мочекаменную болезнь отрицает. Наследственность, со слов, не отягощена.

С 35 лет стала беспокоить одышка при физической нагрузке. Выполнена МСКТ аорты с контрастированием, по результатам которой выявлена ее коарктация в типичном месте, сужение восходящего отдела за счет «мембраны». Проведен врачебный консилиум, рекомендовано проведение супрааулярной пластики аорты в плановом порядке, однако кардиохирургическое лечение было отложено до проведения комплексного эндокринологического обследования по поводу пролактин-секретирующей аденомы гипофиза.

При объективном осмотре в рамках госпитализации в «НМИЦ эндокринологии» общее состояние удовлетворительное, обращают на себя внимание низкий рост (150 см) при весе 80 кг, индекс массы тела 35,6 кг/м², своеобразные черты лица, характерные для синдрома Вильямса: плоская переносица с округлым носом, увеличенный рот с приподнятыми вверх уголками, пухлые губы, полные щеки, небольшой заостренный подбородок (рис. 1). Галактореи нет, щитовидная железа не увеличена. Одышка при умеренной физической нагрузке. АД — 140/90 мм рт.ст., ЧСС — 60 в минуту, выслушивается грубый систолический шум над всеми точками аускультации с максимумом над аортой. Периферических отеков нет.



Рисунок 1. Пациентка Е. Типичные изменения внешности при синдроме Вильямса.

Figure 1. Patient E. Typical changes in appearance in Williams syndrome.

При гормональном исследовании сохраняется повышение уровня пролактина до 2887 мЕд/л (при норме до 500) на фоне приема каберголина в дозе 0,5 мг 3 раза в неделю. Феномен макропролактинемии исключен (биоактивный пролактин 2798 мЕд/л). В связи с наличием клаустрофобии у пациентки, с целью оценки динамики образования гипофиза, принято решение о проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга с контрастным усилением, по результатам которой выявлена диффузная неоднородность структуры гипофиза, гипоинтенсивный участок в левых отделах аденогипофиза размерами 10х5 мм. Пациентка консультирована нейрохирургом, рекомендовано продолжить медикаментозную терапию с постепенным увеличением дозы каберголина.

Учитывая развитие пролактиномы в молодом возрасте и наличие синдрома Вильямса, для которого характерно нарушение кальций-фосфорного обмена, проведена оценка показателей, по результатам которых выявлена гиперкальциемия: кальций, скорректированный на альбумин — 2,61 ммоль/л (2,15–2,55 ммоль/л), гиперкальциурия — 11,35 ммоль/сут (2,5–8), нормофосфатемия — фосфор 0,94 ммоль/л (0,74–1,52) на фоне повышения

паратгормона до 171,2 пг/мл (15–65) и дефицита витамина D (19 нг/мл). На основании полученных данных подтвержден диагноз «первичный гиперпаратиреоз». В рамках топической диагностики выполнено ультразвуковое исследование, описаны эхографические признаки аденом правой верхней околощитовидной железы размерами 1,5х0,7х0,4 см, правой нижней околощитовидной железы размерами 2,2х1,5х0,9 см и аденомы околощитовидной железы, расположенной атипично над верхним полюсом правой доли щитовидной железы размерами 2,0х0,9х0,5 см. Пациентка обследована на предмет осложнений первичного гиперпаратиреоза. По результатам рентгеновской денситометрии выявлено снижение минеральной плотности костной ткани ниже ожидаемой по возрасту во всех отделах, максимально в поясничном отделе позвоночника (L1-L4): -3,4 SD (по Z-критерию). По данным компьютерной томографии (КТ) почек, выявлены конкременты в чашечке левой почки.

Ввиду наличия у пациентки пролактин-секретирующей макроаденомы гипофиза, первичного гиперпаратиреоза проведено комплексное обследование в рамках диагностического поиска других возможных компонентов синдрома МЭН-1.

По данным МСКТ органов брюшной полости в области головки поджелудочной железы визуализировано образование округлой формы размерами 7х8 мм, активно накапливающее контрастный препарат в венозную фазу исследования, в головке и дистальной части хвоста описаны два кистозных участка размерами 7 и 6 мм, на фоне которых выявлены очаги накопления контрастного препарата. По данным лабораторных исследований, инсулин 13,83 мкЕ/мл (2,6–24,9), глюкоза после ночного голодания 4,81 ммоль/л, серологические маркеры нейроэндокринных опухолей — в пределах референсных значений (нейронспецифическая енолаза 14,4 нг/мл (<16,3), гастрин 38,0 пг/мл (13,0–115,0), хромогранин А 2,3 нмоль/л (<3,0)), клинических признаков гипогликемии нет. Кроме того, по данным МСКТ органов забрюшинного пространства, выявлены образования надпочечников максимальным размером 11х9 мм доброкачественного КТ-фенотипа. По результатам лабораторного исследования, исключена феохромоцитома (метанефрин плазмы — 5 пг/мл (0–100), норметанефрин плазмы — 34 пг/мл (0–160)), также исключен эндогенный гиперкортицизм (кортизол слюны вечером — 6,53 нмоль/л (0,5–9,65), кортизол крови вечером — 185,4 нмоль/л (64–327)). Учитывая показатели альдостерона и ренина, отсутствие гипокалиемии и влияние гипотензивных препаратов на показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), наличие первичного гиперальдостеронизма крайне маловероятно, для окончательного исключения пациентке было рекомендовано исследование уровня альдостерона и ренина на фоне возможной замены гипотензивного препарата с наименьшим влиянием на показатели после согласования с кардиологом. Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1.

Таким образом, клинически диагностирован синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа. Учитывая редкое сочетание вышеперечисленных заболеваний, принято решение провести молекулярно-генетическое исследование (полноэкзомное секвенирование с исследованием панели «Эндом», выявляющей генетические варианты кодирующих регионов 377 генов, связанных с эндокринными, в том числе опухолевыми заболеваниями), которое выявило гетерозиготную мутацию в гене *MEN1* (NM 001370259.2): HG38, chr11:64809909del, c.201del (p.Ala68ProfsTer51). Важно отметить, что наследственный анамнез, со слов пациентки и ее матери, по данным синдромам отягощен не был.

Пациентка консультирована хирургом, учитывая атипичное расположение аденомы околощитовидной железы, рекомендовано дообследование для более детальной топической диагностики выявленных аденом (сцинтиграфия околощитовидных желез с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией), а также заключение кардиолога о возможности проведения оперативного вмешательства по поводу первичного гиперпаратиреоза в плановом порядке.

После выписки запланирована госпитализация в кардиохирургическое отделение, однако пациентка погибла в течение 1 месяца по причине декомпенсации сердечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует сочетание двух редких наследственных синдромов у молодой пациентки, которая длительное время находилась под наблюдением кардиолога, пока клинически не манифестировала пролактинома. Отсрочка кардиохирургиче-

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований, полученные во время госпитализации

Table 1. The results of the laboratory tests obtained during hospitalization

	Результат пациента	Референсный интервал
Пролактин, мЕд/л	2887	94–500
Пролактин биоактивный, мЕд/л	2798	64–365
Альбуминскорректированный кальций, ммоль/л	2,61	2,15–2,55
ПТГ, пг/мл	171,2	15–65
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	11,35	2,5–8
Инсулин, мкЕ/мл	13,83	2,6–24,9
Нейронспецифическая енолаза, нг/мл	14,4	<16,3
Гастрин, пг/мл	38,0	13,0–115,0
Хромогранин А, нмоль/л	2,3	<3,0
Метанефрин плазмы, пг/мл	5	0–100
Норметанефрин плазмы, пг/мл	34	0–160
Кортизол слюны вечером, нмоль/л	6,53	0,5–9,65
Кортизол крови вечером, нмоль/л	185,4	64–327
Альдостерон, в покое сидя, пмоль/л (на фоне приема Эплеренона 25 мг)	382	69,8–1085,8
Ренин, прямой (на фоне приема Эплеренона 25 мг)	7,599	2,8–39,9

ского вмешательства привела к декомпенсации заболевания, что стало причиной фатального исхода.

Наличие у пациентки делеции на хромосоме 7q11.23 в 75% случаев приводит к развитию врожденных пороков сердца и магистральных сосудов вследствие мутации в гене эластина. С течением времени наблюдается прогрессирование обструкции аорты, что при отсутствии своевременного хирургического лечения приводит к дисфункции аортального клапана, значительной гипертрофии левого желудочка и, как следствие, сердечной недостаточности [11]. Риск внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом Вильямса в 25–100 раз выше, чем в общей популяции, что обусловлено ишемией миокарда вследствие изменения коронарной перфузии [12].

Сочетание синдрома Вильямса и синдрома множественных эндокринных неоплазий, очевидно, является случайным, поскольку в литературе отсутствуют подобные наблюдения. Само по себе сочетание двух генетических синдромов — достаточно редкая ситуация, однако наличие одного наследственного синдрома не исключает наличия других генетических изменений, в связи с чем нами было выполнено дополнительное молекулярно-генетическое исследование.

Нарушения кальций-фосфорного обмена, ассоциированные с синдромом Вильямса, могли привести к отсроченной диагностике второго моногенного заболевания — МЭН-1. Патогенез развития идиопатической гиперкальциемии при синдроме Вильямса до конца не изучен, однако в литературе есть предположение, что она связана с изменениями метаболизма витамина D и кальцитонина. Нарушение работы гена *BAZ1B*, связанного с его делецией, приводит к повышению чувствительности к витамину D и изменению синтеза или высвобождения кальцитонина [4, 13]. Но нельзя исключить, что гиперкальциемия и, как следствие, гиперкальциурия у пациентки первоначально были обусловлены избыточной продукцией паратиреоидного гормона околощитовидными железами.

Первичный гиперпаратиреоз в рамках МЭН-1 синдрома как правило характеризуется длительным малосимптомным течением с умеренной гиперкальциемией [15]. Однако, по данным литературы, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, повышение уровня паратгормона, могут приводить к структурным и функциональным изменениям сердечно-сосудистой системы. Степень выраженности сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с первичным гиперпаратиреозом остается неясной. Наиболее часто отмечают гипертрофию левого желудочка, нарушение диастолической функции левого желудочка, эндотелиальная дисфункция, увеличение ригидности и утолщение сосудистой стенки, кальцинаты в миокарде и клапанах сердца [14, 15], что могло усугубить течение сердечно-сосудистой патологии у пациентки.

Единственным эффективным и радикальным методом лечения первичного гиперпаратиреоза является хирургическое лечение, однако в связи с атипичным расположением одной из выявленных аденом околощитовидных желез, мягким течением гиперпаратиреоза у данной больной было принято решение придерживаться консервативной тактики ведения до полноценного топического обследования.

Синдром МЭН-1 в большинстве случаев манифестирует первичным гиперпаратиреозом [16, 17]. Однако в нашем случае первым клиническим проявлением, позволившем заподозрить наличие синдрома МЭН-1 у пациентки, являлась макроаденома гипофиза, секретирующая пролактин. Тактика ведения в отношении опухолей гипофиза при МЭН-1 не отличается от стандартной и предполагает у пациентки в качестве метода выбора медикаментозное лечение агонистами дофаминовых рецепторов [18]. Клиническая картина МЭН-1 синдрома у пациентки представляет собой классическую триаду заболевания: первичный гиперпаратиреоз с полигландулярным поражением околощитовидных желез, пролактин-секретирующая макроаденома гипофиза и функционально неактивные новообразования поджелудочной железы.

Вследствие высокого риска злокачественной прогрессии неоплазий дуоденопанкреатические опухоли являются основной причиной смерти среди пациентов с МЭН-1 [19, 20]. Хирургическая тактика остается основным методом лечения, однако согласно современным рекомендациям, абсолютным показанием к хирургическому лечению являются нефункционирующие панкреатические нейроэндокринные неоплазии размерами более 2 см, что предполагает возможность динамического наблюдения у пациентки [21].

Таким образом, эндокринные нарушения, выявленные у пациентки в рамках МЭН-1, не являлись противопоказаниями к проведению кардиохирургического лечения. Сочетанное патофизиологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему, неоправданно отложенное кардиохирургическое лечение привело к декомпенсации сердечной недостаточности и гибели пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье представлен случай ранее не описанного сочетания двух редких генетически детерминированных синдромов с неблагоприятным исходом у одной пациентки. Сочетание двух наследственных патологий не только большая редкость, но и сложнейшая задача на этапе диагностики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет НИР 123021300096-3 «Новые генетические предикторы (варианты) опухолевых и неопухолевых эндокринных заболеваний у взрослых, определяемые методом полноэкзомного секвенирования, в том числе в ядерных семьях» (2023–2025 гг.).

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

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 информированное согласие от пациентки на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Online Mendelian inheritance in man. McKusickNathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, 2023. URL: <https://www.omim.org/help/copyright> [date of access: 02.10.2023]
2. Ghaffari M, Tahmasebi Birgani M, Kariminejad R, Saberi A. Genotype-phenotype correlation and the size of microdeletion or microduplication of 7q11.23 region in patients with Williams-Beuren syndrome. *Ann Hum Genet.* 2018;82(6):469-476. doi: <https://doi.org/10.1111/ahg.12278>
3. Kozel BA, Barak B, Kim CA, Mervis CB, Osborne LR, Porter M, Pober BR. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):42. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00276-z>
4. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362:239-252. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0903074>
5. Collins RT 2nd. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(5):609-615. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000664>
6. Collins T 2nd, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Longterm outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;105:874-878. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.069>
7. Twite MD, Stenquist S, Ing RJ. Williams syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(5):483-490. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.13620>
8. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
9. Manoharan J, Albers MB, Rinke A, Adelmeyer J, Görlach J, Bartsch DK. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: The Current Status of Disease Management. *Dtsch Arztebl Int.* 2024;(Forthcoming):arztebl.m2024.0094. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0094>
10. Effraimidis G, Knigge U, Rossing M, Oturai P, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) and neuroendocrine neoplasms (NENs). *Semin Cancer Biol.* 2022;79:141-162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.04.011>
11. Cha SG, Song MK, Lee SY, Kim GB, Kwak JG, Kim WH, Bae EJ. Long-term cardiovascular outcome of Williams syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(5):684-690. doi: <https://doi.org/10.1111/chd.12810>
12. Collins RT 2nd. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Circulation.* 2013;127(21):2125-34. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000064>
13. Kruse K, Pankau R, Gosch A, Wohlfahrt K. Calcium metabolism in Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr.* 1992;121(6):902-7. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)80336-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80336-1)
14. Silverberg SJ. Editorial: cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3513-4. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6927>
15. Stefanelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, Globits S, Woloszczuk W, Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med.* 1993;95(2):197-202. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90260-v](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90260-v)
16. Jensen RT, Norton JA. Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Some Clarity But Continued Controversy. *Pancreas.* 2017;46(5):589-594. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000825>
17. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res.* 2009;24(8):1404-10. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090304>
18. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
19. Mele C, Mencarelli M, Caputo M, Mai S, Pagano L, et al. Phenotypes Associated With MEN1 Syndrome: A Focus on Genotype-Phenotype Correlations. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:591501. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591501>
20. Akerström G, Stålberg P, Hellman P. Surgical management of pancreaticoduodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):173-8. doi: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(sup01\)29](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(sup01)29)
21. Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, Brandt ML, Doherty GM, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome - An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology.* 2021;111(7):609-630. doi: <https://doi.org/10.1159/000511791>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Филькина Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Filkina]; адрес: Россия, 117292, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4490-8880>; e-mail: katia.v.e@mail.ru

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

Лазарева Анна Александровна [Anna A. Lazareva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1974-7564>; e-mail: Lazareva.Anna@endocrincentr.ru

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; Researcher ID: P-5181-2015; Scopus Author ID: 57109367700; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: yukina.marina@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Филькина Е.Е., Пржиялковская Е.Г., Лазарева А.А., Юкина М.Ю. Редкий случай сочетания у одной пациентки метаболических и генетических изменений (синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа и синдрома Вильямса) // *Ожирение и метаболизм.* — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 425-430. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13195>

TO CITE THIS ARTICLE:

Filkina EE, Przhlyalkovskaya EG, Lazareva AA, Yukina MYu. A rare case of a combination of metabolic and genetic changes in one patient (multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome and Williams syndrome) *Obesity and metabolism.* 2024;21(4):425-430. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13195>

РАДИОЧАСТОТНАЯ ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ МУЛЬТИСПЕКТРОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ПРОЛАКТИНОМЕ



© Л.К. Дзеранова, А.С. Шутова*, Е.А. Пигарова, С.Ю. Воротникова, У.В. Буйваленко, М.А. Перепелова, А.Г. Кузьмин

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

В случае пролактин-секретирующих аденом гипофиза внимание пациентов и врачей обращено на клинические проявления аденомы гипофиза, в том числе — на ассоциированные метаболические нарушения. Успешность консервативных методов лечения пролактином, разработка и внедрение в практику новых подходов к терапии агрессивных и резистентных аденом гипофиза позволяют сфокусироваться на неочевидных патологических состояниях, сопровождающих пролактин-секретирующие аденомы. В их числе — вторичное нарушение костного обмена со снижением минеральной плотности кости (МПК), приводящее к остеопорозу и низкоэнергетическим переломам. Залог эффективной профилактики и лечения остеопороза — своевременная и точная диагностика, однако не все методы определения МПК, разработанные к настоящему времени, могут быть охарактеризованы таким образом. В настоящей работе освещены вопросы использования новых методов диагностики остеопороза в контексте его высокого риска при гормонально-активных аденомах гипофиза, в частности при пролактиномах, на примере реального клинического случая.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; радиочастотная эхографическая мультиспектрометрия; рентгенденситометрия; REMS; пролактинома.

RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI-SPECTROMETRY AND PROLACTINOMA: CASE REPORT

© Larisa K. Dzeranova, Aleksandra S. Shutova*, Ekaterina A. Pigarova, Svetlana Yu. Vorotnikova, Uliana V. Buyvalenko, Margarita A. Perepelova, Anatolii G. Kuzmin

The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

In case of prolactin-secreting pituitary adenomas, the attention of patients and physicians is drawn to the clinical manifestations of pituitary adenoma, including associated metabolic disorders. The success of conservative methods of treating prolactinomas, the development and implementation of new approaches to the treatment of aggressive and resistant pituitary adenomas allow us to focus on non-obvious pathological conditions accompanying prolactin-secreting adenomas. These include secondary bone metabolism disorders with decreased bone mineral density (BMD), leading to osteoporosis and low-traumatic fractures. The key to effective prevention and treatment of osteoporosis is timely and accurate diagnostics, but not all methods for determining BMD developed to date can be characterized in this way. This paper highlights the use of new methods for diagnosing osteoporosis in the context of its high risk in hormonally active pituitary adenomas, in particular in prolactinomas, using a real clinical case as an example.

KEYWORDS: osteoporosis; radiofrequency echographic multi-spectrometry; dual-energy X-ray absorptiometry (DXA); prolactinoma.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пролактин — пептидный гормон, секретируемый передней долей гипофиза, обладает множеством биологических эффектов, оказывая влияние, помимо репродуктивной сферы, на иммунную систему, углеводный, липидный и фосфорно-кальциевый виды обмена, что обуславливает широкое многообразие клинических проявлений гиперпролактинемии [1]. Этиологическая характеристика гиперпролактинемии многообразна, при этом значительная часть приходится на опухолевую, обусловленную пролактиномами [2]. Пролактин-секретирующие аденомы являются самыми частыми среди всех нейроэндокринных опухолей гипофиза — примерно 40% [3, 4]. Распространенность пролактином у муж-

чин составляет 10 случаев, а у женщин они встречаются значительно чаще — 50 случаев на 100 000 населения [5]. У женщин отмечаются галакторея, нарушения менструального цикла (аменорея, олигоменорея, опсоменорея, ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы), бесплодие, снижение либидо. У мужчин следствием гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенция, бесплодие, гинекомастия и галакторея. Общим для женщин и мужчин патологическим проявлением гиперпролактинемии является снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) как следствие гипогонадизма [3].

Но у пролактина есть и собственное действие на костную ткань — было показано, что остеобласты экспрессируют рецептор к пролактину (PRLR) [6], что предполагает

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



прямое взаимодействие между гормоном и остеобластами. Фактически характер потери костной массы отличается у крыс, подвергшихся воздействию ПРЛ, и у крыс с удаленными яичниками [7]. *Ex vivo* пролактин снижает маркеры дифференцировки остеобластов, частично через сигнальный путь PI3K [7]. Пролактин, введенный взрослым мышам, ускоряет резорбцию костей, в частности, за счет увеличения соотношения RANK/OPG (остеопротегерин) [7]. При этом остеокласты не обладают собственной экспрессией PRLR [6]. Примечательно, что у пролактина описано, помимо остеорезорбтивного, остеогенное действие. Так, у молодых крыс пролактин вызывает абсолютный прирост костной ткани и повышенную экспрессию остеокальцина [8]. Аналогично в клетках остеобластов плода человека пролактин снижает соотношение RANKL/OPG [9].

В исследованиях показано, что гиперпролактинемия усиливает костную резорбцию и ингибирует процессы синтеза костной ткани [10]. Это подтверждается данными о том, что у пациентов с пролактиномой наблюдается подавление маркера костеобразования — остеокальцина и повышение показателя разрушения костной ткани — N-концевого телопептида коллагена I типа [10]. В исследованиях E. Naliato и Y. Zhao продемонстрировано, что у пациентов с гиперпролактинемией обоих полов наблюдается усиление резорбции кости и сниженная минеральная плотность костной ткани, а в качестве факторов риска потери костной массы выступают продолжительность заболевания и гипогонадизм [11, 12].

Таким образом, состояние костной ткани является важным параметром для оценки при длительно существующей гиперпролактинемии, как это нередко наблюдается при пролактиномах, так как имеет непосредственное влияние на продолжительность и качество жизни в долгосрочной перспективе.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка З., 64 года, поступила в отделение ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в августе 2023 г. с жалобами на боли в поясничной области, усиливающиеся при физической нагрузке, нарушение баланса тела, головную боль.

Из анамнеза известно, что в 2008 г. пациентка впервые обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на галакторею, длительное отсутствие либидо, повышение утомляемости на фоне привычной физической нагрузки, учащение эпизодов головной боли. Менопауза наступила за 2 года до появления жалоб (в возрасте 47 лет), в анамнезе 2 беременности, 2 родов. При обследовании установлено повышение уровня пролактина в сыворотке крови до 60,7 нг/мл (при референсных значениях до 26,7 нг/мл), феномен макропролактинемии исключен. Прочие тропные гормоны гипофиза — в пределах референсных значений. По данным проведенной МРТ головного мозга с контрастированием выявлена макроаденома размерами 18x20x15 мм. Установлен диагноз пролактин-секретирующей макроаденомы гипофиза, опухолевой гиперпролактинемии, инициирована терапия каберголином 0,5 мг по ½ таблетке дважды в неделю. Сопутствующие

заболевания: гипертоническая болезнь, стадия 1, степень 1, риск умеренный, болезнь Меньера. Наследственность не отягощена.

Нормализации уровня пролактина достичь не удалось, несмотря на регулярный прием препарата. Доза каберголина была постепенно увеличена до 4,5 мг в неделю, однако положительной динамики клинико-лабораторных показателей не отмечено. Таким образом, после 6 месяцев безуспешной терапии каберголином в максимальной рекомендованной дозе установлено наличие резистентности к терапии агонистами дофамина. В 2012 г. выполнена трансназальная аденомэктомия с последующей лучевой терапией области гипофиза в связи с наличием остаточной ткани аденомы. В результате комплексного лечения достигнута нормопролактинемия, признаки гипопитуитаризма отсутствовали, рекомендовано динамическое наблюдение.

В конце 2020 г. при падении с высоты собственного роста произошел чрезвычайный перелом бедренной кости, по поводу которого проведено успешное хирургическое лечение с последующей реабилитацией. При этом проведение оценки МПК, диагностики остеопороза и его лечения не проводилось.

При обследовании в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в августе 2023 г. подтверждена ремиссия основного заболевания: уровень пролактина в сыворотке крови — 358 мЕд/л, признаки аденомы гипофиза отсутствуют. Тиреоидные гормоны — в пределах референсного диапазона, отмечалось снижение уровня эстрадиола до 13 пг/мл (97–592). Таким образом, учитывая относительно раннее наступление менопаузы, отсутствие заместительной гормональной терапии, гипогонадизм персистирует в течение 17 лет. По результатам проведенной в стационаре рентгеновской денситометрии (DXA) диагностирован остеопороз с максимальным снижением МПК в поясничном отделе позвоночника и в области бедренной кости до -2,9 SD по Т-критерию. Дополнительно выполнено исследование МПК методом радиочастотной эхографической мультиспектрометрии (REMS), данные которого были полностью сопоставимы с DXA (рис. 1 и 2) — поясничный отдел позвоночника и бедренная кость -2,9 SD по Т-критерию. Согласно анализу крови выявлено снижение маркера костеобразования и повышение параметров костной резорбции: остеокальцин — 7 нг/мл (15–46), С-концевой телопептид коллагена I типа (β -Cross laps) — 2,8 нг/мл (менее 1,008), уровень кальция на нижней границе нормальных значений — 2,16 ммоль/л (2,15–2,5), фосфор в сыворотке крови — 1,1 ммоль/л (0,81–1,45). Известно, что имеется снижение в росте в течение жизни на 5 см. Пациентке инициирована терапия деносумабом 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев с дополнительным назначением препарата нативного витамина D — колекальциферол 7000 МЕ/сутки в течение 8 недель с дальнейшим переходом на прием 2000 МЕ/сутки длительно и карбоната кальция 500 мг/сутки.

Через год от начала антиостеопоротического лечения пациентка обследована с повторным проведением двух методов исследований МПК (DXA и REMS), которые показали абсолютно tandemное улучшение показателей МПК: Т-критерий в позвоночнике и бедренной кости по данным DXA и REMS одинаков и равен -1,9 SD (рис. 3 и 4).

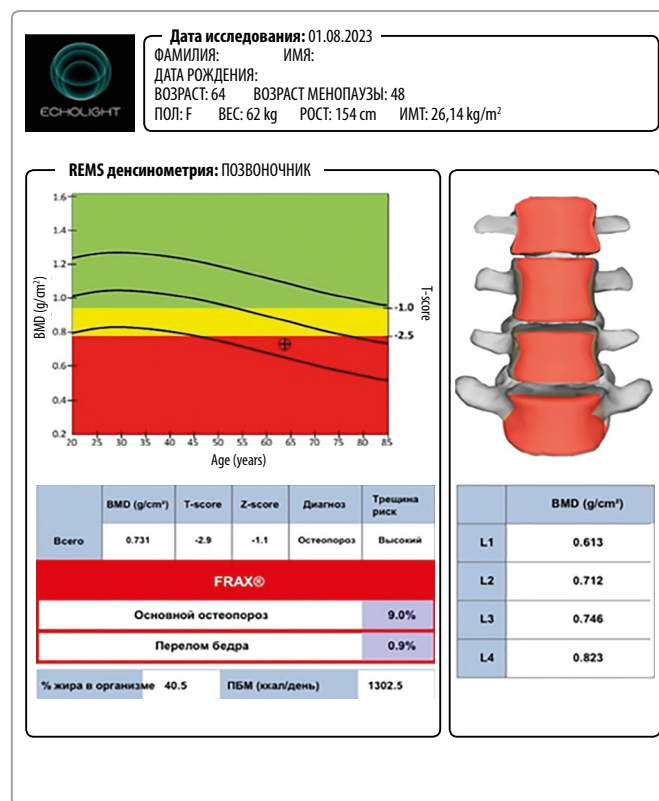
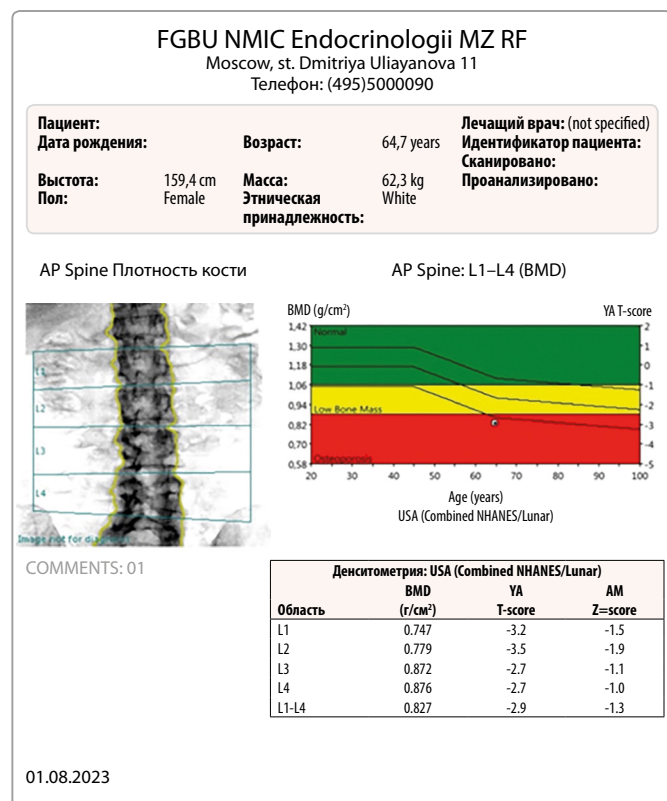


Рисунок 1. Сравнительный анализ результатов рентгеновской двухэнергетической денситометрии и радиочастотной эхографической мультиспектрометрии позвоночника пациентки 3, исходное исследование.

Figure 1. Comparison of spine dual-energy X-ray absorptiometry and radiofrequency echographic multi-spectrometry of patient Z., initial study.

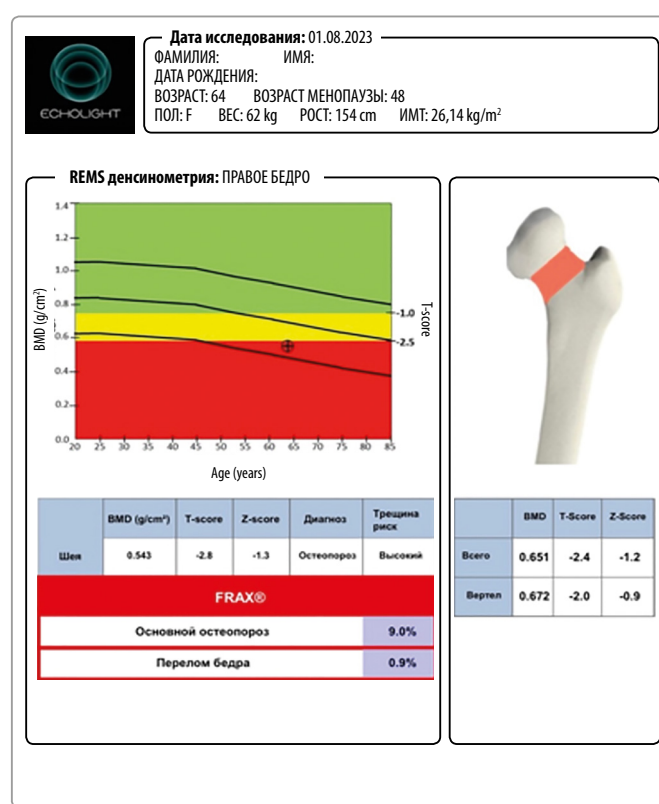
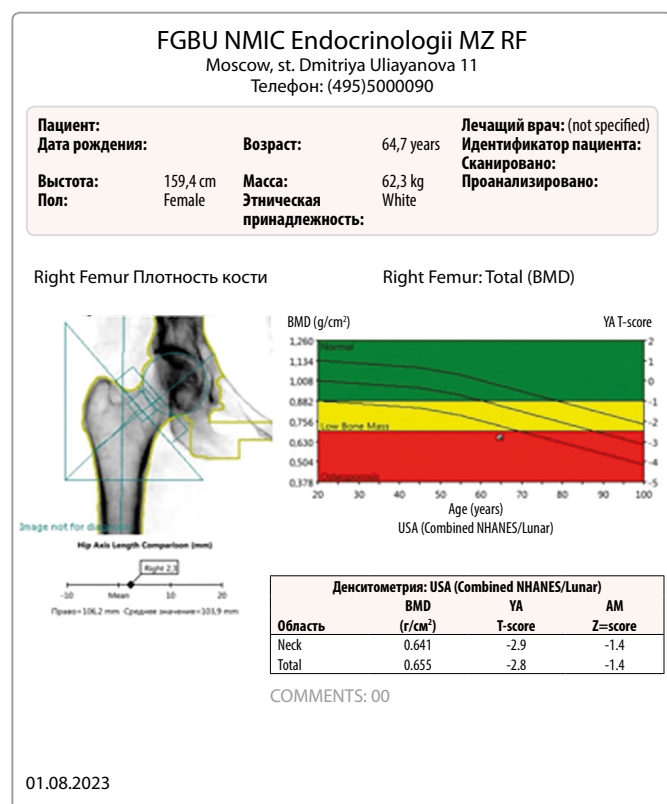


Рисунок 2. Сравнительный анализ результатов рентгеновской двухэнергетической денситометрии и радиочастотной эхографической мультиспектрометрии бедренной кости пациентки 3., исходное исследование.

Figure 2. Comparison of femur dual-energy X-ray absorptiometry and radiofrequency echographic multi-spectrometry of patient Z., initial study.

ОБСУЖДЕНИЕ

Остеопороз представляет собой метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [13]. Остеопороз не имеет специфических клинических проявлений до возникновения переломов, определяющих его высокую социальную значимость, связанную со снижением качества жизни, высоким уровнем нетрудоспособности, инвалидизации и смертности. Способами предотвращения данных последствий является своевременная диагностика остеопороза и его лечение, цель которого — предотвращение переломов путем повышения прочности кости и снижения воздействия факторов риска.

Прочность кости определяется совокупностью характеристик скелета, которые можно разделить на четыре основных компонента: состав, микроархитектоника, размеры и форма. Также выявлено множество факторов, влияющих на минерализацию костей и набор пиковой костной массы: генетическая предрасположенность, физическая активность, достаточность кальция и витамина D, качество питания и количество потребляемых калорий, факторы окружающей среды, гормональный статус [13, 14]. Некоторыми из факторов, повышающих риск развития остеопороза в нашей популяции, являются тревожно высокая распространенность дефицита витамина D и недостаточное потребление кальция, что снижает возможности набора пиковой костной массы и ее дальнейшее поддержание. При этом также наблюдается недооценка причин вторичного остеопороза, который развивается вследствие серьезной сопутствующей соматической патологии (в том числе эндокринных заболеваний) или приема лекарственных средств [13, 15]. Понимание того, как эти факторы взаимодействуют и влияют друг на друга и на здоровье костной ткани, имеет решающее значение для разработки инструментов прогнозирования переломов.

В настоящее время в клинической практике рекомендовано проводить скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов с использованием алгоритма FRAX среди всех женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Оценка костных маркеров может быть полезна для диагностики раннего изменения костного метаболизма до изменения МПК и прогнозирования дальнейшей скорости ее потери [15].

Далее при наличии факторов риска, сопутствующих заболеваний, необходимо, согласно клиническим рекомендациям, проведение инструментальных методов оценки МПК — денситометрии. В зависимости от полученных результатов пациент получает рекомендации по тактике лечения остеопороза или профилактики снижения МПК.

На примере представляемого клинического случая мы видим, что в реальной клинической практике выявление пациентов с высоким риском переломов как вследствие первичного (постменопаузального), так и вторичного остеопороза на фоне длительной гиперпролактинемии, не проводилось ни с помощью оценки МПК, ни с подсчетом риска переломов по FRAX. С учетом перенесенного чрезвычайного перелома бедра при минимальной травме в 2020 г. диагноз остеопороза мог

быть поставлен и инициировано лечение согласно уже длительно существовавшим на тот момент клиническим рекомендациям по остеопорозу [16]. Эти особенности выносимого для обсуждения клинического случая, выявившие достаточно грубые ошибки в ведении пациентки, поднимают вопрос о важности имплементации клинических рекомендаций в реальную клиническую практику.

Исследования демонстрируют, что МПК дает только около 50–70% информации о прочности кости, что позволяет описать особенности, связанные с количественными характеристиками костной ткани, но не дает информации о качественном составе [17]. Более того, диагностическая чувствительность МПК поясничного отдела позвоночника, измеренной DXA, часто снижается из-за наличия артефактов, к которым относятся также дегенеративно-дистрофические изменения костной ткани, в том числе возрастного характера [18]. Несмотря на это, измерение МПК в центральных отделах скелета (позвоночник и бедро) крайне важно для уточнения риска переломов, и «золотым стандартом» этого является методика DXA, использующая низкодозовое рентгеновское облучение.

В то же время разработаны методы количественного ультразвукового исследования, но большинство из них применимы только к периферическим участкам скелета (пяточная кость, пальцы), которые не позволяют точно оценить состояние МПК в центральных частях скелета, на которые падает основная нагрузка и являющихся локализацией остеопоротических переломов, имеющих основное социальное значение.

Инновационным подходом к измерению МПК является радиочастотная эхографическая мультиспектрометрия (REMS), которая позволяет оценить ключевые параметры МПК в области поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, причем валидность результатов исследования соответствует релевантному «золотому стандарту» диагностики остеопороза — рентгеновской денситометрии. При этом REMS позволяет оценить структурные и механические характеристики костной ткани, недоступные для оценки DXA.

REMS — нелучевая технология для оценки плотности и качества МПК в области поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости. Принцип работы аппарата основан на анализе нативных необработанных ультразвуковых волн — радиочастотных ультразвуковых сигналов, полученных во время сканирования поясничных позвонков и/или шейки бедра (рис. 5). Анализ необработанных ультразвуковых сигналов позволяет сохранить максимум информации о характеристиках исследуемых тканей, которые неизбежно теряются при рутинном процессе реконструкции изображения в В-режиме. Состояние плотности и архитектоники костной ткани оценивается путем сравнения спектров анализируемых сигналов с ранее полученными эталонными моделями нормы и патологии [19]. Это показательно в ситуациях ложного завышения костной плотности при DXA, например, вследствие наличия металлоконструкций в области сканирования, что требует исключения всей области из анализа. Тогда как при применении REMS металл автоматически исключается из анализа, и аппарат рассчитывает МПК по окружающей металлоконструкции костной ткани, что дает дополнительную клинически важную информацию.

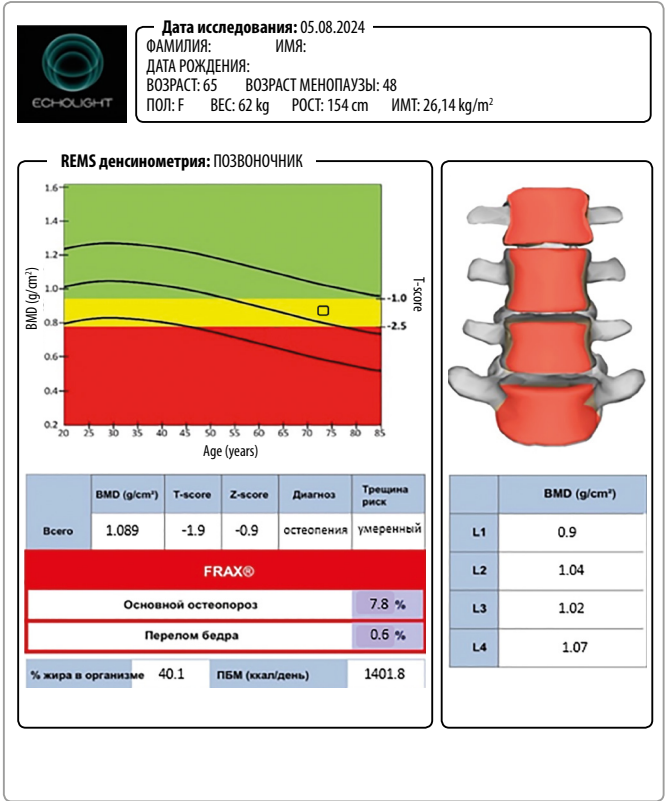
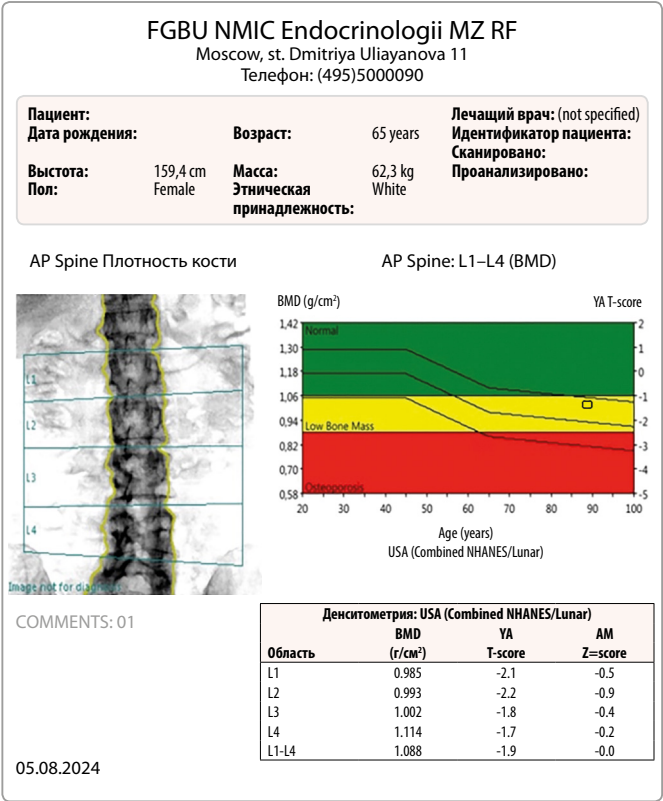


Рисунок 3. Сравнительный анализ рентгеновской двухэнергетической денситометрии и радиочастотной эхографической мульти-спектрометрии позвоночника пациентки 3., исследование в динамике спустя 12 месяцев.

Figure 3. Comparison of spine dual-energy X-ray absorptiometry and radiofrequency echographic multi-spectrometry of patient Z., 12 months follow-up.

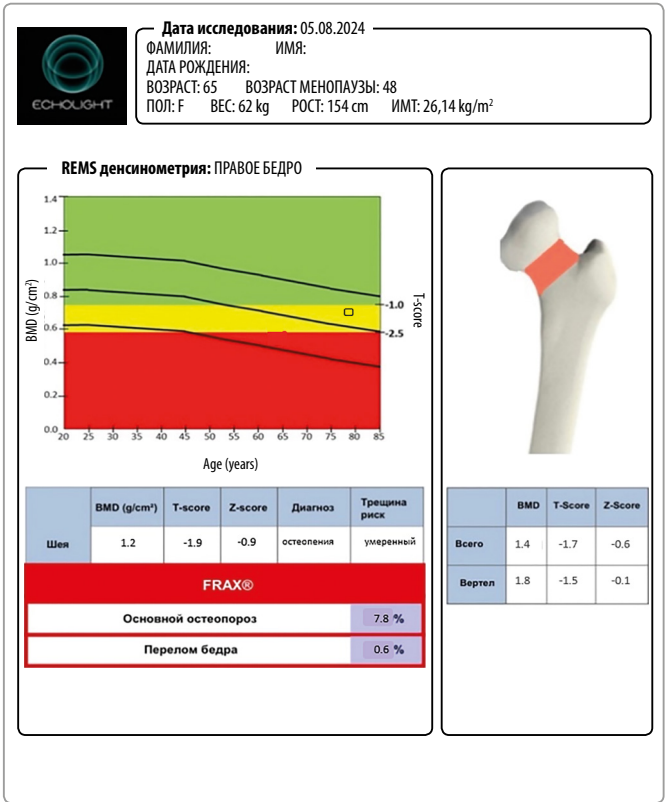
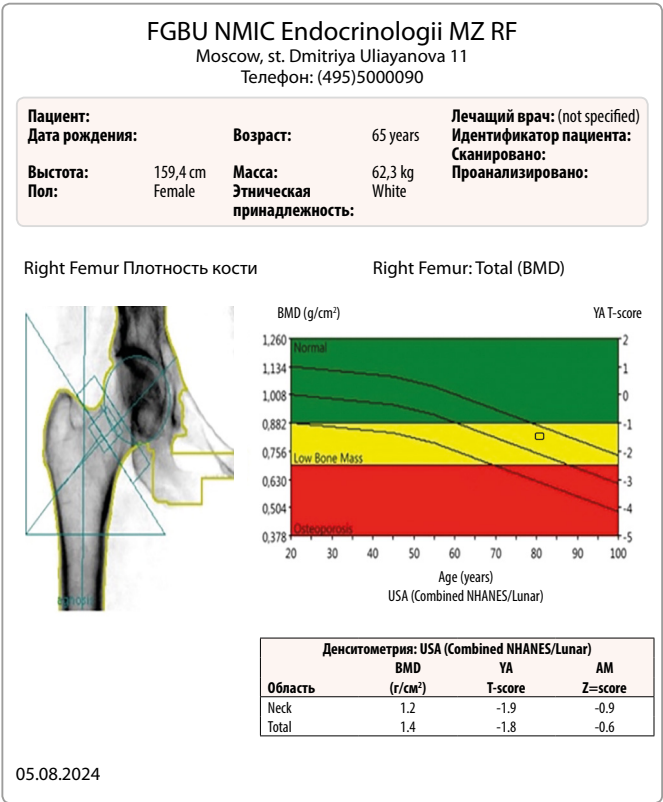


Рисунок 4. Сравнительный анализ рентгеновской двухэнергетической денситометрии и радиочастотной эхографической мульти-спектрометрии бедренной кости пациентки 3., исследование в динамике спустя 12 месяцев.

Figure 4. Comparison of femur dual-energy X-ray absorptiometry and radiofrequency echographic multi-spectrometry of patient Z., in 12 months follow-up.

EchoStation — стационарная система с тележкой и монитором



EchoS Echolight — портативный вариант



Рисунок 5. Денситометры EchoStation и EchoS Echolight.

Figure 5. Densitometers EchoStation и EchoS Echolight.

Технология REMS полностью автоматическая, что позволяет минимизировать риск стороннего вмешательства. Медицинское заключение предоставляется сразу по окончании исследования и содержит все необходимые параметры: МПК (г/см^2), T-критерий, Z-критерий, анализ состава тела. Значительный объем собранных данных, относящихся к структуре костей, предоставляет как количественную, так и качественную информацию, что концептуально подходит для прогнозирования риска переломов.

Эффективность применения технологии REMS для диагностики остеопороза клинически подтверждена многоцентровым обсервационным исследованием с участием 7 итальянских клинических центров, включающим более 1900 человек [20]. В работе проводился сравнительный анализ диагностической точности технологии REMS в сравнении с «золотым стандартом» диагностики остеопороза — DXA. Результаты исследования подтвердили, что протоколы REMS полностью коррелируют с результатами аксиальной DXA, что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности метода в диагностике остеопороза.

Необходимо отметить, что высокая корреляция результатов измерения МПК продемонстрирована и в нашем клиническом наблюдении, как на примере исходной диагностики остеопороза, так и для динамики прироста МПК на фоне антиостеопоротического лечения.

Очевидна необходимость введения в клиническую практику дополнительных, более доступных инструментов для прогнозирования риска переломов и оценки прочности костной ткани, в том числе с учетом ее

структурных и механических характеристик. Преимуществами технологии REMS являются возможность более широкого внедрения аппаратов в условиях клинической практики, что обусловлено такими немаловажными факторами, как отсутствие радиационного облучения и необходимость создания специальных условий для установки аппарата, его компактность и наличие портативной версии, открывающие возможности для выездных скринингов и более низкая стоимость прибора. Ввиду полной автоматизации аппаратов на основе технологии REMS, позволяющей минимизировать риск стороннего вмешательства, использования только неионизирующих методик, облегчаются требования к подготовке специалистов для работы на данном приборе, что расширяет возможности его повсеместного внедрения.

Разрабатываются дополнительные протоколы для применения REMS, в частности при оценке риска переломов у детей и беременных, а также у пациентов с высоким риском вторичного остеопороза, например, у пациентов с сахарным диабетом, онкологической и гематологической патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся к настоящему времени данные и представленный клинический случай свидетельствуют о том, что метод REMS весьма перспективен в отношении использования в клинической практике. Аппараты на основе технологии REMS имеют высокий потенциал для широкого

внедрения в лечебно-профилактических учреждениях различного уровня с возможностью применения портативной части для проведения выездных исследований и обследования нетранспортабельных пациентов на дому, что, безусловно, позволит усовершенствовать помощь больным с остеопорозом и добиться лучших результатов профилактики и лечения данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Л.К. Дзеранова — заведующий 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. Гиперпролактинемия в практике гинеколога: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / О.Р. Григорян, А.А. Ларина, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко // *Проблемы репродукции*. — 2013. — № 4. — С. 14-20. Иловайская И.А. Гиперпролактинемия в акушерско-гинекологической практике / И.А. Иловайская // *Акушерство и гинекология*. — 2017. — № 4. — С. 149-154. [Giperprolaktinemiya v praktike ginekologa: etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie / O.R. Grigoryan, A.A. Larina, E.N. Andreeva, G.A. Mel'nichenko // *Problemy reprodukcii*. 2013;4:14-20. Ilovajskaya, I.A. Giperprolaktinemiya v akushersko-ginekologicheskoy praktike / I.A. Ilovajskaya // *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;4:149-154 (In Russ.)]
2. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2023 Apr 25;329(16):1386-1398. doi: 10.1001/jama.2023.5444. PMID: 37097352.
3. Colao A. The prolactinoma. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;5(23):575-596
4. Калмыкова З.А., Воронникова С.Ю., Федорова Н.С., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воронцов А.В. Эффективность назначения высоких доз каберголина при лечении резистентных пролактином: клиническое наблюдение // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т.16. — №2. — С.89-94. [Kalmykova ZA, Vorotnikova SY, Fedorova NS, Dzeranova LK, Pigarova EA, Vorontsov V. The efficacy of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas resistant to standard doses: a clinical observation. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):89-94. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet10243>
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):273-88. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
6. Coss D, Yang L, Kuo CB, Xu X, Luben RA, Walker AM. Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase and bone formation in the developing rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279:E1216-25
7. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, Pandaranandaka J, Tudpor K, et al. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone*. 2008;42:535-46
8. Krishnamra N, Seemoung J. Effects of acute and long-term administration of prolactin on bone 45Ca uptake, calcium deposit, and calcium resorption in weaned, young, and mature rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 1996;74:1157-65
9. Seriwatanachai D, Charoenphandhu N, Suthiphongchai T, Krishnamra N. Prolactin decreases the expression ratio of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin in human fetal osteoblast cells. *Cell Biol Int*. 2008;32:1126-35
10. Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary Diseases and Bone. *Endocr Rev*. 2018 Aug 1;39(4):440-488. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00005>
11. Naliato ECO, Farias MLF, Braucks GR, Costa FSR, Zylberberg D, Violante AH. Prevalence of osteopenia in men with prolactinoma. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3):12-17. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345523>
12. Zhao Y, Gan X, Luo P, et al. The risk of osteopenia in premenopausal women with various sellar tumors. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(12):945-948. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.683080>
13. Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
14. 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>
15. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(4):60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
16. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Пигарова Е.А., и др. Краткое изложение клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза Российской ассоциации эндокринологов. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — Т. 19. — №3. — С. 28-36. [Melnichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Grebennikova TA, Pigarova EA, et al. Summary of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis of the Russian association of endocrinologists. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(3):28-36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2016328-36>
17. Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano H-JA, Duarte JA. Bone Quality: The Determinants of Bone Strength and Fragility. *Sport Med*. 2014;44(1):37-53. doi: <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0100-7>
18. Caffarelli C, Tomai Pitinca MD, Al Refaie A, Ceccarelli E, Gonnelli S. Ability of radiofrequency echographic multispectrometry to identify osteoporosis status in elderly women with type 2 diabetes. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(1):121-127. doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01889-w>
19. Conversano F, Franchini R, Greco A, et al. A Novel Ultrasound Methodology for Estimating Spine Mineral Density. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(1):281-300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.08.017>
20. Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporos Int*. 2019;30(2):391-402. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4686-3>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Шутова Александра Сергеевна [Aleksandra S. Shutova]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; SPIN-код: 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@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: dzeranova.k@yandex.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

Воротникова Светлана Юрьевна [Svetlana Y. Vorotnikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Буйваленко Ульяна Валерьевна [Uliana V. Buyvalenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1792-6419>; eLibrary SPIN: 5772-5683; e-mail: ulibu@list.ru

Перепелова Маргарита Александровна [Margarita A. Perepelova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; SPIN-код: 8950-0673; e-mail: margo.doktor@mail.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Шутова А.С., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Буйваленко У.В., Перепелова М.А., Кузьмин А.Г. Радиочастотная эхографическая мультиспектрометрия в диагностике остеопороза при пролактиноме // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 431-438. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13197>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Shutova AS, Pigarova EA, Vorotnikova SYu, Buyvalenko UV, Perepelova MA, Kuzmin AG. Radiofrequency echographic multi-spectrometry and prolactinoma: case report. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):431-438. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13197>



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ»

© О.В. Васюкова¹, П.Л. Окорочков¹, О.А. Малиевский², А.Е. Неймарк³, Е.А. Зорин⁴, Ю.И. Яшков⁵, Ю.В. Бурмицкая¹, Д.А. Копытина^{1*}, О.Б. Безлепкина¹, В.А. Петеркова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГАУ НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

⁵Акционерное общество «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва, Россия

Ожирение у детей является актуальной проблемой детской эндокринологии в связи широкой распространенностью, развитием метаболических нарушений и их устойчивым трекингом во взрослую жизнь. Разработанные клинические рекомендации — основной рабочий инструмент практикующего врача. В них кратко и структурированно изложены основные сведения об эпидемиологии и современной классификации ожирения, методах его диагностики и лечения, базирующихся на принципах доказательной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические рекомендации; ожирение; дети.

CLINICAL GUIDELINES «OBESITY IN CHILDREN»

© Olga V. Vasyukova¹, Pavel L. Okorokov¹, Oleg A. Malievskiy², Aleksandr E. Neimark³, Evgeniy A. Zorin⁴, Yuriy I. Yashkov⁵, Yulia V. Burmitskaya¹, Daria A. Kopytina^{1*}, Valentina A. Peterkova¹, Olga B. Bezlepkina¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁴Treatment-and-Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁵Center of Endosurgery and lithotripsy, Moscow, Russia

Childhood obesity is an urgent problem of pediatric endocrinology due to the widespread occurrence, the development of metabolic complications and their steady tracking into adulthood. The developed clinical guidelines are the main working tool of the practitioner. They briefly and structurally present the main information about the epidemiology and modern classification of obesity, methods of its diagnosis and treatment based on the principles of evidence-based medicine.

KEYWORDS: clinical guidelines; obesity; children.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспаратаминотрансфераза
ГШ — гастрощунтирование
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
ИРИ — иммунореактивный инсулин
ИДР — индекс дыхательных расстройств
ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста -1
КТ — компьютерная томография
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
МРТ — магнитно-резонансная томография
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
ЖКБ — желчно-каменная болезнь
НПР — нервно-психическое развитие

ОГТТ — глюкозотолерантный тест
ПТГ — паратиреоидный гормон
ПОМК — проопиомеланокортин
ПРЖ — продольная резекция желудка
СББ — синдром Барде-Бидля
СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
СТГ — соматотропный гормон
СССГ — глобулин, связывающий половые стероиды
СД — сахарный диабет
СПВ — синдром Прадера-Вилли
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ЭКГ — электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография
SDS — коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score)
ТЗ — трийодтиронин
СТ4 — свободный тироксин
СД2 — сахарный диабет 2 типа

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое) ожирение — ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности.

Гипоталамическое ожирение — ожирение, связанное с наличием и лечением опухолей гипоталамуса и ствола мозга, лучевой терапией опухолей головного мозга и гемобластозов, травмой черепа или инсультом.

Ятрогенное ожирение — ожирение, связанное с длительным приемом лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, антидепрессанты и др.).

Синдромальное ожирение — ожирение, развивающееся при хромосомных и других генетических синдромах (Прадера-Вилли, хрупкой X-хромосомы, Альстрема, Кохена, Дауна, псевдогипопаратиреозе и др.).

Моногенное ожирение — ожирение, развивающееся вследствие мутации в гене (лептин, рецептор лептина, рецептор меланокортинов 3 и 4 типа, проопиомеланокортин, проконвертаза 1 типа, рецептор нейротрофического фактора — тропомиозин-связанная киназа B).

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ожирение — это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [1, 2].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ожирение относится к многофакторным заболеваниям, возникающим в результате определенного взаимодействия генетических и негенетических причин. Роль «наследственности» в развитии ожирения доказывается разной частотой встречаемости данного заболевания в различных этнических группах и более высокой конкордантностью в развитии патологии у однояйцевых близнецов.

С учетом особенностей развития современного общества среди основных факторов риска развития избыточной массы тела и ожирения можно выделить несбалансированное питание, дефицит физической активности, отсутствие режима питания и отдыха, эмоциональные нагрузки, влияние образования и семейных традиций, изменения микробиоценоза кишечника, социальные влияния (агрессивная реклама нездорового питания). Таким образом, несмотря на то, что конституционально-экзогенное ожирение является заболеванием с наследственной предрасположенностью, вероятность его развития и степень проявления во многом зависят от образа жизни и характера питания.

Генетическая составляющая является определяющей для моногенных и некоторых синдромальных форм ожирения [6]. Значительно реже ожирение в детском и подростковом возрасте связано с применением лекарственных препаратов (например, глюкокортикостероидов, антидепрессантов, нейролептиков (антипсихотиков),

противоэпилептических препаратов) или наличием заболеваний (опухолей гипоталамуса и ствола мозга, лучевой терапией опухолей головного мозга и гемобластозов, травмой черепа, инсультом, гиперкортицизмом, гипотиреозом и др. нейроэндокринными заболеваниями, хромосомными нарушениями).

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность детского ожирения в мире стремительно увеличивается в течение последних 40 лет, приобретая эпидемический тренд. Так, распространенность ожирения у девочек в период с 1975 по 2016 г. увеличилась с 0,7 до 5,6%; у мальчиков — с 0,9 до 7,8%, а общее число детей с ожирением в мире к 2016 г. достигло 124 млн [7].

По результатам национального популяционного исследования, включившего более 5 тыс. детей в возрасте 5, 10 и 15 лет, распространенность избыточной массы тела среди детей составила 19,9%, ожирения — 5,7%. Максимально высокая распространенность избыточной массы тела (28,9%) и ожирения (9,6%) отмечена среди мальчиков 10-летнего возраста; минимальная — в подгруппе девочек 15-летнего возраста (11,5 и 2,2% соответственно) [9].

По данным метаанализа (65 исследований), включившего более 350 тысяч детей и подростков, продемонстрировано, что частота ожирения и избыточной массы тела в РФ составляет 25,3%. Также авторы демонстрируют, что за последние 15 лет число детей с избыточной массой тела и ожирением в РФ имеет тенденцию к увеличению, причем рост обусловлен преимущественно увеличением доли детей раннего и дошкольного возраста [10].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

- E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов
- E66.1 Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств
- E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождающаяся альвеолярной гиповентиляцией
- E66.8 Другие формы ожирения
- E66.9 Ожирение неуточненное
- E67.8 Другие уточненные формы избыточности питания

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация ожирения у детей (В.А. Петеркова, О.В. Васюкова, 2014 [1, 2])

1. По этиологии:

- **простое** (конституционально-экзогенное, идиопатическое);
- **гипоталамическое**;
- **ожирение при нейроэндокринных заболеваниях** (гиперкортицизме, гипотиреозе и др.);
- **ожирение ятрогенное**;
- **моногенное ожирение**;
- **синдромальное ожирение**.

2. По наличию осложнений и коморбидных состояний:

- нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, инсулинорезистентность, сахарный диабет),
- неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз и стеатогепатит как наиболее часто встречающиеся у детей состояния),
- дислипидемия,
- артериальная гипертензия,
- задержка полового развития,
- ускоренное половое развитие,
- синдром гиперандрогении,
- синдром апноэ-гипопноэ,
- нарушения опорно-двигательной системы (болезнь Блаунта, остеоартрит, спондилолистез и др.),
- желчнокаменная болезнь.

3. По степени ожирения:

- SDS IMT 2,0–2,5 — I степень
- SDS IMT 2,6–3,0 — II степень
- SDS IMT 3,1–3,9 — III степень
- SDS IMT $\geq 4,0$ — морбидное

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина определяется этиопатогенетической формой ожирения. Самая многочисленная группа, на долю которой приходится до 98–99% всех случаев ожирения — **простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое)** ожирение. Заболевание дебютирует чаще всего после 5 лет или в период полового созревания. Как правило, ожирение прогрессирует постепенно, на фоне хороших (часто ускоренных) темпов роста. Наличие стрий, фолликулярного кератоза, полифагии, черного акантоза, артериальной гипертензии и др. не всегда коррелирует со степенью ожирения. Характерно наличие избыточной массы тела и ожирения у родственников (родители, бабушки, дедушки).

Гипоталамическое ожирение в большинстве случаев отличается быстро прогрессирующим характером, развивается после оперативного вмешательства (лучевой терапии), реже — предшествует периоду постановки диагноза. В случае краниофарингиомы для большин-

ства пациентов характерно замедление темпов роста; для глиом — симптомы преждевременного полового развития; неврологические жалобы (головные боли, нарушение зрения) зависят от локализации и прогрессии опухоли. У детей с гипоталамическим ожирением часто отмечаются нарушения ритма сна и бодрствования, и поведенческие нарушения.

При **моногенных формах** ожирение дебютирует в первые месяцы и годы жизни, для большинства синдромальных форм характерна задержка психомоторного развития.

- Скрининг на наличие моногенных и синдромальных форм ожирения **рекомендуется** детям с ранним (до 5 лет жизни) ожирением на фоне выраженной полифагии, особенно при наличии выраженного ожирения в семейном анамнезе [1, 6, 12].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Синдромальные формы ожирения характеризуются ранним дебютом ожирения и его быстрым прогрессированием. Для большинства синдромальных форм характерна задержка нервно-психического развития от умеренной до тяжелой степени выраженности, наличие дисморфических признаков и органоспецифических аномалий развития. К настоящему времени изучено не менее 30 синдромов, ассоциированных с ожирением (наиболее известные приведены в табл. 1).

Моногенные формы ожирения встречаются крайне редко, отличаются ранним дебютом (с первых месяцев жизни — до 1 года), полифагией. Для большинства пациентов характерно нормальное нервно-психическое развитие. Моногенные формы ожирения развиваются из-за мутации одного из генов, кодирующих белки лептин-меланокортиновой системы (табл. 2).

Нейроэндокринные заболевания являются редкими причинами ожирения в детском возрасте и отличаются характерными клиническими признаками. Так, для гиперкортицизма характерно снижение темпов роста наряду с прогрессирующим ожирением, тогда как появление сухости кожных покровов, непереносимости холода, быстрой утомляемости может свидетельствовать о наличии гипотиреоза.

Таблица 1. Синдромальные формы ожирения

Table 1. Syndromal forms of obesity

Синдром	Генетический дефект, наследование	Встречаемость	Ожирение	Клинические признаки	Лабораторная и инструментальная диагностика
Прадера-Вилли	Болезнь импринтинга, снижение экспрессии генов отцовской аллели 15q11-q13 (<i>SNURF-SNRPN</i> , <i>MRKN3</i> , <i>MAGEL2</i> , <i>NDN</i> , <i>NPAP1</i>) В основном спорадические случаи	1:10 000–1:30 000 новорожденных	с 2 лет жизни	Мышечная гипотония с вялостью сосания, задержка психомоторного развития. Низкий рост, акромикрия, лицевой дисморфизм (долихоцефалия, миндалевидный разрез глаз, гипопигментация, страбизм), гипопигментация, гипоплазия наружных половых органов (крипторхизм у мальчиков)	Гипогонадизм смешанного генеза (первичный+вторичный), вторичный гипотиреоз, СТГ-дефицит, вторичный гипокортицизм, апноэ сна (при проведении полисомнографии)

Продолжение таблицы 1

Синдром	Генетический дефект, наследование	Встречаемость	Ожирение	Клинические признаки	Лабораторная и инструментальная диагностика
Барде-Бидля	<i>BBS1</i> (11q13) <i>BBS2</i> (16q12.2) <i>BBS3</i> (3q11) <i>BBS4</i> (15q24.1) <i>BBS5</i> (2q31.1) <i>BBS6</i> (20p12) <i>BBS7</i> (4q27) <i>BBS8</i> (14q31) <i>BBS9</i> (7p14) <i>BBS10</i> (12q21.2) <i>BBS11</i> (9q33.1) <i>BBS12</i> (4q27) <i>BBS13</i> (17q23) <i>BBS14</i> (12q21.3) <i>BBS15</i> (2p15) <i>BBS16</i> (1q43) <i>BBS17</i> (3p21) <i>BBS18</i> (10q25) <i>BBS19</i> (22q12) Аутосомно-рецессивное	1:135 000–1:175 000 среди европейского населения 1:13 500–16:17 500 в изолированных этнических группах и среди населения с высоким процентом близкородственных браков	с первых лет	Низкий рост. Задержка умственного развития, прогрессирующая потеря зрения (с 7–8 лет жизни), аномалии развития конечностей (синдактилия, брахидактилия, полидактилия)	Пигментная дистрофия сетчатки, аномалии строения и функции почек, гипогонадизм, нейросенсорная тугоухость
Псевдогипопаратиреоз 1 А типа	<i>GNAS</i> (20q13) аутосомно-доминантное наследование	1:100 000–1:300 000 человек в популяции	с первых лет	Низкий рост, задержка умственного развития, лунообразное лицо, короткая шея, брахидактилия, укорочение 4 и 5 карпальных и метакarpальных костей, подкожные эктопические оссификаты	Гормональная резистентность: - псевдогипопаратиреоз (высокий уровень паратгормона в крови, гипокальциемия, гиперфосфатемия), - СТГ-дефицит, - гипотиреоз, - гипогонадизм
Ломкой Х-хромосомы	<i>FMR1</i> (Xq27.3) Х-сцепленное наследование	1:4000–1:8000 человек в популяции	с первых лет	Задержка умственного развития, высокий лоб, выступающий подбородок, большие уши, макроорхидизм, расстройства аутистического спектра	Гипогонадизм
Альстрема	<i>ALMS1</i> (2p 13-p14) Аутосомно-рецессивное	950 пациентов в мире	с первых лет	Задержка психомоторного развития, нарушение поведения, нистагм, светобоязнь, снижение зрения с 1 года жизни	Нейросенсорная тугоухость, дистрофия сетчатки, СД2, дилатационная кардиомиопатия, нефропатия, нейросенсорная тугоухость, гипогонадизм
Боресона-Форсмана-Лемана	<i>PHF6</i> (Xq26-27) Х-сцепленное	около 50 пациентов	с 6–7 лет, умеренное	Гипотония, выраженная задержка умственного развития, низкий рост, микроцефалия, гинекомастия, большие уши	Гипогонадизм, эпилепсия
Паллистера (ульнарно-маммарный синдром)	<i>TBX3</i> (12q24.21) Аутосомно-доминантное наследование			Дефекты локтевой кости, нарушение развития грудных желез, зубов, задержка полового созревания	
Козна	<i>SOX1</i> (8q22-q23) Аутосомно-рецессивное	менее чем 1 000 пациентов	с 8–10 лет, умеренное	Гипотония, сниженный интеллект, выступающие передние резцы, микроцефалия, прогрессирующее снижение зрения, гипермобильность суставов	Пигментная дистрофия сетчатки, нейтропения, гипогонадизм
Карпентера	<i>RAB23</i>	1:1 000 000		«Башенная» форма черепа, синдактилия, полидактилия, гипогонадизм, сниженный интеллект	

Таблица 2. Моногенные формы ожирения

Table 2. Monogenic forms of obesity

Дефицит	Тип мутации, наследование	Встречаемость	Ожирение	Клинические признаки	Лабораторная и инструментальная диагностика
Лептина (<i>LEP</i>)	Гомозиготная мутация Аутосомно-рецессивное	менее чем у 100 пациентов в мире	Выраженное ожирение с первых дней жизни	Частые респираторные заболевания (иммунодефицит с дефицитом Т-клеточного звена)	Вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, низкий или неопределяемый уровень лептина (гиполептинемия), гиперинсулинемия
Рецептора лептина (<i>LEPR</i>)	Гомозиготная мутация Аутосомно-рецессивное	у 2–3% пациентов с ранним ожирением	Выраженное ожирение с первых дней жизни	Частые респираторные заболевания (иммунодефицит с дефицитом Т-клеточного звена)	Вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, гиперлептинемия, гиперинсулинемия
Проопиомеланокортина (<i>POMC</i>)	Гомозиготная или компаундная гетерозиготная мутация Аутосомно-рецессивное	менее чем у 10 пациентов в мире	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни	Гипопигментация (рыжий цвет волос)	Вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, гипокортицизм, возможен гипогликемический синдром
Прогормон-конвертазы 1 типа (<i>PCSK1</i>)	Гомозиготная или компаундная гетерозиготная мутация Аутосомно-рецессивное или доминантное наследование	менее чем у 20 пациентов в мире	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни	Тяжелая мальабсорбция в неонатальном периоде, полиурия, полидипсия	Вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, гипокортицизм (повышенные уровни <i>POMC</i> , низкое содержание АКТГ), СТГ-дефицит, постпрандиальная гипогликемия (повышенный уровень проинсулина и низкое содержание инсулина в плазме), центральный сахарный диабет
<i>SIM 1</i>	Транслокация хромосомы 1p22.1 и 6q16.2 гена <i>SIM 1</i> Аутосомно-доминантное наследование	менее чем у 50 пациентов в мире	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни	Задержка развития, психоневрологические расстройства (эмоциональная лабильность, расстройства аутистического спектра). Артериальная гипотония. Встречаются признаки СПВ (неонатальная гипотония, дисморфия, низкий рост)	Возможно наличие эндокринопатий: вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, СТГ-дефицит
Нейротрофического фактора головного мозга (<i>BDNF</i>) и его рецептора — тирозинкиназы B (<i>NTRK2</i>)	Гетерозиготная мутация <i>de novo</i> Аутосомно-доминантное наследование	менее чем у 10 пациентов в мире	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни	Задержка моторного и психоречевого развития, гиперактивность, нарушение концентрации внимания и краткосрочной памяти, низкая болевая чувствительность	
Src-подобного адаптерного белка 2 (<i>SH2B1</i>)	Гетерозиготная мутация Аутосомно-доминантное наследование		Выраженное ожирение с первых лет жизни	Низкий конечный рост, задержка психоречевого развития, агрессивное поведение	Выраженная инсулинорезистентность
Киназы супрессора белков Ras 2 типа (<i>KSR2</i>)	Гетерозиготная мутация Аутосомно-доминантное наследование	около 65 пациентов в мире	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни	Брадикардия	Выраженная инсулинорезистентность, сниженный основной обмен
Tubby-образного белка (<i>TUB</i>)	Гомозиготная мутация Аутосомно-рецессивное наследование	3 sibsa	с первых месяцев жизни	Нарушение зрения (снижение остроты), ночная слепота, тугоухость	Пигментная дистрофия сетчатки
Карбокси-пептидазы (<i>CPE</i>)	Гомозиготная мутация			Задержка умственного развития	СД2, гипогонадотропный гипогонадизм
Рецептора меланокортина 4-го типа (<i>MC4R</i>)	Гетерозиготная мутация, гомозиготная мутация Аутосомно-доминантное или рецессивное наследование	у 2–6% детей с ожирением. Самая распространенная форма моногенного ожирения	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни	Ускорение темпов роста или высокорослость	Повышенное содержание «тощей массы» и минеральной плотности костей Гиперинсулинемия Артериальная гипотония

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ

Критерии установления диагноза/состояния

В качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей рекомендовано определение величины стандартных отклонений индекса массы тела (SDS IMT). С учетом рекомендаций ВОЗ, ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет следует определять, как IMT, равный или более +2,0 SDS IMT, а избыточную массу тела от +1,0 до +2,0 SDS IMT. Нормальная масса тела диагностируется при значениях IMT в пределах $\pm 1,0$ SDS IMT [1, 21, 22].

2.1. Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза выявляют вес при рождении, возраст дебюта ожирения, психомоторное развитие, наследственный анамнез по ожирению (включая рост и вес родителей), СД2 и сердечно-сосудистым заболеваниям, динамику роста и веса, наличие неврологических жалоб (головные боли, нарушение зрения), храпа (≥ 3 ночей в неделю), остановок дыхания во сне.

2.2. Физикальное обследование

- Всем детям с ожирением и избыточной массой тела для определения наличия и степени ожирения **рекомендуется** проводить измерения роста, SDS роста, веса с расчетом SDS IMT, окружности талии, оценивать характер распределения подкожной жировой клетчатки [1, 22, 23, 24, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем детям с ожирением и избыточной массой тела для выявления артериальной гипертензии **рекомендуется** проводить измерение АД на периферических артериях и оценивать его с учетом пола, возраста и роста [1, 12, 23, 27, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Для диагностики наличия артериальной гипертензии, выявленной при обычном измерении, **рекомендуется** проведение суточного мониторирования АД [23, 27, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем детям с ожирением и избыточной массой тела для скрининга ассоциированных с ожирением заболеваний **рекомендуется** определять наличие и характер стрий, фолликулярного кератоза, acanthosis nigricans, андрогензависимой дерматопии (у девочек — гирсутизм, акне, жирная себорея) [1, 12, 23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем детям с ожирением и избыточной массой тела для объективной оценки состояния ребенка **рекомендуется** оценивать стадию полового развития по шкале Таннера [1, 12, 23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем детям с ожирением и избыточной массой тела для выявления генетических синдромов, ассоциированных с ожирением, **рекомендуется** выявлять характерные специфические фенотипические особенности (табл. 2) [1, 12, 23, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с ожирением с целью скрининга осложнений **рекомендовано** выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического для выявления нарушений липидного обмена, с определением активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в крови в сочетании с ультразвуковым исследованием органов брюшной полости (печени) [23, 27, 28, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: диагноз дислипидемии устанавливается при наличии двух и более «высоких» и/или «низких» показателей: холестерин $\geq 5,2$ ммоль/л; триглицериды $> 1,3$ (для детей до 10 лет); $\geq 1,7$ (для детей старше 10 лет) ммоль/л; ЛПВП $\leq 0,9$ (мальчики) и $\leq 1,03$ (девочки) ммоль/л; ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л. Активность АлАТ, превышающая верхнюю границу нормы, установленной для данной лаборатории, у детей с признаками НАЖБП по УЗИ при отсутствии других причин синдрома цитолиза (вирусные, метаболические поражения печени и др.) расценивается как проявление стеатогепатита [29]. В сомнительных случаях достоверная диагностика неалкогольного стеатогепатита возможна только после морфологического исследования ткани печени.

- Всем пациентам с ожирением старше 10 лет для выявления нарушений углеводного обмена **рекомендовано** проведение глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с определением глюкозы натощак и через 120 минут [34, 35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: нецелесообразно исследование уровня глюкозы в крови с помощью глюкометров для диагностики нарушений углеводного обмена, так как глюкометры не обладают достаточной точностью для убедительной постановки диагноза и могут привести к ошибкам при диагностике [34]. При клинически манифестном СД проводить ОГТТ не рекомендуется, нарушения углеводного обмена можно диагностировать с помощью показателей гликемии натощак, постпрандиально или в течение дня, исследованием уровня гликированного гемоглобина. Проведение ОГТТ детям с ожирением, не достигшим 10 лет, показано при наличии у ребенка дополнительных факторов риска: клинических признаков инсулинорезистентности (акантоз), гестационного диабета у матери, СД у родственников 1-й и 2-й линии родства, при подозрении на врожденные синдромы, связанные с ранним развитием СД, и др. и в каждом случае решается индивидуально [35]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, лица с нарушением гликемии натощак и нарушением толерантности к глюкозе составляют группу риска по развитию СД2, а данные нарушения углеводного обмена расцениваются как «преддиабет».

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Для скрининга НАЖБП и желчнокаменной болезни у детей и подростков с ожирением **рекомендовано** проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексного) [1, 29, 30, 33, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: ультразвуковое исследование помогает выявить стеатоз печени и наличие калькулезного холецистита с достаточно высокой точностью. Диагностическими ультразвуковыми признаками жирового гепатоза являются гепатомегалия, неоднородность паренхимы и ослабление ультразвукового сигнала в дистальных отделах печени, обеднение сосудистого рисунка.

- Проведение ночной полисомнографии **рекомендуется** детям и подросткам с ожирением при клинических признаках синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС): повышенная сонливость в дневное время, храп во время сна, остановки дыхания во время сна [23, 26, 38, 39].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

- В качестве альтернативного метода диагностики СОАС у детей и подростков с ожирением **рекомендуется** проведение кардиореспираторного (респираторного) мониторингирования [26, 38, 39, 40].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: ночная полисомнография является золотым стандартом диагностики обструктивного апноэ во сне.

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем детям и подросткам с ожирением и избыточной массой тела **рекомендуется** проводить оценку фактического питания с использованием метода 24-часового (суточного) воспроизведения питания с помощью пищевого дневника для назначения диетотерапии или ее коррекции [1, 12, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: для оценки фактического питания и изменений пищевого статуса используются различные методы, в том числе метод 24-часового (суточного) воспроизведения питания (ведение пищевого дневника) и метод анализа частоты потребления пищи. Метод регистрации потребляемой пищи посредством пищевого дневника является наиболее точным и достоверным в оценке фактического питания. К его недостаткам можно отнести трудоемкость метода и влияние на привычное питание пациента.

- Проведение дополнительных исследований (исследование гормонального профиля, МРТ головного мозга, молекулярно-генетические и цитогенетические методы) у детей и подростков с ожирением **рекомендовано** только при подозрении на гипоталамическую, синдромальную, эндокринную или моногенную формы ожирения [1, 12, 23, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Консультации профильных специалистов: врача-кардиолога, врача-акушера-гинеколога, врача-офтальмолога, медицинского психолога, врача-психиатра, врача-сомнолога, врача-оториноларинголога, врача-диетолога и др. **рекомендованы** детям и подросткам с избыточной массой тела и ожирением при выявлении про-

фильных сопутствующих заболеваний — артериальной гипертензии, нарушений менструального цикла, депрессии, СОАС и др. [1, 12, 23, 26, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Оценка инсулинорезистентности (ИР) у детей и подростков с ожирением проводится по строгим показаниям и **не рекомендуется** в рутинной клинической практике [1, 12, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: «золотым стандартом» диагностики ИР являются эугликемический и гипергликемический клэмп, а также внутривенный глюкозотолерантный тест с частыми заборами крови, оцениваемый с помощью минимальной модели Бергмана [47, 48]. К сожалению, эти тесты неприменимы в повседневной практике, так как весьма продолжительны, дорогостоящи и инвазивны, требуют специально обученного медицинского персонала и сложной статистической обработки результатов. В повседневной практике для оценки ИР при ожирении у детей и подростков наибольшей диагностической значимостью обладают значения стимулированного выброса инсулина и индекса Matsuda, определяемые по данным глюкозотолерантного теста [49]. Значения индекса ниже 2,6 свидетельствуют о наличии инсулинорезистентности [50, 51]. К показаниям для проведения глюкозотолерантного теста с оценкой ИР можно отнести наличие у пациента ранее выявленных нарушений углеводного обмена,отягощенный семейный анамнез (по СД2, гиперандрогении и др.), наличие объективных маркеров инсулинорезистентности — acanthosis nigricans или выраженная гиперпигментация кожных складок шеи, подмышечных или паховой областей, клинические признаки гиперандрогении.

- Детям и подросткам с ожирением и избыточной массой тела с целью оценки композиционного состава тела **рекомендуется**, по возможности, определение процентного соотношения воды, мышечной и жировой ткани с помощью биоимпедансометра [52–56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: биоимпедансный анализ состава тела основан на измерении электрического сопротивления тканей (импеданса) при прохождении через них низкоинтенсивного электрического тока и позволяет оценить количество жировой и тощей массы, а также воды в организме (композиционный состав тела). Исследование целесообразно для поддержания мотивационной приверженности пациента к лечению, оценке изменения композиционных параметров тела в динамике, но не является обязательным.

- Для персонификации проводимой диетотерапии детям и подросткам с ожирением и избыточной массой тела **рекомендуется**, по возможности, исследование показателей основного обмена с помощью метода непрямой респираторной калориметрии [57, 58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: основным методом исследования основного обмена в настоящее время является непрямая респираторная калориметрия. Данная методика

рекомендована Американской ассоциацией диетологов и нутрициологов и Американской академией педиатрии в качестве предпочтительного метода для оценки основного обмена у детей и подростков. Вместе с тем, учитывая дороговизну метода, необходимость дополнительного обучения врача проведению данного исследования, оценка основного обмена возможна на базе крупных центров с наличием специализированного эндокринологического отделения; не является обязательной.

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Изменение образа жизни (диетотерапия, расширение физической активности и коррекция пищевого поведения) у детей и подростков с ожирением или избыточной массой тела, а также у членов их семьи составляют основу терапии ожирения и его профилактики. В случае неэффективности модификации образа жизни возможно использование фармакологических средств, список которых у детей и подростков на сегодняшний день ограничен орлистатом и лираглутидом. Бариатрическая хирургия является еще одним методом лечения морбидного осложненного ожирения у подростков.

Целью лечения ожирения у детей и подростков является в краткосрочном периоде удержание значения SDS ИМТ (в течение 6–12 месяцев наблюдения), в долгосрочном периоде — уменьшение величины SDS ИМТ, достижение «избыточной массы тела» и «нормальной массы тела», нормальное физическое и соматическое развитие ребенка, развитие самостоятельности и мотивации к самоконтролю пищевого поведения, профилактика ассоциированных с ожирением коморбидных состояний.

3.1. Диетотерапия

- Для контроля массы тела у детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела **рекомендовано** формирование и поддержание норм рационального питания с учетом возрастных особенностей [12, 57, 59, 60, 61].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: современный тренд в диетологии детского ожирения — нормокалорийный рацион по возрасту с достаточным количеством белков, углеводов, витаминов и микроэлементов и необходимым минимумом жиров, составленный с учетом вкусовых предпочтений ребенка. Все виды диет — гипокалорийная, кетогенная, низкожировая, со сниженным гликемическим индексом и др. являются альтернативными вариантами терапии, применяются по показаниям и часто в условиях специализированных отделений.

3.2. Физические нагрузки и профилактика «малоподвижного образа жизни»

- Детям и подросткам с ожирением и избыточной массой тела в возрасте от 6 до 17 лет **рекомендованы** ежедневные физические нагрузки умеренной и высокой интенсивности (в том числе в рамках назначения ком-

плекса упражнений (лечебной физкультуры) в общей сложности не менее 60 минут [61, 62, 63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Физические нагрузки высокой интенсивности (в том числе в рамках назначения комплекса упражнений (лечебной физкультуры)) **рекомендовано** включать в обязательный час ежедневной физической активности и выполнять не менее 3 раз в неделю [62, 63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: согласно глобальным рекомендациям ВОЗ, адекватная физическая активность для детей и подростков в возрасте 6–17 лет подразумевает ежедневные занятия продолжительностью не менее 60 минут в день. Физическая активность свыше 60 минут в день дает дополнительные преимущества для здоровья. Рекомендованная ежедневная продолжительность физических нагрузок (60 минут и более) может складываться в течение дня из более коротких нагрузок (например, 2 раза в день по 30 минут). Минимально эффективными считаются 10-минутные периоды физической активности — от умеренной до высокой интенсивности.

- Для детей в возрасте 1–4 лет **рекомендуются** различные виды двигательной активности любой интенсивности в общей сложности не менее 180 минут в день для профилактики избыточной массы тела и ожирения [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: согласно рекомендациям ВОЗ от 2019 года по вопросам физической активности, сна и малоподвижного образа жизни, у детей до 5 лет разработаны отдельные дефиниции по продолжительности физической активности для различных возрастных групп [64]. Под физической активностью для детей младшего возраста подразумеваются различные игры: например, лежа на полу, с игрушками, ползание, гимнастика для малышей и т.д. Если ребенок еще не может ползать, рекомендуется проводить не меньше 30 минут в день лежа на животе.

- Не рекомендуется** оставлять детей в возрасте от 1 до 4 лет в удерживающих устройствах более 1 часа подряд [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Детям в возрасте 1 года **не рекомендуется** проводить время перед экраном [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Детям в возрасте от 1 года до 4 лет **не рекомендуется** проводить более 1 часа в день перед экраном [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: рекомендации ВОЗ у детей до 5 лет лимитируют время, проводимое маленьким ребенком в удерживающих устройствах и перед экраном смартфона или телевизора (например, просмотр мультфильмов по телевизору или на переносных устройствах, игры на смартфонах и др.). Время, в течение которого ребенок находится в удерживающих устройствах, исключая сон, родителям стоит использовать для общения:

читать сказки, рассказывать стихи, петь песенки. Под удерживающими устройствами подразумеваются различные люльки, коляски, детские кресла или переноски.

Кроме того, рекомендации ВОЗ 2019 года определяют продолжительность сна у детей [64]. Так, для детей до года длительность сна составляет 14–17 часов (в возрасте от 0 до 3 месяцев) или 12–16 часов (в возрасте от 4 до 11 месяцев), включая дневной сон. Для детей от года до 2 лет длительность сна составляет 11–14 часов, включая дневной сон. Для детей от 3 до 4 лет длительность сна составляет 10–13 часов. Оптимальная продолжительность сна для детей младшего школьного возраста (5–13 лет) — 9–11 часов в сутки, для подростков (14–18 лет) — 8–10 часов в сутки [69]. Во всех возрастных группах важно соблюдение режима дня.

- Для детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела с целью профилактики гиподинамии **рекомендовано** сокращение неактивного времени, проводимого перед экраном телевизора, монитором компьютера до 2 часов в день или меньше [63, 65, 66, 67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: необходимо сокращение времени, затрачиваемого на физически неактивные виды времяпрепровождения: телевидение, видеофильмы, компьютерные игры, «брожение» по интернету. С первого дня рекомендуется и на протяжении всего первого месяца экранное время сокращается на 30 минут, со второго месяца — на 45 минут, с 3 месяца — на 60 минут и т.д.

3.3. Медикаментозная терапия

- Использование фармакотерапии (в комбинации с изменением образа жизни) у детей и подростков с ожирением **рекомендуется** с 12 летнего возраста при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее 1 года [12, 71].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: медикаментозная терапия ожирения у подростков ограничена. Препараты, разрешенные для лечения ожирения у детей старше 12 лет в мире и Российской Федерации, — это лираглутид и орлистат.

- Детям старше 12 лет с ожирением в качестве дополнения к здоровому питанию и физической активности при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее 1 года, **может быть рекомендована** терапия лираглутидом [72, 73].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: лираглутид является аналогом глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). На уровне гипоталамуса лираглутид, активируя рецепторы ГПП-1, усиливает сигналы насыщения и ослабляет сигналы голода, тем самым сокращая потребление пищи. Кроме того, лираглутид глюкозозависимым путем стимулирует секрецию инсулина и уменьшает секрецию глюкагона. Эффективность и безопасность лираглутида у подростков с ожирением в возрасте 12–17 лет оценена в рандомизированном клиническом исследовании SCALE TEENS. Лираглутид снижал массу тела (в среднем на 2,7 кг по сравнению с набором

веса в группе плацебо +2,1 кг), уменьшал величину SDS ИМТ больше (на 0,25), чем плацебо (0,02); также отмечено большее достижение пациентами 5% и 10% снижения массы тела в группе лираглутида по сравнению с плацебо [72, 73].

Препарат вводится подкожно один раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи, в область живота, бедра или плеча. Начальная доза составляет 0,6 мг в сутки с последующей стандартной титрацией дозы препарата согласно инструкции: доза увеличивается на 0,6 мг с интервалами не менее одной недели. Дозу препарата следует увеличивать до тех пор, пока не будет достигнуто значение 3,0 мг (терапевтическая доза) или максимально переносимая доза. Среди побочных действий описаны диспепсические явления (снижение аппетита, тошнота, рвота, запор, диарея), которые отмечаются, как правило, в первые недели лечения, в большинстве случаев носят преходящий характер и не требуют отмены терапии.

- Детям старше 12 лет при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее 1 года, **может быть рекомендован** прием орлистата [12, 71].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: орлистат является ингибитором желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в тонком кишечнике. В результате действия препарата нарушается расщепление пищевых жиров и уменьшается их всасывание. После отмены препарата его действие быстро прекращается, а активность липаз восстанавливается. Эффективность орлистата в комплексной терапии ожирения у подростков оценена в контролируемых клинических исследованиях. Согласно данным работам, средняя динамика веса в группе орлистата составила от +0,53 кг (12 месяцев терапии, 12 месяцев наблюдения, 539 подростков) [74], до 6,9 кг (6 месяцев терапии, 60 пациентов) [75]. Орлистат назначается по 1 капсуле (120 мг) перед основными приемами пищи, максимальная суточная доза составляет 360 мг (3 капсулы, по 1 капсуле 3 раза в день). Длительность лечения может составлять от 3 месяцев до 12 месяцев.

- Метформин **не рекомендован** для лечения ожирения у детей без осложнений и коморбидных состояний [24, 71, 76–79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: применение метформина в педиатрической практике разрешено в возрастной группе старше 10 лет с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа [76–78]. Метаанализы демонстрируют умеренный положительный эффект метформина, выражающийся преимущественно в стабилизации веса и SDS ИМТ, а также уменьшении количества жировой массы и улучшении метаболического профиля, инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением [24, 71, 78, 79]. Согласно обновленным данным, представленным Международным консорциумом детских эндокринологов по вопросам диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у подростков, метформин оказывает благоприятное влияние на течение синдрома поликистозных яичников (СПЯ) у пациенток с избыточной массой тела и ожирением в краткосрочном периоде (6 месяцев). Также терапия метформином снижает

частоту ановуляции и уровень тестостерона у пациенток с СПЯ без ожирения. Таким образом, терапия метформином «офф-лейбл» наиболее целесообразна в группе пациенток с гиперандрогенией и нарушениями менструального цикла, входящих в группу риска развития СПЯ.

- **Не рекомендуется** назначение **октреотида** пациентам с гипоталамическим ожирением детского возраста, поскольку применение препарата ограничено данными клинических исследований и отсутствуют данные реальной практики [82, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Детям с синдромом Прадера-Вилли **может быть рекомендована** терапия соматропином [84].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: согласно данным многочисленных исследований, терапия соматропином, особенно при назначении в раннем возрасте (до развития ожирения), приводит к улучшению антропометрических параметров и композиционного состава тела (снижение жировой и увеличение мышечной массы), что может способствовать уменьшению риска развития ожирения у этих пациентов (при условии соблюдения диеты и режима двигательной активности) [84]. Перед началом и на фоне терапии соматропином проводится оценка антропометрических параметров, состояния аденоидно-tonsиллярной системы, показателей костного возраста, значений уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови (ИФР-1), параметров углеводного обмена (исследования уровня глюкозы, исследование уровня инсулина плазмы крови, исследование уровня гликированного гемоглобина). Учитывая потенциальный эффект соматропина на гипертрофию лимфоидной ткани носоглоточного кольца и ухудшение параметров дыхания во сне с риском развития апноэ, рекомендовано проведение полисомнографии как перед, так и на фоне терапии, особенно в первые 3–6 месяцев лечения соматропином. Средняя суточная доза соматропина для лечения СПВ — 1 мг/м²/сут, однако начинать терапию, особенно детям раннего возраста, рекомендовано с меньших доз (0,5 мг/м²/сут) с последующей титрацией до среднесуточной под контролем значений ИФР-1, избегая превышения референсных значений [79, 84]. У детей с СПВ раннего возраста (до 2-х лет жизни) терапия соматропином в меньших дозах (0,6 мг/м²/сут) показала эффективность, аналогичную с использованием среднетерапевтических доз (1 мг/м²/сут) и характеризовалась меньшим количеством побочных эффектов на начальном этапе лечения [84, 85]. Противопоказаниями для назначения соматропина у пациентов с синдромом Прадера-Вилли являются тяжелое осложненное ожирение, некомпенсированный сахарный диабет, тяжелая степень апноэ, активные злокачественные новообразования, психотические расстройства [79, 84].

3.4. Хирургическое лечение

- Хирургические методы лечения ожирения (бариатрическая хирургия) **могут быть рекомендованы** подросткам с морбидным ожирением только при соблюдении следующих условий [12, 89, 90, 91]:
 - ИМТ > 35 кг/м² в сочетании с клинически значимыми сопутствующими метаболическими нарушениями

(неалкогольный стеатогепатит, СД2, синдром обструктивного апноэ во сне, болезнь Блаунта, тяжелая артериальная гипертензия);

- ИМТ > 40 кг/м² (SDS ИМТ > 4,0 для данного пола и возраста) независимо от наличия осложнений;
- завершенное или близкое к завершению физическое развитие (частичное или полное закрытие зон роста), достижение 4–5 стадий полового развития по шкале Таннера;
- документально подтвержденная неэффективность консервативных методов лечения ожирения в течение 6 месяцев в специализированных центрах;
- отсутствие психических заболеваний, психологических или поведенческих нарушений, которые могут препятствовать адекватному соблюдению послеоперационных рекомендаций (в том числе обусловленных наличием синдромальных и гипоталамических форм ожирения);
- готовность/способность подростка и членов его семьи к длительному и регулярному послеоперационному динамическому наблюдению.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: хирургические методы лечения морбидного ожирения (бариатрическая хирургия) у подростков получают все большее распространение в мире в последние десятилетия. Основными преимуществами бариатрической хирургии являются быстрое снижение веса, улучшение метаболических показателей и качества жизни пациентов с морбидным ожирением. Согласно клиническим рекомендациям Международного эндокринологического общества, бариатрическая хирургия является методом выбора для лечения морбидного осложненного ожирения у подростков. В хирургии ожирения у подростков предпочтительным является лапароскопический доступ, как наименее инвазивный. Бариатрические операции делятся на три группы: рестриктивные (гастроограничивающие), мальабсорбтивные (шунтирующие) и комбинированные. Рестриктивные операции направлены на уменьшение объема желудка. Снижение массы тела при этом происходит за счет ограничения количества потребляемой пищи и быстрого насыщения во время еды. К наиболее распространенным гастроограничивающим операциям относятся бандажирование желудка лапароскопическое (БЖ) (в настоящее время БЖ применяется крайне редко) и продольная резекция желудка лапароскопическая (ПРЖ). К комбинированным операциям — различные модификации гастрощунтирования лапароскопическое (ГШ по Ру) с межкишечным анастомозом по Ру.

ПРЖ и ГШ по Ру можно считать безопасными и эффективными методами лечения тяжелого ожирения у детей. При принятии решения о том, какую операцию использовать, первостепенное значение должно иметь рассмотрение осложнений, связанных с дефицитом витаминов, длительностью операции и необходимостью повторной операции. Риск повторных операций значительно выше при билиопанкреатическом шунтировании и бандажировании желудка, чем при двух других операциях, что делает этот выбор менее желательным. Достоверные исследования показали, что ПРЖ так же эффективна, как ГШ по Ру, в снижении веса и улучшении сопутствующих заболеваний.

Таким образом, ПРЖ получила всеобщее признание и стала наиболее часто выполняемой процедурой у подростков [100]. Всем подросткам после бариатрических операций требуется мониторинг уровня витаминов и микроэлементов для своевременной диагностики их дефицита. Наиболее часто у данной группы пациентов развивается дефицит кальция и витамина Д, которые при несвоевременной коррекции приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза и остеопороза. Часто регистрируется дефицит железа, фолиевой кислоты и других витаминов (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин), а также жирорастворимых витаминов [95, 96, 97]. Обязательным условием являются долгосрочные диспансерные наблюдения, которые должны проводиться в специализированных центрах под руководством детского и бариатрического хирурга, педиатра/детского эндокринолога, психолога.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

Специфические меры реабилитации и санаторно-курортного лечения не разработаны.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

- Детям и подросткам с избыточной массой тела и ожирением **рекомендуется** диспансерное наблюдение врача-педиатра/врача-детского эндокринолога с контролем антропометрических показателей, оценкой ИМТ и фактического питания [12, 23, 61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: врач-педиатр наблюдает детей дошкольного и младшего школьного возраста с избыточной массой тела или метаболически неосложненным ожирением. Дети до года наблюдаются врачом-педиатром ежемесячно. Им проводят контроль антропометрических показателей, SDS ИМТ. При развитии ожирения показана консультация детского эндокринолога.

Дети раннего возраста (1–3 года) наблюдаются врачом-педиатром 1 раз в 3–6 месяцев. При развитии ожирения также показана консультация детского эндокринолога, а при сопутствующей задержке психомоторного развития — консультация генетика.

Диспансерное наблюдение детей дошкольного и младшего школьного возраста с избыточной массой тела может проводиться как врачом-педиатром, так и врачом-детским эндокринологом. Самым важным компонентом такого наблюдения по-прежнему будет оценка динамики антропометрических показателей, SDS ИМТ, оценка образа жизни ребенка и подробная беседа с родителями. В первые 3 месяца необходимы ежемесячные визиты, далее (при положительной динамике) — 1 раз в 6–12 месяцев.

При диспансерном наблюдении подростков с ожирением показана консультация врача-детского эндокринолога. Обязательным является скрининг коморбидных

состояний. Диспансерное наблюдение осуществляется ежемесячно в первые 3 месяца, далее (при положительной динамике) — 1 раз в 6 месяцев. Дети с осложненным ожирением наблюдаются у врача-детского эндокринолога 1 раз в 3–6 месяцев. При сохранении осложнений объем обследований и наблюдений узкими специалистами определяется индивидуально.

При нормализации массы тела дети наблюдаются у врача-педиатра в декретированные сроки для здоровых детей (I группа здоровья).

- Для профилактики ожирения у детей **рекомендуется** активное выявление избыточной массы тела в возрасте от 2 до 9 лет и проведение школ для пациентов с избыточной массой тела и ожирением [12, 23, 61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию

1. Форма — плановая; условия — стационар, дневной стационар:
 - a. комплексный скрининг осложнений, в отсутствие возможности обследования в амбулаторных условиях;
 - b. комплексное лечение с проведением Школы для пациентов с избыточной массой тела и ожирением (дневной стационар), в отсутствие возможности лечения и проведения Школы в амбулаторных условиях;
 - c. при планировании хирургического лечения ожирения.
2. Форма — экстренная, неотложная; условия — стационар: не предусмотрены. При развитии неотложных состояний, связанных с ухудшением течения коморбидных заболеваний (гипертонический криз, острый живот при ЖКБ, апноэ), показана госпитализация пациента в профильное отделение согласно основному неотложному состоянию.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1. Форма — плановая; условия — стационар, дневной стационар:
 - a. проведение запланированного обследования/лечения.
2. Форма — экстренная, неотложная; условия — стационар: купирование жизнеугрожающего состояния.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Яшков Ю.И. — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм», Петеркова В.А. — 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 3. Критерии оценки качества медицинской помощи

Table 3: Criteria for assessing the quality of medical care

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Назначен прием (осмотр, консультация) врача — детского эндокринолога первичный	Да/Нет
2	Назначено исследование уровня глюкозы в крови и/или проведение глюкозотолерантного теста	Да/Нет
3	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня холестерина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы)	Да/Нет
4	Выполнено исследование уровня глюкозы в крови и/или проведение глюкозотолерантного теста	Да/Нет
5	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Да/Нет
6	Выполнено лечение орлистатом или лираглутидом (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

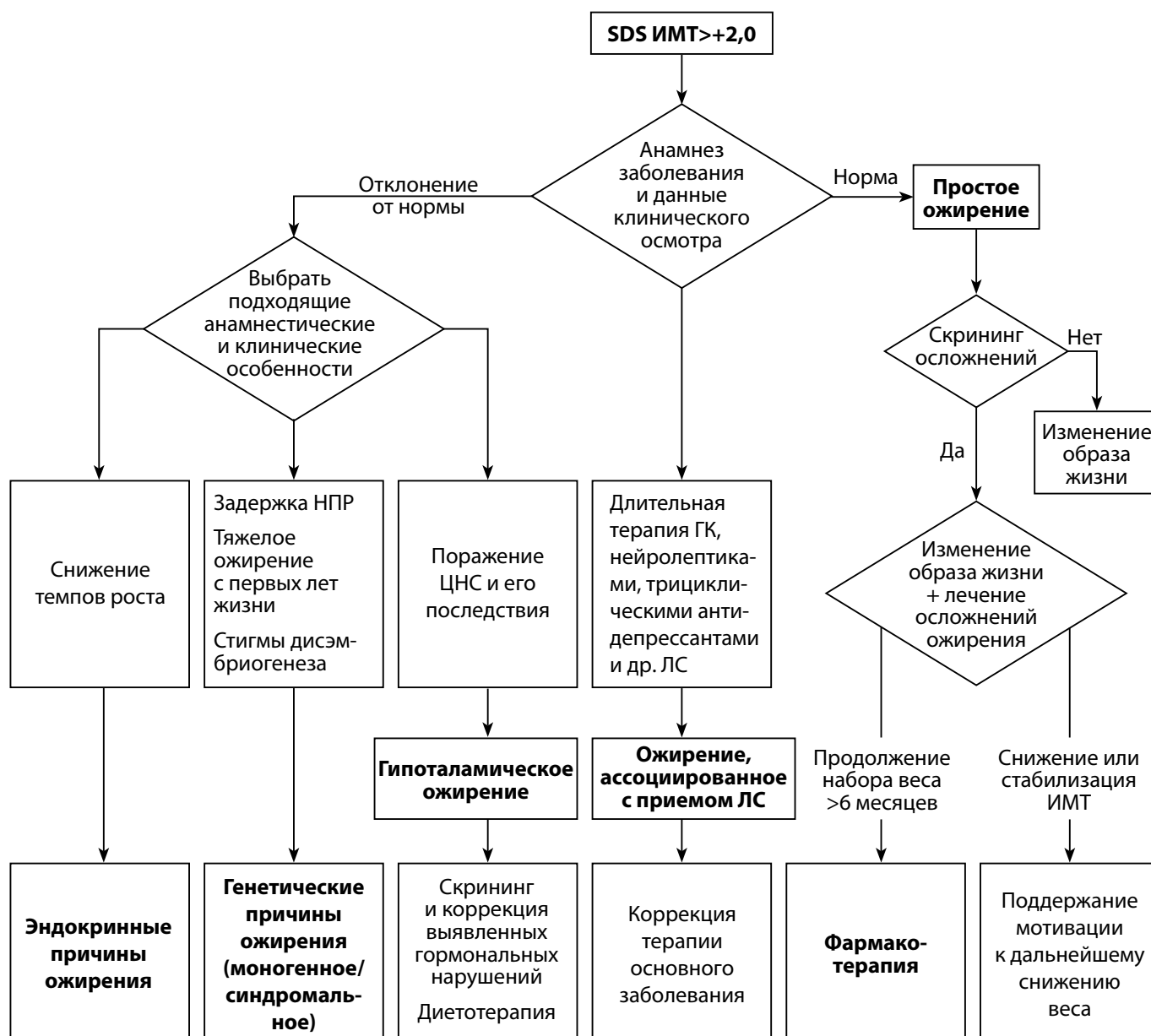


Рисунок 1. Алгоритм действий врача для диагностики и лечения ожирения у детей.

Figure 1. Physician's algorithm for diagnosis and treatment of obesity in children.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. с соавт. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 67-83. [Peterkova VA, Bezlepkina OB, Bolotova NV, et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67-83. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802>
2. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №2. — С. 39-45. [Peterkova VA, Vasyukova OV. About the new classification of obesity in the children and adolescents. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):39-44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561239-44>
3. Петеркова В.А., Васюкова О.В. Редкие формы ожирения у детей. // *Лечащий врач*. — 2008. — №3. — С. 29-33. [Peterkova VA, Vasyukova OV. Redkie formy ozhireniya u detej. *Lechashchij vrach*. 2008;3:29-33 (In Russ.)]
4. González-álvarez MA, Lázaro-Alquézar A, Simón-Fernández MB. Global trends in child obesity: Are figures converging? *Int J Environ Res Public Health*. 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17249252>
5. Тутельян В.А., Батулин А.К., Конь И.Я. с соавт. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2014. — Т. 93. — №5. — С. 28-31. [Tutelyan VA, Baturin AK, Kon IYa. Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2014; 93 (5):28-31. (In Russ.)]
6. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и метаанализ научных публикаций за 15-летний период). // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — №2. — С. 126–135. [Gritinskaya VL, Novikova VP, Khavkin AI. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(2):126–135. (In Russian.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135>
7. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573>
8. Васюкова О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №1. — С. 70-73. [Vasyukova OV. Obesity in children and adolescents: diagnosis criteria. *Obesity and metabolism*. 2019;16(1):70-73. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet10170>
9. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. Методические рекомендации: Оценка физического развития детей и подростков. М.; 2017. 98 с. [Peterkova VA, Nagaeva EV, Shiryayeva TYu. Metodicheskie rekomendatsii: Otsenka fizicheskogo razvitiya detei i podrostkov. Moscow: 2017. 98 s. (In Russ.)]
10. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. — М.: Практика; 2015. 136 с. [Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detei i podrostkov. Moscow: Praktika; 2015. 136 p. (In Russ.)]
11. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371–395. doi: <https://doi.org/10.1159/000479371>
12. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте // *Ожирение и метаболизм*. — 2004. — Т. 1. — №1. — С. 17–23. [Peterkova VA, Remizov OV. Ozhirenie v detskom vozraste. *Obesity and metabolism*. 2004;1(1):17-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5174>
13. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al: American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):e714-55. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1672>
14. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // *Системные гипертензии*. — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 7-35. [Aleksandrov AA, Kisiyak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic Hypertension*. 2020;17(2):7-35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>
15. Агапитов Л.И., Александров А.А., Баранов А.А., и др. Артериальная гипертензия у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2016. [Agapitov LI, Aleksandrov AA, Baranov AA, et al. Arterial'naya gipertenziya u detei. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. 2016. (In Russ.)]
16. Molleston JP, Schwimmer JB, Yates KP, et al. Histological Abnormalities in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Normal or Mildly Elevated Alanine Aminotransferase Levels. *J Pediatr*. 2014;164(4):707–713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.071>
17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т. 26. — №2. — С. 24-42. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>
18. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:7–19. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>
19. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S14–S31. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
20. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. WHO; IDF: 2006
21. Giorgio V, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr*. 2013;13:40
22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т. 26. — №3. — С. 64-80. [Ivashkin VT, Maev IV, Baranskaya EK, et al. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu zhelchnokamennoi bolezni. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>
23. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум, 2016. [Somnologia i meditsina sna. Natsional'noe rukovodstvo pamyati AM Veina i Yal Levina. Ed. by Poluektov MG. Moscow: Medforum; 2016. (In Russ.)]
24. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47(1):69-94. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00385-2015>
25. Solano-Pérez E, Coso C, Castillo-García M, et al. Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea in Children: A Future Perspective Is Needed. *Biomedicine*. 2023;11:1708. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine11061708>
26. Arslanian SA. Clamp Techniques in Paediatrics: What Have We Learned? *Horm Res Paediatr*. 2005;64(3):16–24. doi: <https://doi.org/10.1159/000089313>
27. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, et al. Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5189–5198. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1047>
28. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, et al. Validation of Insulin Sensitivity Indices from Oral Glucose Tolerance Test Parameters in Obese Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1096–1101. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031503>

29. Васюкова О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: Дис. канд. мед. наук. — М.; 2006. 24 с. [Vasyukova OV. Insulin, leptin, lipids i perifericheskie rostovye faktory pri ozhireнии u detei. [dissertation] Moscow: 2006. 24 p. (In Russ.)]
30. Takahara M, Katakami N, Kaneto H, Noguchi M, Shimomura I. Distribution of the Matsuda Index in Japanese healthy subjects. *J Diabetes Investig.* 2013;4(4):369-371. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12056>
31. Kai-Yu Xiong, Hui He, Yi-Ming Zhang, et al. Analyses of body composition charts among younger and older Chinese children and adolescents aged 5 to 18 years. *BMC Public Health.* 2012;12:835-844
32. McCarthy HD, Samani-Radia D, Jebb SA, et al. Skeletal muscle mass reference curves for children and adolescents. *Pediatric Obesity.* 2013. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2013.00168.x>
33. Demura S, Sato S, Kitabayashi T. Percentage of Total Body Fat as Estimated by Three Automatic Bioelectrical Impedance Analyzers. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2004;23(3):93-99. doi: <https://doi.org/10.2114/jpa.23.93>
34. Malavolti M, Mussi C, Poli M, et al. Cross-calibration of eight-polar bioelectrical impedance analysis versus dualenergy X-ray absorptiometry for the assessment of total and appendicular body composition in healthy subjects aged 21-82 years. *Ann Hum Biol.* 2003;30(4):380-391. doi: <https://doi.org/10.1080/0301446031000095211>
35. Кедринская А.Г., Образцова Г.И., Леонова И.А. Компонентный состав у детей с избыточной массой тела и ожирением // *Российский педиатрический журнал.* — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 73-77. [Kedrinskaya AG, Obraztsova GI, Leonova IA. Component composition of the body in children with excessive body mass and obesity. *Russ Pediatr J.* 2019;21(2):73-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-2-73-77>
36. The Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence Analysis Library. Pediatric Weight Management Guidelines. 2015. Available from: <http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=2721>
37. Barlow SE. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics.* 2007;120(S4):S164-S192. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2329C>
38. Mead E, Brown T, Rees K, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(6). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012651>
39. Павловская Е.В., Сурков А.Г., Шилина Н.М., и др. Современные подходы к диетотерапии ожирения у детей // *Вопросы детской диетологии.* — 2016. — Т. 14. — №1. — С. 41-46. [Pavlovskaya EV, Surkov AG, Shilina NM, et al. Modern approaches to diet therapy for obesity in children. *Vopr Det Dietol.* 2016;14(1):41-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-1-41-46>
40. Holm J-C, Gamborg M, Bille DS, et al. Chronic care treatment of obese children and adolescents. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6(3-4):188-196. doi: <https://doi.org/10.3109/17477166.2011.575157>
41. Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А., и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации // *Российский кардиологический журнал.* — 2012. — Т. 6. — №98(Пр.1). — С. 1-40. [Aleksandrov AA, Bubnova MG, Kislyak OA, et al. Profilaktika serdechno-sosudistyykh zabolevanii v detskom i podrostkovom vozraste. Rossiiskie rekomendatsii. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2012;6(98S1):1-40. (In Russ.)]
42. ВОЗ. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. М.: 2010. 60 с. [WHO. Global'nye rekomendatsii po fizicheskoi aktivnosti dlya zdorov'ya. Moscow: 2010. 60 p. (In Russ.)]
43. WHO. WHO guidelines on physical activity, sedentary behavior and sleep for children under 5 years of age. 2019 ISBN 978-92-4-155053-6
44. Morrissey B, Taveras E, Allender S, et al. Sleep and obesity among children: A systematic review of multiple sleep dimensions. *Pediatr Obes.* 2020 Apr;15(4):e12619. doi: [10.1111/ijpo.12619](https://doi.org/10.1111/ijpo.12619).
45. Kahle E, Zijpf W, Lamb D, et al. Association Between Mild, Routine Exercise and Improved Insulin Dynamics and Glucose Control in Obese Adolescents. *Int J Sports Med.* 1996;17(01):1-6. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-972799>
46. McMurray RG, Bauman MJ, Harrell JS, et al. Effects of improvement in aerobic power on resting insulin and glucose concentrations in children. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 2000;81(1-2):132-139. doi: <https://doi.org/10.1007/PL00013786>
47. Ritenbaugh C, Teufel-Shone NI, Aickin MG, et al. A lifestyle intervention improves plasma insulin levels among Native American high school youth. *Prev Med (Baltim).* 2003;36(3):309-319. doi: [https://doi.org/10.1016/S0091-7435\(02\)00015-4](https://doi.org/10.1016/S0091-7435(02)00015-4)
48. Axon E, Atkinson G, Richter B, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD012436. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012436>
49. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>
50. Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, et al. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes.* 2019;14(5):e12495. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12495>
51. Chanoine J-P, Hampl S, Jensen C, et al. Effect of Orlistat on Weight and Body Composition in Obese Adolescents. *JAMA.* 2005;293(23):2873. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.293.23.2873>
52. Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Савельева Л.В., Зубкова Н.А. Оценка эффективности применения Ксеникала в комплексной терапии ожирения у подростков с метаболическим синдромом // *Ожирение и метаболизм.* — 2011. — Т. 8. — №4. — С. 36-42. [Mel'nichenko GA, Peterkova VA, Savel'eva LV, Zubkova NA. Evaluation of effectiveness of orlistat in complexed obesity treatment in teenagers with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2011;8(4):36-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5302>
53. Freemark M. Pharmacotherapy of Childhood Obesity: An evidencebased, conceptual approach. *Diabetes Care.* 2007;30(2):395-402. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1569>
54. Sadeghi A, Mousavi SM, Mokhtari T, et al. Metformin Therapy Reduces Obesity Indices in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Child Obes.* 2020;16(3):174-191. doi: <https://doi.org/10.1089/chi.2019.0040>
55. Masarwa R, Brunetti VC, Aloe S, et al. Efficacy and Safety of Metformin for Obesity: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2021;147(3):e20201610. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1610>
56. Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072-E1087. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3888>
57. Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, et al. Octreotide Therapy of Pediatric Hypothalamic Obesity: A Double-Blind, PlaceboControlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2586-2592. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-030003>
58. Lustig RH, Rose SR, Burghen GA, et al. Hypothalamic obesity caused by cranial insult in children: Altered glucose and insulin dynamics and reversal by a somatostatin agonist. *J Pediatr.* 1999;135(2):162-168. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70017-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70017-X)
59. Passone CDGB, Franco RR, Ito SS, et al. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open.* 2020;4(1):e000630. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000630>
60. Scheermeyer E, Harris M, Hughes I, et al. Low dose growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome is comparable to higher dosage regimens. *Growth Horm IGF Res.* 2017;34(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.03.001>
61. Lustig RH, Rose SR, Burghen GA, et al. IPEG Guidelines for Surgical Treatment of Extremely Obese Adolescents. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2009;19(1):xiv-xvi. doi: <https://doi.org/10.1089/lap.2009.9997>
62. Fried M, Hainer V, Basdevant A, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Surgery of Severe Obesity. *Obes Facts.* 2008;1(1):52-59. doi: <https://doi.org/10.1159/000113937>
63. Pratt JSA, Browne A, Browne NT, et al. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(7):882-901. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.03.019>
64. Till H, Mann O, Singer G, Weihrauch-Blüher S. Update on Metabolic Bariatric Surgery for Morbidly Obese Adolescents. *Children (Basel).* 2021;8(5):372. doi: [10.3390/children8050372](https://doi.org/10.3390/children8050372)

65. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med*. 2016;374(2):113-123. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506699>
66. Olbers T, Beamish AJ, Gronowitz E, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity (AMOS): a prospective, 5-year, Swedish nationwide study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(3):174-183. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30424-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30424-7)
67. Paulus GF, de Vaan LEG, Verdam FJ, et al. Bariatric Surgery in Morbidly Obese Adolescents: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2015;25(5):860-878. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1581-2>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Копытина Дарья Александровна [Daria A. Kopytina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2932-0399>; eLibrary SPIN: 3602-7270; e-mail: Kopytina.Daria@endocrinentr.ru

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

Окороков Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; eLibrary SPIN: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

Малиевский Олег Артурович, д.м.н. [Oleg A. Malievskiy, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2599-0867>; eLibrary SPIN: 6813-5061; e-mail: malievsky@list.ru

Неймарк Александр Евгеньевич, к.м.н. [Aleksandr E. Neimark, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>; eLibrary SPIN: 6554-3217; Scopus Author ID: 8454779100; e-mail: sas_spb@mail.ru

Зорин Евгений Александрович, к.м.н. [Evgeny A. Zorin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-540X>; eLibrary SPIN: 1466-5925; e-mail: Zorin.e.al@gmail.com

Яшков Юрий Иванович, д.м.н. [Yury I. Yashkov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6592-1036>; eLibrary SPIN: 8933-3745; e-mail: yu@yashkov.ru

Бурмицкая Юлия Вадимовна [Yulia V. Burmitskaya, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2974-667X>; eLibrary SPIN: 9335-9841; e-mail: yulia839@yandex.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, professor, academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Васюкова О.В., Окороков П.Л., Малиевский О.А., Неймарк А.Е., Зорин Е.А., Яшков Ю.И., Бурмицкая Ю.В., Копытина Д.А., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 439-453. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13194>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vasyukova OV, Okorokov PL, Malievskiy OA, Neimark AE, Zorin EA, Yashkov YI, Burmitskaya YV, Kopytina DA, Peterkova VA, Bezlepkina OB. Clinical guidelines «Obesity in children». *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):439-453. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13194>

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ»

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. **Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 6000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» - «Просмотреть свойства документа» - «Статистика»). В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. **Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

1.3. **Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

1.3.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**
- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.)
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения необходимо в скобках указать ФИО руководителя учреждения и его должность. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем

регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений, новостей, некрологов, редакторских заметок – не более 150 слов).

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова - от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

1.3.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию
- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом, или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

1.3.3. **Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материалы и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).

1.3.4. **Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.
 - **Информация о спонсорстве.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
 - **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся её авторами.
- 1.3.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти на сайте журнала в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них:
- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.
 - Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников;
 - В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
 - В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «и др.» или "et al.". Недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.
 - Формат пристатейных списков литературы должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных (см. раздел «Оформление библиографии»). При ссылке на журнальные статьи (наиболее частый источник информации для цитирования) следует придерживаться шаблона:
Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год;Том(Номер):стр-стр.
 - Следует обратить внимание на то, что после инициал авторов не следует ставить точки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «/». Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи. Пример:
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. NEJM. 2002 Jul 25;347(4):284-287.
Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Ожирение и метаболизм. 2010;(3):17–22.
2. **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.
 3. **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.
 4. **Рисунки** должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.
 5. **Изображения** (НЕ графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации) необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. К изображениям относятся снимки, полученные в ходе визуализирующих методов исследования, фотографии, скриншоты экранов и др. Файлам изображений необходимо

присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен

этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

Интернет-сайт журнала «Ожирение и Метаболизм»:
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

Журнал «Ожирение и Метаболизм» рекомендован ВАК для публикации результатов научных работ.

**Оформить подписку на журнал можно
в любом почтовом отделении связи.
Индекс издания – 18351**

**Рукописи для публикации в журнале следует подавать в редакцию через сайт
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>**