

Можирение и **М**етаболизм

4

Научные
исследования

35

Научные
обзоры

52

Клинический
случай



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России
Российская Ассоциация Эндокринологов

Год основания: 2004

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

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

РЕКОМЕНДОВАН ВАК: Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Адрес: 117292, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Редактор электронной версии: Сумина С.В.
E-mail: omet@endojournals.ru

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

Литературный редактор,
корректор: Н.П. Тарасова
Вёрстка и оформление: Тюрина А.И.
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 24.03.2025 г.
Подписано в печать 21.05.2025 г.
Формат 60x90/8
Печать офсетная
Усл. печ. л. 5,5
Тираж 4000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

При перепечатке ссылка на журнал
«Ожирение и Метаболизм» обязательна

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

ПОДПИСКА:

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

Возрастная категория 16+

На первой странице обложки:
Ханс Зацка «Весенняя красавица»

© ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава
России, 2025

Ожирение и метаболизм

Том 22, №1

Январь-Март

2025

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists

History: 2004–present

INDEXATION

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

Obesity and metabolism

Vol. 22, Issue 1 January-March 2025

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

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

Scopus coverage years: from 2016 to 2024

CONTACTS:

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

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

PRINTING HOUSE

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

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

SUBSCRIPTION

Print version should be subscribe via
"Press of Russia"
service online on <http://pressa-rf.ru>
☎18351 - 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:
Hans Zatzka "Spring beauty"

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

MANAGING EDITOR

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

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD:

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

EDITORIAL COUNCIL:

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

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
<p>SUPPLEMENTATION WITH PENTADECYLRESORCINOL TO A HIGH-FAT DIET INCREASES THE PREDICTED REPRESENTATION OF ENZYMES AND METABOLIC PATHWAYS FOR VITAMIN B12 SYNTHESIS BY THE GUT MICROBIOTA OF C57BL6 MICE</p> <p>Zabolotneva A.A., Makeev M.D., Fesenko A.V., Roumiantsev S.A., Shestopalov A.V.</p>	4	<p>SUPPLEMENTATION WITH PENTADECYLRESORCINOL TO A HIGH-FAT DIET INCREASES THE PREDICTED REPRESENTATION OF ENZYMES AND METABOLIC PATHWAYS FOR VITAMIN B12 SYNTHESIS BY THE GUT MICROBIOTA OF C57BL6 MICE</p> <p>Zabolotneva A.A., Makeev M.D., Fesenko A.V., Roumiantsev S.A., Shestopalov A.V.</p>	
<p>АНАЛИЗ ДАННЫХ ОБСЛЕДОВАНИЯ 7-ЛЕТНИХ ДЕТЕЙ МОСКВЫ ПО ПРОГРАММЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЗ (COSI): АНТРОПОМЕТРИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ОБРАЗА ЖИЗНИ</p> <p>В.К. Федяева, А.Л. Калинин, Т.Т. Князева, Т.А. Вадина, В.А. Петеркова, О.Ю. Реброва</p>	12	<p>DATA ANALYSIS OF 7-YEAR-OLD MOSCOW CHILDREN ACCORDING TO THE WHO RESEARCH PROGRAM (COSI): ANTHROPOMETRY AND LIFESTYLE INDICATORS</p> <p>Fediaeva V.K., Kalinin A.L., Knizeva T.T., Vadina T.A., Peterkova V.A., Rebrova O.Y.</p>	
<p>ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ</p> <p>Р.В. Роживанов, Е.В. Морозова, В.А. Иоутси, М.А. Анцупова, Л.В. Савельева, Е.Р. Роживанова, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева</p>	19	<p>THE FREQUENCY AND PECULIARITIES OF HYPOGONADISM IN MEN WITH OBESITY</p> <p>Rozhivanov R.V., Morozova E.V., Ioutsi V.A., Antsupova M.A., Savelyeva L.V., Rozhivanova E.R., Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G.</p>	
<p>РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ</p> <p>С.А. Сметанина, А.Ю. Сургутская, Ф.Х. Дзгоева</p>	26	<p>THE PREVALENCE OF CHILDHOOD OBESITY IN THE TYUMEN REGION: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM</p> <p>Smetanina S.A., Surgutskaja A.Y., Dzgoeva F.K.</p>	
ОБЗОРЫ		REVIEWS	
<p>МЕТФОРМИН В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, ОТЯГОЩЕННОГО САРКОПЕНИЧЕСКИМ ОЖИРЕНИЕМ, У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА. ФОКУС НА ПЛЕИОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ</p> <p>Е.А. Трошина, В.О. Богданова, З.-Ш.П. Умархаджиева</p>	35	<p>METFORMIN IN THE THERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS BURDENED BY SARCOPENIC OBESITY IN THE ELDERLY. FOCUS ON PLEIOTROPIC EFFECTS</p> <p>Troshina E.A., Bogdanova V.O., Umarkhadzhieva Z.-S.R.</p>	
<p>ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</p> <p>Г.В. Семикова, Ю.Ш. Халимов, А.Р. Волкова</p>	41	<p>ADIPOSE TISSUE AGING: PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS</p> <p>Semikova G.V., Khalimov Y.S., Volkova A.R.</p>	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT	
<p>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОМАТОТРОПИНОМЫ У ПАЦИЕНТКИ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ</p> <p>Р.М. Гусейнова, А.А. Аверкина, М.Г. Рафаелян, О.В. Васюкова, Е.Н. Андреева, Е.А. Пигарова, В.Н. Азизян, Е.В. Бондаренко, Д.А. Копытина, А.В. Доровских, Н.Г. Мокрышева</p>	52	<p>CLINICAL CASE OF ASYMPTOMATIC SOMATOTROPINOMA IN A PATIENT WITH MORBID OBESITY</p> <p>Guseinova R.M., Averkina A.A., Rafaelyan M.G., Vasyukova O.V., Andreeva E.N., Pigarova E.A., Azizyan V.N., Bondarenko E.V., Kopytina D.A., Dorovskikh A.V., Mokrysheva N.G.</p>	

SUPPLEMENTATION WITH PENTADECYLRESORCINOL TO A HIGH-FAT DIET INCREASES THE PREDICTED REPRESENTATION OF ENZYMES AND METABOLIC PATHWAYS FOR VITAMIN B12 SYNTHESIS BY THE GUT MICROBIOTA OF C57BL6 MICE



© Anastasia Aleksandrovna Zabolotneva^{1,2*}, Mikhail Dmitrievitch Makeev¹, Anastasia Vladimirovna Fesenko¹, Sergei Aleksandrovitch Roumiantsev^{1,2}, Aleksandr Vyacheslavovitch Shestopalov^{1,2}

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, Institute of Medical Chemistry and Pharmacie, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Laboratory of Biochemistry of Signaling Pathways, Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

5-Pentadecylresorcinol (C15) is a natural alkylresorcinol that has been shown to protect against complications caused by imbalanced nutrition. Although the exact mechanisms of beneficial activity of C15 are not known, we assume that the protective effects of C15 on metabolic health are mediated by their modulatory influence on the composition of the intestinal microbiota and functional activity. Cobamides and vitamin B12 are believed to be crucial modulators of mammalian gut ecosystems. We proposed that C15 may influence the representation of enzymes and pathways for vitamin B12 synthesis in the gut microbiome, providing compositional and functional changes in the microbial community. High-throughput metagenome sequencing of the contents of the small and large intestines of C57Bl6 mice fed a regular or high-fat diet with or without C15 supplementation was performed followed by reconstruction of the metabolic activity of the microbiota to clarify the role of C15 in vitamin B12 synthesis by the gut microbiota. It has been established that C15 significantly increases the representation of the cobalamin salvage pathway and enzymes in the microbiome of the large intestine of mice fed a high-fat diet. The genera *Clostridium*, *AF12*, and *[Ruminococcus]* had shown the highest number of correlations with enzymes for B12 synthesis and were negatively associated with the representation of probiotic bacteria. Therefore, the beneficial effect of C15 on the gut microbiota community can be achieved by modulating B12 synthesis that, in turn, serves as one of the key regulators of gut microbiota ecology.

KEYWORDS: alkylresorcinols; pentadecylresorcinol; vitamin B12; prediction of the gut microbiome functions; prebiotics; probiotics.

INTRODUCTION

Polyphenolic compounds used as food additives or prebiotics are known to have positive effects on metabolic health [1, 2]. Hypoglycemic, hypolipidemic, anti-inflammatory, antioxidant, and other beneficial effects were demonstrated for synthetic [3] and natural [2] polyphenols such as resveratrol [4], silymarin [5], flavonoids [6], alkylresorcinols [7], etc.

5-Pentadecylresorcinol (C15) is a natural alkylresorcinol that has been shown to protect against complications caused by a high-fat diet (HFD), such as hyperglycemia, and induce changes in microbial communities in both the large and small intestines of mice [8]. In our previous research, we have shown that supplementation with C15 with HFD significantly increased the representation of the probiotic bacteria *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium pseudolongum* in the mouse gut, as well as the increased alpha diversity of microbial communities in the large, but not small, intestines. Although the exact mechanisms of beneficial activity of alkylresorcinol are not known, we assume that the protective effects of C15 and other resorcinol homologues on metabolic health are mediated at least partially by their modulatory influence on intestinal microbiota composition and functional activity.

Imbalanced nutrition, such as HFD, can lead to multiple fast and delayed disturbances, including obesity, non-alcoholic liver steatosis, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidaemia, atherosclerosis, etc. Furthermore,

both short-term and prolonged HFD are associated with the development of gut microbiota dysbiosis [9,10], which has been shown to contribute significantly to the dysmetabolic state of the host. Previously, we have shown that the obesogenic microbiota of leptin receptor-deficient mice (db/db) has a much lower predicted representation of metabolic pathways and enzymes for vitamin B12 biosynthesis compared to C57Bl6 mice that receive a normal or high-fat diet [11]. We have also found that C57Bl6 mice that receive an HFD have a lower representation of the metabolic pathways for vitamin B12 synthesis compared to C57Bl6 mice that receive a normal diet. Furthermore, in HFD-fed mice, the representation of several bacterial species was substantially related to the representation of enzymes involved in cobalamin production, whereas in *db/db* mice, there were almost no correlations. Therefore, the decrease in the representation of the vitamin B12 synthesis pathways in the gut may be related to the specific obesogenic gut microbiota. Our findings are confirmed by several other works, although there are few studies investigating the microbial synthesis of vitamin B12 by the gut microbiota based on environmental factors such as diet.

In the study by Degnan et al., it is discussed that vitamin B12 may have an unrecognised role in influencing the composition and function of human gut microbial communities [12]. Less than 25% of sequenced human gut bacteria possess the genetic ability to generate corrinoids, despite the fact that more than 80% of these bacteria consume

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



them [12]. Because corrinoids, unlike many other vitamins, are made only by bacteria and archaea and because various bacteria require different groups of corrinoids, the authors postulated that microbial communities can be manipulated by changing the levels of specific corrinoids [12].

This statement was confirmed in a recent study by Sun et al. in which silymarin (a mixture of flavonolignans and some other polyphenolic compounds) has been shown to cause an improvement in lipid metabolism through the production of bacterial vitamin B12 that was also associated with changes in the intestinal microbial community [13]. Thus, cobalamin is not only produced by the gastrointestinal microbiota, but also contributes to the ecology of the gut microbiota.

In the study by Mok et al. [14] the advantageous human gut bacteria *Akkermansia muciniphila* has been shown to be capable of using a wide variety of cobamides due to its ability to modify the structure of cobamides through a process known as cobamide remodelling. The researchers claim that the role of *A. muciniphila* as a key stone species of the microbial community [15] is defined not only by its ability to degrade mucin to provide nutrients to the intestinal microbiota [15], but also by altering the structure of cobamide. Therefore, cobamides are believed to be crucial modulators of mammalian intestinal ecosystems because they participate in multiple metabolic pathways, only a minority of prokaryotes can produce them, and because various microorganisms can access their complex structures differently [14].

Taking into account the beneficial properties of ARs on metabolic health and their modulatory activity in the gut microbiota, we hypothesised that pentadecylresorcinol may influence the representation of enzymes and pathways for vitamin B12 synthesis in the gut microbiome, providing compositional and functional changes in the microbial community. High-throughput sequencing of the contents of the small and large intestines of C57Bl6 mice fed a regular or high-fat diet with or without C15 supplementation was performed followed by reconstruction of microbiota metabolic activity due to the PICRUSt2 algorithm to clarify the role of C15 in vitamin B12 synthesis by the gut microbiota.

MATERIALS AND METHODS

Experimental Animals and Study Design

The following conditions were applied to the 48 female C57BL/6SPF mice that were raised at the Laboratory Animal Nursery in Puschino, Russia, and kept in the animal center of the SPF level of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia): 55% humidity, 22 °C, and a 12-hour light-dark cycle. One week prior to the start of the formal trial, the experimental animals were provided with sterile food (Altromin 1324 FORTI, Lage, Germany) and water *ad libitum*. After the adaptation phase, the mice were divided into four groups of 12 animals each, with a maximum of $\pm 10\%$ variation in total weight between the groups. At the beginning of the trial, the mice were 4–5 weeks old and had an average weight of 14.4 ± 0.96 g. By giving laboratory animals a high-fat diet (HFD) (Altromin C 1090-30, Lage, Germany) that was enhanced with triglycerides produced from animals and constituted as much as 30% of their total caloric intake,

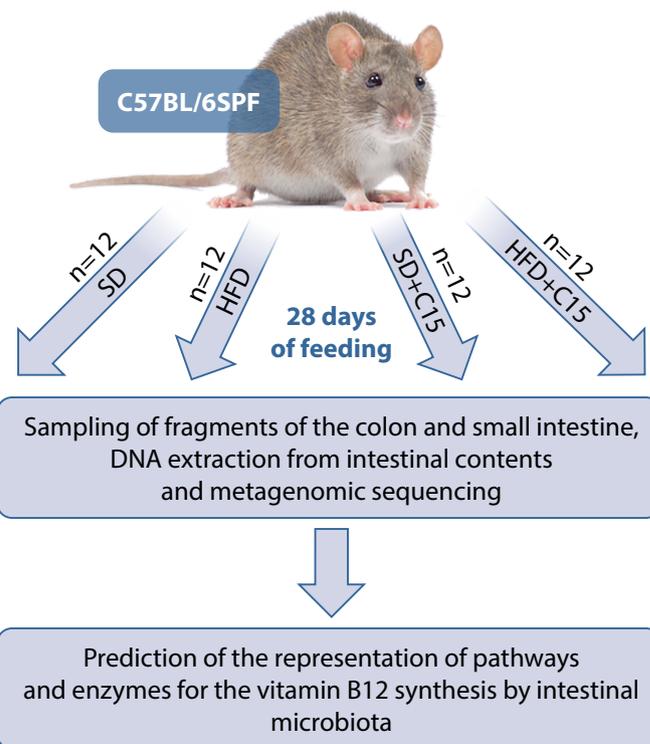


Figure 1. Design of the experiment.

a high-fat dietary model was created. Throughout the duration of the experiment, the animals in the control group were fed a standard diet (SD) (Altromin 1324 FORTI, Lage, Germany). 5-n-Pentadecylresorcinol (C15) was administered by injection in conjunction with a standard or high-fat diet (Hangzhou ROYAL Import & Export Co., Ltd., Hangzhou, China) (fig. 1).

All experimental animal procedures were approved by the Ethics Committee for Animal Research, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia (protocol number 96 from 2 September 2021). All experimental procedures were performed according to the relevant guidelines and regulations. All methods are reported following the ARRIVE guidelines.

Sampling of the Large Intestinal and Small Intestinal Microbiota for Metagenome Analysis

Tissue samples from the colon and jejunum were obtained under sterile conditions as previously described [16]. For metagenomic analysis, the jejunum and its contents were sectioned into 1-cm-long sections. After that, each piece was placed in a different sterile Eppendorf tube, dried, and delivered for high-throughput sequencing analysis. In the same manner, colon samples were collected and preserved. Amplicon concentration was ascertained using the Qubit dsDNA High Sensitivity Assay Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) and the Qubit 2.0 fluorometer (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). The concentration of amplicons was measured using a Qubit 2.0 fluorometer and the Qubit dsDNA High Sensitivity Assay Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Before sequencing, the components were combined in an equal mole ratio to finish library preparation. The libraries were then sequenced at high throughput (Illumina MiSeq, Illumina, CA, USA) using 2×300 bp reads. PICRUSt2 v2.5.2 and QIIME2 v2023.7.0 [17] were used to process the raw readings.

High-Throughput Sequencing Analysis and Reconstruction of Intestinal Microbiota Metabolic Activity

The microbiota investigation was carried out by the Scientific Research Laboratory «Multiomics Technologies of Living Systems» in Kazan, Russia. Using the FastDNA™ Spin Kit for Feces (MP Biomedicals, Santa Ana, CA, USA), genomic DNA was extracted from the contents of the mouse intestine. The V3–V4 region of the bacterial 16S rRNA gene was amplified using certain primers (forward: TCGTCGGCAGCGT-CAGATGTGTATAAGAGACAGCTACGGGAGGCAGCAG and reverse: GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAG-GACTACAAGGGTATCTAATCC). Each sample was barcoded using index primers during the second round of PCR amplification following purification of the AMPure XP bead-based PCR product (Beckman Coulter, Brea, CA, USA, CB55766755). The concentration of amplicons was measured using a Qubit 2.0 fluorometer and the Qubit dsDNA High Sensitivity Assay Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Before sequencing, the components were combined in an equal mole ratio to finish library preparation. The libraries were then sequenced at high throughput (Illumina MiSeq, Illumina, CA, USA) using 2×300 bp reads. PICRUSt2 v2.5.2 software <https://huttenhower.sph.harvard.edu/picrust/> (accessed on 12 September 2023) and QIIME2 v2023.7.0 [17] were used to process the raw readings. The results of the sequencing data of the PICRUSt2 v2.5.2 algorithm were used to examine the microbial metabolic pathways encoded by the discovered bacterial genomes. Multiple t test analysis was used to determine which paths were the most abundant.

Statistical data analysis

Nonparametric statistics approaches were used to process the data using GraphPad Prism 10 v10.0.2 (171), a statistical program. All in vivo experimental data were analyzed using Welch's one-way analysis of variance (ANOVA), *t*-test or multiple Mann-Whitney tests with the two-stage step-up technique (Benjamini, Krieger, and Yekutieli) (false discovery rate $Q = 5\%$). Statistical significance was defined as *p*-values

less than 0.05. A correlation analysis was performed according to Spearman with an assessment of the statistical significance of the correlation coefficient.

RESULTS

Predicted representation of pathways and enzymes for vitamin B12 synthesis in the small intestine of mice

We carried out microbiota metagenome sequencing analysis for both small and large intestinal microbiota samples. The compositional characteristics, as well as the diversity and richness of the microbial communities of mice fed a standard or high-fat diet with or without C15 supplementation, are represented in previous work [8]. Briefly, we have established that supplementation with C15 with an HFD increased the alpha diversity indices of the microbial community of the large, but not small intestine compared to a standard or an HFD alone. Furthermore, supplementation with C15 with an HFD significantly increased the representation of several probiotic species such as *A. mucinifila* and *B. pseudolongum* both in the small and large intestinal microbiota. However, the exact mechanisms of C15 modulatory activity are not known.

To establish whether enzymes and metabolic pathways for B12 synthesis are under the influence of diet type and C15 supplementation, we performed a reconstruction of microbiota metabolic activity using a PICRUSt2 tool based on metagenome sequencing data analysis, which allowed us to estimate the predicted abundance of bacterial genes in microbial communities of the mouse gut.

According to the results of PICRUSt2, multiple nonparametric *t* tests, and Welch's *t* tests we revealed that among the 438 metabolic pathways analysed, the abundance of only one pathway involved in B12 metabolism — salvage of adenosylcobalamine from cobinamide I in the microbiota of the large intestine was over-represented in the group that received HFD + C15 compared to the groups that received SD or HFD without C15 (fig. 2), while there were no differences

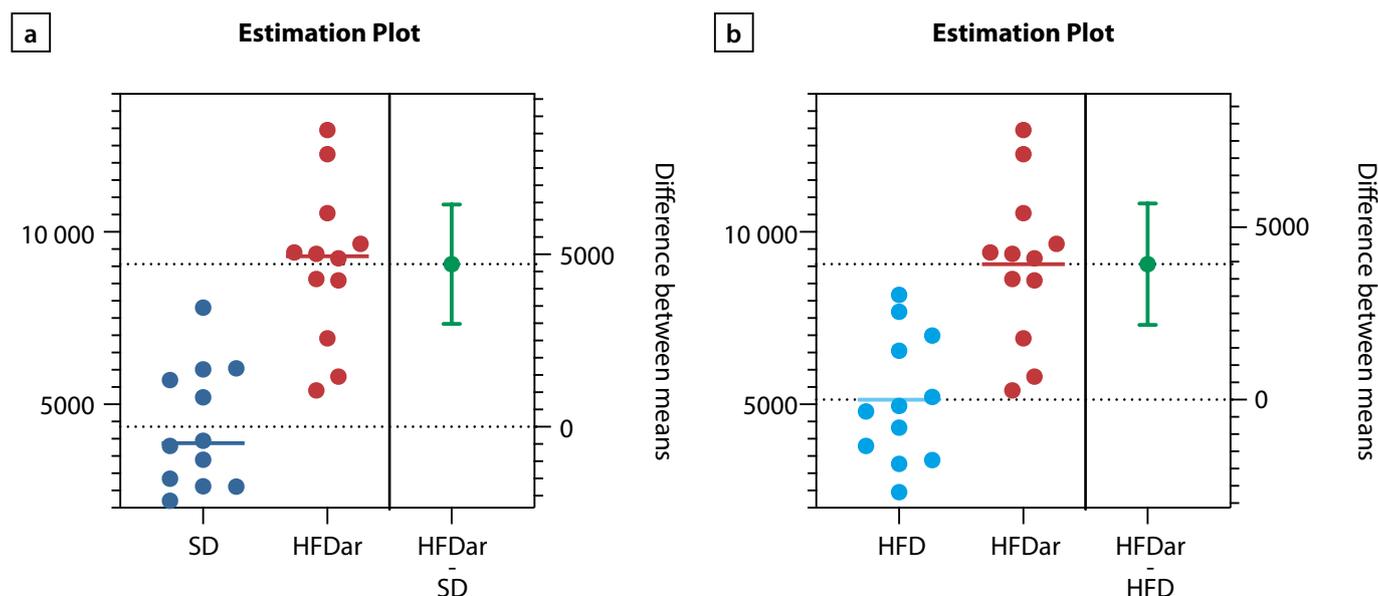


Figure 2. Differences in the representation of the salvage of adenosylcobalamine from the cobinamide I pathway in the microbiome of the large intestine of mice received an SD compared to HFD+C15 (HFDar) (a) or an HFD compared to HFD+C15 (b). Unpaired *t* test with Welch's correction was applied, $p < 0.001$.

Table 1. Differentially represented enzymes involved in vitamin B12 synthesis in HFD and HFD+C15-fed groups of mice according to the results of multiple Mann–Whitney tests with the two-stage step-up method (Benjamini, Krieger and Yekutieli) (false discovery rate $Q = 5\%$). P values less than 0.05 were considered to indicate statistical significance. The mean rank difference below zero pointed to an over-representation of the enzyme in the HFD + C15-fed group compared to the HFD group, and values above zero pointed to an under-representation of the enzyme in the HFD + C15-fed group compared to the HFD group.

Enzyme name	P value	Mean rank diff.	q value
cobU, cobT; nicotinate-nucleotide--dimethylbenzimidazole phosphoribosyltransferase [EC:2.4.2.21]	0,000103	-10,33	0,002678
cobP, cobU; adenosylcobinamide kinase / adenosylcobinamide-phosphate guanylyltransferase [EC:2.7.1.156]	0,000103	-10,33	0,002678
cobS, cobV; adenosylcobinamide-GDP ribazoletransferase [;]	0,000103	-10,33	0,002678
cbiB, cobD; adenosylcobinamide-phosphate synthase [EC:6.3.1.10]	0,000201	-10	0,004033
cbiE; cobalt-precorrin-7 (C5)-methyltransferase [EC:2.1.1.289]	0,001433	8,833	0,017084
cbiT; cobalt-precorrin-6B (C15)-methyltransferase [EC:2.1.1.196]	0,00183	8,667	0,020269

Table 2. Differentially represented enzymes involved in vitamin B12 synthesis in SD and HFD+C15-fed groups of mice according to the results of multiple Mann–Whitney tests with the two-stage step-up method (Benjamini, Krieger and Yekutieli) (false discovery rate $Q = 5\%$). P values less than 0.05 were considered to indicate statistical significance. The mean rank difference below zero pointed to an over-representation of the enzyme in the HFD + C15-fed group compared to the SD group.

Enzyme name	P value	Mean rank diff.	q value
cobU, cobT; nicotinate-nucleotide--dimethylbenzimidazole phosphoribosyltransferase [EC:2.4.2.21]	0,00005	-10,67	0,001295
cobP, cobU; adenosylcobinamide kinase / adenosylcobinamide-phosphate guanylyltransferase [EC:2.7.1.156]	0,00005	-10,67	0,001295
cobS, cobV; adenosylcobinamide-GDP ribazoletransferase [EC:2.7.8.26]	0,00005	-10,67	0,001295
cbiB, cobD; adenosylcobinamide-phosphate synthase [EC:6.3.1.10]	0,000072	-10,5	0,001679
cobA-hemD; uroporphyrinogen III methyltransferase / synthase [EC:2.1.1.107]	0,000274	-9,833	0,004186
ABC.VB12.S1, btuF; vitamin B12 transport system substrate-binding protein [EC:3.6.3.33]	0,000489	-9,25	0,006336

in the representation of pathways for B12 synthesis in the small intestine or between other groups.

Therefore, we have established that the representation of the pathway for B12 synthesis was not dependent on diet type but was dependent on C15 supplementation.

PICRUSt2 analysis has been used to estimate the predicted representation of enzymes involved in B12 synthesis. To this end, we chose 37 enzymes required for B12 synthesis or salvage among more than 8000 enzymes represented in the microbiomes investigated. Among these enzymes in the microbiome of the large intestine, only four enzymes were over-represented in the group of mice that received an HFD+C15 compared to the group that received HFD, and two enzymes were under-represented in this group (Table 1).

A similar result was obtained in comparison of mice fed an SD compared to mice fed an HFD+C15 (Table 2).

In particular, all enzymes (EC:2.4.2.21; EC:2.7.1.156; EC:2.7.8.26; EC:6.3.1.10) except two enzymes (EC:2.1.1.107; EC:3.6.3.33) over-represented in the microbiota of mice received an HFD+C15 were also correlated with the salvage of adenosylcobalamine from the cobinamide I pathway.

Therefore, the predicted representation of enzymes for B12 synthesis in the large intestine was not influenced

by the HFD diet alone but was dependent on HFD C15 supplementation. On the other hand, C15 did not influence vitamin B12 synthesis in the small intestine and was used as a supplement to an SD.

Correlation analysis for enzyme and microbial representation in the small intestine of mice

To further investigate the relationship of the representation of the B12 synthesis enzyme and the taxonomy composition of the gut microbiota at the genus level of mice, we performed a correlation analysis. In the small intestine, we have found only few correlations in the SD group that were related to AF12 and unidentified genera of the *Rikenellaceae* family (Supplementary figure S1a), while many correlations have emerged in an SD+C15 group (Supplementary figure S1b, c; Supplementary Tables ST1, ST2).

It is noteworthy that most of the correlations were related to different genera of the *Clostridia* class, namely *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Coproccoccus*, *Oscillaspira* and several unidentified genera (Supplementary Table ST1-4; Supplementary figures S1, 2). Furthermore, all significant correlations were negative in the 'SD + C15' group, in contrast to the SD group, where the correlations had a bidirectional

character (some were positive and some were negative). However, there were no correlations for genera differentially represented in the SD and SD+C15 groups.

When looking at the correlation in the HFD and HFD + C15 groups (small intestine) we have found that the representation of 10 of 37 enzymes for the synthesis of B12 was positively correlated with the *Akkermansia* genus in the HFD group, while all these correlations except one (for EC 2.1.1.152) were lost in the HFD + C15 group. In particular, we had established that the genus *Akkermansia* was over-represented in both the small and large intestines of mice fed HFD + C15 (Supplementary Tables ST7, ST14). Furthermore, in the 'HFD + C15' group we observed negative correlations for the unidentified genus of the *Mycoplasmataceae* and *Desulfovibrionaceae* families, which showed positive correlations in the 'HFD' group and became less represented in the 'HFD + C15' group compared to the 'SD' group. Furthermore, positive correlations for *Suterella* and *Prevotella* have appeared in the 'HFD + C15' group, and thus the representation of *Suterella* has increased in the 'HFD + C15' group compared to the 'SD' group (Supplementary Table ST7).

Correlation analysis for enzyme and microbial representation in the large intestine of mice

In the large intestines in the 'SD' group again there were only few negative correlations for separate enzymes with the genera *Prevotella*, *AF12*, *Allobaculum*, [*Ruminococcus*] and an unidentified genus of the *Clostridiales* family, while in the 'SD + C15' group strong negative correlations for the genus *AF12* and positive correlations for the *Akkermansia* genus have appeared (Supplementary figure S3, Supplementary Tables ST9-12).

In the 'HFD' group, three genera (*Allobaculum* and unidentified genera from *Clostridiaceae* and *Peptostreptococcaceae* families) showed strong negative associations with the most enzymes for B12 synthesis, and there were almost no correlations for the *Akkermansia* genus. In particular, the representation of *Allobaculum* and the unidentified genera of *Clostridiaceae* and *Peptostreptococcaceae* families increased in the 'HFD' group compared to the 'SD' group, while the *Akkermansia* genus was decreased in contrast (Supplementary Table ST13).

In the 'HFD + C15' group, we observed a shift of correlations: correlations with genera *AF12*, *Clostridium* and the unidentified genus of the *Peptostreptococcaceae* family became positive, furthermore positive correlations with the genus [*Ruminococcus*] are shown in Supplementary figure S4). However, the representation of genera *AF12*, *Clostridium*, [*Ruminococcus*] and the unidentified genus of the *Peptostreptococcaceae* family decreased in 'HFD+C15' compared to 'HFD'.

Such discrepancies between a decrease in microbial abundance and a simultaneous increase in the number of correlations with enzyme abundance may indicate regulatory functions of the metabolic pathways for B12 synthesis. A shift of negative correlations into positive ones with a simultaneous decrease in microbe representation (as we observed for the genera *AF12*, *Clostridium*, and [*Ruminococcus*] genera) pointed that C15 is more likely to increase the representation of pathways and enzymes for cobalamin salvage by increasing the alpha diversity of the

microbe community, thus reaching the representation of bacteria using such pathways. An increase in the number of correlations of enzymes with certain microorganisms may indicate the importance of the pathway as a source of signaling metabolites that determine the representation of key species in the community. On the other hand, changes in microbiota communities may be associated with redistribution of different metabolites in the B12 biosynthetic pathway by decreasing specific bacteria that inhibit the growth of probiotic species. This point is confirmed by observation that in the 'HFD + C15' group the representation of *Clostridium*, *AF12*, and [*Ruminococcus*] genera (that were decreased in this group compared to the HFD and SD groups) was strongly negative associated with the representation of *Akkermansia* (that was increased after supplementation with C15 (fig. 1). Furthermore, the representation of the *Clostridium*, *AF12*, and [*Ruminococcus*] genera was strongly positive correlated with each other (fig. 7).

DISCUSSION

Many living organisms require vitamin B12, which is the only vitamin made exclusively by bacteria and archaea [18]. Vitamin B12 synthesis is an energy investment process that requires more than thirty distinct enzymes [19]. It has been established that about 37% of prokaryotes have the genetic capacity to *de novo* synthesis of vitamin B12, including *Bacillus*, *Clostridium*, *Mycobacterium*, *Salmonella*, *Streptococcus*, etc., while other microbes rely on salvage pathways, in which bacteria known as auxotrophs — which cannot synthesise certain necessary nutrients — get these nutrients from other organisms in their community [19]. For example, B12 produced by *Blautia* ([*Ruminococcus*]) *hydrogenotropica*, *Marvinbryantia formatexigens*, and *Blautia* ([*Ruminococcus*]) *producta* has been demonstrated to promote the conversion of succinate to propionate in two prevalent B12-auxotrophic gut bacteria: *Akkermansia muciniphila* and *Bacteroides thetaiotaomicron* [20]. Therefore, the representation of keystone species in the community is strongly dependent on the representation of microbes-producers of regulatory molecules or dietary factors. Vitamin B12, in addition to acting as an enzyme cofactor for many bacterial enzymes, serves as an essential signaling molecule and plays a crucial role in determining the functional organisation and spatial arrangement of gut microecology. In the study by Degnan et al., it was shown that 313 gut microbiota genomes contain vitamin B12 riboswitches predicted to regulate 3,868 genes, the majority of which are related to enzymes, transporters, and isoenzymes related to vitamin B12, but some of which have not been linked to vitamin B12 before [12]. These findings imply that vitamin B12 riboswitches may influence the ecology of the gut microbiota due to their strong correlation with a range of relative abundances of vitamin B12-dependent and / or regulated protein expression.

Alkylresorcinols are known to modulate the composition of the intestinal microbial community by increasing the representation of probiotic or keystone species, thus alleviating the dysbiosis state [8,21,22]. We assumed that modulatory effects of alkylresorcinols and particularly pentadecylresorcinol are at least partly associated with

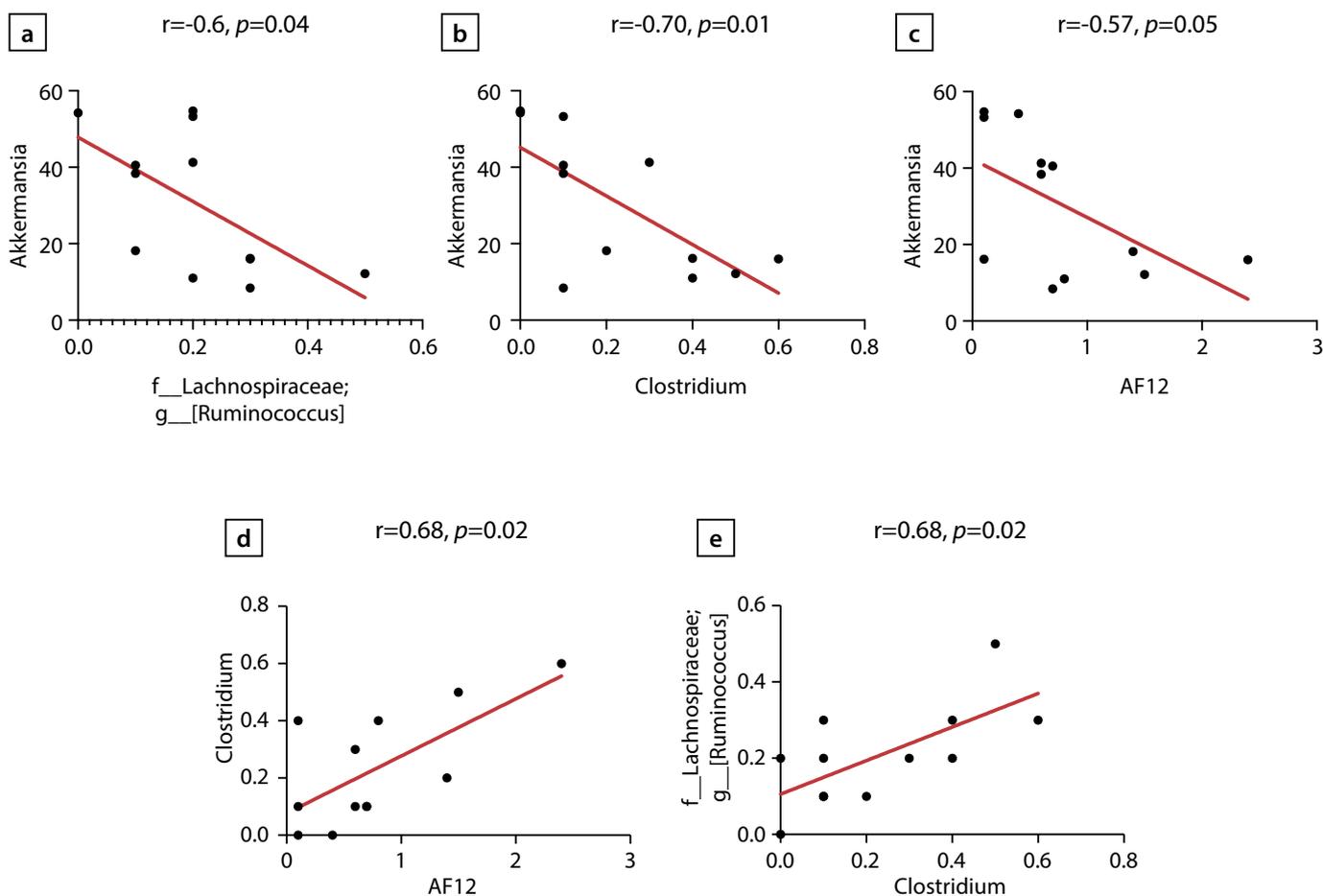


Figure 7. Correlation analysis of microbe representation in the large intestine of mice received an HFD+C15. Spearman correlations are shown for: a — *Akkermansia* and [*Ruminococcus*], b — *Akkermansia* and *Clostridium*, c — *Akkermansia* and AF12, d — *Clostridium* and AF12, e — *Clostridium* and [*Ruminococcus*] genera.

changes in the representation of enzymes and the pathway involved in B12 synthesis.

In this study using metagenome sequencing technology followed by reconstruction of functional activity of the gut microbiota, we investigated the influence of a supplement of C15 to a standard or a high-fat diet on small- or large-intestinal microbiota communities in association with the predicted representation of enzymes and pathways for vitamin B12 synthesis.

We have established that the administration of C15 together with HFD significantly increased the representation of enzymes and pathways for the salvage of cobalamin in the microbiome of the large, but not small intestine compared to the HFD or SD-fed groups. This finding cannot be explained only by differences in microbe representation observed after C15 supplementation.

We performed correlation analysis for genera identified in different groups and enzymes involved in B12 synthesis to establish whether C15 administration was associated with an increase in B12 producers. In the small intestine we have found that there were almost no correlations between enzymes and microbes that can be explained by the predominant representation of B12 producers in the colon but not the small intestine [12]. However, C15 supplementation significantly increases the number of genera and enzymes with strong correlations that were not differentially represented in microbe communities

of the investigation groups. Furthermore, as previously demonstrated, C15 did not change the alpha diversity of the small intestinal microbiota.

In the large intestine, we observed the bidirectional character of the correlations depending on the type of diet: for example, negatively correlated in the SD and SD + C15 groups, the AF12 genus became positively correlated in the HFD + C15 group. Furthermore, such positively correlated genera (*Clostridium*, AF12 and [*Ruminococcus*]) were decreased in the group 'HFD + C15' compared to the group 'HFD' and were strongly negatively associated with *Akkermansia* representation, which increased in contrast to the group 'HFD + C15' compared to 'HFD'.

Therefore, an increase in the representation of enzymes for cobalamin salvage and the number of correlations for enzymes with certain microorganisms in the C15-treated groups may indicate the importance of the pathway as a source of signaling metabolites that determine the representation of keystone species in the community. This preliminary study shows the potential of pentadecylresorcinol as well as other alkylresorcinols to be used as effective prebiotic molecules that change the shape of the intestinal microbiota community through influence on complex intramicrobial interactions. However, direct experiments to confirm the modulatory effects of pentadecylresorcinol, including those affecting B12 synthesis, are needed to further confirm these observations.

CONCLUSIONS

For the first time, we have investigated the dependence of pathways and enzymes for vitamin B12 synthesis by the microbiota of the small and large intestine of mice on pentadecylresorcinol supplementation. We have established that C15 significantly increases the representation of the cobalamin salvage pathway and enzymes that were not associated with the representation of individual microbes.

C15 had a significant impact on the distribution of the correlation between enzymes and bacteria, by reversing or increasing the number of correlations in the gut microbiota communities.

Supplementation of C15 with an HFD led to a decrease in the representation of *Clostridium*, *AF12* and [*Ruminococcus*] genera that were negatively associated with *Akkermansia* representation, which increased with C15 administration. Considering that the *Clostridium*, *AF12* and [*Ruminococcus*] genera had shown the greatest number of correlations with enzymes for B12 synthesis and were negatively associated with probiotic bacteria, we can assume that the beneficial effect of alkylresorcinol can be achieved in the gut microbiota community by modulating B12 synthesis which in turn serves as one of the key regulators of gut microbiota ecology. However, direct experiments are needed to investigate the role of C15 in vitamin B12 synthesis and its impact on microbe interactions to confirm these observations.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. This research was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (grant number 075-15-2022-310).

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

Contribution of authors. A.A. Zabolotneva, A.V. Shestopalov — conceptualization; M.D. Makeev, A.V. Fesenko — methodology; M.D. Makeev — software; A.V. Fesenko — validation; A.A. Zabolotneva — formal analysis; A.A. Zabolotneva, M.D. Makeev, A.V. Fesenko — investigation; S.A. Roumiantsev — resources; A.V. Shestopalov — data curation; A.A. Zabolotneva — writing—original draft preparation; A.V. Shestopalov — writing—review and editing; A.A. Zabolotneva — visualization; A.V. Shestopalov — supervision, project administration, funding acquisition.

All of the authors read and approved the final version of the manuscript before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper examination and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work

Institutional review board statement. The animal study protocol was approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of the Ethics Committee for Animal Research of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia (protocol number 96 from 2 September 2021).

Informed consent statement. Not applicable

Data availability statement. The data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

REFERENCES

- de Araújo FF, de Paulo Farias D, Neri-Numa IA, Pastore GM. Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. *Food Chem.* 2021;338:127535. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127535>
- Gasmi A, Mujawdiya PK, Noor S, Lysiuk R, Darmohray R, et al. Polyphenols in Metabolic Diseases. *Molecules.* 2022;27:6280. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27196280>
- Pérez de Vega MJ, Moreno-Fernández S, Pontes-Quero GM, González-Amor M, Vázquez-Lasa B, et al. Characterization of Novel Synthetic Polyphenols: Validation of Antioxidant and Vasculoprotective Activities. *Antioxidants.* 2020;9:787. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9090787>
- Gu W, Geng J, Zhao H, Li X, Song G. Effects of Resveratrol on Metabolic Indicators in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:1–19. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/9734738>
- El-Kot SM, Wanas W, Hafez AM, Mahmoud NA, Tolba AM, et al. Effect of silymarin on the relative gene expressions of some inflammatory cytokines in the liver of CCl4-intoxicated male rats. *Sci Rep.* 2023;13:15245. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42250-7>
- Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective Effects of Dietary Polyphenols. *J Nutr.* 2005;135:2291–4. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/135.10.2291>
- Zabolotneva AA, Shatova OP, Sadova AA, Shestopalov AV, Roumiantsev SA. An Overview of Alkylresorcinols Biological Properties and Effects. *J Nutr Metab.* 2022;2022:1–12. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/4667607>
- Zabolotneva AA, Vasiliev IYU, Grigoryeva T, Gaponov AM, Chekhonin VP, et al. Supplementation of a High-Fat Diet with Pentadecylresorcinol Increases the Representation of *Akkermansia muciniphila* in the Mouse Small and Large Intestines and May Protect against Complications Caused by Imbalanced Nutrition. *Int J Mol Sci.* 2024;25:6611. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25126611>
- Shang Y, Khafipour E, Derakhshani H, Sarna LK, Woo CW, et al. Short Term High Fat Diet Induces Obesity-Enhancing Changes in Mouse Gut Microbiota That are Partially Reversed by Cessation of the High Fat Diet. *Lipids.* 2017;52:499–511. doi: <https://doi.org/10.1007/s11745-017-4253-2>
- Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, Guimarães R de CA, Hiane PA, et al. Fatty Acid Diets: Regulation of Gut Microbiota Composition and Obesity and Its Related Metabolic Dysbiosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:4093. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21114093>
- Zabolotneva AA, Kolesnikova IM, Vasiliev IYU, Grigoryeva TV, Roumiantsev SA, Shestopalov AV. The Obesogenic Gut Microbiota as a Crucial Factor Defining the Depletion of Predicted Enzyme Abundance for Vitamin B12 Synthesis in the Mouse Intestine. *Biomedicines.* 2024;12:1280. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061280>
- Degnan PH, Taga ME, Goodman AL. Vitamin B 12 as a Modulator of Gut Microbial Ecology. *Cell Metab.* 2014;20:769–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.002>
- Sun W-L, Hua S, Li X-Y, Shen L, Wu H, Ji H-F. Microbially produced vitamin B12 contributes to the lipid-lowering effect of silymarin. *Nat Commun.* 2023;14:477. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36079-x>
- Mok KC, Sokolovskaya OM, Nicolas AM, Hallberg ZF, Deutschbauer A, et al. Identification of a Novel Cobamide Remodeling Enzyme in the Beneficial Human Gut Bacterium *Akkermansia muciniphila*. *MBio.* 2020;11. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.02507-20>
- Belzer C, Chia LW, Aalvink S, Chamlagain B, Piironen V, et al. Microbial Metabolic Networks at the Mucus Layer Lead to Diet-Independent Butyrate and Vitamin B 12 Production by Intestinal Symbionts. *MBio.* 2017;8. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.00770-17>
- Martinez-Guryn K, Hubert N, Frazier K, Urlass S, Musch MW, et al. Small Intestine Microbiota Regulate Host Digestive and Absorptive Adaptive Responses to Dietary Lipids. *Cell Host Microbe.* 2018;23:458–469.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.03.011>
- Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, Bokulich NA, Abnet CC, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol.* 2019;37:852–7. doi: <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0209-9>
- Roth J, Lawrence J, Bobik T. COBALAMIN (COENZYME B 12): Synthesis and Biological Significance. *Annu Rev Microbiol.* 1996;50:137–81. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.50.1.137>

19. Shelton AN, Seth EC, Mok KC, Han AW, Jackson SN, et al. Uneven distribution of cobamide biosynthesis and dependence in bacteria predicted by comparative genomics. *ISME J*. 2019;13:789–804. doi: <https://doi.org/10.1038/s41396-018-0304-9>
20. Kundra P, Greppi A, Duppenhaler M, Plüss S, Pugin B, et al. Vitamin B12 analogues from gut microbes and diet differentially impact commensal propionate producers of the human gut. *Front Nutr*. 2024;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1360199>
21. Liu J, Zhang D, Yang Z, Hao Y, Wang Z, et al. Wheat Alkylresorcinols Modulate Glucose Homeostasis through Improving GLP-1 Secretion in High-Fat-Diet-Induced Obese Mice. *J Agric Food Chem*. 2023;71:16125–36. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c04664>
22. Liu J, Wang Y, Wang Z, Hao Y, Bai W, Wang Z, Wang J. 5-Heptadecylresorcinol, a Biomarker for Whole Grain Rye Consumption, Ameliorates Cognitive Impairments and Neuroinflammation in APP/PS1 Transgenic Mice. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201901218>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

***Заболотнева Анастасия Александровна**, к.б.н., ст.н.с., доцент [**Anastasia A. Zabolotneva**, Ph.D. of Biological Sciences, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5389-7833>; Scopus Author ID: 36612706700; eLibrary SPIN: 7016-4450; e-mail: a.zabolotneva@gmail.com

Макеев Михаил Дмитриевич, студент [Mikhail D. Makeev, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9160-9613>; e-mail: mkmx858@mail.ru

Фесенко Анастасия Владимировна, студентка [Anastasia V. Fesenko, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9887-1301>; e-mail: fstasy1304@gmail.com

Сергей Александрович Румянцев, д.м.н., член-корр. РАН [Sergei A. Roumiantsev, MD, Dr. of Medical Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-0222>; Scopus Author ID: 6506470384; e-mail: s_roumiantsev@mail.ru

Шестопалов Александр Вячеславович, д.м.н. [Alexander V. Shestopalov, MD, Dr. of Medical Sciences, Professor]; Scopus Author ID: 57195032259

TO CITE THIS ARTICLE:

Zabolotneva AA, Makeev MD, Fesenko AV, Roumiantsev SA, Shestopalov AV. Supplementation with pentadecylresorcinol to a high-fat diet increases the predicted representation of enzymes and metabolic pathways for vitamin b12 synthesis by the gut microbiota of c57bl6 mice. *Obesity and metabolism*. 2025;22(1):4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13198>

АНАЛИЗ ДАННЫХ ОБСЛЕДОВАНИЯ 7-ЛЕТНИХ ДЕТЕЙ МОСКВЫ ПО ПРОГРАММЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЗ (COSI): АНТРОПОМЕТРИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ОБРАЗА ЖИЗНИ



© В.К. Федяева^{1,2*}, А.Л. Калинин³, Т.Т. Князева³, Т.А. Вадина³, В.А. Петеркова³, О.Ю. Реброва^{1,3}

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Обоснование. Избыточный вес и ожирение детей ассоциированы с заболеваниями во взрослом возрасте: метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, некоторыми видами рака. В 2006 г. ВОЗ инициировала Европейскую инициативу по эпиднадзору за детским ожирением COSI, в соответствии с которой в 2017 г. было проведено обследование московских первоклассников. В публикациях участников Инициативы были представлены общие характеристики российской выборки наряду с аналогичными показателями других стран, участвующих в Инициативе, в то время как собранные российские данные позволяют выполнить более детальный анализ.

Цель. Охарактеризовать популяцию 7-летних детей г. Москвы по антропометрическим параметрам и показателям образа жизни.

Материалы и методы. Эпидемиологическое исследование проведено на базе НМИЦ эндокринологии Минздрава России в 2017 г. в рамках программы COSI. Обследованы дети 7 лет, обучающиеся в первых классах 68 случайно отобранных московских школ. Исследование выполнялось в соответствии с протоколом исследования COSI, заполнялись детская, родительская и школьная формы анкет. Для оценки массы тела использовались критерии ВОЗ и International Obesity Task Force (IOTF).

Результаты. Обследованы 2166 детей 7 лет (1068 мальчиков и 1098 девочек). Суммарно избыточный вес или ожирение по критериям ВОЗ имеют 24,4% детей, 95% ДИ (22,6%; 26,3%), по критериям IOTF — 19,2%, 95% ДИ (17,6%; 20,9%). Недостаточный вес имеют 3,0% детей (2,3%; 3,8%) по критериям ВОЗ, 2,8% (2,2%; 3,6%) — по критериям IOTF. Медиана длительности грудного вскармливания (ГВ) — 8 мес, исключительного ГВ — 4 мес. Связь длительности ГВ и веса ребенка не обнаружена. ИМТ отцов больше ИМТ матерей. Родители чаще полагают, что вес ребенка нормальный или недостаточный, чем это наблюдается фактически. Около 2/3 детей перемещаются в школу пешком или на механическом транспорте, занимаются в спортивных или танцевальных секциях, проводят 1–2 часа в день в подвижных играх на свежем воздухе в будние дни. Длительность чтения и приготовления уроков в будние и выходные дни не различается, в то время как длительность прогулок в выходные дни выше. Экранное время в выходные дни практически вдвое превышает таковое в будни.

Заключение. Впервые представлены детальные результаты эпидемиологического исследования 7-летних детей г. Москвы по программе COSI: оценки веса, роста и других антропометрических показателей, а также результаты анкетирования родителей в отношении их антропометрических параметров, семейного анамнеза, образа жизни детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; родители; избыточный вес; ожирение; образ жизни.

DATA ANALYSIS OF 7-YEAR-OLD MOSCOW CHILDREN ACCORDING TO THE WHO RESEARCH PROGRAM (COSI): ANTHROPOMETRY AND LIFESTYLE INDICATORS

© Vlada K. Fediaeva^{1,2*}, Aleksei L. Kalinin³, Tila T. Knizeva³, Tatiana A. Vadina³, Valentina A. Peterkova³, Olga Yu. Rebrova^{1,3}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Sechenov University, Moscow, Russia

³«Endocrinology research center» State funded research facility of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

BACKGROUND: Overweight and obesity in children are associated with diseases in adulthood: metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, hypertension, and some types of cancer. In 2006, WHO initiated the European Childhood Obesity Surveillance Initiative COSI, according to which a survey of Moscow first-graders was conducted in 2017. The Initiative's publications provided general characteristics of the Russian sample along with those of other countries participating in the Initiative, while the collected Russian data allowed for analysis that is more detailed.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



AIM: To characterize the population of 7-year-old children in Moscow based on anthropometric parameters and lifestyle indicators.

MATERIALS AND METHODS: An epidemiological study was conducted at the National Medical Research Center for Endocrinology of the Russian Ministry of Health in 2017 as part of the COSI program. We examined 7-year-old children studying in one of the 1st grade 68 randomly selected Moscow schools. The study was carried out in accordance with the COSI study protocol, and child, parent and school questionnaire forms were completed. WHO and International Obesity Task Force (IOTF) criteria were used to assess body weight.

RESULTS: 2166 children aged 7 years (1068 boys and 1098 girls) were examined. In total, 24.42% of children are overweight or obese according to WHO criteria, 95% CI (22.63%; 26.29%), according to IOTF criteria — 19.21%, 95% CI (17.57%; 20.93%). 3.0% of children (2.3%; 3.8%) are underweight according to WHO criteria, 2.8% (2.2%; 3.6%) are underweight according to IOTF criteria. The median duration of breastfeeding, (BF) is 8 months, exclusive breastfeeding is 4 months. No relationship was found between the duration of breastfeeding and the child's weight. Fathers' BMI is higher than mothers' BMI. Parents more often believe that their child is normal or underweight than is actually observed. About 2/3 of children go to school on foot or by mechanical transport, participate in sports or dance sections, and spend 1–2 hours a day in outdoor games on weekdays. The duration of reading and preparing lessons on weekdays and weekends does not differ, while the duration of walks on weekends is higher. Screen time on weekends is almost double that on weekdays.

CONCLUSION: For the first time, detailed results of an epidemiological study of 7-year-old children in Moscow under the COSI program are presented: assessments of weight, height and other anthropometric indicators, as well as the results of a survey of parents regarding their anthropometric parameters, family history, and children's lifestyle.

KEYWORDS: children; parents; overweight; obesity; lifestyle.

ОБОСНОВАНИЕ

Избыточный вес и ожирение детей становится актуальной проблемой в настоящее время. Известно, что эти состояния ассоциированы с заболеваниями во взрослом возрасте: метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа (СД2), ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью, некоторыми видами рака [1–4].

В 2006 г. ВОЗ инициировала Европейскую инициативу по эпиднадзору за детским ожирением (European Childhood Obesity Surveillance Initiative, COSI)¹. В РФ в 2017 г. проведено обследование московских первоклассников. В публикациях участников Инициативы были представлены общие характеристики российской выборки наряду с аналогичными показателями других стран, участвующих в Инициативе [5–9], в то время как собранные российские данные позволяют выполнить более детальный анализ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: охарактеризовать популяцию 7-летних детей г. Москвы по антропометрическим показателям и показателям образа жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Эпидемиологическое исследование проведено на базе НМИЦ эндокринологии Минздрава России в 2017 г. в рамках программы COSI, методология которой описана в работе [10]. Случайным образом было выбрано 68 (примерно 10%) школ из общего списка московских школ, предоставленного Департаментом образования г. Москвы.

Исследуемая популяция

В каждой школе обследованы все дети 7 лет, обучающиеся в первых классах.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции: произвольный (в отношении выбора региона РФ), случайный (в отношении отбора школ), сплошной (в отношении обследования детей выбранной школы).

Дизайн исследования

Одномоментное наблюдательное исследование.

Методы

Исследование выполнялось в соответствии с протоколом Инициативы COSI [10]. Заполнялись следующие документы:

- 1) детская форма анкеты (результаты измерений: возраст, рост, вес, окружность талии, окружность бедер);
- 2) родительская форма анкеты (рост и вес родителей, характеристики питания и образа жизни ребенка, образ жизни семьи, уровень образования и занятость родителей);
- 3) школьная форма анкеты (организация физической активности и питания детей в школе).

Для оценки массы тела использовались критерии ВОЗ и International Obesity Task Force (IOTF).

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся в пакете Statistica v. 13 (TIBCO Software, Inc., США). Для количественных данных рассчитывались медианы, квартили, минимальные и максимальные значения, для качественных — абсолютные и относительные частоты. Для относительных частот рассчитаны 95% доверительные интервалы (ДИ) по методу Клоппера-Пирсона. Для сопоставления групп применялся критерий Вилкоксона, тест Хи-квадрат, сравнение ДИ для относительных частот. Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмена. Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05.

¹ [https://www.who.int/europe/initiatives/who-european-childhood-obesity-surveillance-initiative-\(cosi\)](https://www.who.int/europe/initiatives/who-european-childhood-obesity-surveillance-initiative-(cosi))

Таблица 1. Частоты диапазонов массы тела 7-летних детей г. Москвы

Показатели	Все дети (n=2166)		Мальчики (n=1068)		Девочки (n=1098)	
	Абс. частота	Отн. частота (%), 95% ДИ	Абс. частота	Отн. частота (%), 95% ДИ	Абс. частота	Отн. частота (%), 95% ДИ
По критериям ВОЗ						
Выраженный недостаток веса	12	0,6 (0,3; 1,0)	8	0,7 (0,3; 1,5)	4	0,4 (0,1; 0,9)
Недостаток веса	52	2,4 (1,8; 3,1)	27	2,5 (1,7; 3,7)	25	2,3 (1,5; 3,3)
Нормальный вес	1573	72,6 (70,7; 74,5)	750	70,2 (37,4; 73,0)	823	75,0 (72,3; 77,5)
Избыточный вес	351	16,2 (14,7; 17,8)	175	16,4 (14,2; 18,7)	176	16,0 (13,9; 18,3)
Ожирение	137	6,3 (5,3; 7,4)	80	7,5 (6,0; 9,2)	57	5,2 (4,0; 6,7)
Выраженное ожирение	41	1,9 (1,4; 2,6)	28	2,6 (1,8; 3,8)	13	1,2 (0,6; 2,0)
По критериям IOTF						
Недостаток веса 3 ст.	17	0,8 (0,5; 1,3)	10	0,9 (0,5; 1,7)	7	0,6 (0,3; 1,3)
Недостаток веса 2 ст.	44	2,0 (1,5; 2,7)	19	1,8 (1,1; 2,8)	25	2,3 (1,5; 3,3)
Недостаток веса 1 ст.	219	10,1 (8,9; 11,5)	103	9,6 (8,0; 11,6)	116	10,6 (8,8; 12,5)
Нормальный вес	1470	67,9 (65,9; 69,8)	732	68,5 (65,7; 71,3)	738	67,2 (64,4; 70,0)
Избыточный вес	309	14,3 (12,8; 15,8)	149	14,0 (12,0; 16,2)	160	14,6 (12,5; 16,8)
Ожирение	81	3,7 (3,0; 4,6)	43	4,0 (2,9; 5,4)	38	3,5 (2,5; 4,7)
Выраженное ожирение	26	1,2 (0,8; 1,8)	12	1,1 (0,6; 2,0)	14	1,3 (0,7; 2,1)

Этическая экспертиза

Согласие на участие в обследовании детей предоставлялось родителями или законными представителями ребенка. Учитывая отсутствие персональных идентификационных данных субъектов исследования в анализируемой базе данных, специального одобрения этическим комитетом не требуется.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы 2166 детей 7 лет (1068 мальчиков и 1098 девочек). В таблице 1 представлены частоты диапазонов массы тела 7-летних детей. Около 2/3 детей имеют нормальный вес. Суммарно избыточный вес или ожирение по критериям ВОЗ имеют 24,4% детей, 95% ДИ (22,6%; 26,3%), по критериям IOTF — 19,2%, 95% ДИ (17,6%; 20,9%). Недостаточный вес имеют 3,0% детей (2,3%; 3,8%) — по критериям ВОЗ, 2,8% (2,2%; 3,6%) — по критериям IOTF.

Распределения частот диапазонов веса, по критериям ВОЗ, различаются у мальчиков и девочек ($P=0,017$, тест Хи-квадрат), по критериям IOTF различий не обнаружено ($P=0,859$), ДИ относительных частот для всех диапазонов веса мальчиков и девочек пересекаются.

В анкетировании родителей приняли участие родственники 69% детей, из них 95% — матери, 5% — отцы. В таблице 2 приведены количественные антропометрические показатели детей и родителей, а также показатели раннего развития детей, в таблице 3 — характеристики образа жизни детей.

Подавляющее большинство детей родилось в срок, получали грудное вскармливание с медианой длительности 8 мес, в т.ч. исключительное грудное вскармливание с медианой длительности 4 мес. Связь длительности грудного вскармливания (в т.ч. исключительное грудное

и веса ребенка в 7 лет, а также его ИМТ, не обнаружена ($P>0,05$, тест Спирмена).

ИМТ отцов больше ИМТ матерей ($P<0,001$, тест Вилкоксона). Нормальный вес имеет большинство матерей, и матери чаще имеют нормальный вес, чем отцы. Две трети отцов имеют избыточный вес или ожирение. Только четверть детей имеют обоих родителей с нормальным весом. Родители чаще полагают, что вес ребенка нормальный или недостаточный, чем это наблюдается фактически. Корреляция весов ребенка и матери, а также их ИМТ слабая ($R=0,29$, $P<0,001$ и $R=0,22$, $P<0,001$, соответственно). Аналогичные слабые корреляции наблюдаются и для отцов.

Почти все дети получают завтрак дома. Около 2/3 детей перемещаются в школу пешком или на механическом транспорте, занимаются в спортивных или танцевальных секциях, проводят 1–2 часа в день в подвижных играх на свежем воздухе в будние дни. Длительность чтения и приготовления уроков в будние и выходные дни не различается, в то время как длительность прогулок в выходные дни выше. Экранное время в выходные дни практически вдвое превышает таковое в будни ($P<0,001$, тест Вилкоксона).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы дети препубертатного возраста, причем намеренно выбран узкий возрастной диапазон с целью нивелировать половые различия и другие факторы.

Репрезентативность выборок

Исследование проведено в мегаполисе, что ограничивает обобщаемость результатов на другие регионы РФ. При этом школы отобраны случайным образом, число

Таблица 2. Антропометрические показатели детей (измерения) и родителей (с их слов), данные семейного анамнеза

Количественные показатели						
Показатели	N	Me	Min	Max	Q ₁	Q ₃
Рост, см	2166	127,45	108,3	147,7	123,5	131
Вес, кг	2166	25,6	15,3	60,5	22,8	29,1
Окружность талии, см	2166	56	33	99,6	53	60
Окружность бедер, см	2093	66	38	100	62,5	70,6
ИМТ, кг/м ²	2166	15,7	11,0	31,1	14,6	17,3
Z-score веса	2166	0,475	-3,22	5,43	-0,26	1,25
Z-score роста	2166	0,61	-2,62	4,13	-0,03	1,27
Z-score ИМТ	2166	0,11	-4,48	5,75	-0,66	0,99
Вес ребенка при рождении, г	1442	3413	700	5700	3100	3690
Длительность грудного вскармливания, мес.	1305	8	1	40	4	14
Длительность исключительного грудного вскармливания, мес.	1190	4	0	18	2	6
Вес матери, кг	1377	62	40	120	55	70
Рост матери, см	1381	165	148	193	162	170
ИМТ матери, кг/м ²	1374	22,4	16,1	45,2	20,3	25,4
Вес отца, кг	1232	85	46	148	77	95
Рост отца, см	1249	179	155	206	175	184
ИМТ отца, кг/м ²	1232	26,3	17,6	47,1	24,3	28,9
Качественные показатели						
Показатели	Всего обследовано	Абс. частота	Отн. частота (%), 95% ДИ			
Рождение в срок ≥ 37 нед. гестации, да	1483	1374	92,6 (91,2; 93,9)			
Грудное вскармливание, да	1480	1340	90,5 (88,9; 92,0)			
Вес матери:	1374	997	72,6 (70,1; 74,9)			
• нормальный		285	20,7 (18,6; 23,0)			
• избыточный		92	6,7 (5,4; 8,2)			
Вес отца:	1232	407	33,0 (30,4; 35,7)			
• нормальный		619	50,2 (47,4; 53,1)			
• избыточный		206	16,7 (14,7; 18,9)			
Вес родителей:	1230	313	25,4 (23,0; 28,0)			
• оба родителя имеют нормальный вес		642	52,2 (49,4; 55,0)			
• хотя бы 1 родитель имеет избыт. вес		275	22,4 (20,1; 24,8)			
Мнение родителей по поводу веса ребенка:	1481	104	7,0 (5,8; 8,4)			
• недостаточный		1201	81,1 (79,0; 83,0)			
• нормальный		163	11,0 (9,5; 12,7)			
• слегка избыточный		13	0,9 (0,5; 1,5)			
• значительный избыточный вс						
АГ у кого-либо из членов семьи, да	1477	526	35,6 (33,2; 38,1)			
Диабет у кого-либо из членов семьи, да	1480	300	20,2 (18,3; 22,4)			
Повышенный холестерин у кого-либо из членов семьи, да	1463	282	19,3 (17,3; 21,4)			

Таблица 3. Характеристики образа жизни детей (со слов родителей)

Количественные показатели						
Показатели	N	Me	Min	Max	Q ₁	Q ₃
Длительность сна, ч	1486	9,5	7,5	13	9	10
Длительность уроков физкультуры в неделю, мин	2089	120	35	180	90	135
Длительность занятий в спортивных, танцевальных секциях, ч/нед	1006	4	0	11	2	5
Экранное время в рабочие дни (помимо школы), ч/день	1165	1	0	5	0,5	1
Экранное время в выходные дни, ч/день	1140	2	0	10	1	3
Качественные показатели						
Показатели	Всего обследовано	Абс. частота	Отн. частота (%), 95% ДИ			
Завтрак дома: • никогда • иногда (1–3 дней в неделю) • часто (4–6 дней в неделю) • ежедневно	1413	7 35 62 1309	0,5 (0,2; 10,2) 2,5 (1,7; 3,4) 4,4 (3,4; 5,6) 92,6 (91,2; 94,0)			
Расстояние до школы: • меньше 1 км • 1–2 км • 3–4 км • 5–6 км • больше 6 км	1476	947 313 97 34 85	64,2 (61,7; 66,7) 21,2 (19,2; 23,4) 6,6 (5,4; 8,0) 2,3 (1,6; 3,2) 5,8 (4,6; 7,1)			
Обычный способ перемещения в школу: • пешком или на механическом транспорте • моторизованный транспорт • комбинация	1486	978 256 252	65,8 (63,3; 68,2) 17,2 (15,3; 19,3) 17,0 (15,1; 19,0)			
Посещение спортивных, танцевальных секций, да	1476	1011	68,5 (66,1; 71,0)			
Длительность подвижных игр на свежем воздухе в будние дни: • 0 ч • менее 1 ч • около 1 ч • около 2 ч • 3 ч и более	1474	7 154 505 518 290	0,5 (0,2; 1,0) 10,5 (8,9; 12,1) 34,3 (31,8; 36,8) 35,1 (32,7; 37,6) 19,7 (17,7; 21,8)			
Длительность подвижных игр на свежем воздухе в выходные дни: • 0 ч • менее 1 ч • около 1 ч • около 2 ч • 3 ч и более	1442	4 34 127 451 826	0,3 (0,1; 0,7) 2,4 (1,6; 3,3) 8,8 (7,4; 10,4) 31,3 (28,9; 33,7) 57,3 (54,7; 60,0)			
Длительность чтения, приготовления уроков в будние дни: • 0 ч • менее 1 ч • около 1 ч • около 2 ч • 3 ч и более	1474	3 359 657 396 59	0,2 (0,0; 0,6) 24,4 (22,2; 26,6) 44,6 (42,0; 47,2) 26,9 (24,6; 29,2) 4,0 (3,1; 5,1)			
Длительность чтения, приготовления уроков в выходные дни: • 0 ч • менее 1 ч • около 1 ч • около 2 ч • 3 ч и более	1428	31 402 617 313 65	2,2 (1,5; 3,1) 28,2 (25,8; 30,6) 43,2 (40,6; 45,8) 21,9 (19,8; 24,2) 4,6 (3,5; 5,8)			

включенных случаев велико — более 2 тысяч детей, что, напротив, повышает репрезентативность, но только по отношению к изучаемому региону (г. Москве) и аналогичным регионам.

Сопоставление с другими публикациями

Полученные результаты соответствуют ранее опубликованным результатам программы COSI [5–9]. Полученные нами оценки распространенности избыточного веса и ожирения близки к таковым для стран Восточной Европы [5]. Систематический обзор [10] 56 российских публикаций, включивший более 355 тыс. детей, представляет оценки распространенности избыточного веса и ожирения по детям 1–7 лет без разбивки по возрастам, и ожидаемо оценки распространенности ожирения и избыточного веса для этой популяции являются более низкими, чем наши.

Связь длительности грудного вскармливания и веса детей нами не обнаружена, в отличие от результатов [12], однако прямое сопоставление с ними не вполне обоснованно, так как авторы этой статьи проводили многомерный анализ, и их оценки являются косвенными. При этом следует отметить, что такая связь, если и существует, является весьма слабой, т.к. нижние границы ДИ для отношений шансов близки к 1.

Недооценка родителями веса ребенка выявлена в нашем исследовании, так же, как и в исследовании Ramos Salas X. С коллегами в 2021 г. [7].

Полученные нами результаты в отношении образа жизни детей совпадают с оценками по российской популяции, приведенными в публикации Whiting S. с соавт. в 2020 г. [6]. При этом образ жизни 7-летних детей может считаться довольно благоприятным среди европейских стран: рейтинг 7/21 выявлен по доле детей, активно играющими на свежем воздухе не менее 1 ч в день, 8/25 — по доле посещающих спортивные/танцевальные кружки, 5/23 — по доле активно (пешком, на самокате, велосипеде) перемещающихся в школу, 4/23 — по доле детей с экранным временем менее 2 ч [6].

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является недостаточная репрезентативность выборки (см. выше). Поскольку исследование выполнялось по единому протоколу COSI, другие ограничения вряд ли могут быть существенными.

Направления дальнейших исследований

Было бы целесообразно провести аналогичные исследования по той же методике в других регионах РФ, а затем сравнить полученные результаты с результатами настоящего исследования. Далее мы планируем продолжить анализ данных в отношении особенностей питания детей, анализа связей различных показателей, а также провести многомерный анализ данных с выявлением комплекса факторов, ассоциированных с избыточным весом и ожирением 7-летних детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые представлены детальные результаты эпидемиологического исследования 7-летних детей г. Москвы по программе COSI: оценки веса, роста и других антропометрических показателей, а также результаты анкетирования родителей в отношении их антропометрических параметров, семейного анамнеза, образа жизни детей. Суммарно избыточный вес или ожирение по критериям ВОЗ имеют 24,4% детей, 95% ДИ (22,6%; 26,3%), по критериям IOTF — 19,2%, 95% ДИ (17,6%; 20,9%).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарность. Коллектив авторов выражает благодарность Божовой Елене Ахсарбековне за организационную помощь в сборе материала.

Источники финансирования. Исследование выполнено по инициативе и при финансовой поддержке ВОЗ. Анализ данных по инициативе авторов на безвозмездной основе.

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

Участие авторов. Федяева В.К. — анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Калинин А.Л. — получение данных, внесение в рукопись существенной правки; Князева Т.Т. — получение данных, внесение в рукопись правок; Вагина Т.А. — получение данных, внесение в рукопись правок; Петеркова В.А. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки; Реброва О.Ю. — существенный вклад в анализ данных и интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки.

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

- Llewellyn A, Simmonds M, Owen CG, Woolacott N. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12316>
- Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: Systematic review. *Int J Obes.* 2011. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.222>
- Umer A. et al. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: a systematic review with meta-analysis // *BMC public health.* — 2017. — Т. 17. — С. 1-24.
- Kim J, Lee I, Lim S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs.* 2017;26(23-24):3869-3880. doi: <https://doi.org/10.1111/jocn.13802>
- Spinelli A, Buoncristiano M, Nardone P, et al. Thinness, overweight, and obesity in 6- to 9-year-old children from 36 countries: The World Health Organization European Childhood Obesity Surveillance Initiative-COSI 2015-2017. *Obes Rev.* 2021;22 Suppl 6:e13214. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13214>
- Whiting S, Buoncristiano M, Gelius P, et al. Physical Activity, Screen Time, and Sleep Duration of Children Aged 6-9 Years in 25 Countries: An Analysis within the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) 2015-2017. *Obes Facts.* 2021;14(1):32-44. doi: <https://doi.org/10.1159/000511263>
- Ramos Salas X, Buoncristiano M, Williams J, et al. Parental Perceptions of Children's Weight Status in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: COSI 2015/2017. *Obes Facts.* 2021;14(6):658-674. doi: <https://doi.org/10.1159/000517586>

8. Fismen AS, Buoncristiano M, Williams J, et al. Socioeconomic differences in food habits among 6- to 9-year-old children from 23 countries-WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI 2015/2017). *Obes Rev.* 2021;22 Suppl 6:e13211. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13211>
9. Williams J, Buoncristiano M, Nardone P, et al. A Snapshot of European Children's Eating Habits: Results from the Fourth Round of the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). *Nutrients.* 2020;12(8):2481. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12082481>
10. Breda J, McColl K, Buoncristiano M, et al. Methodology and implementation of the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). *Obes Rev.* 2021;22 Suppl 6:e13215. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13215>
11. 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>
12. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, et al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017. *Obes Facts.* 2019;12(2):226-243. doi: <https://doi.org/10.1159/000500425>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Федяева Влада Константиновна [Vlada K. Fediaeva]**; адрес: Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: Ostrovityanova ulitsa 1, Moscow, 117513, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7730-1237>; Scopus Author ID: 57211804135; eLibrary SPIN: 7202-4371; e-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com

Калинин Алексей Леонидович [Alexey L. Kalinin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4142-4355>; Scopus Author ID: 999078; eLibrary SPIN: 3543-7179; e-mail: Kalinin.sh@gmail.com

Князева Тила Тимуровна [Tila T. Knyazeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0630-936X>; e-mail: shmushkovich_til@mail.ru

Вагина Татьяна Алексеевна, к.м.н. [Tatiana A. Vadina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3876-6354>; Scopus Author ID: 57201553214; e-Library SPIN: 8006-9139; e-mail: klimenkopediatr@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; Scopus Author ID: 6701824828; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; ResearcherID: A-9071-2010; Scopus Author ID: 6601986825; eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: rebrova.olga@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Федяева В.К., Калинин А.Л., Князева Т.Т., Вагина Т.А., Петеркова В.А., Реброва О.Ю. Анализ данных обследования 7-летних детей Москвы по программе исследования ВОЗ (COSI): антропометрия и показатели образа жизни // *Ожирение и метаболизм.* — 2025. — Т. 22. — №1. — С. 12-18. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13192>

TO CITE THIS ARTICLE:

Fediaeva VK, Kalinin AL, Knyazeva TT, Vadina T.A., Peterkova VA, Rebrova OYu. Data analysis of 7-year-old Moscow children according to the WHO research program (COSI): anthropometry and lifestyle indicators. *Obesity and metabolism.* 2025;22(1):12-18. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13192>

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ



© Р.В. Роживанов^{1*}, Е.В. Морозова¹, В.А. Иоутси¹, М.А. Анцупова¹, Л.В. Савельева¹, Е.Р. Роживанова¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Обоснование. Мужской гипогонадизм ассоциирован с ожирением, в связи с этим интересна оценка частоты его встречаемости. Так как клинические симптомы гипогонадизма не специфические, основным способом диагностики является метод лабораторного определения уровня тестостерона, лучше всего путем тандемной хромато-масс-спектрометрии, которая используется в нашей работе.

Цель. Оценка частоты встречаемости и особенностей синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением.

Материалы и методы. В сплошное одномоментное скрининговое одноцентровое неинтервенционное исследование были включены мужчины с ожирением, обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в период с января 2023-го по май 2024 г. Проводились изучение анамнеза, физикальный осмотр с определением индекса массы тела (ИМТ), величины окружности талии, измерение общего тестостерона методом тандемной масс-спектрометрии, липидного профиля и мочевого кислоты. Сравнение групп проведено с помощью U-критерия Манна-Уитни и χ^2 с поправкой Йетса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

Результаты. Синдром гипогонадизма был выявлен у 230 (76,7 (95% ДИ 71,9–81,5)%) мужчин с ожирением. Частота гипогонадизма, выявляемого при избытке массы тела, составила 63,7 (95% ДИ 53,2–74,3)% случаев, при ожирении 1 степени — 74,8 (95% ДИ 66,8–82,7)%, при ожирении 2 степени — 88,2 (95% ДИ 76,1–95,6)% и при ожирении 3 степени — 88,9 (95% ДИ 77,4–95,8)%. У пациентов с гипогонадизмом отмечались статистически значимо более высокие уровни холестерина, мочевого кислоты и триглицеридов по сравнению с эугонадными мужчинами.

Заключение. Частота встречаемости гипогонадизма у мужчин с ожирением составила 76,7 (95% ДИ 71,9–81,5)%. Наличие гипогонадизма ассоциировано с дислипидемией и гиперурикемией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; мужчины; тестостерон; ожирение; масс-спектрометрия.

THE FREQUENCY AND PECULIARITIES OF HYPOGONADISM IN MEN WITH OBESITY

© Roman V. Rozhivanov^{1*}, Elena V. Morozova¹, Vitaly A. Ioutsi¹, Marya A. Antsupova¹, Larisa V. Savelyeva¹, Ekaterina R. Rozhivanova¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

BACKGROUND: Male hypogonadism is associated with obesity, therefore, it is of interest to study its frequency. The clinical symptoms of hypogonadism are not specific, and laboratory diagnostics is the basis for its detection. The optimal method for this diagnostics is isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry, which was used in our study.

AIM: To assess of the incidence and features of hypogonadism in men with obesity.

MATERIALS AND METHODS: A full-design, cross-sectional, screening, single-center, non-interventional study of hypogonadal men with obesity, who were treated in Endocrinology Research Centre, Moscow. The study was conducted from January 2023 to May 2024. Medical history assessment, physical examination with determination of body mass index (BMI), measurement estimation of total testosterone by isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry, lipid profiles and uric acid were performed. The groups were compared using the Mann-Whitney U-test for quantitative indicators and χ^2 with Yates' correction for qualitative ones. Differences were considered statistically significant with $p < 0,05$.

RESULTS: Hypogonadism was detected in 230 (76,7 (95% CI 71,9–81,5)%) men with obesity. The prevalence of male hypogonadism in overweight was 63,7 (95% CI 53,2–74,3)% of cases, in 1st degree obesity — 74,8 (95% CI 66,8–82,7)%, in 2nd degree obesity — 88,2 (95% CI 76,1–95,6)% and in 3rd degree obesity — 88,9 (95% CI 77,4–95,8)%. Patients with hypogonadism had statistically significantly higher levels of cholesterol, uric acid and triglycerides compared to eugonadal men.

CONCLUSION: The prevalence of male hypogonadism in obesity was 76,7 (95% CI 71,9–81,5)%. It was associated with dyslipidemia and hyperuricemia.

KEYWORDS: hypogonadism; men; testosterone; obesity; mass-spectrometry.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОБОСНОВАНИЕ

Установлено, что не менее 16% мужчин старше 18 лет страдает ожирением, а избыточный вес имеется у 43% мужчин населения мира, и, по прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения, доля их будет расти [1]. Одним из последствий ожирения является синдром гипогонадизма [2]. Механизмы негативного влияния избытка жировой ткани на тестикулярную функцию разнообразны. Так, уменьшение амплитуды пиков выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) и повышение их частоты при ожирении, по мнению ряда исследователей, может приводить к десенситизации клеток Лейдига к стимулирующему влиянию гонадотропина [3]. Жировая ткань у лиц с ожирением демонстрирует также повышенную активность фермента ароматазы, конвертирующего тестостерон в эстрогены [4]. Повышенный уровень эстрогенов, в свою очередь, снижает как амплитуду импульсной секреции ЛГ, так и может напрямую усиливать адипогенез [5]. Кроме того, ожирение значительно изменяет характер высвобождения адипоцитокинов [6]. Повышенная секреция лептина при ожирении нарушает центральную передачу сигналов и вносит вклад в развитие дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси [7]. По данным ряда публикаций, типичная для ожирения гиперлептинемия ассоциирована с возникновением дефицита андрогенов [8]. Кроме того, при ожирении снижается выработка адипонектина, снижение уровня которого ассоциировано с дефицитом тестостерона [9]. Также отмечается ассоциация системного воспаления при ожирении со снижением уровня тестостерона [10].

Частота гипогонадизма у взрослых мужчин с избыточной массой тела, по данным разных авторов, может достигать трети случаев в зависимости от сопутствующей патологии, в то время как при выраженном ожирении (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²) 75% мужчин и более имеют гипогонадизм [11]. Высокая вариабельность показателей распространенности гипогонадизма при ожирении обусловлена его выраженностью, возрастом пациентов, а также методом определения тестостерона в крови [2, 12]. На сегодняшний день в распоряжении клинично-диагностических лабораторий имеются различные диагностические системы иммуноферментного анализа (ИФА) для определения уровня тестостерона, но они характеризуются различной точностью, при этом особую сложность представляет разработка моноклональных антител для класса стероидных гормонов и их активных метаболитов в связи с близкой химической структурой [13]. Это основная причина расхождения в результатах определения стероидных гормонов. Появление и развитие современной технологии высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) обеспечивает высокую производительность, практически 100% селективность, необходимую чувствительность и воспроизводимость, и позволяет использовать ее в качестве эталонного метода при лабораторной диагностике, связанной с определением стероидных гормонов [14]. Это и определило целесообразность использования именно этого метода в нашей работе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка частоты встречаемости и особенностей синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. В исследование были включены мужчины с ожирением, обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

Время исследования. Период сбора материала с января 2023-го по май 2024 г.

Исследуемая популяция

Мужчины с ожирением.

Критерии включения: мужской пол, возраст 30 лет и старше, индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² в сочетании с величиной окружности талии (ОТ) более 94 см (висцеральное ожирение) или ИМТ более 30 кг/м².

Критерии не включения: сахарный диабет (СД), нарушения пола и развития; отсутствие хотя бы одного из яичек, крипторхизм, травмы и/или хирургические вмешательства на половых органах; прием препаратов андрогенов, анаболических стероидов, гонадотропинов, антиэстрогенов или антиандрогенов на момент исследования или в анамнезе; алкоголизм или наркомания.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, частичное выполнение программы исследования.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной.

Дизайн исследования

Сплошное, одномоментное, скрининговое, одноцентровое, неинтервенционное исследование.

Описание медицинского вмешательства

Проводился забор крови для исследования в утреннее время натощак из локтевой вены.

Методы

Анамнестические данные были получены путем опроса. При физикальном обследовании оценивалось состояние полового оволосения, грудных желез и наружных половых органов. Определение общего тестостерона выполнялось с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС с тандемной масс-спектрометрией на хроматографе Agilent 1290 Infinity II, масс-спектрометре AB Sciex TripleQuad 5500; липидного профиля крови и мочевой кислоты — методом фотометрии на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott). Гипогонадизм диагностировался при уровне общего тестостерона сыворотки крови менее 12,1 нмоль/л.

Проводилось сравнение групп пациентов с избытком массы тела, ожирением 1, 2 и 3 степени по частоте встречаемости гипогонадизма, а также групп пациентов с гипогонадизмом и без такового. Основным исходом исследования являлся показатель частоты встречаемости синдрома гипогонадизма при ожирении. Дополнительным исходом — ассоциация гипогонадизма с факторами, сопутствующими ожирению.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: предварительно не рассчитывался, включались все пациенты.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 13.0); количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов; сравнение групп осуществлялось непараметрическим методом χ^2 с поправкой Йетса для качественных признаков и U-критерия Манна-Уитни для количественных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндо-

кринологии» Минздрава России «Масс-спектрометрическая диагностика и персонализация лечения синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением» (протокол №20 от 08.11.2023). Представляемая работа является фрагментом неинтервенционной части исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 300 мужчин с ожирением. Характеристики выборки представлены в таблице 1.

У всех включенных в исследование пациентов наблюдались те или иные симптомы, которые потенциально могли являться клиническими проявлениями синдрома гипогонадизма. Лабораторно подтвержденный синдром гипогонадизма был выявлен у 230 мужчин. Таким образом, его частота встречаемости составила 76,7 (95% ДИ 71,9–81,5)%. Она возрастала по мере увеличения выраженности ожирения (рис. 1).

Таблица 1. Общая характеристика выборки пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	45 [38; 54]
Масса тела, кг	105 [94,7; 122]
ИМТ, кг/м ²	33,1 [29,8; 37,1]
ОТ, см	109 [100; 120]
Общий тестостерон, нмоль/л	8,7 [6,5; 11,6]
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 [4,5; 6,1]
ЛПНП, ммоль/л	3,0 [1,7; 3,9]
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,7]
Триглицериды, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,6]
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,0; 6,0]
Мочевая кислота, ммоль/л	420 [363; 480]

Примечания: данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

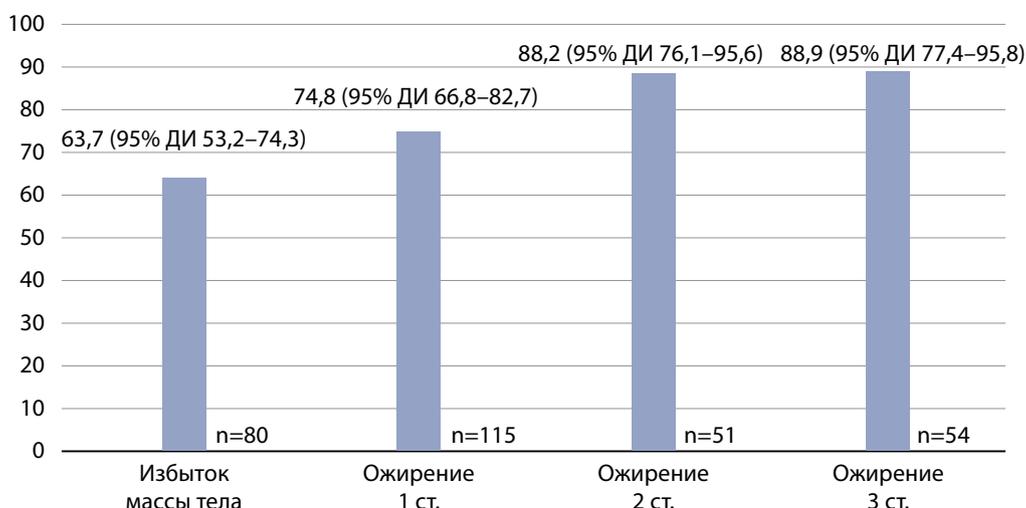


Рисунок 1. Частота гипогонадизма в зависимости от выраженности ожирения.

Примечания: данные представлены в виде процентов и 95% доверительного интервала.

Таблица 2. Сравнение пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма

Признак	Гипогонадизм (n=230)	Нет гипогонадизма (n=70)	p
Возраст, лет	45 [38; 54]	43 [36; 53]	0,305
Масса тела, кг	109 [98; 125]	95 [86; 108]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	33,7 [30,4; 38,3]	30,3 [27,3; 33,4]	<0,001
ОТ, см	112 [103; 123]	100 [98; 110]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	7,5 [5,8; 9,3]	13,9 [12,8; 15,9]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 [4,7; 6,2]	4,9 [4,3; 5,7]	0,004
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [1,6; 3,9]	3,2 [2,6; 3,9]	0,011
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 3,3]	1,1 [0,9; 1,3]	0,037
Триглицериды, ммоль/л	1,9 [1,4; 2,8]	1,4 [1,0; 1,9]	<0,001
Мочевая кислота, ммоль/л	436 [370; 500]	386 [322; 431]	<0,001

Примечания: U-критерий Манна–Уитни; данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности. Применялась поправка Бонферрони, уровень значимости $p < 0,005$.

Были выявлены статистически значимые различия в частоте гипогонадизма, выявляемого при избытке массы тела и ожирении 2 и 3 степени ($p = 0,004$ и $0,002$ соответственно, χ^2 с поправкой Йетса, применялась поправка Бонферрони, уровень значимости $p < 0,008$). Величина частоты гипогонадизма при ожирении 1 степени занимала промежуточное значение при отсутствии статистически значимых различий как с частотой при избытке массы тела ($p = 0,134$), так и с частотой при ожирении 2 и 3 степеней ($p = 0,079$ и $0,056$, соответственно, χ^2 с поправкой Йетса, применялась поправка Бонферрони, уровень значимости $p < 0,008$). Частоты гипогонадизма, выявляемые при 2 и 3 степени ожирения статистически значимо не отличались ($p = 0,840$).

При сравнении пациентов с наличием гипогонадизма и без такового были выявлены статистически значимые различия в ряде показателей (табл. 2).

Нежелательные явления не отмечались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Формирование выборки проводилось из пациентов, обратившихся в крупный федеральный медицинский центр, следовательно, существуют риски не репрезентативности выборки в отношении общей популяции.

Сопоставление с другими публикациями

Полученные результаты согласуются с данными других работ — известно, что ожирение, прежде всего висцеральное, связано со снижением уровня тестостерона [4, 15]. Работы зарубежных и отечественных авторов свидетельствуют о высокой частоте гипогонадизма при ожирении, составляющей от 15 до 100% [16, 17]. Отличия в исследованиях частоты встречаемости гипогонадизма объясняются несколькими факторами. Главными факторами, влияющими на частоту гипогонадизма, являются возраст пациентов обследованной выборки и выраженность ожирения. Так, в исследовании Бобкова Д.Н. и соавт.

(2022 г.) синдром гипогонадизма был выявлен у 36% мужчин с ожирением, что меньше, чем в нашей работе, однако в сравниваемом исследовании пациенты были моложе — их возраст составил 29 [27; 30] лет, в то время как у мужчин в нашем исследовании — 45 [38; 54] лет [16]. С другой стороны, в исследовании Tromsø при обследовании 1548 мужчин в возрасте 25–84 лет была установлена 100% распространенность гипогонадизма у мужчин с выраженным ожирением, а в нашей работе — 88,2–88,9% [17]. Еще в одной работе, включившей 1849 мужчин, сопоставимых с нашими пациентами по возрасту, но с менее выраженным ожирением, было установлено, что распространенность гипогонадизма при нормальной массе тела составила 26%, избыточной массе тела — 29% и ожирении — 40% [18]. Эта работа интересна тем, что в ней был использован лабораторный метод определения тестостерона, сходный с использованным в нашей работе, — определение тестостерона равновесным диализом. Применение подобных методов диагностики позволяет получить более точные результаты [19, 20]. Так, в сравнительном исследовании результатов определения концентрации общего тестостерона методами ИФА на анализаторах Architect 2000 и Vitros 3600 и ВЭЖХ-МС/МС с использованием образцов сыворотки крови пациентов, направленных для обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, ВЭЖХ-МС/МС показала большую точность. Однако рассчитанное процентное распределение результатов определения содержания тестостерона по диапазонам ожидаемых значений показало допустимую, с точки зрения практической диагностики, сопоставимость полученных результатов. Следовательно, в рутинной клинической практике для определения тестостерона может быть использован метод ИФА при условии персонализированного подхода к интерпретации результатов анализа каждого пациента и использовании одного и того же метода в ходе лечения и долгосрочного наблюдения. ВЭЖХ-МС/МС может быть рекомендована для применения в качестве метода сравнения в спорных клинических случаях [12].

В нашем исследовании гипогонадизм сопровождался изменениями в липидном спектре крови — пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более высокие уровни холестерина и триглицеридов. Полученные результаты подтверждаются работами других авторов. Так, в одном из исследований, проведенном с участием 83 пациентов, была показана статистически значимая ассоциация между снижением уровня тестостерона и повышением ИМТ, ОТ, уровня триглицеридов [21]. По данным другого исследования с участием 143 мужчин, низкий уровень тестостерона также ассоциировался с большими значениями уровня триглицеридов [23]. Большинство исследований четко указывают на то, что низкий уровень тестостерона крови ассоциирован с дислипидемией [23–25]. Другой ассоциацией с гипогонадизмом, выявленной в нашей работе, являлась гиперурикемия. Наличие данной ассоциации также подтверждается другими научными исследованиями. Так, в исследовании Zhang Q., et al. (2021 г.) было отмечено, что из 198 обследованных мужчин с гиперурикемией гипогонадизм был выявлен в 91% случаев [26]. Установлено, что дефицит тестостерона приводит к повышению уровня эндогенных пуринов, а гиперурикемия в сочетании с подагрой способствует тестикулярной дисфункции вследствие отложения кристаллов моноурата натрия в ткани яичек, что приводит к тестикулярному оксидативному стрессу [27].

Клиническая значимость результатов

У 76,7 (95% ДИ 71,9–81,5)% пациентов с ожирением выявлен синдром гипогонадизма. Частота встречаемости гипогонадизма увеличивается по мере возрастания избытка жировой массы. Наличие гипогонадизма ассоциировано с дислипидемией и гиперурикемией.

Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось из пациентов, обратившихся в крупный федеральный медицинский центр, следовательно, частота встречаемости гипогонадизма в общей популяции мужчин с ожирением может отличаться. Учитывая ассоциацию между частотой гипогонадизма и выраженностью ожирения, этот фактор будет влиять на его распространенность в других выборках. Кроме того, при использовании других методов выявления дефицита тестостерона у мужчин, нежели представленные в исследовании, его распространенность также может отличаться.

Направления дальнейших исследований

Планируется проведение проспективного, сравнительного (в сравнении с отсутствием конкурентного вмешательства), рандомизированного исследования по оценке влияния терапии препаратом трансдермального тестостерона на гликемический контроль и качество жизни у мужчин с гипогонадизмом и ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости гипогонадизма у мужчин с ожирением была определена высокоточным методом tandemной хромато-масс-спектрометрии и составила 76,7 (95%ДИ 71,9–81,5)%. Учитывая высокую распространенность этого синдрома, необходимо проводить мероприятия, направленные на его активное выявление у мужчин с ожирением. Внедрение в широкую клиническую практику метода определения общего тестостерона в крови путем tandemной масс-спектрометрии может повысить точность выявления дефицита тестостерона. Наличие гипогонадизма ассоциировано с дислипидемией и гиперурикемией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS).

Конфликт интересов. Роживанов Р.В. — выплата гонораров от «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS) в 2017–2024 г. за чтение образовательных лекций; Морозова Е.В. — конфликт интересов отсутствует; Иоутси В.А. — конфликт интересов отсутствует; Савельева Л.В. — конфликт интересов отсутствует; Анцупова М.А. — конфликт интересов отсутствует; Роживанова Е.Р. — конфликт интересов отсутствует; Андреева Е.Н. — конфликт интересов отсутствует; Мельниченко Г.А. — выплата гонораров от «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS) в 2017–2024 г. за чтение образовательных лекций; Мокрышева Н.Г. — конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Роживанов Р.В. — разработка концепции исследования, сбор и обработка научного материала, написание текста; Морозова Е.В. — сбор научного материала, написание текста; Иоутси В.А. — лабораторные исследования; Анцупова М.А. — лабораторные исследования; Савельева Л.В. — сбор научного материала, Роживанова Е.Р. — сбор литературного материала, Андреева Е.Н. — редактирование текста, Мельниченко Г.А. — редактирование текста; Мокрышева Н.Г. — редактирование текста.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- WHO – World Health organization (2022). Fact sheet: Obesity and overweight. Updated March 2024 Retrieved from Obesity and overweight (who.int)
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №6. — С. 78–80. [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):78–80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>
- Veldhuis JD, Zwart A, Mulligan T, Iranmanesh A. Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(2):529–535. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7200>
- Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2009. — Т. 6. — №3. — С. 39–42. [Savel'eva LV, Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Fadeev VV. Normogonadotropic hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism*. 2009;6(3):39–42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5243>
- Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SA, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1011–1022. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206168>

6. Porro S, Genchi VA, Cignarelli A, et al. Dysmetabolic adipose tissue in obesity: morphological and functional characteristics of adipose stem cells and mature adipocytes in healthy and unhealthy obese subjects. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):921-941. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01446-8>
7. Genchi VA, D'Oria R, Palma G, et al. Impaired leptin signalling in obesity: is leptin a new thermolipokine? *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:6445. doi: <https://doi.org/10.3390/IJMS22126445>
8. Lima TFN, Nackeran S, Rakitina E, et al. Association of Leptin with Total and Free Testosterone: Results from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Androg Clin Res Ther.* 2020;1(1):94-100. doi: <https://doi.org/10.1089/andro.2020.0007>
9. Bai J, Liu Y, Niu GF, et al. Relationship between adiponectin and testosterone in patients with type 2 diabetes. *Biochem Med (Zagreb).* 2011;21(1):65-70. doi: <https://doi.org/10.11613/bm.2011.013>
10. Yeap BB, Knuijan MW, Divitini ML, et al. Differential associations of testosterone, dihydrotestosterone and oestradiol with physical, metabolic and health-related factors in community-dwelling men aged 17-97 years from the Busselton Health Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(1):100-108. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12407>
11. Niederberger C. Re: determinants of testosterone recovery after bariatric surgery: is it only a matter of reduction of body mass index?. *J Urol.* 2014;191(3):753-754. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.11.073>
12. Мальшева Н.М., Колесникова Г.С., Иоутси В.А., Ильин А.В., Головкина Н.А., Тюльпаков А.Н. Сравнительный анализ результатов определения тестостерона в сыворотке крови на анализаторах Architect и Vitros и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2017. — Т. 62. — №10. — С. 592-599 [Malysheva NM, Kolesnikova GS, Ioutsy VA, Il'in AV, Golovkina NA, Tyul'pakov AN. The comparative analysis of the results of detection of testosterone in blood serum applying analyzers Architect and Vitros and tandem mass-spectrometry, a highly efficient fluid chromatography technique. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2017;62(10):592-599. (in Russ.)] doi: <https://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-592-599>
13. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Колесникова Г.С. Ключевые гормоны в эндокринологии и методы их определения. — М: АдамантЪ, 2014. — 230 с. [Goncharov NP, Katsiya GV, Kolesnikova GS. Key hormones in endocrinology and methods for their determination. Moscow: Adamant; 2014. — 230 p. (In Russ.)]
14. Botelho JC, Shacklady C, Cooper HC, et al. Isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry candidate reference method for total testosterone in human serum. *Clin Chem.* 2013;59(2):372-380. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.190934>
15. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, et al. Associations Between Sex Steroids and the Development of Metabolic Syndrome: A Longitudinal Study in European Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1396-1404. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4184>
16. Бобков Д.Н. Тестикулярная антиоксидантная активность у мужчин с висцеральным ожирением: дис. ... канд.мед.наук: 3.1.19. — НМИЦ эндокринологии. — Москва, 2022. — 104 с. [Bobkov DN. Testikulyarnaya antioksidantnaya aktivnost' u muzhchin s visceral'ny'm ozhireniem: dis. kand.med.nauk: 3.1.19. — NMICz endokrinologii. — Moskva, 2022:104. (In Russ.)]
17. Svartberg J, von Mühlen D, Sundsfjord J, et al. Waist Circumference and Testosterone Levels in Community Dwelling Men. The Tromsø Study. *Eur J Epidemiol* 2004;19:657-663. doi: <https://doi.org/10.1023/B:EJEP.0000036809.30558.8f>
18. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1186-1192. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1649>
19. Tai, SSC, Xu B, Welch MJ, et al. Development and evaluation of a candidate reference measurement procedure for the determination of testosterone in human serum using isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2007;388:1087-1094. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1355-3>
20. Botelho JC, Shacklady C, Cooper HC, et al. Isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry candidate reference method for total testosterone in human serum. *Clin Chem.* 2013;59(2):372-380. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.190934>
21. Akinloye O, Blessing Popoola B, Bolanle Ajadi M, et al. Hypogonadism and metabolic syndrome in nigerian male patients with both type 2 diabetes and hypertension. *Int J Endocrinol Metab.* 2014;12(1):e10749. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.10749>
22. Blaya R, Thomaz LD, Guilhermano F, et al. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components. *Aging Male.* 2016;19(2):85-89. doi: <https://doi.org/10.3109/13685538.2016.1154523>
23. Mäkinen JI, Perheentupa A, Irljala K, et al. Endogenous testosterone and serum lipids in middle-aged men. *Atherosclerosis.* 2008;197(2):688-693. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.009>
24. Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Bacquer D, et al. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis.* 2003;166(1):95-102. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00308-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00308-8)
25. Veldhuis JD, Zwart A, Mulligan T, et al. Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):529-535. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7200>
26. Zhang Q, Chen W, Yun C, et al. The application value of serum 25(OH)D3, uric acid, triglyceride, and homeostasis model assessment of insulin resistance in male patients with hyperuricemia combined with hypogonadism. *BMC Endocr Disord.* 2021;21:102. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00765-y>
27. Lim J.H, Kim YK, Kim YS, et al. Relationship between serum uric Acid levels, metabolic syndrome, and arterial stiffness in korean. *Korean Circ J.* 2010;40(7):314-20. doi: <https://doi.org/10.4070/kcj.2010.40.7.314>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Роживанов Роман Викторович**, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Морозова Елена Валерьевна [Elena V. Morozova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1348-161X>; eLibrary SPIN: 1814-8066; e-mail: elenafedoseeva08@gmail.com

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaliy A. Ioutsy, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; eLibrary SPIN: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Анцупова Мария Анатольевна [Marya A. Antsupova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6266-7782>; eLibrary SPIN: 9802-0221; e-mail: Antsupova.Marya@endocrincentr.ru

Савельева Лариса Викторовна, к.м.н. [Larisa V. Savelyeva, MD, PhD]; RCID: <https://orcid.org/0000-0002-2808-4846>; eLibrary SPIN: 1452-8793; e-mail: slv63@mail.ru

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

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD,

Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor];

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Роживанов Р.В., Морозова Е.В., Иоутси В.А., Анцупова М.А., Савельева Л.В., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Частота встречаемости и особенности синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №1. — С. 19-25. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13145>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Morozova EV, Ioutsi VA, Antsupova MA, Savelyeva LV, Rozhivanova ER, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. The frequency and peculiarities of hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism*. 2025;22(1):19-25. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13145>

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ



© С.А. Сметанина¹, А.Ю. Сургутская^{1*}, Ф.Х. Дзгоева²

¹ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. За последние 40 лет частота ожирения в детском возрасте от 5 до 19 лет возросла в десять раз. Подобная цифра роста детского ожирения как социально значимого хронического неинфекционного заболевания с 2014 г. вызвала необходимость мониторинга физического развития детей и подростков с целью разработки современных методов снижения уровня распространенности детского ожирения и контроля их исполнения, анонсированного Всемирной организацией здравоохранения.

Цель. Определить фактическую распространенность детского ожирения в Тюменской области среди детей и подростков от 3 до 18 лет.

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование сплошным методом 5130 учащихся дошкольных и школьных учреждений Тюменского региона от 3 до 18 лет в рамках профилактических осмотров несовершеннолетних. Исследование включало измерение роста и массы тела, определение индекса массы тела (ИМТ) и SDS (SDS — standard deviation score — индекс стандартного отклонения), ИМТ для данного возраста и пола. Оценка физического развития проводилась согласно критериям ВОЗ (2005 г., 2007 г.).

Результаты. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков в Тюменской области составила 15,2% и 8,4% соответственно, у мальчиков избыточная масса тела и ожирение диагностированы в 13,5% случаев, а у девочек — в 10,2%. При анализе по периодам детства установлено, что ожирение в 1,4 и 2,1 раза чаще выявляется у мальчиков, чем у девочек в дошкольном и младшем школьном возрасте соответственно, $p=0,027$ и $p<0,001$. В клинической структуре ожирения достоверно чаще наблюдалось ожирение I степени — 55,5%, $p=0,027$.

Заключение. Фактическая распространенность детского ожирения в Тюменской области в настоящее время составляет 8,4%. В целом среди девочек ожирение зарегистрировано в 5,4% случаев, а среди мальчиков вдвое больше — 10,7%. SDS ИМТ более +3,1 чаще диагностируется у детей в дошкольном и младшем школьном возрасте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: детское ожирение; избыток массы тела; дети; подростки; распространенность.

THE PREVALENCE OF CHILDHOOD OBESITY IN THE TYUMEN REGION: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© Svetlana A. Smetanina¹, Alexandra Y. Surgutskaja^{1*}, Fatima K. Dzgoeva²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russia

²Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

BACKGROUND: Over the past 40 years, the incidence of obesity in children aged 5 to 19 has increased tenfold. Due to the growth of childhood obesity as a socially significant chronic non-communicable disease, since 2014 the World Health Organization has announced the need to monitor the physical development of children and adolescents in order to develop actual methods to decrease the prevalence of childhood obesity and monitoring their implementation.

AIM: To determine the actual prevalence of childhood obesity in Tyumen region among children and adolescents from 3 to 18 years.

MATERIALS AND METHODS: A one-time continuous study of 5,130 students of preschool and school institutions of Tyumen region from 3 to 18 years old was conducted as part of preventive examinations of underage children. The study included measurement of height, body weight, determination of body mass index (BMI) and calculation of SDS (SDS — standard deviation score) BMI for a certain age and gender. Assessment of physical development was carried out according to WHO criteria (2005, 2007).

RESULTS: The prevalence of overweight and obesity in Tyumen region was 15.2% and 8.4%, accordingly, among boys overweight and obesity were diagnosed in 13.5% of cases, among girls — in 10.2%. While analyzing the periods of childhood it was found that obesity is 1.4 and 2.1 times more common among boys than among girls at preschool and primary school age, accordingly, $p=0,027$ and $p<0,001$. In the clinical structure of obesity, grade I obesity was significantly more often observed — 55.5%, $p=0,027$.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSION: The actual prevalence of childhood obesity in the Tyumen region is 8.4%. In general, among girls, obesity was registered in 5.4% of cases, and among boys it was twice as much — 10.7%. SDS BMI more than +3,1 are more often diagnosed in preschool and primary school age.

KEYWORDS: childhood obesity; overweight; children; adolescents; prevalence.

ОБОСНОВАНИЕ

Впервые теоретическое признание ожирения заболеванием зарегистрировано в 1948 г., когда Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) на 6-м пересмотре международной классификации болезней (МКБ) объявила избыточную массу тела как потенциальную проблему общественного здравоохранения. Несмотря на включение ожирения в МКБ-6, медицинские сообщества большинства стран не расценивали ожирение как заболевание до 1997 г., когда впервые появилась необходимость в проведении специальной консультации по ожирению, в частности анализа бремени болезней тысячелетия, чтобы неожиданно подчеркнуть решающую роль ожирения в нынешних неуправляемых и растущих глобальных затратах на здравоохранение.

Ожирение как хроническое заболевание было представлено в 2014 г. на ежегодном научном конгрессе Американской ассоциации эндокринологов, и это определение было обусловлено тем, что этиология ожирения заключается в избыточном накоплении жировой ткани ("adiposity-based chronic disease") [1]. К такому выводу медицинское сообщество пришло после многолетних серьезных исследований, определив жировую ткань не как пассивный накопитель энергии, а как орган с собственными гормонами, рецепторами, генетикой и клеточной биологией [2].

Ожирение — это болезнь болезней. В настоящее время известно, что увеличение объема и количества жировой ткани определяет развитие хронических неинфекционных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа (СД2), рак и др. [3]. Избыточная масса тела является фактором риска развития метаболического синдрома и преимущественно изучалась у взрослых, однако на сегодняшний день стало очевидно, что формирование взрослого ожирения закладывается в детстве [4].

Наблюдения за последние 50 лет показали трехкратный рост избыточной массы тела среди взрослого населения и увеличение показателей смертности у лиц трудоспособного возраста, имеющих данное сопутствующее состояние, что определило ожирение как медико-социальную проблему, требующую особого внимания сфер здоровьесбережения населения на всех уровнях. Параллельно с увеличением роста ожирения у взрослых отмечалось и повышение числа случаев ожирения у детей.

На современном этапе детское ожирение фигурирует как фактор риска преждевременной смертности, показатели ожирения у детей, по данным ВОЗ на конец 2022 г., демонстрируют высокую частоту заболевания. Так, в 1975 г. сообщалось об 1% детей и подростков с избыточным весом, а на период 2022 г. это каждый третий ребенок (29% мальчиков и 27% девочек). Особое внимание уделяется росту ожирения среди детей дошкольного

возраста, число которых на конец 2022 г. достигло 7,9% случаев [5].

Первые попытки изучения детского ожирения как самостоятельного заболевания прослеживаются при создании его классификации. Так, в 1969 г. Дуденко Н.В. предложил разделить ожирение у детей и подростков на две группы: алиментарно-конституциональное и гипоталамическое, а Князев Ю.А. в 1982 г. классифицировал детское ожирение не только по этиологии, но и по патогенезу, степени, течению и осложнениям [6]. Классификация ожирения по степеням отличалась практической значимостью, однако не учитывала особенностей роста и развития детского организма.

Несмотря на высокую распространенность ожирения среди взрослого и детского населения, в мире до сих пор отсутствуют единые критерии классификации и диагностики данного заболевания. Так, в США и в некоторых странах Европы для диагностики избыточной массы тела у детей и подростков применяется шкала Стюарта — центильные таблицы ИМТ, критерии CDC (U.S. Centers for Disease Control and Prevention), IOTF (International Obesity Task Force) и нормативы ВОЗ (SDS — standard deviation score), немецкое медицинское сообщество использует систему оценки Кромейера-Хаушильда [7]. Применение различных критериев диагностики ожирения у детей за рубежом отражается на статистических показателях распространенности и может отличаться как на международном уровне, так и в границах одной страны.

Отличительной особенностью диагностики детского ожирения в РФ является общепринятая единая система оценки физического развития, обеспечивающая получение сопоставимых данных внутри страны. С 2014 г. в России диагностика и степень детского ожирения определяется согласно классификации ВОЗ, отраженной в федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков (2014 г.). Данная классификация сохранилась и в клинических рекомендациях Минздрава России «Ожирение у детей» от 2021 г. [8, 9]. Так, диагностическим критерием избыточной массы тела и ожирения является определение величины стандартных отклонений индекса массы тела (SDS ИМТ). Однако вопрос о распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков России рассматривается преимущественно в отдельных регионах, а общее виденье проблемы остается неизвестным [10, 11, 12, 13, 14].

Следует отметить, что, несмотря на акцент на растущую распространенность ожирения среди детей дошкольного возраста, оценка физического развития в возрасте до 7 лет в подобных исследованиях проводится крайне редко — как в РФ, так и за рубежом. Данная проблема, как и сопоставимость международных данных о частоте детского ожирения в целом, могут быть связаны как с отсутствием единых критериев оценки массы тела у детей во всем мире, так и с отсутствием единой

электронной базы данных и методов обязательной регистрации показателей физического развития на муниципальном, региональном, государственном и международном уровне.

Возможные причины сложившейся эпидемиологической ситуации — это пути ее решения. Так, общий принцип оценки и электронной регистрации физического развития детей и подростков позволит оперативно получать актуальную информацию о распространенности нарушений питания и своевременно анализировать эффективность проводимых профилактических мероприятий. Однако в первую очередь, для получения объективной информации о положении детского ожирения в целом необходим регулярный мониторинг массы тела детей всех возрастов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить фактическую распространенность детского ожирения среди детей и подростков от 3 до 18 лет в Тюменской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Осмотры несовершеннолетних проводились на базе дошкольных и школьных учреждений Тюменской области (г. Тюмень и Тюменский район, г. Тобольск и Тобольский район, г. Заводоуковск, г. Ишим и Ишимский район), выбранных методом случайных чисел.

Время исследования. Исследование проводилось в период с октября 2018-го по декабрь 2022 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция «Дети».

Критерии включения: критерий 1 — учащиеся дошкольных и школьных учреждений от 3 до 18 лет; критерий 2 — наличие информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство законных представителей.

Критерии исключения: критерий 1 — учащиеся дошкольных учреждений младше 3 лет; критерий 2 — отсутствие информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство законных представителей; критерий 3 — наличие недостающих сведений по росту и массе тела в результатах осмотра; критерий 4 — отсутствие ребенка в учебном учреждении на момент проведения осмотра.

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

Сплошной метод.

Дизайн исследования

Для настоящего одноцентрового исследования использованы данные, полученные в результате профилактических осмотров детей от 3 до 18 лет в соответствии с приказом МЗ РФ от 10.08.2017 г. №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров

несовершеннолетних». Осмотры детей проводились педиатром и детским эндокринологом.

Методы

В ходе профилактических осмотров проводилось измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ) и определение его стандартного отклонения (SDS ИМТ). На основании антропометрических показателей рассчитывался показатель индекса массы тела (ИМТ) в программе MS Office Excel по формуле m/p^2 , где m — масса тела ребенка (кг), p — рост ребенка (м). Оценка физического развития детей и подростков проводилась при помощи стандартного отклонения ИМТ (SDS ИМТ). Согласно критериям ВОЗ, нормальная масса тела устанавливалась при SDS ИМТ от -1 до +1; дефицит массы тела — при SDS ИМТ < -1; избыточная масса тела диагностировалась при SDS ИМТ от +1 до +2; ожирение I степени соответствовало значениям SDS ИМТ $\geq 2,0$, но < 2,6; II степени — $\geq 2,6$, но < 3,1; III степени — $\geq 3,1$, но < 4,0 и морбидное ожирение — $\geq 4,0$. SDS ИМТ вычислялось при помощи программного обеспечения WHO Anthro и Anthro Plus (ВОЗ, 2005 г., 2007 г.).

Результаты SDS ИМТ оценивались непосредственно авторами.

Статистический анализ

Материалы исследования статистически обработаны с применением пакета прикладных программ SPSS Statistics 26.0.0., а также программы для работы с электронными таблицами Microsoft Office Excel 2010. Результаты исследования представлены в виде таблиц и диаграмм. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

В рамках профилактического осмотра в дошкольных и школьных учреждениях от всех обследуемых или их законных представителей было получено добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство в соответствии с приказом МЗ РФ от 10.08.2017 г. №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании оценены результаты антропометрических показателей 5130 детей и подростков в возрасте от 3 до 18 лет, из которых 50,0% девочки ($n=2591$) и 49,5% мальчики ($n=2539$). Распределение детей по возрасту в данном исследовании определено как ненормальное, поэтому применялись методы непараметрической статистики. Медиана возраста (Me) всех исследуемых детей и межквартильный разброс (IQR) составили 8,5 [6–11] года (табл. 1).

По данным настоящего исследования, распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков Тюменской области в целом составила 23,6% ($n=1209$), включая 15,2% ($n=778$) детей с избыточной массой тела и 8,4% ($n=431$) — с ожирением. Дефицит массы тела определен у 17,5% ($n=900$), а нормальная масса тела — у 58,9% ($n=3021$) исследуемых (рис. 1).

Таблица 1. Количество и возрастная структура детей и подростков Тюменского региона в зависимости от периода детства

Период детства	Девочки			Мальчики			Всего		
	п, чел.	Me [IQR], лет	min-max, лет	п, чел.	Me [IQR], лет	min-max, лет	п, чел.	Me [IQR], лет	min-max, лет
Дошкольный возраст: 3–6 лет	951	5 [5–6]	3–6	969	5 [5–6]	3–6	1920	5 [5–6]	3–6
Младший школьный возраст: 7–11 лет	964	9 [8–10]	7–11	980	9 [8–10]	7–11	1944	9 [8–10]	7–11
Старший школьный возраст: 12–18 лет	676	15 [15–16]	12–18	590	15 [14–16]	12–18	1266	15 [15–16]	12–18

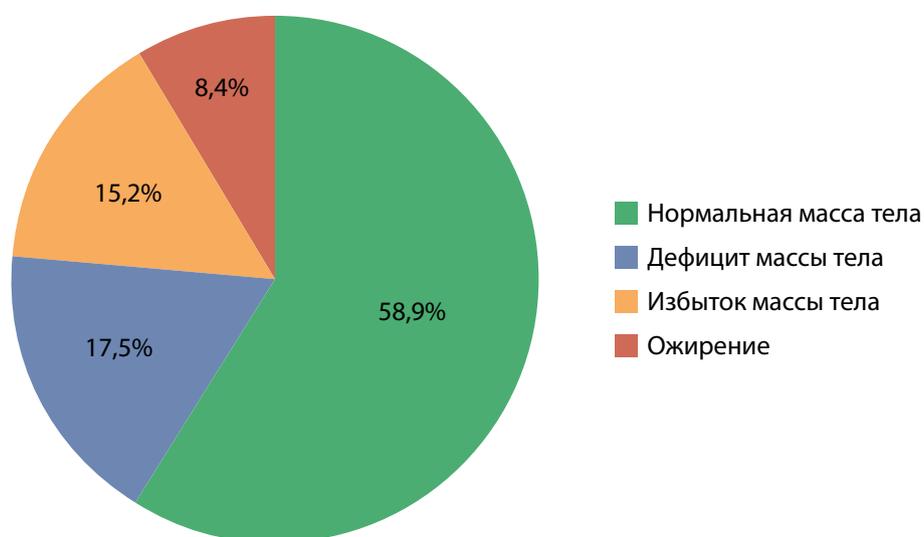


Рисунок 1. Структура нарушений питания детей и подростков в Тюменском регионе в целом, %.

Figure 1. Structure of nutritional disorders among children and adolescents in Tyumen region in general, %.

При анализе распространенности нарушений питания у детей и подростков Тюменского региона в зависимости от пола нами получены данные, представленные в таблице 2, которые свидетельствуют, что избыточная масса тела и ожирение диагностировались в 1,2 и в 1,7 раза чаще у мальчиков ($n=418$, $n=272$), чем у девочек ($n=360$, $n=159$), $p=0,011$, $p<0,001$. Дефицит массы тела выявлялся с равной частотой как у девочек — 18,2% ($n=471$), так и у мальчиков — 16,9% ($n=429$), $p=0,240$. Нормальная масса тела регистрировалась достоверно чаще у девочек — 61,8% ($n=1601$), чем у мальчиков — 55,9% ($n=1420$), $p<0,001$.

В зависимости от периода детства избыток веса чаще регистрировался у детей младшего школьного возраста 7–11 лет — 18,2% ($n=354$), в отличие от детей дошкольного 3–6 лет — 14,1% ($n=271$) и старшего школьного возрастов 12–18 лет — 12,0% ($n=153$), $p=0,002$, $p<0,001$. Ожирение встречалось в 1,7 раза чаще у детей дошкольного возраста (8,1%) и в 2,3 раза чаще у детей младшего школьного возраста (11,0%), чем у подростков 12–18 лет (4,8%), $p=0,001$, $p<0,001$. Дефицит массы тела диагностирован чаще у детей старшего школьного возраста — 22,74% ($n=286$) в сравнении с детьми дошкольного и младшего школьного возрастов — 15,3% ($n=293$) и 16,5% ($n=321$),

Таблица 2. Распространенность нарушений питания среди детей и подростков Тюменского региона в зависимости от пола

Нарушение питания	Пол				p
	Женский		Мужской		
	п, чел.	%	п, чел.	%	
Дефицит массы тела	471	18,2	429	16,9	0,240
Нормальная масса тела	1601	61,8	1420	55,9	<0,001*
Избыток массы тела	360	13,9	418	16,5	0,011*
Ожирение	159	6,1	272	10,7	<0,001*

* — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

$p < 0,001$. Показатель SDS ИМТ, соответствующий нормальной массе тела, среди детей 7–11 лет составил 56,3% ($n=1055$), что значительно ниже, чем среди детей 3–6 и 12–18 лет — 62,5% ($n=1200$) и 60,5% ($n=766$), $p < 0,001$, $p = 0,001$ (рис. 2).

При проведении сравнительного анализа распределения нарушений питания среди детей и подростков Тюменской области по периодам детства в зависимости от пола получены статистически значимые результаты, отображенные в таблице 3. В группе детей дошкольного возраста достоверное различие между мальчиками и девочками было установлено только по частоте ожирения: у мальчиков — 9,8% ($n=92$), у девочек — 6,7% ($n=64$), $p = 0,027$. Среди детей младшего школьного воз-

раста избыточная масса тела и ожирение достоверно чаще встречались у мальчиков в 20,1% ($n=197$) и в 14,9% ($n=146$), чем у девочек — 16,3% ($n=157$) и 7,1% ($n=68$), $p = 0,029$, $p < 0,001$. У девочек младшего школьного возраста, напротив, значительно чаще регистрировались дефицит массы тела и нормальная масса тела — 18,4% ($n=177$) и 58,3% ($n=562$), чем у мальчиков — 14,7% ($n=144$) и 50,3% ($n=493$), $p = 0,029$, $p < 0,001$. В группе старшего школьного возраста 12–18 лет установлено, что избыточная масса тела достоверно чаще выявлялась у мальчиков-подростков — 14,6% ($n=86$), чем у девочек — 9,9% ($n=66$), $p = 0,011$. Нормальная масса тела наиболее часто регистрировалась у девочек-подростков, чем у мальчиков — 63,5% ($n=429$) и 57,1% ($n=337$), $p = 0,021$.

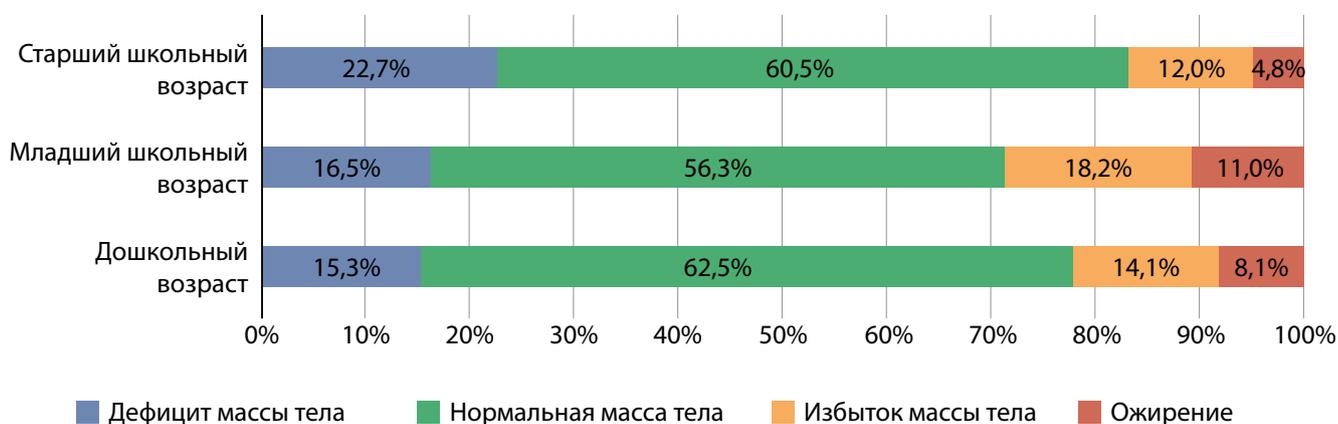


Рисунок 2. Структура нарушений питания среди детей и подростков в зависимости от периода детства в Тюменском регионе, %.

Figure 2. Structure of nutritional disorders among children and adolescents depending on the infancy stage in Tyumen region in general, %.

Таблица 3. Распространенность нарушений питания среди детей и подростков Тюменского региона в зависимости от пола и периода детства

Нарушение питания	Пол				p
	Женский		Мужской		
	n, чел.	%	n, чел.	%	
Дошкольный возраст					
Дефицит массы тела	141	14,8	152	15,7	0,6
Нормальная масса тела	610	64,1	590	60,9	0,141
Избыток массы тела	136	14,3	135	13,9	0,816
Ожирение	64	6,7	92	9,5	0,027*
Младший школьный возраст					
Дефицит массы тела	177	18,4	144	14,7	0,029*
Нормальная масса тела	562	58,3	493	50,3	<0,001*
Избыток массы тела	157	16,3	197	20,1	0,029*
Ожирение	68	7,1	146	14,9	<0,001*
Старший школьный возраст					
Дефицит массы тела	154	22,6	133	22,5	0,969
Нормальная масса тела	429	63,5	337	57,1	0,021*
Избыток массы тела	66	9,9	86	14,6	0,011*
Ожирение	27	4,0	34	5,8	0,143

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

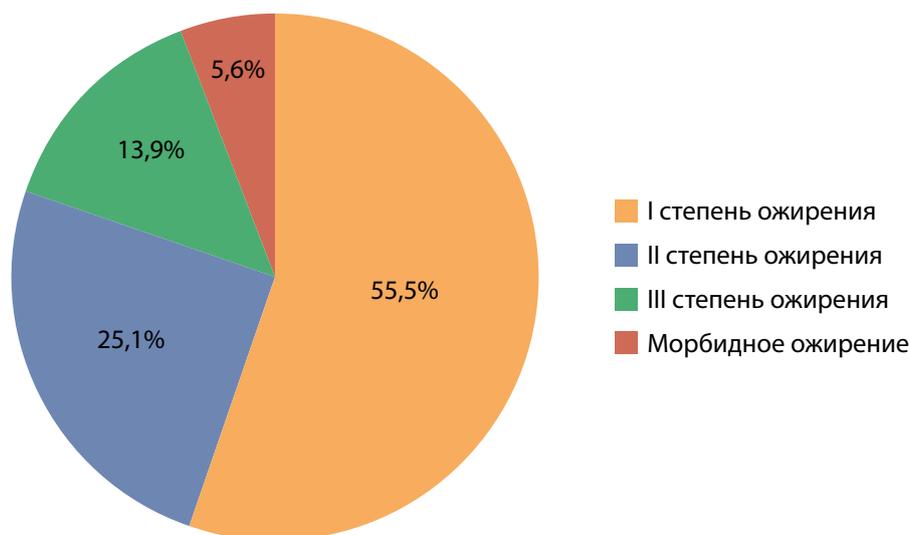


Рисунок 3. Структура ожирения по степеням у детей и подростков в Тюменском регионе в целом, %.

Figure 3. Structure of degree obesity among children and adolescents in Tyumen region in general, %.

В ходе исследования получены данные, что среди детей и подростков Тюменской области с установленным диагнозом «Ожирение» в зависимости от значения SDS ИМТ у каждого второго регистрировалось ожирение I степени (55,5%), $p < 0,027$, ожирение II степени встречалось у каждого четвертого исследуемого (25,1%), $p < 0,001$, а III степень и морбидное ожирение диагностировались в 13,9% и в 5,6% случаев соответственно (рис. 3).

При анализе клинической структуры детского ожирения в зависимости от периода детства и значения SDS ИМТ в исследовании установлено, что ожирение I степени в 1,4 раза чаще встречалось у подростков 12–18 лет — 65,6% ($n=40$), чем у детей дошкольного воз-

раста 3–6 лет — 46,8% ($n=733$), $p=0,038$. Обращает внимание, что морбидное ожирение (SDS ИМТ $\geq 4,0$) достоверно чаще диагностировалось у детей только дошкольного — 17,3% ($n=27$) и младшего школьного — 13,6% ($n=29$) возрастов, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} = 0,002$. Среди подростков 12–18 лет морбидное ожирение не было зарегистрировано (табл. 4).

В таблице 5 продемонстрировано распределение ожирения в зависимости от степени и пола у детей и подростков. Так, нами было установлено, что ожирение I степени чаще встречается у девочек (62,9%) и наиболее характерно для них в младшем школьном возрасте — 52,7% ($n=77$), в сравнении с мальчиками, у которых ожирение I степени в целом выявляется в 51,1% случаев,

Таблица 4. Распространенность детского ожирения по степеням в различные периоды детства среди детей и подростков Тюменского региона

Степень ожирения	Дошкольный возраст (1)		Младший школьный возраст (2)		Старший школьный возраст (3)		p
	n, чел.	%	n, чел.	%	n, чел.	%	
Ожирение I степени	73	46,8	126	58,9	40	65,6	$p_{1-3} = 0,038^*$
Ожирение II степени	38	24,4	53	24,8	17	27,9	0,858
Ожирение III степени	27	17,3	29	13,6	4	6,6	0,118
Морбидное ожирение	18	11,5	6	2,8	0	-	$p_{1-3} < 0,001^*$, $p_{2-3} = 0,002^*$

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 5. Распространенность ожирения по степеням среди детей и подростков Тюменского региона в зависимости от пола

Нарушение питания	Пол				p
	Женский		Мужской		
	n, чел.	%	n, чел.	%	
Ожирение I степени	100	62,9	139	51,1	0,021*
Ожирение II степени	36	22,6	72	26,5	0,421
Ожирение III степени	16	10,1	44	16,2	0,085
Морбидное ожирение	7	4,4	17	6,3	0,517

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

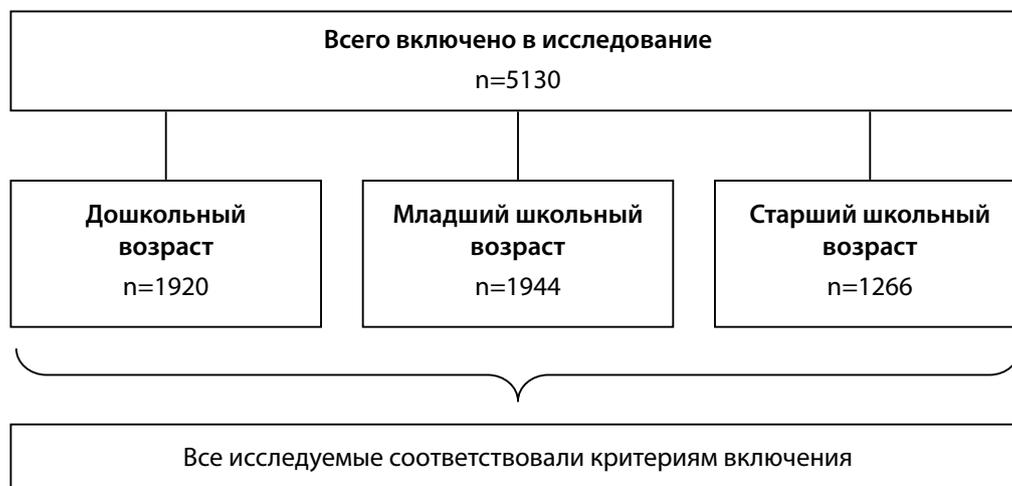


Рисунок 4. Дизайн исследования.

Figure 4. Study design.

$p=0,021$, а в младшем школьном возрасте — в 72,1% ($n=49$), $p=0,008$.

Нежелательные явления на протяжении всего исследования не отмечались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Репрезентативность выборки определялась исходя из генеральной совокупности — общего количества детей Тюменской области без автономий по данным Росстата на 1 января в 2021 г. — 943984 человек, объем выборки составил 2493 человека. Формирование выборки представлено на рисунке 4.

Сопоставление с другими публикациями

В 2014 г. ВОЗ признала детское ожирение глобальной проблемой XXI века и разработала современную стратегию по его ликвидации и формированию здорового образа жизни на международном уровне, обязав все государства — члены ВОЗ проводить мониторинг массо-ростовых показателей детей всех возрастных групп [15].

По данным отечественной литературы, проблема детского ожирения чаще рассматривается в отдельных городах или регионах, малочисленны многоцентровые исследования. Так, в ходе программы исследования COSI в 2017–2018 гг. в г. Москве среди детей 7 лет было установлено, что избыточная масса тела регистрировалась у 27% мальчиков и 22% девочек, а ожирение — у 10% и 6% детей соответственно [16].

Данные показатели по частоте избыточной массы тела в г. Москве были в 1,3 раза выше, чем полученные нами результаты в Тюменской области (20,1% мальчиков и 16,3% девочек 7–11 лет). Однако обращает внимание более высокая частота ожирения у детей в Тюменской области (14,9% мальчиков и 7,1% девочек 7–11 лет), в 1,5 раза среди мальчиков и в 1,2 раза среди девочек.

В 2022 г. опубликованы результаты оценки физического развития детей и подростков 7–14 лет ($n=1503$) г. Самары, согласно которым распространенность избыточной массы тела у детей 7–14 лет составила 20,9%,

а ожирения — 13,5%. Исследователями были отмечены значительные различия частоты нарушений питания в зависимости от возраста. Так, ожирение чаще встречалось в возрасте 7 лет (32,5%), в 10 лет ожирение регистрировалось в 12,4% случаев, а в возрасте 14 лет значительно реже — в 8,3% случаев. Также авторы акцентируют внимание на половой структуре распространенности ожирения; из общего количества исследуемых детей с ожирением мальчики составили 63,6%, а девочки — 39,5% [17]. Данное эпидемиологическое исследование имеет общие черты с проведенным нами на территории Тюменской области, отмечаются схожие тенденции к снижению частоты лишнего веса с возрастом и более высокая частота ожирения у мальчиков. Однако показатели частоты ожирения в целом у детей 7–14 лет г. Самары (13,5%) в 1,6 выше показателей, полученных у детей, проживающих в Тюменской области (8,4%).

При анализе современной ситуации за рубежом, согласно 5-му отчету Европейской инициативы ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением (COSI), известно, что каждый 3-й ребенок (29% мальчиков и 27% девочек) имеет избыточную массу тела или ожирение, что выше в сравнении с полученными нами данными по Тюменской области — у каждого 4-го ребенка. Аналогично данным в Европейском регионе в Тюменской области отмечается преобладание избыточной массы тела и ожирения среди мальчиков (23,4% мальчиков и 21,0% девочек). Проведя анализ распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков по возрастным группам, ВОЗ было установлено, что среди детей в возрасте до 5 лет избыточный вес составлял 7,9% случаев, что значительно ниже полученных нами результатов по Тюменской области — 22,2% среди детей 3–6 лет. Также эксперты ВОЗ сообщают о волнообразном характере частоты избыточного веса у детей в зависимости от возраста. Так, в группе детей 5–9 лет увеличивается частота избыточной массы тела и регистрируется у каждого 3-го ребенка — 29,5%, но в возрасте 10–19 лет отмечается тенденция к снижению избыточной массы тела до 24,9% — у каждого 4-го ребенка [15]. Аналогичная ситуация прослеживается и в нашем исследовании у детей и подростков Тюменской

области. Так, пик встречаемости избыточной массы тела и ожирения отмечается в младшем школьном возрасте и определяется у каждого 3-го ребенка — 29,2%, а в возрасте 12–18 лет снижается, достигая 16,8%.

По результатам мониторинга массо-ростовых показателей, в 2019 г. в КНР распространенность избыточного веса и ожирения среди детей и подростков в возрасте 7–18 лет ($n=212\ 711$) в среднем составила 23,4%, где 9,6% — ожирение. Отмечается, что частота регистрации ожирения меняется с возрастом, так у детей 7 лет ожирение диагностировалось в 12,0% случаев, а у подростков 18 лет — в 6,1%. Полученные показатели в целом соответствуют нашим региональным данным и аналогичны у детей 7–11 лет, но значительно выше у подростков КНР [18].

В 2020–2021 гг. были зарегистрированы статистические данные в базе Global Obesity Observatory США ($n=191\ 509$), где частота избыточной массы тела и ожирения в целом составила 39,4%, а при анализе по возрастным группам среди детей 5–11 лет достигла 45,7%. При этом в возрастных группах 12–15 лет и 16–17 лет отмечалось снижение частоты избыточной массы тела и ожирения в 1,2 раза до 43,4% и 38,2% соответственно в сравнении с детьми младшего школьного возраста [19, 20]. Представленные данные свидетельствуют о более высокой частоте ожирения у детей младшего школьного возраста в США, с тенденцией к снижению частоты избыточного веса к подростковому возрасту и совершеннолетию. Полученные нами результаты о частоте избыточной массы тела и ожирения в зависимости от периода детства у детей и подростков в Тюменской области сопоставимы. Однако в целом распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков, проживающих в Тюменском регионе (23,6%), в 1,7 раза ниже, чем в США (39,4%).

Клиническая значимость результатов

Проведенное исследование демонстрирует высокую фактическую распространенность нарушений питания у детей и подростков Тюменской области. Каждый четвертый ребенок в Тюменском регионе имеет избыточную массу тела или ожирение, что подтверждает необходимость применения единых методов мониторинга физического развития детей и подростков в области, обязательное введение врачей — детских эндокринологов для участия в ежегодных профилактических осмотрах несовершеннолетних, а также обучение врачей-педиатров актуальным критериям оценки массы тела у детей. Полученные показатели высокой распространенности избыточной массы тела в 3–6 и 7–11 лет демонстрируют необходимость разработки территориальных программ по профилактике лишнего веса у детей совместно с членами их семьи в дошкольных и школьных образовательных учреждениях с целью сокращения формирования

хронических неинфекционных заболеваний как у детей, так и у взрослых, и улучшения качества и продолжительности их жизни.

Ограничения исследования

В качестве ограничений исследования следует отметить неравномерность возрастных групп, что не позволяет равноценно провести анализ по отдельным факторам.

Направления дальнейших исследований

На основании полученных данных планируется создание территориальных номограмм для оценки физического развития детей и подростков, а также внедрение регистра фактической распространенности избыточной массы тела и ожирения на основании единых критериев по оценке массы тела у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Тюменской области избыточная масса тела и ожирение в настоящее время зарегистрированы у каждого 4-го ребенка, что ниже в сравнении с показателями Европейского региона, где повышенное питание отмечалось у каждого 3-го. При этом наиболее высокая частота избыточной массы тела и ожирения встречается среди детей дошкольного и младшего школьного возрастов. Мальчики имеют избыточную массу тела и ожирение чаще, чем девочки, особенно в младшем школьном возрасте. Однако в Тюменской области отмечается снижение частоты избыточной массы тела и ожирения с 12 лет, что характерно и для отдельных регионов Российской Федерации и других стран мира.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования

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

Участие авторов. Сметанина С.А. — концепция и дизайн исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Сургутская А.Ю. — концепция и дизайн исследования; получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Дзгоева Ф.Х. — концепция и дизайн исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. М.: Силицей-Полиграф; 2021. [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. *Ozhireniye: otsenka i taktika vedeniya patsiyentov*. Moscow: Silitseya-Poligraf; 2021. (In Russ).]
2. Guerreiro VA, Carvalho D, Freitas P. Obesity, Adipose Tissue, and Inflammation Answered in Questions. *J Obes*. 2022;2022:2252516. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/2252516>
3. Lam BCC, Lim AYL, Chan SL, Yum MPS, Koh NSY, Finkelstein E.A. The impact of obesity: a narrative review. *Singapore Med J*. 2023;64(3):163-171. doi: <https://doi.org/10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-232>
4. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2005;115(1):22-27. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0220>

5. WHO European regional obesity report 2022 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738>
6. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №2. — С. 39-44. [Peterkova VA, Vasyukova OV. K voprosu o novoy klassifikatsii ozhireniya u detey i podrostkov. *Problemy endokrinologii*. 2015;61(2):39-44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561239-44>
7. 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>
8. Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков. В кн.: Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. - М.: Практика, 2014. — С.163-183. [Dedov II, Peterkova VA, editors. Diagnostika i lechenie ozhireniya u detey i podrostkov. In: Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detey s endokrinnyimi zabolevaniyami. Moscow: Praktika; 2014. p.163-183. (In Russ.)]
9. Петеркова А.В., Безлепкина О.Б., Васюкова О.В. и др. *Ожирение у детей. Клинические рекомендации*. — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. [Peterkova AV, Bezlepkina OB, Vasyukova OV, et al. *Obesity in children. Clinical guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.)]
10. Козлов А.И., Вершубская Г.Г. Избыточная масса тела и ожирение у детей северных регионов Российской Федерации // *Forcipe*. — 2020. — Т. 3. — №2. — С. 53-58. [Kozlov AI, Vershubskaya GG. Izbytochnaya massa tela i ozhireniye u detey severnykh regionov rossiyskoy federatsii. *Forcipe*. 2020;3(2):53-58. (In Russ.)]
11. Ларионова М.А., Коваленко Т.В. Эпидемиологические особенности ожирения у детей и подростков в Удмуртской Республике // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №1. — С. 47-54. [Larionova MA, Kovalenko TV. Epidemiologicheskiye osobennosti ozhireniya u detey i podrostkov v Udmurtskoy Respublike. *Ozhireniye i metabolism*. 2019;16(1):47-54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9612>
12. Лир Д.Н., Козлов А.И., Вершубская Г.Г. и др. Избыточная масса тела и ожирение у детей 7–17 лет Северо-Запада РФ и Приуралья // *Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология*. — 2018. — №3. — С. 55-60. [Lir DN, Kozlov AI, Vershubskaya GG, et al. Izbytochnaya massa tela i ozhireniye u detey 7-17 let Severo-Zapada RF i Priural'ya. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23. Antropologiya*. 2018;3:55-60. (In Russ.)]
13. Родионова Е.С. Динамика заболеваемости ожирением в детской популяции пациентов, проживающих в Саратове и Саратовской области // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. — Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации». — 2015. — Т. 5. — №5. — С. 377. [Rodionova ES. Dinamika zabolevayemosti ozhireniyem v detskoj populyatsii patsiyentov, prozhivayushchikh v Saratove i Saratovskoy oblasti. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. — 2015;5(5):377. (In Russ.)]
14. Рычкова Л.В., Астахова Т.А., Климкина Ю.Н. и др. Динамика антропометрических характеристик подростков бурятской национальности в сельской местности Восточной Сибири в период с 2003 по 2018 год // *Экология человека*. — 2021. — №4. — С. 47-54. [Rychkova LV, Astahova TA, Klimkina JuN, et al. Dinamika antropometricheskikh kharakteristik podrostkov buryatskoy natsional'nosti v sel'skoy mestnosti Vostochnoy Sibiri v period s 2003 po 2018 god. *Ekologiya cheloveka*. 2021;4:47-54. (In Russ.)]
15. Report of the commission on ending childhood obesity [Internet]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/204176/9789241510066_eng.pdf?sequence=1
16. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Factsheet. Highlights 2015-17 (2018) [Internet]. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/372426/WH14_COSI_factsheets_v2.pdf
17. Скворцова О.В., Мигачева Н.Б., Михайлова Е.Г. и др. Оценка распространённости избытка массы тела и ожирения среди детей школьного возраста в г. Самаре // *Медицинский вестник Юга России*. — 2022. — Т. 13. — №4. — С. 106-113. [Skvortsova OV, Migacheva NB, Mikhaylova EG, et al. Assessment of the prevalence of overweight and obesity among school-age children in Samara. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(4):106-113. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-106-113>
18. Dong YH, Chen L, Liu JY, et al. Epidemiology and prediction of overweight and obesity among children and adolescents aged 7–18 years in China from 1985 to 2019. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2023;57:11–9. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20220906-00881>
19. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden L. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017;(288):1-8
20. Woolford SJ, Sidell M, Li X, et al. Changes in Body Mass Index Among Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2021;326(14):1434-1436. doi:10.1001/jama.2021.15036

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Сургутская Александра Юрьевна**, ассистент [Alexandra Y. Surgutskaja, assistant]; адрес: Россия, 625026, Тюмень, улица Рижская, д. 78 [address: 78 Rizhskaya Street, 625026 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1973-2434>; Researcher ID: JWP-9921-2024; eLibrary SPIN: 5992-2952; e-mail: kuchkina94@rambler.ru

Сметанина Светлана Андреевна, д.м.н., доцент [Svetlana A. Smetanina, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3525-9891>; Researcher ID: A-5722-2016; Scopus Author ID: 6507913197; eLibrary SPIN: 3842-6394; e-mail: dr.smetanina@gmail.com

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, к.м.н. [Fatima Kh. Dzgoeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; Researcher ID: AGP-1504-2022; Scopus Author ID: 57202120653; eLibrary SPIN: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Сметанина С.А., Сургутская А.Ю., Дзгоева Ф.Х. Распространенность детского ожирения в Тюменской области: современное состояние проблемы // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №1. — С. 26-34. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13099>

TO CITE THE ARTICLE:

Smetanina SA, Surgutskaja AY, Dzgoeva FKh. The prevalence of childhood obesity in the Tyumen region: the current state of the problem. *Obesity and metabolism*. 2025;22(1):26-34. doi: <https://doi.org/10.14341/ome13099>

МЕТФОРМИН В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, ОТЯГОЩЕННОГО САРКОПЕНИЧЕСКИМ ОЖИРЕНИЕМ, У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА. ФОКУС НА ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ



© Е.А. Трошина¹, В.О. Богданова^{1,2}, З-Ш.Р. Умархаджиева^{1*}

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного образования» Минздрава России, Москва

Прогрессирующее снижение мышечной силы и массы тела в сочетании с избытком жировой ткани в организме встречается преимущественно в старшей возрастной группе и является одним из основных признаков старения. Саркопения способствует прогрессированию многих хронических заболеваний, одним из которых является сахарный диабет 2 типа (СД2). Распространенность СД2 среди лиц пожилого возраста за последние годы резко возросла вслед за увеличением числа стареющего населения, при этом саркопения встречается значительно чаще у пациентов с СД2 и зарегистрирована как его новое осложнение.

Основываясь на огромном количестве исследований, доказывающих положительное влияние на скелетные мышцы, исходы сердечно-сосудистых заболеваний, риск развития злокачественных новообразований и увеличение продолжительности жизни, метформин был предложен в качестве потенциального антивозрастного препарата. Терапия метформином может способствовать профилактике возрастной саркопении путем регуляции липидного обмена в скелетных мышцах, а именно благодаря усилению липолиза и снижению воспалительных реакций за счет активации АМФК — 5'-аденозин-монофосфат-активируемой протеинкиназы. Исследования, проведенные с целью оценки эффективности использования метформина у лиц с саркопенией, подтверждают его положительное влияние на мышечную силу и позволяют рассматривать его для лечения саркопении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: саркопения; ожирение; сахарный диабет 2 типа; пожилой возраст; саркопеническое ожирение; метформин.

METFORMIN IN THE THERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS BURDENED BY SARCOPENIC OBESITY IN THE ELDERLY. FOCUS ON PLEIOTROPIC EFFECTS

© Ekaterina A. Troshina¹, Valeriya O. Bogdanova^{1,2}, Zaina-Sharifa R. Umarchadzhieva^{1*}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Progressive decline in muscle strength and body weight combined with excess body fat is predominantly found in the older age group and is one of the main signs of aging. Sarcopenia contributes to the progression of many chronic diseases, one of which is type 2 diabetes mellitus (DM2). The prevalence of DM2 in the elderly has increased dramatically in recent years, following the increase in the aging population, with sarcopenia occurring much more frequently in patients with DM2 and reported as a new complication.

Based on the vast number of studies proving positive effects on skeletal muscle, cardiovascular disease outcomes, risk of malignant neoplasms and increased longevity, metformin has been proposed as a potential anti-aging drug. Metformin therapy may contribute to the prevention of age-related sarcopenia by regulating lipid metabolism in skeletal muscle, namely by enhancing lipolysis and reducing inflammatory responses through activation of AMPK — 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase. Studies conducted to evaluate the efficacy of metformin in individuals with sarcopenia confirm its positive effects on muscle strength and allow it to be considered for the treatment of sarcopenia.

KEYWORDS: sarcopenia; obesity; type 2 diabetes mellitus; older age; sarcopenic obesity; metformin.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний. Количество пожилых пациентов с СД2 в последние годы резко возросло. Общая численность пациентов с СД2 в Российской Федерации, состоящих на диспансерном учете на 01.01.2023 г., по данным регистра, составила 4 581 990 человек [1]. По прогнозам, к 2035 г. число

пациентов с СД2 во всем мире увеличится до 592 миллионов, а более 50% больных СД2 будут страдать ожирением [2]. Помимо микро- и макрососудистых осложнений, у пожилых пациентов с СД2 наблюдаются сопутствующие хронические заболевания, старческая астения и другие гериатрические синдромы. Саркопения зарегистрирована как новое осложнение у таких

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



пациентов [3, 4]. По результатам недавних метаанализов, распространенность саркопении в 2–3 раза выше среди пациентов с СД2, чем среди пациентов без диабета [5, 6].

Саркопения (от греч. *sarx* — тело, *penia* — снижение) — прогрессирующее генерализованное заболевание скелетной мускулатуры, ассоциированное с повышением риска таких неблагоприятных исходов, как падения, переломы и инвалидизация. В гериатрии под этим термином понимают состояние, характеризующееся прогрессирующей генерализованной потерей силы, массы и функции скелетных мышц вследствие старения в отсутствие других причин [7]. С 50 лет начинается прогрессирующее снижение мышечной массы тела на 1–2% ежегодно [8]. Метаанализ 151 исследования, включавший в общей сложности 692 056 человек со средним возрастом 68,5 года, показал, что распространенность саркопении среди лиц старше 60 лет варьирует от 10 до 27% [9]. Согласно исследованиям, саркопения увеличивает риск смертности [10].

Саркопеническое ожирение (СО) является более тяжелым состоянием. Оно определяется как функциональное и клиническое состояние, характеризующееся сосуществованием потери массы и функции скелетных мышц и избытка жировой ткани. По оценкам, в связи с быстрым ростом численности пожилого населения во всем мире в период с 2016 по 2051 гг. СО затронет 100–200 млн человек [9]. Около 30% населения в мире страдают от избыточного веса. За последние несколько десятилетий ожирение достигло масштабов пандемии. С 1980 г. распространенность избыточного веса и ожирения во всем мире увеличилась более чем в два раза у обоих полов во всех возрастных группах, однако рост пропорционально выше у пожилых людей и женщин [11]. Ожирение стало главным фактором риска преждевременной смерти, связанной с образом жизни, сместив курение, и привело к увеличению расходов на здравоохранение на 30% [12]. Сочетание саркопении и ожирения может повысить риск развития остеопороза. Однако прямые исследования связи между СО и остеопорозом ограничены [13]. Метаанализ с участием около 200 тысяч человек в возрасте 65 лет и старше показал, что индекс массы тела (ИМТ) ниже 23 кг/м² и выше 33 кг/м² связан с повышенным риском смертности, что может указывать на U-образную кривую ИМТ для смертности. Возможное объяснение этого «парадокса ожирения» заключается в том, что ИМТ не учитывает состав тела, включая разницу между мышечной и жировой массой. Высокий риск смертности ассоциирован с избыточной жировой массой и отрицательно коррелирует с мышечной массой [14].

Несмотря на всю серьезность СО, до сих пор не установлен единый диагностический критерий. Следовательно, эпидемиологическая оценка СО остается неточной, и его распространенность варьирует в зависимости от используемого определения. Южнокорейское исследование СО, проведенное на здоровых добровольцах в возрасте 20–80 лет, показало, что распространенность СО варьирует от 0,8 до 22,3% у женщин и от 1,3 до 15,4% у мужчин [15]. Согласно исследованию Dutch Lifelines, распространенность СО в возрастной категории от 18 до 90 лет составляет 1,4 и 0,9% среди женщин и мужчин соответственно. В этом же исследовании показано,

что с 50 лет начинается прогрессивное увеличение числа пациентов с саркопенией, достигающее 16,7% в возрастной группе 80–89 лет [16]. Метаанализ, включающий 50 исследований с участием 86 285 человек, показал, что распространенность СО среди взрослых в возрасте 60 лет составляет 11% [17].

Ускоренная потеря мышечной массы и силы значительно чаще встречается у пациентов с СД2. Причиной тому служит хроническое гипергликемическое состояние, которое ведет к снижению секреции инсулина и повышению инсулинорезистентности, что способствует развитию саркопении [18]. Метформин, являясь одним из наиболее распространенных препаратов, используемых во всем мире уже более 60 лет, признан препаратом первой линии для лечения СД2, сахароснижающий эффект которого осуществляется благодаря ингибированию печеночного глюконеогенеза и гликогенолиза, улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину и активации синтеза гликогена. Вместе с тем обнаружено антионкогенное, противовирусное и анти-возрастное действие метформина [19].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ САРКОПЕНИЧЕСКОГО ОЖИРЕНИЯ

СО у пожилых людей является сложным и многофакторным заболеванием. Саркопения и ожирение — два состояния в основе которых имеются общие патофизиологические особенности и факторы риска развития, такие как низкая физическая активность, пожилой возраст, неправильное питание, дефицит витамина D, снижение уровня андрогенов, эстрогенов и гормона роста (рис. 1) [20].

Инсулинорезистентность, хроническое воспаление и окислительный стресс признаны ключевыми звеньями в патогенезе развития СО. Резистентность к инсулину является одним из основных признаков старения и ожирения. С возрастом наблюдается увеличение преимущественно висцеральной жировой массы [21, 22]. Избыточное поступление свободных жирных кислот в кровотоки при ожирении способствует их накоплению в разных тканях организма, в том числе не предназначенных для их метаболизма. Отложение липидов и их метаболитов в мышечной ткани называется миостеатоз и характеризуется снижением мышечной массы и потерей мышечной силы. Миостеатоз и стеатоз печени запускают механизмы инсулинорезистентности путем ингибирования транслокации GLUT-4 через нарушение передачи сигналов инсулина при участии диацилглицерина, церамида и ацилкоэнзима А. В результате снижается утилизация глюкозы скелетными мышцами. Помимо этого, высокая концентрация свободных жирных кислот обладает липотоксическим эффектом, приводя к апоптозу и снижению пролиферации β -клеток поджелудочной железы [23, 24].

Было предложено несколько механизмов, объясняющих взаимосвязь между резистентностью к инсулину и утратой мышечной массы и силы. Одним из таких связующих факторов является регулятор синтеза белка mTORC1, активность которого контролируется инсулином. Белковый комплекс mTORC1 играет центральную роль в контроле мышечной массы. В исследованиях



Рисунок 1. Факторы риска и основные звенья развития саркопенического ожирения.

Адаптировано из [20].

показано, что делеция mTORC1 приводит к выраженной атрофии мышц у мышей. Известно также, что наблюдаемое при ежедневном приеме 10 г незаменимых аминокислот 60%-ное усиление синтеза белка отсутствует при их совместном приеме с ингибиторами mTORC1. Что подтверждает тот факт, что mTORC1 является одним из ключевых факторов регуляции синтеза белка. Инсулин и аминокислоты, действуя синергетически, увеличивают мышечную массу. На молекулярном уровне инсулин подавляет ингибирующее действие комплекса TSC на mTORC1, способствуя активации АКТ, в то время как аминокислоты напрямую активируют mTORC1 [25, 26]. Другим фактором, связывающим инсулинорезистентность и саркопению, является регулятор синтеза белка FoxO. Транскрипционные факторы семейства FoxO регулируют катаболизм белков путем активации протеолитической системы. На фоне инсулинорезистентности происходит деградация белка через каспазу-3 и убиквитин-протеасомный протеолитический путь, приводя к саркопении [27].

Хроническое воспаление, развивающееся при ожирении и старении, обладает многочисленными неблагоприятными свойствами в отношении скелетной мышечной ткани. Избыток жировой массы способствует секреции провоспалительных цитокинов, которые приводят к накоплению воспалительных клеток, таких как макрофаги, Т-лимфоциты и тучные клетки, не только в жировой ткани, но и в мышечной. Макрофаги являются конечной стадией дифференцировки клеток моноцитарного ряда. Активированные макрофаги делятся на 2 фенотипа: M1 (классические, провоспалительный тип) и M2 (альтернативные, противовоспалительный тип). Макрофаги M2 секретируют противовоспалительные цитокины (IL-12low, IL-10high, TGF- β), способствуя подавлению воспаления. Макрофаги M1, напротив, инициируют воспаление, значительно повышая секрецию IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-12, IL-15, IL-18, IL-23 [28]. В условиях ожирения макрофаги изменяют свой фено-

тип с M2 на M1. Это приводит к местному воспалению и дисбалансу адипокинов (лептин, висфатин, кемерин, адипонектин и др.). Нарушение секреции адипокинов и их сигнальных путей напрямую связано с инсулинорезистентностью, дислипидемией, изменением белкового и углеводного гомеостаза. Цитокины, продуцируемые инфильтрирующими клетками, такими как макрофаги, могут вызывать атрофию мышечной ткани, индуцируя апоптоз и деградацию белка филамента [29]. Основными причинными факторами последовательной потери мышечной массы и высокой жировой массы являются снижение растворимых факторов, таких как адипонектин, и повышение таких факторов, как С-реактивный белок (СРБ), ФНО- α , ИЛ-6 и лептин [30].

Активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА), образующиеся в результате клеточного метаболизма, участвуют в различных клеточных процессах. Их основная роль заключается в участии в дифференцировке и пролиферации клеток, иммунном ответе и метаболизме. Источники этих активных форм могут быть как эндогенными, так и экзогенными [31]. К эндогенным относятся никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный (НАДФН), оксидаза, липоксигеназа, миелопероксидаза (МПО), ксантиноксидаза и митохондрии. Экзогенными источниками являются табак, алкоголь, наркотические вещества и промышленные загрязнители [32]. Антиоксидантная система нейтрализует избыточно продуцируемые АФК и АФА, способствуя поддержанию гомеостаза. При нарушении баланса между оксидантами и антиоксидантами возникает окислительный стресс, что приводит к повреждению клеток и накоплению АФК и АФА. Окисление жирных кислот увеличивается в митохондриях, вызывая одновременное увеличение соотношения АТФ/АДФ и уменьшение цепи переноса электронов, что ухудшает окислительное фосфорилирование, тем самым способствуя выработке АФК, воспалению и в итоге к саркопении [33].

МЕТФОРМИН — АКТИВАТОР АМФК В БОРЬБЕ С САРКОПЕНИЕЙ

Основываясь на огромном количестве исследований, доказывающих положительное влияние на скелетные мышцы, исходы сердечно-сосудистых заболеваний, риск развития злокачественных новообразований и увеличение продолжительности жизни, метформин был предложен в качестве потенциального антивозрастного препарата [34]. Первостепенным механизмом, благодаря которому осуществляется антивозрастное действие метформина, является активация 5'-аденозин-монофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК). АМФК — клеточная протеинкиназа, которая представляет собой гетеротример из субъединиц альфа, бета и гамма. Ее основная функция — это контроль энергетического баланса клетки. Значительное потребление энергии клетки и увеличение внутриклеточного уровня АМФ активируют АМФК, в результате чего клетка переходит в энергосберегающее состояние. Наблюдается, что у пациентов пожилого возраста с СД2, получающих сахароснижающую терапию без метформина, чаще диагностируется саркопения, чем у пациентов в составе сахароснижающей терапии которых используется метформин [18]. В исследовании Луи Q. и соавт. [35], проведенном на мышах с саркопенией, полученные данные свидетельствовали о том, что лечение метформином может способствовать профилактике возрастной саркопении путем регуляции липидного обмена в скелетных мышцах. Наблюдалось усиление липолиза и снижение воспалительных реакций, которые являются АМФК-зависимыми процессами. Кроме того, диета с высоким содержанием жиров, была связана со снижением мышечной и увеличением жировой массы, что сопровождалось снижением толерантности к физической нагрузке. Метаанализ, проведенный с целью оценки эффективности использования метформина у лиц с саркопенией, позволил подтвердить его положительное влияние на мышечную силу, что позволяет рассматривать его для лечения саркопении [36].

БЕЗОПАСНОСТЬ И РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ У ПОЖИЛЫХ

Метформин не имеет ограничений по возрасту и относится к одним из приоритетных препаратов у пациентов с ожирением. В дополнение к этому, благодаря низкому риску гипогликемии и возможности комбинирования со всеми сахароснижающими препаратами, в том числе с инсулинами, этот препарат часто рекомендуется для применения у пожилых пациентов. Значимой является возможность комбинирования метформина с другими пероральными сахароснижающими препаратами без нивелирования его терапевтического эффекта [37].

Нередко сахароснижающая терапия у пожилых пациентов может быть небезопасной. Повышенное содержание метформина в крови увеличивает вероятность возникновения гипогликемии и лактатацидоза. Следует с осторожностью подходить к назначению метформина у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), распространенность которой у лиц пожилого возраста достигает 30% [38]. В частности, согласно инструкции по медицинскому применению, при расчетной скорости клубочковой

фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² прием метформина не рекомендован. Опасность развития лактатацидоза значительно возрастает при совместном назначении метформина с рентгеноконтрастными веществами. Данный факт требует отмены метформина за несколько дней до проведения любых исследований с внутривенным введением рентгеноконтрастных средств и в течение двух суток после их завершения [37, 39]. Известно, что количество используемых препаратов повышается с возрастом, что в свою очередь сопровождается увеличением частоты межлекарственных взаимодействий [40]. Ряд лекарственных средств (циметидин, ранитидин, триамтерен, амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ванкомицин, цефалексин) при совместном использовании с метформином конкурентно ингибируют транспортные системы в почечных канальцах, снижая его почечный клиренс. В этом случае может быть проведена коррекция терапии, путем уменьшения дозы, отмены препарата или замены на препарат с меньшим риском развития побочных эффектов [39]. Следует иметь в виду, что снижение кислотности желудочного сока и замедление перистальтики кишечника, наблюдаемые у лиц пожилого возраста, могут влиять на растворение и всасывание метформина, снижая его эффективность [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркопения и саркопеническое ожирение становятся все более распространенными хроническими заболеваниями с многофакторным патогенезом. На сегодняшний день не существует одобренного терапевтического препарата для лечения саркопении. Метформин имеет многолетнюю историю применения в качестве перорального сахароснижающего препарата первого выбора для лечения СД2 с высоким профилем безопасности. В последнее десятилетие повышенное внимание уделяется перепрофилированию метформина для лечения других состояний. Действительно, метформин продемонстрировал многообещающие терапевтические эффекты, выходящие за рамки лечения СД2. Положительное влияние на мышечную силу позволяет рассматривать этот препарат для лечения саркопении. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные поиску предикторов и эффективного лечения саркопении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках государственного задания № НИОКТР 122012100180-0.

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

Участие авторов. Трошина Е.А. — формулирование научной проблемы, поиск и обработка материалов, анализ полученных данных, участие в подготовке публикаций; Богданова В.О. — формулирование научной проблемы, поиск и обработка материалов, анализ полученных данных, участие в подготовке публикаций; Умархаджиева З.-Ш. Р. — формулирование научной проблемы, поиск и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, участие в подготовке публикаций. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26 — №2. — С.104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokry'sheva NG. Saxarnyj' diabet v Rossijskoj Federacii: dinamika e`pidemiologicheskix pokazatelej po danny'm Federal'nogo registra saxarnogo diabeta za period 2010–2022 gg. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (in Russian)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):546. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55090546>
3. Liccini A, Malmstrom TK. Frailty and Sarcopenia as Predictors of Adverse Health Outcomes in Persons With Diabetes Mellitus. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(9):846-851. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.07.007>
4. Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023;144:155533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155533>
5. Qiao YS, Chai YH, Gong HJ, et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Risk of Sarcopenia: Accumulated Evidences From Observational Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:782391. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.782391>
6. Feng L, Gao Q, Hu K, et al. Prevalence and Risk Factors of Sarcopenia in Patients With Diabetes: A Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):1470-1483. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab884>
7. Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Клинические рекомендации. Старческая астения. — М.; 2021. — С.170. [Rossijskaja asociacija gerontologov i geriatrov. Klinicheskie rekomendacii. Starcheskaja astenija. Moscow; 2021. 170 p. (In Russ.)]
8. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol*. 2012;3:260. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00260>
9. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86-99. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12783>
10. Beretta MV, Dantas Filho FF, Freiberg RE, Feldman JV, Nery C, Rodrigues TC. Sarcopenia and Type 2 diabetes mellitus as predictors of 2-year mortality after hospital discharge in a cohort of hospitalized older adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;159:107969. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107969>
11. Kreidieh F, Temraz S. SARS-CoV-2 Infected Patient: from a Hematologist's Perspective. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020078. doi: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2020.078>
12. van den Broek-Altenburg E, Atherly A, Holladay E. Changes in healthcare spending attributable to obesity and overweight: payer- and service-specific estimates. *BMC Public Health*. 2022;22(1):962. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13176-y>
13. Nnodim JO, Yung RL. Balance and its Clinical Assessment in Older Adults - A Review. *J Geriatr Med Gerontol*. 2015;1(1):003. doi: <https://doi.org/10.23937/2469-5858/1510003>
14. Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(4):875-890. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068122>
15. Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, et al. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(8):885-892. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.130>
16. Wagenaar CA, Dekker LH, Navis GJ. Prevalence of sarcopenic obesity and sarcopenic overweight in the general population: The lifelines cohort study. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4422-4429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.005>
17. Gao Q, Mei F, Shang Y, et al. Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4633-4641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.009>
18. Онучина Ю. С. и др. Особенности саркопении у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет-2017: от мониторинга к управлению*. — 2017. — С. 98-101. [Onuchina YuS, et al. Osobennosti sarkopenii u pacientov s saxarnym diabetom 2 tipa. *Diabetes mellitus-2017: from monitoring to management*. 2017: 98-101. (In Russ.)]
19. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Овчинникова М.А., Иванова И.А., Кузьменко К.В. Метформин — активатор АМФ-зависимой протеинкиназы. Известные и новые механизмы действия // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26 — №6. — С.585-595. [Mkratumyan AM, Markova TN, Ovchinnikova MA, Ivanova IA, Kuz'menko KV. Metformin — aktivator AMF-zavisimoj proteinkinazy`. Izvestny'e i novy'e mexanizmy` dejstvija. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):585-595. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13044>
20. Sabarathinam S, Dhanasekaran D, Ganamurali N. Insight on sarcopenic obesity and epicatechin as a promising treatment option. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17(10):102856. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102856>
21. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:204164. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/204164>
22. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011;54(10):2506-2514. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2204-7>
23. Kob R, Bollheimer LC, Bertsch T, et al. Sarcopenic obesity: molecular clues to a better understanding of its pathogenesis? *Biogerontology*. 2015;16(1):15-29. doi: <https://doi.org/10.1007/s10522-014-9539-7>
24. Xie WQ, Xiao GL, Fan YB, He M, Lv S, Li YS. Sarcopenic obesity: research advances in pathogenesis and diagnostic criteria. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(2):247-252. doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01435-9>
25. Rueggsegger GN, Creo AL, Cortes TM, Dasari S, Nair KS. Altered mitochondrial function in insulin-deficient and insulin-resistant states. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3671-3681. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI120843>
26. Dickinson JM, Fry CS, Drummond MJ, Gundermann DM, Walker DK, Glynn EL, et al. Mammalian target of rapamycin complex 1 activation is required for the stimulation of human skeletal muscle protein synthesis by essential amino acids. *J Nutr*. 2011;141:856-62. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.111.139485>
27. Dong XC, Copps KD, Guo S, et al. Inactivation of hepatic Foxo1 by insulin signaling is required for adaptive nutrient homeostasis and endocrine growth regulation. *Cell Metab*. 2008;8(1):65-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.06.006>
28. Жгулева А.С., Зементова М.С., Сельков С.А., Соколов Д.И. Макрофаги М1/М2: происхождение, фенотип, способы получения, взаимодействие с естественными киллерами и трофобластом // *Медицинская иммунология*. — 2024. — Т.26. — №3. — С.425-448. [Zhguleva AS, Zementova MS, Sel'kov SA, Sokolov DI. Makrofagi M1/M2: proisxozhdenie, fenotip, sposoby` polucheniya, vzaimodejstvie s estestvennyimi killerami i trofoblastom. *Medical Immunology*. 2024;26(3):425-448. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MMO-2877>
29. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, et al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obes Facts*. 2018;11(4):294-305. doi: <https://doi.org/10.1159/000490361>
30. Xie WQ, Xiao GL, Fan YB, He M, Lv S, Li YS. Sarcopenic obesity: research advances in pathogenesis and diagnostic criteria. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(2):247-252. doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01435-9>
31. Zhang L, Wang X, Cueto R, et al. Biochemical basis and metabolic interplay of redox regulation. *Redox Biol*. 2019;26:101284. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101284>
32. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757-772. doi: <https://doi.org/10.2147/CI.AS158513>
33. Wang J, Leung KS, Chow SK, Cheung WH. Inflammation and age-associated skeletal muscle deterioration (sarcopaenia). *J Orthop Translat*. 2017;10:94-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2017.05.006>

34. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1165-1173. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12354>
35. Lyu Q, Wen Y, He B, et al. The ameliorating effects of metformin on disarrangement ongoing in gastrocnemius muscle of sarcopenic and obese sarcopenic mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(11):166508. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166508>
36. Соколова А.В., Климова А.В., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. Оценка влияния терапии метформином на величину мышечной массы и мышечной силы у больных с и без сахарного диабета. Метаанализ 15 исследований // *РКЖ*. — 2021. — №3. [Sokolova AV, Klimova AV, Dragunov DO, Arutyunov GP. Ocenka vliyaniya terapii metforminom na velichinu my'shechnoy massy i my'shechnoy sily u bol'ny'x s i bez saxarnogo diabeta. Metaanaliz 15 issledovanij // *RKZh*. — 2021;3. (In Russ.)]
37. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й выпуск. — М.; 2023. [Algoritmy` specializirovannoy medicinskoj pomoshhi bol'ny'm saxarny'm diabetom / Pod redakciej II Dedova, MV Shestakovoj, AYu Majorova. 11-j vy'pusk. M.; 2023. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
38. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):331-335. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv427>
39. Ловцова Л. В. и др. Взаимодействие лекарственных средств в клинической практике. — 2020. [Lovczova LV, et al. Vzaimodejstvie lekarstvenny'x sredstv v klinicheskoy praktike. 2020. (In Russ.)].
40. Stafford G, Villén N, Roso-Llorach A, Troncoso-Mariño A, Monteagudo M, Violán C. Combined Multimorbidity and Polypharmacy Patterns in the Elderly: A Cross-Sectional Study in Primary Health Care. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17):9216. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18179216>
41. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Особенности сахарного диабета в пожилом возрасте и принципы терапии // *Сахарный диабет*. — 2005. — Т.8. — №4. — С.14-21. [Mkrtumyan AM, Biryukova EV. Osobennosti sakharnogo diabeta v pozhilom vozraste i printsipy terapii. *Diabetes mellitus*. 2005;8(4):14-21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5960>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Умархаджиева Зайна-Шарифа Руслановна [Zaina-Sharifa R. Umarchadzhieva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0566-5903>; SPIN-код: 2433-4876; e-mail: aniazr@mail.ru

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Богданова В.О., Умархаджиева З-Ш.Р. Метформин в терапии сахарного диабета 2 типа, отягощенного саркопеническим ожирением, у лиц пожилого возраста. Фокус на плеiotропные эффекты // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №1. — С. 35-40. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13180>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Bogdanova VO, Umarchadzhieva Z-Sh.R. Metformin in the therapy of type 2 diabetes mellitus burdened by sarcopenic obesity in the elderly. Focus on pleiotropic effects. *Obesity and metabolism*. 2025;22(1):35-40. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13180>

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© Г.В. Семикова*, Ю.Ш. Халимов, А.Р. Волкова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Жировая ткань присутствует практически во всех органах и тканях, а также формирует жировые депо, разнообразные по своим структурным и функциональным характеристикам. Жировая ткань крайне пластична; в течение жизни она претерпевает множество изменений и перестроек. С возрастом меняется соотношение различных типов жировой ткани и микроокружение адипоцитов, включая стромальный компонент, иммунные клетки и сосудистое русло. Кроме того, стратегии запасаения энергии у молодых и пожилых людей отличаются. С возрастом даже в условиях нормальной массы тела наблюдается перераспределение жировой ткани в висцеральные депо, что усугубляет метаболические расстройства и способствует инсулинорезистентности. Наряду с увеличением провоспалительного потенциала и эндотелиальной дисфункцией старение жировой ткани увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Вместе с тем описанные изменения наблюдаются и при ожирении даже у сравнительно молодых пациентов. Предполагается, что особенности накопления липидов за счет гипертрофии адипоцитов влекут за собой развитие дисфункции жировой ткани, что отражается в изменении ее цитокинового и гормонального профиля. Подобные патологические процессы характерны для так называемого «метаболически нездорового» ожирения. В представленном обзоре приведены современные сведения об изменениях, которым подвергаются различные типы жировой ткани с течением времени, а также о связи патофизиологических процессов с клиническими проявлениями, наблюдающимися при старении и дисфункции жировой ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; белая жировая ткань; бурая жировая ткань; старение; адипогенез; метаболически нездоровое ожирение.

ADIPOSE TISSUE AGING: PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS

© Galina V. Semikova*, Yuri Sh. Khalimov, Anna R. Volkova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Adipose tissue is one of the most spread tissues; it forms fat depots, varied in their structural and functional characteristics. Adipose tissue is plastic. During human's life, it undergoes many changes and restructuring. With age, the proportion of different types of adipose tissue and the microenvironment of adipocytes change, including the stromal component, immune cells and the microcirculation. In addition, energy storage strategies differ between younger and older adults. A redistribution of adipose tissue into visceral depots is observed even in patients with adequate body mass index. These changes aggravate metabolic disorders and contribute to insulin resistance. Along with increased proinflammatory potential and endothelial dysfunction, aging of adipose tissue increases the risk of cardiovascular outcomes. At the same time, the described changes are also observed in obesity, even in relatively young patients. It is assumed that the peculiarities of lipid accumulation due to adipocyte hypertrophy entail the development of dysfunction of adipose tissue, which is reflected in changes in its cytokine and hormonal profile. Such pathological processes are characteristic of the so-called "metabolically unhealthy" obesity. This review provides current knowledge about the changes that different types of adipose tissue undergo over time, as well as the connection between pathophysiological processes and clinical manifestations observed with aging and dysfunction of adipose tissue.

KEYWORDS: obesity; white adipose tissue; brown adipose tissue; aging; adipogenesis; metabolically benign obesity.

ВВЕДЕНИЕ

Жировая ткань (ЖТ) занимает в организме человека до 15–20% у мужчин и до 25–30% у женщин. При морбидном ожирении массовая доля ЖТ может составлять более 70%. Сложно найти ткань, столь разнообразную по своему строению, происхождению, а также локализации — в том или ином виде скопления ЖТ присутствуют практически во всех органах, формируя так называемые

жировые депо. Функции жировой ткани многочисленны: она отмечает за накопление энергии, несократительный термогенез, защищает внутренние органы от механического и термического повреждения, служит источником множества гормонов и цитокинов, участвует в гемопоэзе и ремоделировании костной ткани, способствует секреции грудного молока. Что немаловажно, именно жировая ткань является «полем боя» в развитии метаболических нарушений, ассоциированных со старением.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Вместе с тем ЖТ онтогенетически и функционально весьма неоднородна, так как развивается из различных зачатков: в частности, адипоциты подкожной жировой клетчатки образуются из мезенхимальных и гемопоэтических клеток, а адипоциты, локализующиеся в краниофациальной области, происходят из нейроэктодермы. Помимо этого, в качестве предшественников адипоцитов могут выступать фибробласты, клетки эндотелия и перициты. Более того, адипоциты различного происхождения нередко составляют одно жировое депо [1]. Дифференцировка адипоцитов происходит под влиянием сложных эндокринных и паракринных механизмов, существенное влияние оказывает и стромальный компонент ткани, а также иммунный состав отдельно взятого жирового депо. Гормональное влияние на рост и дифференцировку адипоцитов представлено в первую очередь инсулином, кортизолом, соматотропным гормоном, лептином и адипонектином, причем эффекты гормонов могут различаться в зависимости от локализации жирового депо [2]. В настоящее время с учетом выраженной гетерогенности жировых депо каждое из них может быть рассмотрено как отдельный эндокринный орган. Особенности происхождения адипоцитов и строение жировой клетчатки лежат в основе как функциональных особенностей, так и возрастных изменений жировой ткани различных локализаций.

Возникающие в пожилом возрасте перераспределение жировых депо, функциональные нарушения адипоцитов, изменения их соотношения и профиля секреторных цитокинов играют значительную роль в развитии множества заболеваний [3, 4].

ВИДЫ, СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

В настоящее время известно несколько видов ЖТ, состоящих из белых, бежевых, бурых, желтых и розовых адипоцитов. Белые, бежевые и бурые адипоциты в жировых депо организма встречаются в разном соотношении. Желтые адипоциты формируют желтый костный мозг, регулируют процессы костного ремоделирования и гемопоэза. Розовые адипоциты, находящиеся в молочных железах, обеспечивают энергией другие ткани молочной железы и синтез компонентов грудного молока. Таким образом, жировая ткань должна рассматриваться не как единый орган, а как множество органов с различным происхождением, клеточным составом и, как следствие, функциональными особенностями.

Белая жировая ткань (БЖТ), содержащая 50–80% зрелых белых адипоцитов, обеспечивает накопление энергии путем запасания ее в форме триглицеридов, а также активно вовлечена в углеводный и липидный виды обмена, обеспечивает механическую и тепловую защиту и широкий спектр эндокринных и метаболических воздействий. БЖТ имеет хорошо выраженное сосудистое русло, что необходимо для активного рекрутирования мезенхимальных стволовых клеток и их дальнейшей дифференцировки по пути преадипоцитов [5].

БЖТ распределена по подкожным (более 80%) и многочисленным висцеральным жировым депо, причем подкожные преадипоциты имеют высокую пролиферативную активность и способны очень быстро накапливать липиды, а для висцеральных адипоцитов характерен высокий темп липолиза и повышенная склонность

к апоптозу [6]. Подкожная жировая клетчатка (ПЖК), помимо белых адипоцитов, также содержит бежевые адипоциты, способные как к накоплению липидов в виде капель, так и к термогенезу [7]. В бежевых адипоцитах митохондрий больше, чем в белых, но меньше, чем в бурых, а содержание белка UCP-1 (uncouple protein 1 — разобщающий белок-1, термогенин) в неактивированных бежевых адипоцитах также сравнительно невелико. Количество митохондрий и содержание UCP-1 в бежевых адипоцитах повышается лишь в ответ на адренергическую активацию, приводя к так называемому браунингу (от английского «browning») — резкому увеличению количества митохондрий, что дает им возможность участвовать в поддержании энергетического и температурного гомеостаза. Количество бежевой жировой ткани у животных возрастает под влиянием миокинов, выделяющихся при физической активности; подобный эффект у людей в настоящее время еще не доказан.

Висцеральный жир составляет до 20% ЖТ у мужчин и до 10% у женщин, количество бежевых адипоцитов в нем невелико. Он может быть локализован в средостении (интраторакальный), вокруг сердца (эпикардальный), желудка (эпигастральный), кровеносных сосудов (периваскулярный), а также способен проникать в паренхиматозные органы и мышечную ткань [8]. Эпикардальный и перикардальный жир является объектом пристального внимания исследователей, поскольку содержит более 20% иммунных клеток и активно участвует в процессах воспаления, внося вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Распределение основных жировых депо представлено на рис. 1.

Бурая жировая ткань отвечает за «несократительный» термогенез (что объясняет ее второе название — «термогенная жировая ткань»), активно участвует в жировом и углеводном видах обмена, секретирует широкий спектр адипокинов. Данный тип ЖТ состоит преимущественно из бурых адипоцитов, содержащих большое количество митохондрий, цитохромы на поверхности которых и придают характерный цвет, а содержание UCP-1 достигает 30%. Бурая ЖТ также активно васкуляризована и снабжена окончаниями симпатических нервов, регулирующих ее метаболическую активность [9].

У взрослого человека доля бурой ЖТ сравнительно невелика — до 1,5% от массы тела (у новорожденных — до 5%). Локализуется она преимущественно в надключичной области, небольшое количество содержится также в области мышц и сосудов шеи и грудной клетки, жировых комочках щек, в области подмышек, брюшной полости, средостении и по ходу позвоночника, а также возле ряда внутренних органов: поджелудочной железы, печени, почек, надпочечников, селезенки (рис. 1). В ходе взросления организма число клеток бурой ЖТ в перечисленных зонах постепенно уменьшается (на один бурый адипоцит приходится 100–200 белых) [10]. В то время как у детей в бурой ЖТ преобладают мультилокулярные адипоциты, у взрослого человека содержатся как мультилокулярные, так и унилокулярные клетки с более высоким содержанием липидов. Хроническая норадренергическая стимуляция приводит не только к увеличению экспрессии UCP-1, но и активирует гиперплазию и гипертрофию бурых адипоцитов. Кроме того, в бурой ЖТ выявлена высокая активность дейодиназы 2 типа,

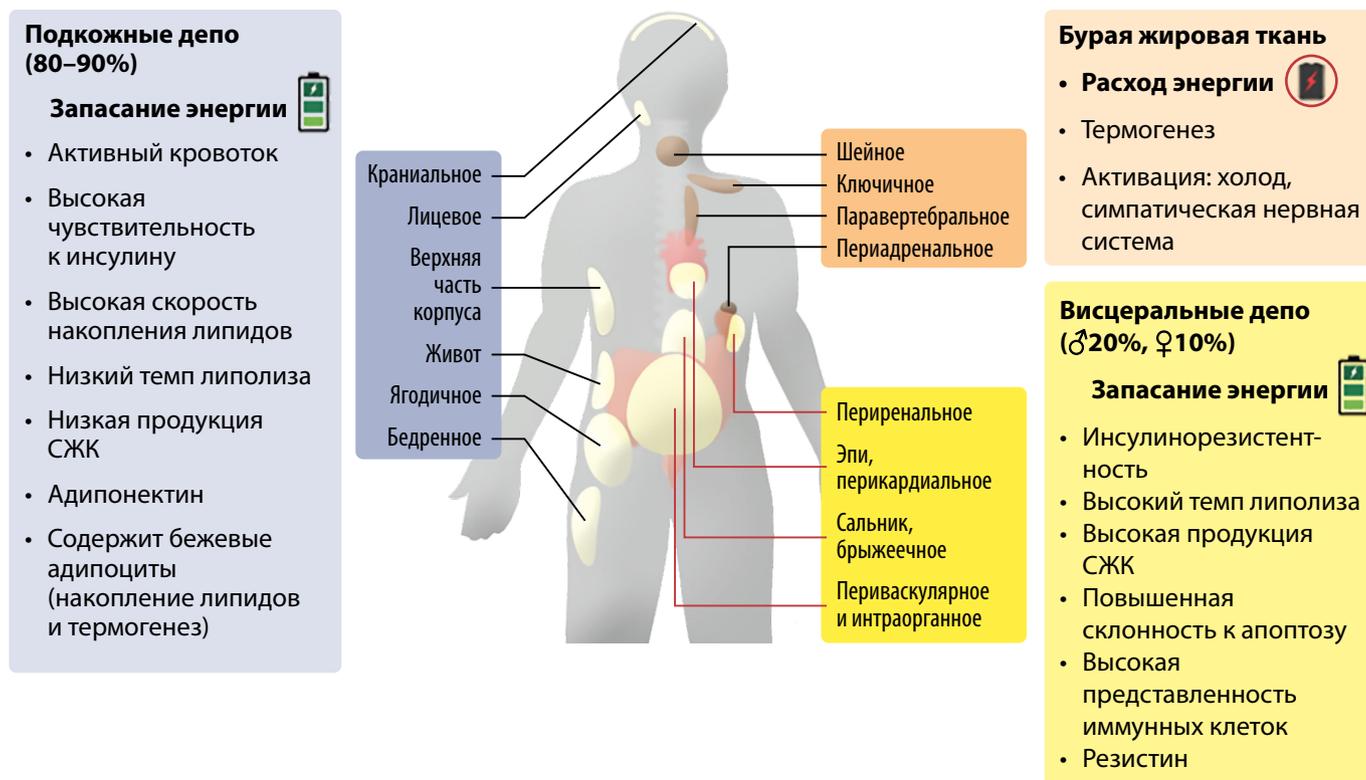


Рисунок 1. Распределение и функции основных жировых депо в организме человека.

СЖК — свободные жирные кислоты.

Figure 1. Distribution and functions of the fat depots in the human body.

что увеличивает чувствительность к адренергическим влияниям через β 3-адренорецепторы, опосредующие липолиз и терморегуляцию. К эндокринной стимуляции бурых (и бежевых) адипоцитов приводит действие инсулина, лептина, адипонектина, глюкагоноподобного пептида-1, эстрадиола, натрийуретических пептидов [7]. Бурая ЖТ активно участвует в регуляции углеводного и липидного видов обмена, оказывает влияние на развитие инсулинорезистентности и стеатоза печени. Так, в работе Shankar K. установлено, что трансплантация бурой ЖТ животным, находящимся на высокожировой диете, приводит к снижению массы тела и уменьшению выраженности воспаления в ЖТ; кроме того, у подопытных животных возросла чувствительность к инсулину по сравнению с контрольной группой. С другой стороны, удаление депо бурой ЖТ вызывало увеличение массы тела, рост уровня воспалительных маркеров жировой ткани и инсулинорезистентности [11]. Помимо этого, бурая ЖТ вносит вклад в работу иммунной системы и влияет на развитие костной и мышечной тканей [12, 13]. Количество термогенных адипоцитов и их активность снижены как у пожилых людей, так и у больных ожирением и сахарным диабетом (СД), что обусловлено нарушением клеточной пролиферации и дифференциации преадипоцитов, а также активацией апоптоза [14].

СТАРЕНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Старение — это неизбежный биологический процесс, характеризующийся постепенным накоплением различных повреждений на всех уровнях: молекулярном, клеточном, тканевом и, как следствие, органном. Хо-

рошо известны патологии, сопровождающие старение сердечно-сосудистой системы; возраст является немодифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. С возрастом снижается скорость клубочковой фильтрации, уменьшается минеральная плотность костей, половые железы подвергаются постепенной инволюции, возникают ассоциированные со старением нарушения когнитивных и мнестических функций. Однако представления о старении жировой ткани в настоящее время еще остаются разрозненными. Вероятно, это связано именно с неоднородностью, различным морфологическим составом и функциями отдельных жировых депо.

Старение ЖТ необходимо рассматривать как многокомпонентный процесс, параллельно происходящий в разных жировых депо на фоне системной воспалительной реакции. Возрастные изменения ЖТ заключаются в перераспределении белой жировой ткани и ее эктопическом накоплении, а также «отбеливании» бурой ЖТ. Эти процессы у пожилых людей протекают на фоне оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и различных взаимоотношающихся коморбидных состояний. Старение адипоцитов, вызывающее возрастное увеличение концентрации провоспалительных факторов, приводит к нарушениям метаболизма, сердечно-сосудистым заболеваниям и когнитивным нарушениям.

Системная хроническая воспалительная реакция является одной из наиболее важных характеристик старения, а ЖТ считается одним из основных источников системных воспалительных факторов [15]. В частности, показано, что уровень интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), секретируемых жировой

тканью, увеличивается с возрастом. Стоит отметить, что действие IL-6 зависит от места его локального синтеза: так, синтез этого же цитокина в мышечной ткани приводит к усилению окисления жирных кислот, миогенезу, способствует захвату глюкозы миоцитами и росту мышечной ткани. Напротив, повышение уровня IL-6 в БЖТ и печени способствует развитию инсулинорезистентности за счет снижения активности фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора-1, вследствие чего тормозится захват глюкозы адипоцитами. Известно, что уровень IL-6 сыворотки крови повышен у пациентов с СД 2 типа (СД2); при этом до 35% всего IL-6 синтезируется именно в ЖТ, что дает основание считать ожирение хроническим воспалительным заболеванием. [16, 17]. Изменение секреторной активности ткани в пользу провоспалительных цитокинов в настоящее время описывается как SASP (senescence associated secretory phenotype, ассоциированный со старением секреторный фенотип). Функция SASP заключается в рекрутировании и активации иммунных клеток (в первую очередь макрофагов и NK-клеток) вокруг стареющих клеток с целью их быстрой элиминации. Однако с возрастом количество стареющих адипоцитов значительно увеличивается, в жировой ткани персистирует большое количество активированных иммунных клеток. На фоне системного воспаления снижается чувствительность к инсулину и подавляется дифференцировка клеток во всех типах ЖТ [18]. Привлеченные хемоаттрактантами макрофаги «воспалительной» популяции (M1-макрофаги) окружают мертвые или умирающие адипоциты и образуют ти-

пичную коронообразную структуру, которая может быть использована для количественной морфологической оценки выраженности воспаления в жировой ткани [19]. Помимо макрофагов, в стареющей жировой ткани существенно увеличивается содержание CD4+ и CD8+ клеток (данный механизм больше характерен для висцеральной ЖТ) [20].

Окислительный стресс, выраженность которого нарастает как при старении, так и при ожирении, сопровождается выделением активных форм кислорода (АФК). Экспериментально было установлено, что АФК участвуют в дифференцировке адипоцитов, приводя к усилению накопления внутриклеточных липидов и увеличению размера зрелых адипоцитов [21]. АФК усиливают привлечение иммунных клеток в ЖТ, усугубляют инсулинорезистентность и поддерживают процессы воспаления [22]. Таким образом, ЖТ является связующим звеном между возрастным воспалением и метаболической дисфункцией.

СТАРЕНИЕ БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Как известно, количество адипоцитов в жировых депо у человека ограничено. Тем не менее в той или иной степени адипогенез продолжается и во взрослом возрасте, при этом если в висцеральных жировых депо индуцирующим фактором адипогенеза является переизбыток, то для запуска данного процесса в мышцах, костном мозге, дерме требуется более серьезное и опасное воздействие: радиация, ранения, истощение, мышечная дистрофия (рис. 2). В норме активность адипогенеза

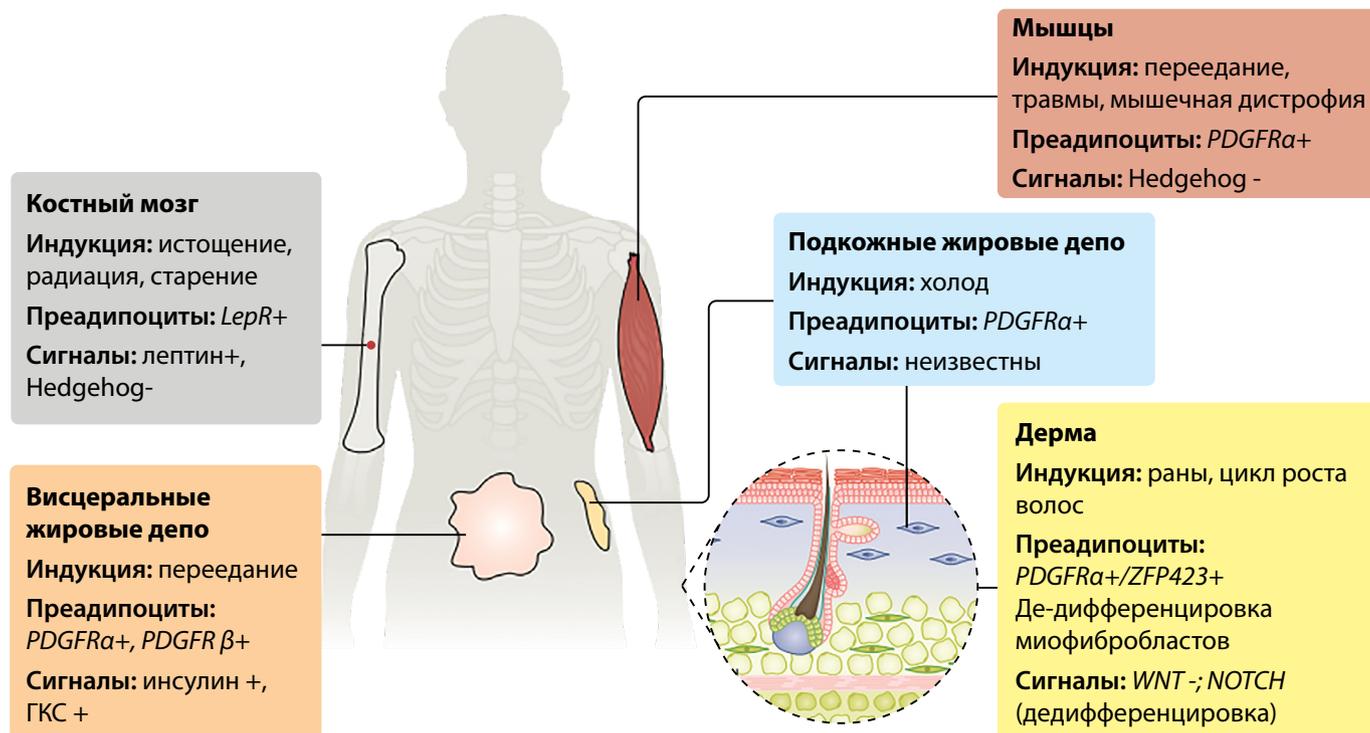


Рисунок 2. Адипогенез у взрослых (адаптировано из Ghaben, 2019) [1].

ГКС — глюкокортикостероиды, *PDGFR-α/β* — рецептор фактора роста тромбоцитов-α/β, *LepR+* — рецепторы к лептину, ген hedgehog (sonic hedgehog) — один из ключевых генов раннего эмбриогенеза, *WNT* и *NOTCH* — сигнальные пути дифференцировки клеток, *ZFP423* — Zinc Finger Protein 423.

Figure 2. Adipogenesis in adults (adapted from Ghaben, 2019).



Рисунок 3. Влияние старения и ожирения на белую жировую ткань.

SASP — Senescence associated secretory phenotype (ассоциированный со старением секреторный фенотип); ФНО α — фактор некроза опухоли α , IL-6 — интерлейкин-6.

Figure 3. Effects of aging and obesity on white adipose tissue.

в указанных локализациях минимальна и находится под полигенным контролем.

Известно, что количество ЖТ имеет тенденцию увеличиваться в среднем возрасте и несколько уменьшаться в пожилом и старческом, что сопровождается перераспределением жира из подкожных жировых депо в висцеральные [23, 24, 25]. У женщин в постменопаузе и пожилых мужчин наблюдается значительное снижение процента жира на ногах и его увеличение в области живота [26]. Накопление висцеральной ЖТ является фактором риска возрастных заболеваний обмена веществ, а подкожная ЖТ имеет кардиопротективную функцию [27].

Основным механизмом увеличения объема и массы ЖТ при ожирении у взрослых является гипертрофия адипоцитов [28]. Цитокиновый профиль гипертрофированных адипоцитов характеризуется высокой провоспалительной активностью за счет повышения экспрессии ФНО- α , IL-6 и других, в то время как секреция адипонектина в этих условиях снижена. В условиях гипертрофии адипоцитов и усиления локального воспаления нарушаются процессы ангиогенеза, что приводит к гипоксии, ишемическому некрозу и апоптозу адипоцитов. Гибель клеток и гиперпродукция моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 гипертрофированными адипоцитами приводит к инфильтрации жировой ткани активированными макрофагами, что увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов, а также способствует формированию и усилению инсулинорезистентности. В описанных условиях (ги-

бель адипоцитов, гипоксия) прогрессивно нарастает доля фибробластов, а клетки-предшественники адипоцитов могут менять программу дифференцировки от адипогенеза к фиброгенезу [29, 30]. Таким образом, создаются условия для избыточного отложения коллагена во внеклеточном матриксе, что меняет механические свойства стромы, снижает пластичность подкожно-жировой клетчатки и усугубляет гипоксию адипоцитов. Схожие изменения (гиперпродукция провоспалительных цитокинов, общая склонность к преобладанию фибротических процессов) наблюдается у человека и с возрастом. Жесткая, переполненная коллагеном строма оказывает давление на адипоциты, вызывая стресс на клеточном уровне, а нарушение кровотока усугубляет гипоксию и препятствует рекрутированию стволовых клеток для дальнейшей дифференцировки в зрелые адипоциты. В описанных условиях механически ограничивается способность адипоцитов к накоплению липидов: по результатам некоторых исследований, диаметр адипоцитов подкожно-жировой клетчатки обратно пропорционален степени фиброза [31]. Процесс старения белой жировой ткани схематично представлен на рис. 3.

Установлено, что процесс старения и сопутствующее ему нарушение пластичности подкожной ЖТ тесно связаны с инсулинорезистентностью. В экспериментах на мышах лечение ожирения эффективно предотвращало развитие ряда возрастных метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность.

Таким образом, усиление процессов апоптоза и снижение количества преадипоцитов наряду с усилением воспаления и фиброза влекут за собой потерю пластичности подкожных жировых депо. Ограничение их вместительной способности приводит к тому, что липиды неизбежно накапливаются в висцеральных жировых депо — периперикардально, вокруг печени, поджелудочной железы, крупных сосудов. Как было указано ранее, висцеральные жировые депо имеют несколько иной клеточный состав — в частности, до 20% клеток в них представлены клетками иммунной системы, что приводит к усилению воспалительных процессов. По мнению ряда исследователей, ограничение вместимости адипоцитов ПЖК является основной причиной метаболических осложнений, связанных с возрастом и ожирением [28, 31, 32]. Накопление висцеральной жировой ткани также ассоциировано со значительным повышением ФНО- α , IL-6, С-реактивного белка, факторов хемотаксиса моноцитов [33].

Адипоциты висцеральных жировых депо, куда в описанных условиях начинает транспортироваться основная масса нутриентов, имеют больший диаметр, но сниженную чувствительность к инсулину по сравнению с адипоцитами подкожных жировых депо [31]. Вследствие снижения физиологического воздействия инсулина в висцеральной ЖТ увеличивается концентрация свободных жирных кислот (СЖК), которые поступают в печень по воротной вене. СЖК усиливают окислительный стресс и поддерживают воспалительные процессы. Высокая концентрация СЖК опосредует токсическое влияние на печень, что описывается термином «липотоксичность» [34]. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, сопровождающаяся процессами воспаления, усугубляет процессы формирования инсулинорезистентности и существенно повышает риск СД2. Висцеральное ожирение ассоциировано с гипертриглицеридемией, увеличением доли липопротеинов низкой и очень низкой плотности, снижением доли липопротеинов высокой плотности [35]. Вследствие этих причин увеличение висцеральных жировых депо в настоящее время считается одним из ведущих факторов риска инсулинорезистентности, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [36, 37, 38]. Эти известные клинические данные подтверждаются результатами исследований на животных: накопление именно висцерального, а не подкожного жира у стареющих мышей приводило к повышению активности фибробластов в сердце, процессам ремоделирования с нарушениями сердечных функций [39]. У пожилых людей накопление висцерального жира отрицательно влияет на функцию дыхательной системы [40]. Количество висцеральной жировой ткани оказывает влияние на состояние центральной нервной системы и связано с процессами старения головного мозга. Так, по данным DeBette, у пожилых людей объем висцерального жира отрицательно коррелирует с общим объемом головного мозга [41]. По результатам работы Chiba, у пожилых людей перераспределение жировой ткани в пользу висцеральных жировых депо ассоциировано с развитием когнитивных нарушений [42]. В исследовании Nyberg увеличение висцерального жира оказывало негативное влияние на мнестические функции, объем подкоркового серого вещества и гиппокампа [43]. В эксперименте Shin, выполненном на стареющих мышах, вы-

раженность воспалительных процессов в висцеральном жире была связана со структурными изменениями головного мозга, а хирургическое удаление висцерального жира значительно улучшало восстановление после ишемического повреждения головного мозга [44].

СТАРЕНИЕ БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Старение бурой ЖТ включает в себя объемную атрофию, снижение функции митохондрий и пониженную активность УСП-1 — процессы, сочетание которых названо «побелением» бурой ЖТ (в противоположность «браунингу» белой ЖТ [45]. Бурая ЖТ исходно состоит как из бурых, так и из белых адипоцитов, причем с возрастом доля последних увеличивается. Помимо этого, оставшиеся бурые адипоциты вследствие снижения митохондриальной активности избыточно накапливают триглицериды, что фенотипически приближает их к «белым» адипоцитам [46]. Вероятно, описанные изменения, характеризующие «побеление» бурой жировой ткани, могут отражаться на обменных процессах. Так, крупные исследования выявили связь между бурой жировой тканью и выраженностью метаболических и сердечно-сосудистых расстройств. В работе T. Becher (n=14 923) пациентам проводили позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) в рамках диагностики онкологических заболеваний. У большей части пациентов визуализировалась и бурая жировая ткань (n=9853). У этих пациентов доля бурой ЖТ отрицательно коррелировала с возрастом (Rs=-0,9850; p<0,0001) и ИМТ пациентов (Rs=-0,9032; p<0,0001). У пациентов с бурой ЖТ по сравнению с лицами без бурой ЖТ (n=5070) значительно реже выявлялись СД2 (4,6% и 9,5%, p<0,0001) и дислипидемия (18,9% и 22,2%, p<0,0001). У описанных пациентов также реже встречались нарушения сердечного ритма по типу фибрилляции/трепетания предсердий (2,8% и 3,6%, p=0,0050), ишемическая болезнь сердца (3,1% и 4,9%, p<0,0001), цереброваскулярные заболевания (2,1% и 2,8%, p=0,0088), застойная сердечная недостаточность (1,0% и 2,0%, p<0,0001) и артериальная гипертензия (26,7% и 30,7%, p<0,0001) [47].

Исследования, проведенные на животных, указывают на нарушение дифференцировки клеток-предшественников бурой ЖТ у стареющих мышей [48]. В работе Gonçalves, посвященной морфологическому исследованию бурой ЖТ, у стареющих мышей отмечалось снижение количества липидных капель из-за их слияния, увеличение размера бурых адипоцитов. Изменение бурой ЖТ касается не только морфологических изменений: бурые адипоциты при старении частично утрачивают способность к экспрессии УСП-1 в ответ на холодовую стимуляцию [49]. Подобные изменения выявляются и у пациентов с лишним весом: так, в исследовании van Marken Lichtenbelt активность бурой жировой ткани у тучных лиц была значительно ниже, чем у худых (рис. 4) [50].

На серии изображений представлено переменное накопление препарата у лиц с разной массой тела. Верхний ряд — худощавые лица с высоким уровнем активности бурой жировой ткани (>500 кБк), в среднем ряду — средний уровень активности, в нижнем ряду — тучные субъекты с самым низким уровнем активности (<100 кБк).

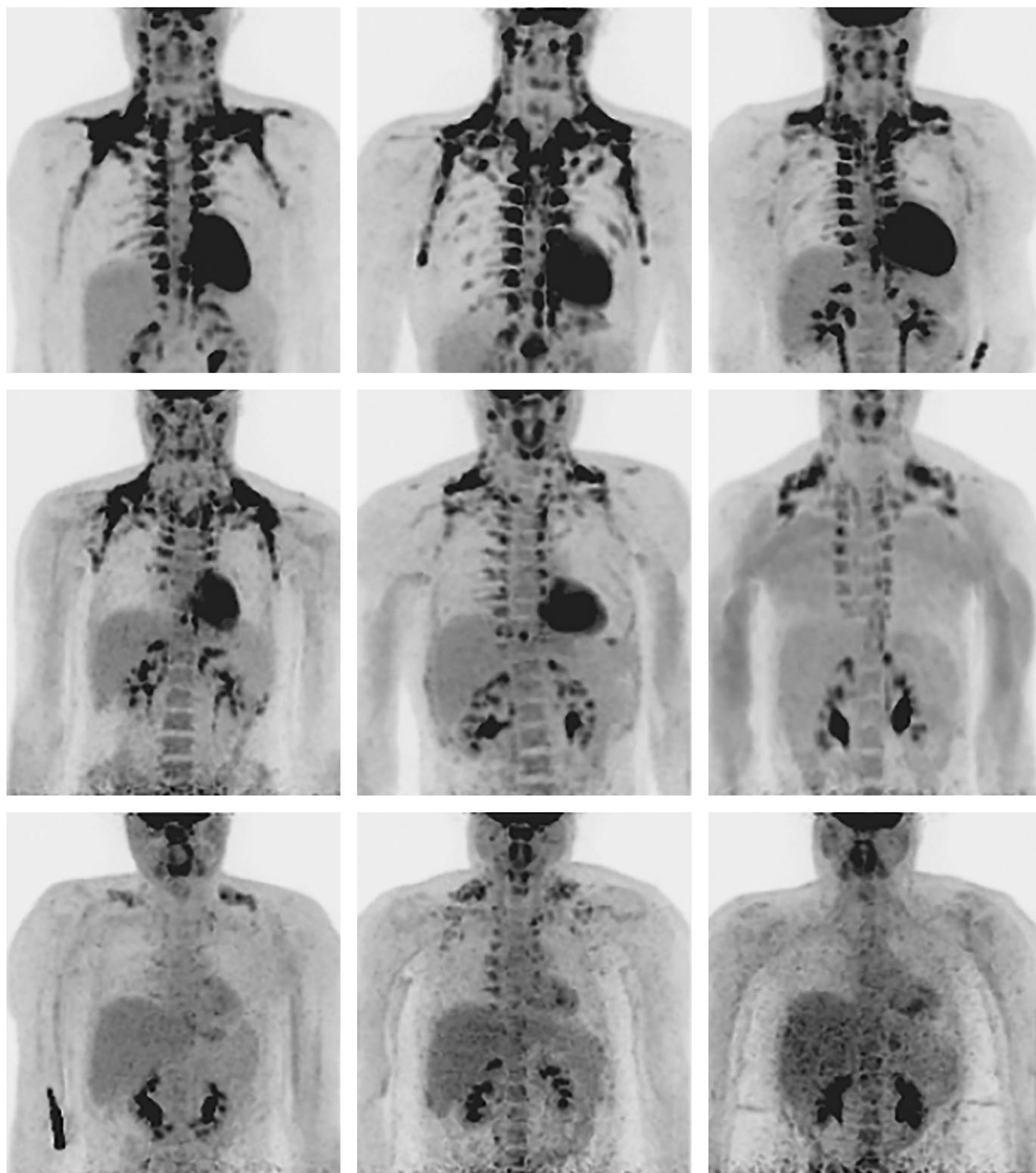


Рисунок 4. Выявление бурой жировой ткани по данным ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ у пациентов с различной массой тела в исследовании van Marken Lichtenbelt WD (2009) [50].

Figure 4. Detection of brown adipose tissue according to 18F-FDG PET-CT in patients with different body weights in the van Marken Lichtenbelt WD study (2009) [47].

Поскольку UCP-1 очень чувствителен к провоспалительным сигналам, высокая экспрессия воспалительных факторов также ухудшает термогенную активность бурых адипоцитов. Эксперименты Sakamoto указывают на значительно сниженный уровень UCP-1 в бурой ЖТ, инфильтрированной макрофагами M1-популяции и имеющей высокий уровень экспрессии ФНО- α [51]. Влияние окислительного стресса в бурой ЖК приводит

к порочному кругу увеличения производства активных форм кислорода, еще больше усиливая окислительное повреждение, что ускоряет митохондриальное старение бурых адипоцитов. Существует теория, что уменьшение количества бурых адипоцитов и снижение экспрессии UCP-1 может быть связано и со снижением симпатической активности [52]. По меньшей мере это может быть отчасти верно для пожилых пациентов,

длительно получающих препараты из группы адreno-блокаторов.

Особенности воспалительной реакции на уровне бурой ЖТ заключаются в том, что она обладает способностью временно «сопротивляться» воспалению — в частности при ожирении, индуцированном высококалорийным питанием, в исследовании Fitzgibbons уровень микро-РНК иммунных клеток в бурой ЖТ был значительно ниже, чем в белой ЖТ [53]. Тем не менее развивающаяся в ходе системной воспалительной реакции на фоне старения высокая концентрация ФНО- α приводит к инсулинорезистентности и в бурых адипоцитах. Таким образом, прогрессирующее воспаление, оксидативный стресс на фоне старения и ожирения приводят к изменению не только морфологии, но и функциональных характеристик бурой ЖТ.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Описанные ранее процессы накопления ЖТ за счет гипертрофии адипоцитов приводят к активации воспалительных процессов и перераспределению ЖТ из подкожных в висцеральные жировые депо, в то время как рекрутирование клеток с их дальнейшей дифференцировкой в преадипоциты и адипоциты позволяет дольше сохранить нормальную архитектуру и микроокружение здоровой белой жировой ткани. Таким образом, различные механизмы депонирования липидов лежат в основе метаболически здорового и нездорового ожирения. Именно последнее ассоциировано с развитием ряда метаболических и сердечно-сосудистых расстройств (рис. 5).

Необходимо помнить, что условное метаболическое здоровье, наблюдаемое у ряда пациентов с ожирением, не является бесконечным ресурсом. По мере истощения пула периваскулярных адипоцитов возможность нако-

пления липидов путем гиперплазии неизбежно сменяется гипертрофией уже имеющихся адипоцитов с дальнейшим развитием дисфункции жировой ткани. Помимо этого, даже здоровый метаболический профиль и благоприятное сочетание генов, отвечающих за чувствительность к инсулину и функцию эндотелия, не защищают человека от течения времени. Процессы старения, оксидативный стресс, воспалительная реакция и преобладание процессов фиброза негативно воздействуют как на сердечно-сосудистую систему, так и на жировую ткань; чем больше представленность последней, тем большая нагрузка ложится на основные органы и системы организма. Таким образом, известная U-образная кривая выживаемости пожилых пациентов в зависимости от массы тела остается прежней: чем больше ИМТ, тем хуже выживаемость среди пожилых пациентов. Рекомендации относительно снижения массы тела у пациентов с СД2, артериальной гипертензией, дислипидемией остаются важной составляющей лечения.

Сравнительно новым взглядом являются попытки индуцировать «побурение» БЖТ за счет бежевых адипоцитов, а также повысить активность бурой жировой ткани. Известно, что бурые адипоциты повышают свою активность в ответ на холодовую стимуляцию и симпатическую активацию. Данные относительно ответа бежевых адипоцитов получены преимущественно на животных моделях; так, у мышей бежевые адипоциты активно накапливают митохондрии в ответ не только на указанные стимулы, но и при физической нагрузке. Убедительного подтверждения подобной реакции бежевых адипоцитов у людей в настоящее время не получено, что отчасти связано с отсутствием единого протокола исследования активности бурой и бежевой жировой ткани. На сегодняшний день обсуждается не только ПЭТ с 18F-ФДГ, но и с 11C-ацетатом и рядом жирных кислот (поскольку изучаемые адипоциты активно вовлечены в их

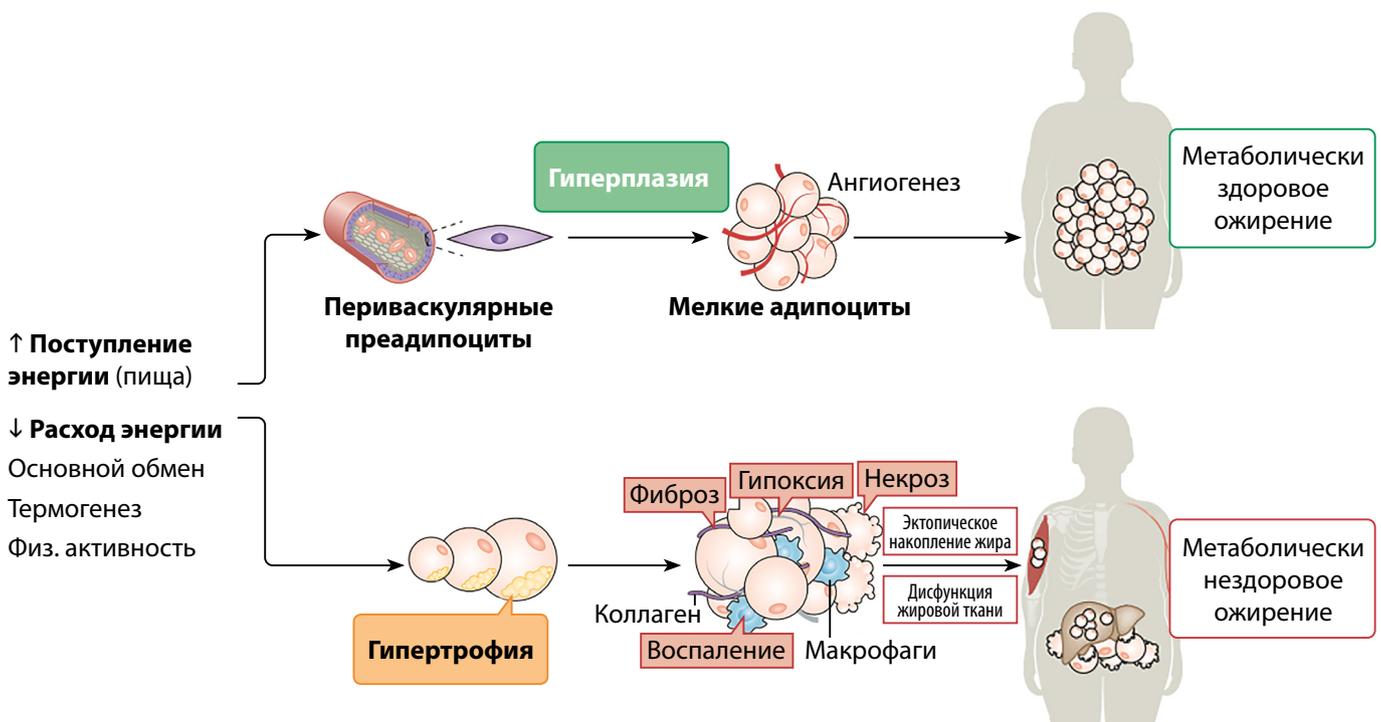


Рисунок 5. Механизмы формирования метаболически здорового и нездорового ожирения. Адаптировано из Ghaben (2019) [1].

Figure 5. Mechanisms of metabolically healthy and unhealthy obesity. Adapted from Ghaben (2019).

метаболизм), а также методы, основанные на изучении митохондриального дыхания и норэпинефринтранспортирующего белка. Активно изучаются методы МР-спектроскопии и визуализации, предлагается детальное изучение кровотока основных депо бурой жировой ткани, а также использование для исследований целевых веществ, специфических для бурой ЖТ. Указанные методы в настоящее время широкого применения не получили в связи с их малой доступностью и опытом применения преимущественно в эксперименте [54]. Некоторый интерес имеют фармакологические агенты, потенциально способные повлиять на «побурение» бежевых адипоцитов и замедлить «побеление» бурой жировой ткани. Исследования на эту тему продолжаются. Известно, что в первый год жизни алкилглицерин грудного молока препятствует переходу бежевых адипоцитов ребенка в белые, однако у взрослых людей этот механизм инактивирован [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как старение, так и ожирение оказывает негативное влияние на архитектуру и функции белой и бурой

жировой ткани. Важным методом борьбы с метаболическими расстройствами, сопровождающимися старением, является поддержание адекватной массы тела и чувствительности к инсулину за счет рационального питания, дозированной физической нагрузки и, при необходимости, медикаментозных и хирургических методов лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Семикова Г.В. — написание статьи, Халимов Ю.Ш. — концепция статьи, редакция, внесение правок; Волкова А.Р. — редакция, внесение правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0093-z>
- Ambele MA, Dhanraj P, Giles R, Pepper MS. Adipogenesis: A Complex Interplay of Multiple Molecular Determinants and Pathways. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4283. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21124283>
- Liu Z, Wu KKL, Jiang X, Xu A, Cheng KKY. The role of adipose tissue senescence in obesity- and ageing-related metabolic disorders. *Clin Sci.* 2020;134(2):315-330. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20190966>
- Tchkonina T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell.* 2010. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x>
- Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-18. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x>
- Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019;129(10):3990-4000. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI129187>
- Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 282-301. [Romantsova TI. Adipose tissue: colors, depots and functions. *Obesity and metabolism.* 2021;18(3):282-301. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12748>
- Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>
- Афанаскина Л.Н., Деревцова С.Н., Синдеева Л.В. и др. Буря жировая ткань: особенности биологии, участие в энергетическом обмене и ожирении (обзор литературы) // *Вестник РАМН.* — 2020. — Т. 75. — № 4. — С. 326–330. [Afanaskina L.N., Derevtsova S.N., Sindeeva L.V. et al. Brown adipose tissue: features of biology, participation in energy metabolism and obesity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(4):326–330. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.15690/vramn1316>
- Мяделец О.Д., Мяделец В.О., Соболевская И.С., и др. Белая и буря жировые ткани: взаимодействие со скелетной мышечной тканью // *Вестник ВГМУ.* — 2014. — Т. 13. — № 5. — С. 35–44 [Myadelets O.D., Myadelets V.O., Sobolevskaya I.S., et al. White and brown adipose tissue: interaction with skeletal muscle tissue // *Annals of VGMU.* 2014;13(5):35-44 (In Russ.)]
- Shankar K, Kumar D, Gupta S, et al. Role of brown adipose tissue in modulating adipose tissue inflammation and insulin resistance in high-fat diet fed mice. *Eur J Pharmacol.* 2019;854:354-364. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.044>
- Peirce V, Vidal-Puig A. Regulation of glucose homeostasis by brown adipose tissue. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):353-360. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70055-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70055-X)
- Bredella MA, Gill CM, Rosen CJ, Klibanski A, Torriani M. Positive effects of brown adipose tissue on femoral bone structure. *Bone.* 2014;58:55-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.10.007>
- Maliszewska K, Kretowski A. Brown adipose tissue and its role in insulin and glucose homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22041530>
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-1217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol.* 2013;216(1):T1-T15. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0498>
- Schaum N, Lehallier B, Hahn O, et al. Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. *Nature.* 2020;583(7817):596-602. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2499-y>
- Smith U, Li Q, Rydén M, Spalding KL. Cellular senescence and its role in white adipose tissue. *Int J Obes.* 2021;45(5):934-943. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00757-x>
- Murano I, Barbatelli G, Parisani V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res.* 2008;49(7):1562-1568. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M800019-JLR200>
- Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Blomberg BB. High TNF- α levels in resting B cells negatively correlate with their response. *Exp Gerontol.* 2014;49:116-122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.01.004>
- Higuchi M, Disting GJ, Peshavariya H, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and forkhead box o1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev.* 2013. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0306>
- Dludla P V., Nkambule BB, Jack B, et al. Inflammation and oxidative stress in an obese state and the protective effects of gallic acid. *Nutrients.* 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11010023>
- Raguso CA, Kyle U, Kossovsky MP, et al. A 3-year longitudinal study on body composition changes in the elderly: Role of physical exercise. *Clin Nutr.* 2006;25(4):573-580. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.10.013>
- Zamboni M, Rossi AP, Fantin F, et al. Adipose tissue, diet and aging. *Mech Ageing Dev.* 2014;136-137:129-137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.11.008>

25. Corrales P, Martín-Taboada M, Medina-Gomez G. The risk of jiggly fat in aging. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(15):5298-5299. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.102147>
26. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.023>
27. Park SE, Park CY, Choi JM, et al. Depot-specific changes in fat metabolism with aging in a type 2 diabetic animal model. *PLoS One*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148141>
28. Kim SM, Lun M, Wang M, et al. Loss of White Adipose Hyperplastic Potential Is Associated with Enhanced Susceptibility to Insulin Resistance. *Cell Metab*. 2014;20(6):1049-1058. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.010>
29. Bielczyk-Maczynska E. White adipocyte plasticity in physiology and disease. *Cells*. 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8121507>
30. Rosen ED, Spiegelman BM. What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell*. 2014;156(1-2):20-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>
31. Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, Nerstedt A, Smith U. Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. *Physiol Rev*. 2018;98(4):1911-1941. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2017>
32. Corrales P, Vivas Y, Izquierdo-Lahuerta A, et al. Long-term caloric restriction ameliorates deleterious effects of aging on white and brown adipose tissue plasticity. *Aging Cell*. 2019;18(3). doi: <https://doi.org/10.1111/acel.12948>
33. Schoettl T, Fischer IP, Ussar S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. Suarez RK, Hoppeler HH, eds. *J Exp Biol*. 2018;221(Suppl_1). doi: <https://doi.org/10.1242/jeb.162958>
34. Tchkonja T, Thomou T, Zhu Y, et al. Mechanisms and Metabolic Implications of Regional Differences among Fat Depots. *Cell Metab*. 2013;17(5):644-656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.008>
35. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011>
36. Frasca D, Blomberg BB. Adipose tissue, immune aging, and cellular senescence. *Semin Immunopathol*. 2020;42(5):573-587. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00812-1>
37. Finelli C, Sommella L, Gioia S, La Sala N, Tarantino G. Should visceral fat be reduced to increase longevity? *Ageing Res Rev*. 2013;12(4):996-1004. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.05.007>
38. Koster A, Murphy RA, Eiriksdottir G, et al. Fat distribution and mortality: The AGES-Reykjavik study. *Obesity*. 2015;23(4):893-897. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21028>
39. Sawaki D, Czibik G, Pini M, et al. Visceral Adipose Tissue Drives Cardiac Aging Through Modulation of Fibroblast Senescence by Osteopontin Production. *Circulation*. 2018;138(8):809-822. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031358>
40. Rossi AP, Watson NL, Newman AB, et al. Effects of Body Composition and Adipose Tissue Distribution on Respiratory Function in Elderly Men and Women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2011;66A(7):801-808. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glr059>
41. Debetto S, Beiser A, Hoffmann U, et al. Visceral fat is associated with lower brain volume in healthy middle-aged adults. *Ann Neurol*. 2010;68(2):136-144. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.22062>
42. Chiba I, Lee S, Bae S, Makino K, Shinkai Y, Shimada H. Visceral Fat Accumulation is Associated with Mild Cognitive Impairment in Community-Dwelling Older Japanese Women. *J Nutr Heal aging*. 2020;24(3):352-357. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1330-7>
43. Nyberg CK, Fjell AM, Walhovd KB. Level of body fat relates to memory decline and interacts with age in its association with hippocampal and subcortical atrophy. *Neurobiol Aging*. 2020;91:112-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.10.005>
44. Shin JA, Jeong SJ, Kim M, Yoon JC, Kim H-S, Park E-M. Visceral adipose tissue inflammation is associated with age-related brain changes and ischemic brain damage in aged mice. *Brain Behav Immun*. 2015;50:221-231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.07.008>
45. Graja A, Gohlke S, Schulz TJ. Aging of Brown and Beige/Brite Adipose Tissue. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. ; 2018:55-72. doi: https://doi.org/10.1007/164_2018_151
46. Gao P, Jiang Y, Wu H, et al. Inhibition of mitochondrial calcium overload by SIRT3 prevents obesity-or age-related whitening of brown adipose tissue. *Diabetes*. 2020. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-0526>
47. Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nat Med*. 2021;27(1):58-65. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1126-7>
48. Sellayah D, Sikder D. Orexin restores aging-related brown adipose tissue dysfunction in male mice. *Endocrinology*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1629>
49. Gonçalves LF, Machado TQ, Castro-Pinheiro C, de Souza NG, Oliveira KJ, Fernandes-Santos C. Ageing is associated with brown adipose tissue remodelling and loss of white fat browning in female C57BL/6 mice. *Int J Exp Pathol*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1111/iep.12228>
50. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommel JW, Smulders NM, et al. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1500-1508. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808718>
51. Sakamoto T, Nitta T, Maruno K, et al. Macrophage infiltration into obese adipose tissues suppresses the induction of UCP1 level in mice. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00028.2015>
52. Graja A, Schulz TJ. Mechanisms of Aging-Related Impairment of Brown Adipocyte Development and Function. *Gerontology*. 2015;61(3):211-217. doi: <https://doi.org/10.1159/000366557>
53. Fitzgibbons TP, Kogan S, Aouadi M, Hendricks GM, Straubhaar J, Czech MP. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2011. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00376.2011>
54. Волкова Н.И., Поркшеян М.И., Гольмагомедова А.Н. Бурая жировая ткань у взрослых: согласительное мнение и рекомендации для проведения будущих экспериментов // *Медицинский вестник Юга России*. — 2016. — №3. — С.4-13 [Volkova NI, Porksheyen MI, Gulymagomedova AN. Brown adipose tissue in adults: consensus points and guidelines for future experiments. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;(3):4-13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-3-4-13>
55. Yu H, Dilbaz S, Coßmann J, et al. Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *J Clin Invest*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI125646>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Семикова Галина Владимировна**, к.м.н. [**Galina V. Semikova**, Candidate of Medical Sciences]; адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. [address 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0791-4705>; eLibrary SPIN: 4534-0974; e-mail: Semikovagv@yandex.ru

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор [Yuri Sh. Khalimov, Doctor of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com

Волкова Анна Ральфовна, д.м.н., профессор [Anna R. Volkova, Doctor of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; eLibrary SPIN: 4007-1288; e-mail: volkovaa@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Семикова Г.В., Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р. Патолофизиологические и клинические аспекты старения жировой ткани // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №1 — С. 41-51. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13069>

TO CITE THIS ARTICLE:

Semikova GV, Khalimov YuSh, Volkova AR. Adipose tissue aging: pathophysiological and clinical aspects. *Obesity and metabolism*. 2025;22(1):41-51. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13069>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОМАТОТРОПИНОМЫ У ПАЦИЕНТКИ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ



© Р.М. Гусейнова*, А.А. Аверкина, М.Г. Рафаелян, О.В. Васюкова, Е.Н. Андреева, Е.А. Пигарова, В.Н. Азизян, Е.В. Бондаренко, Д.А. Копытина, А.В. Доровских, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Ожирение — это хроническое, эндокринное заболевание, обусловленное избыточным содержанием жировой ткани и ассоциированное с развитием ряда неблагоприятных метаболических процессов в организме.

В работе демонстрируется случай из практики, включающий выявление у пациентки гормонально-активной микроаденомы гипофиза на фоне морбидного ожирения и репродуктивной дисфункции. Применение описанного мультидисциплинарного подхода привело к своевременной верификации основного заболевания и маршрутизации пациентки в специализированный центр, позволило предотвратить развитие осложнений, ассоциированных с наличием акромегалии, и улучшить качество жизни. Восстановление циклической овариальной функции после нейрохирургического вмешательства на фоне регресса жировой массы привели к клиническому улучшению самочувствия и наступлению беременности. В настоящее время пациентка находится под наблюдением многопрофильной команды специалистов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; акромегалия; ИФР-1; беременность; бесплодие; гестационный сахарный диабет; аденома гипофиза; соматотропинома.

CLINICAL CASE OF ASYMPTOMATIC SOMATOTROPINOMA IN A PATIENT WITH MORBID OBESITY

© Raisat M. Guseinova*, Anastasia A. Averkina, Manushak G. Rafaelyan, Olga V. Vasyukova, Elena N. Andreeva, Ekaterina A. Pigarova, Vilen N. Azizyan, Ekaterina V. Bondarenko, Daria A. Kopytina, Anna V. Dorovskikh, Natal'ya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Obesity is a chronic endocrine disorder characterized by excessive adipose tissue and associated with development of various adverse metabolic processes in the body.

This case report highlights a clinical case involving the detection of a hormonally active pituitary microadenoma in a patient with morbid obesity and reproductive dysfunction. The application of a described multidisciplinary approach led to the timely verification of the underlying condition and the routing of the patient to a specialized center, which prevented the development of complications associated with acromegaly and improved the patient's quality of life. Restoration of cyclic ovarian function following neurosurgical intervention and regression of adipose mass resulted in clinical improvement of well-being and the occurrence of pregnancy. Currently, the patient is under the care and observation of a multidisciplinary team of specialists.

KEYWORDS: obesity; acromegaly; IGF-1; pregnancy; infertility; gestational diabetes; pituitary adenoma; somatotropinoma.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность статьи определяется общими точками пересечения двух тяжелых заболеваний: ожирения и акромегалии. Ввиду схожести патогенетических путей развития инсулинорезистентности, пациенты с данными патологическими состояниями имеют высокие риски возникновения сахарного диабета 2 типа (СД2), атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и репродуктивных нарушений. Более того, сосуществование двух данных заболеваний одновременно существенно отягощает данные риски. Однако, в отличие от ожирения, диагноз которого устанавливается без трудностей, акромегалия долгое время может не проявлять себя клинически. В тот момент, когда клиника акро-

мегалии дебютировала, к сожалению, радикальное лечение не способно нивелировать резвившиеся изменения. Именно поэтому крайне важным является умение предположить и выявить специфические для акромегалии ранние клинические проявления — триггеры инициации своевременного расширенного диагностического поиска.

Одними из первых клинических признаков акромегалии могут быть нарушение менструального цикла и бесплодие, что связано с изменениями в регуляции секреции гонадотропных гормонов или из-за прямого воздействия опухоли. Данные признаки могут служить основанием для поиска акромегалии еще до появления явных клинических изменений внешности и тяжелых нарушений, таких как кардиомиопатия, гипопитуитаризм,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



респираторная дисфункция, апноэ, атеросклероз, дисфункция эндотелия, артропатии (до 75%), остеопороз, нарушения углеводного, липидного и минерального обменов [1, 2]. Согласно литературным данным, бесплодие может быть связано с неконтролируемой акромегалией (до половины пациентов с акромегалией). Гиперпролактинемия, которая встречается у трети пациентов, также играет значительную роль в нарушении фертильности, так как избыток пролактина может подавлять овуляцию и нарушать менструальный цикл [3]. Кроме того, нарушения углеводного обмена, которые встречаются у 10–70% пациентов с акромегалией, оказывают негативное влияние на фертильность. Важно отметить, что у беременных женщин с акромегалией повышен риск развития кардиометаболических осложнений, включая артериальную гипертензию (в том числе преэклампсию и эклампсию) и гестационный сахарный диабет (ГСД). Предикторами таких осложнений являются отсутствие контроля заболевания на момент зачатия, повышенный индекс массы тела (ИМТ) и наличие СД2 у родственников [4–9].

К сожалению, у большинства пациентов уже на этапе обращения к специалисту наблюдаются характерные признаки заболевания, что связано с задержкой постановки диагноза от появления первых симптомов вплоть до 8–10 лет [10].

Актуальность проблемы ожирения не вызывает сомнения.

В нашем примере отсутствие эффективного снижения веса на фоне неоднократных попыток немедикаментозного лечения, а также возникновение головных болей и репродуктивных нарушений позволили своевременно заподозрить и диагностировать гормонально-активную аденому гипофиза.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует важность междисциплинарного, персонализированного подхода и представляет значительный интерес в практике.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка А., 36 лет, направлена в Центр лечения и профилактики метаболических заболеваний и ожирения ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (НМИЦ эндокринологии) с жалобами на прогрессирующий набор массы тела, повышенную утомляемость, периодически головные боли пульсирующего характера в лобной доле, эпизоды повышения артериального давления (АД) до 140/100 мм рт.ст., бесплодие. Исходно обратилась в наш центр на прием к репродуктологу в связи с планированием беременности.

В течение длительного времени наблюдается у гинеколога по поводу миомы матки, эндометриoidных кист яичников (оперирована в 2019 г.). Наследственность по эндокринопатиям не отягощена.

Из анамнеза известно, что избыточная масса тела беспокоит пациентку с подросткового возраста (в 14 лет вес 95 кг при росте 163 см). Максимальный вес в 23 года — 167 кг. Предпринимались многократные попытки по снижению массы тела (диеты, физические нагрузки) со слабopоложительным и непродолжительным эффектом. Фармакотерапия ожирения не проводилась. В возрасте 32 лет на фоне перенесенного психоэмоционального стресса и интенсивных физических нагрузок пациент-

ка отметила резкое прекращение менструаций, хотя до этого менструальный цикл был регулярным со времени менархе в 11 лет. При обследовании у **гинеколога** по месту жительства выявлено повышение пролактина до 628 мЕд/л (94–557), в связи с чем инициирована терапия каберголином в дозе 0,125 мг 2 раза в неделю. После однократного приема 0,125 мг каберголина цикл восстановился и сохранялся регулярным, препарат был отменен. В течение длительного времени пациентку также беспокоили головные боли, купируемые приемом триптанов, в связи с чем **неврологом** была направлена на магнито-резонансную томографию, при которой была впервые выявлена микроаденома гипофиза размерами 7x4 мм.

Впервые обследована в нашем центре в возрасте 36 лет объективно: морбидное ожирение (рост — 167 см, вес — 120 кг, окружность талии — 98 см, ИМТ — 43 кг/м²), перераспределение подкожно-жировой клетчатки — по абдоминальному типу, АД — 140/80 мм рт.ст., немногочисленные розовые стрии на боковых поверхностях туловища. Акантоза гирсутизма, укрупнения черт лица, периферических отеков не было; менструальный цикл регулярный.

Принимая во внимание наличие ожирения без наследственной предрасположенности, стрий на теле, артериальной гипертензии, микроаденомы гипофиза с целью исключения гормональной активности аденомы проведено дополнительное обследование. Выявлено повышение уровня ИФР-1 до 428 нг/мл (78–311 нг/мл), отмечена неадекватная супрессия СТГ (соматотропного гормона) в ходе ПГТТ (стандартного перорального глюкозотолерантного теста) (0–30–60–90–120 мин — 2,0–0,7–0,8–1,7–1,4 нг/мл). Эндогенный гиперкортицизм исключен (по результатам ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона кортизол 19 нмоль/л). Нарушение секреции других тропных гормонов не выявлено. Исключены нарушения углеводного, белкового, минерального обменов. Выявлены дислипидемия, недостаточность витамина D (табл. 1). В общеклиническом анализе крови — без патологии. Лабораторных признаков анемии не получено.

При УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки умеренной гепатомегалии, диффузные изменения поджелудочной железы по типу липоматоза. Ввиду отягощенного гинекологического анамнеза и планируемой беременности, проведено УЗИ органов малого таза (признаки аденомиоза, миомы матки (по задней стенке в теле — интерстициальный узел с усиленным кровотоком при ЦДК, размером 5,5x5,2x3,8 см), эндометриoidной (?) кисты правого яичника) с последующей консультацией гинеколога.

По данным повторного МРТ головного мозга с контрастным усилением, визуализирована эндо-инфраселлярная микроаденома гипофиза размерами 7,5x6x8,8 мм (рис. 1).

На основании проведенных обследований установлен диагноз: «Акромегалия? Микроаденома гипофиза с эндо-инфра-пара(D)(Knosp II)селлярным распространением. Морбидное ожирение (ИМТ — 43,0 кг/м²). Дислипидемия 2а типа. Гипертриглицеридемия. Дивертикулы нисходящей кишки. Гиперурикемия. Аденомиоз. Эндометриoidная киста правого яичника,

Таблица 1. Показатели лабораторных исследований, 01.03.2023

Показатели	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
Пролактин	375	мЕд/л	94–500
Пролактин биоактивный	262	мЕд/л	64–365
ТТГ	1,9	мМе/л	0,2–3
Тестостерон	0,5	нмоль/л	0,3–2,5
ЛГ	3,9	Ед/л	2,6–12,1
ФСГ	5,3	Ед/л	1,9–11,7
Глюкоза	5,0	ммоль/л	3,1–6,1
Глюкоза 120 мин	4,0	ммоль/л	4,3–11,1
Гликированный гемоглобин	5,2	%	4–6
25(ОН)витамин D	20,1	нг/мл	30–100
Белок общий	72	г/л	64–83
Креатинин	61	мкмоль/л	50–98
АСТ	13	Ед/л	5–34
АЛТ	15	Ед/л	0–55
Кальций	2,2	ммоль/л	2,1–2,5
Альбумин	42	г/л	35–50
Холестерин общий	7,6	ммоль/л	3,3–5,2
Холестерин ЛПНП	5,5	ммоль/л	1,1–3
Холестерин ЛПВП	1,4	ммоль/л	1,1–2,6
Триглицериды	1,7	ммоль/л	0,1–1,7
Мочевая кислота	331	мкмоль/л	142–339

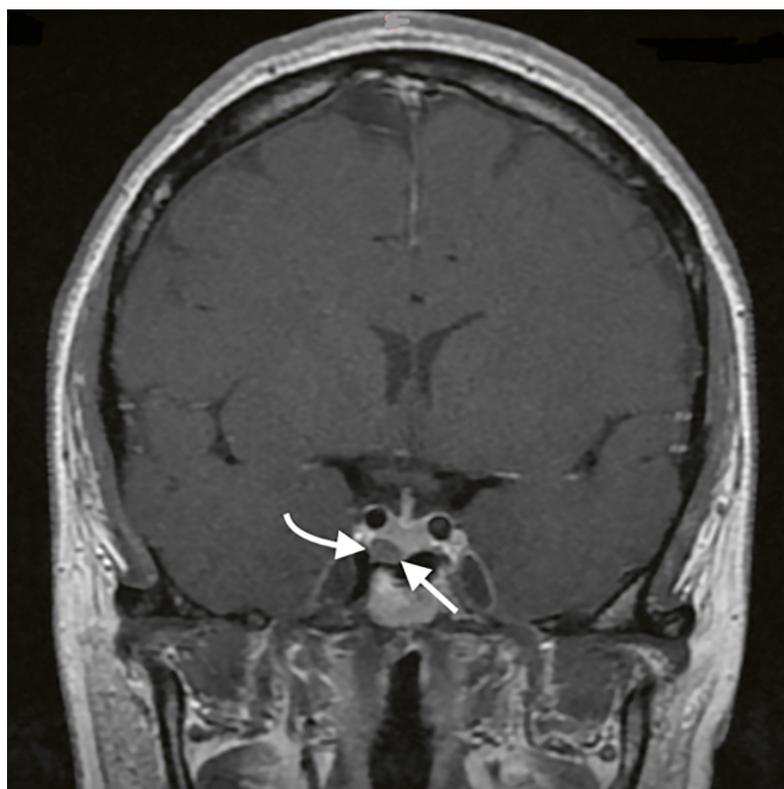


Рисунок 1. МРТ головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием.

Примечание: на фронтальных снимках в режиме T1 с контрастным усилением визуализируется эндо-инфраселлярная аденома гипофиза (белые стрелки).

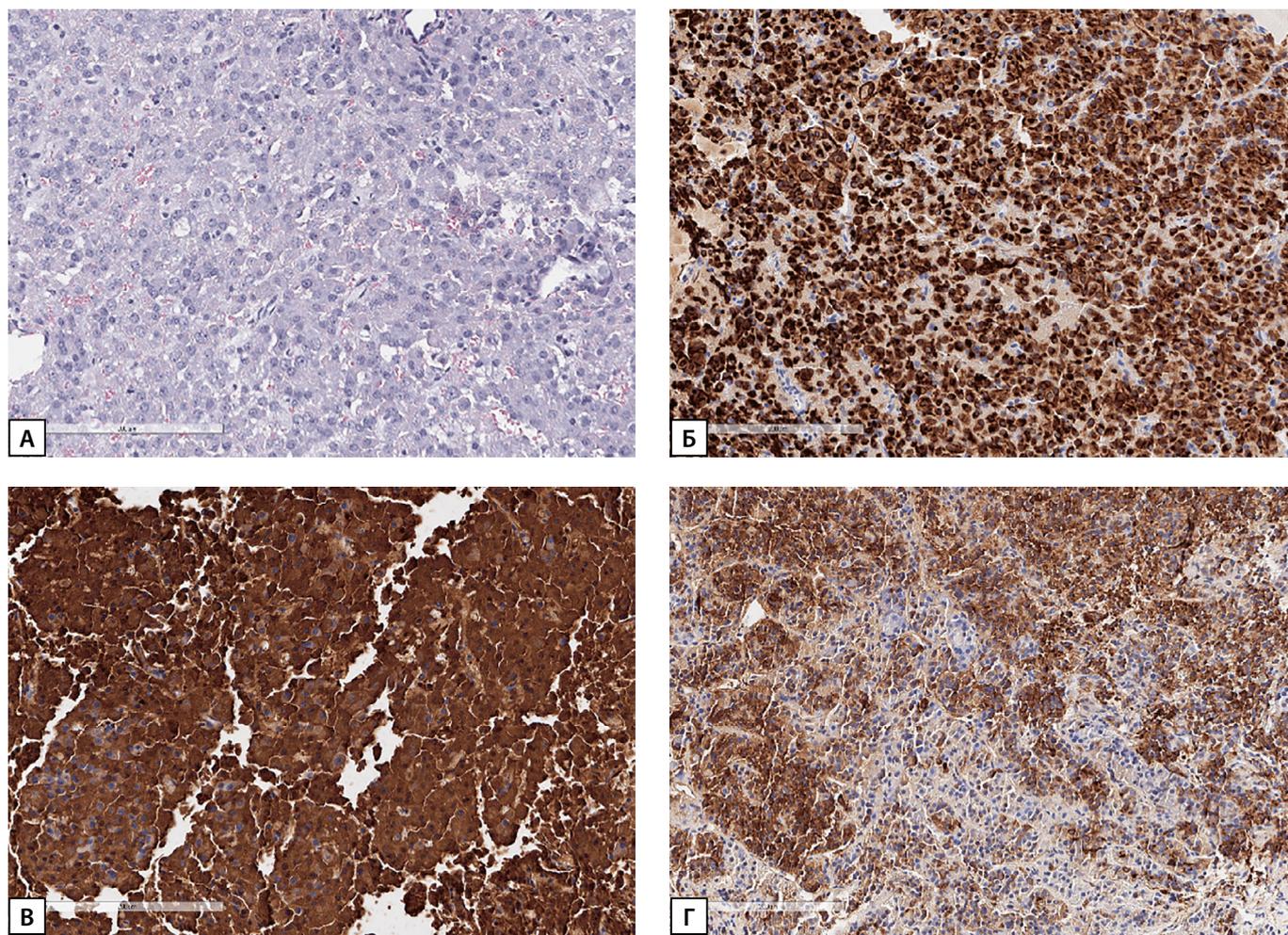


Рисунок 2. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли гипофиза.

Примечание: А — опухоль солидного строения (окраска гематоксилин эозином); Б — цитоплазматическое окрашивание с антителами к CAM5.2; В — диффузное цитоплазматическое окрашивание с антителами к соматотропному гормону; Г — очаговое цитоплазматическое окрашивание с антителами к пролактину.

миома матки. Гемангиома в S6 печени, простые кисты в печени. Субкапсулярная киста правой почки малых размеров (Bosniak I). Варикозное расширение вен нижних конечностей. Недостаточность витамина D». В ходе повторного обследования подтверждено наличие активной стадии акромегалии: в лабораторных анализах сохранялось умеренное повышение концентрации ИФР-1 — 364 нг/мл (78–311), при этом концентрация базального СТГ — в пределах референсного интервала лаборатории 2,1 нг/мл (0,0–6,9). В ходе ПГГТ с 75 г глюкозы per os должного подавления СТГ не отмечено (0–30–60–90–120 мин — 2,2—1, 1–2, 0–2, 3–3,1 нг/мл). Исследованы другие тропные функции гипофиза: данных за вторичный гипотиреоз (ТТГ — 2,5 мМЕ/л (0,2–3,5), свТ4 — 12,6 пмоль/л (9,0–19,0)), вторичный гипокортицизм (кортизол утром — 493 нмоль/л (171–536), АКТГ — 25,9 пг/мл), гипо- и гиперпролактинемия (пролактин — 470 мЕд/л (94–500)) не выявлено. В рамках исключения МЭН-1 синдрома исследован уровень ПТГ — 28 пг/мл (15–65), данных за гиперкальциемию не получено (альбумин-скорректированный кальций — 2,3 ммоль/л (2,1–2,5)). Пациентка направлена в отделение нейрохирургии НМИЦ эндокринологии, где проведено трансназальное трансфеноидальное удаление эндоселлярной аденомы гипофиза. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При плановом гистологическом исследовании материал представлен новообразованием солидного строения из клеток с базофильной цитоплазмой. По результатам проведенного иммуногистохимического исследования выявлена цитоплазматическая экспрессия CAM5.2, выраженная экспрессия соматотропного гормона, очаговая слабовыраженная экспрессия пролактина (рис. 2).

На 5-е сутки после оперативного вмешательства, по данным лабораторного исследования, достигнута нормализация ИФР-1, при этом должного подавления СТГ в ходе ОГТТ не отмечено. Через 3 месяца при контрольном обследовании у пациентки наблюдалась положительная клиническая (снижение частоты и интенсивности головной боли, улучшение общего самочувствия) и лабораторная динамика (табл. 2). Данных за вторичный гипотиреоз (свТ4 — 14,2 пмоль/л (9–19)), гипогонадотропный гипогонадизм (ФСГ — 8,0 Ед/л (1,9–11,7), ЛГ — 3,7 Ед/л (2,6–12,1), эстрадиол — 248 пмоль/л (97–592), несахарный диабет (осмоляльность плазмы — 282 мОсм/кг (280–300), натрий — 138 ммоль/л (136–145), калий — 4,9 ммоль/л (3,5–5,1), вторичную надпочечниковую недостаточность (кортизол крови утром — 535 нмоль/л (171–536)) не получено.

Уже в раннем послеоперационном периоде у нашей пациентки достигнуто клиническое улучшение, уровень

Таблица 2. Показатели крови в динамике после оперативного лечения

Показатель	5-е сутки после операции	Через 3 месяца после операции	Единицы измерения	Референсный интервал
СТГ в ходе ОГТТ:	0 мин — 0,7		нг/мл	Менее 0,4
	30 мин — 0,6		нг/мл	
	60 мин — 1,0		нг/мл	
	90 мин — 0,9		нг/мл	
	120 мин — 0,4		нг/мл	
ИФР-1	292	160	нг/мл	78–311

ИФР-1 через 12 недель фиксировался в пределах референсных значений. В настоящее время сохраняется ремиссия акромегалии, через 3 месяца после оперативного лечения отмечена положительная динамика массы тела (снижение веса на 11 кг), значительное улучшение качества жизни на фоне модификации образа жизни и поведенческой терапии. Рекомендовано исследование уровня ИФР-1 и проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением через 6 месяцев после операции, продолжение наблюдения мультидисциплинарной командой специалистов (эндокринолога, диетолога, клинического психолога, гинеколога-репродуктолога, реабилитолога) с целью удержания достигнутых результатов в долгосрочной перспективе и снижения рисков акушерской патологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение массы тела, головные боли, повышение АД, слабость и сонливость, ночное апноэ, храп, нарушение половой функции (менструального цикла у женщин и эректильная дисфункция у мужчин, бесплодие), отечность, стрии — могут заставить обратиться пациентов к врачам разных специальностей. У нашей пациентки не было выраженных признаков изменения внешности по акромегалоидному типу (грубые черты лица, увеличение носа и надбровных дуг, расширение межзубных промежутков (диастема). Представленный клинический случай достаточно интересен ранней постановкой диагноза. Постепенное появление симптоматики и часто медленное развитие заболевания может быть одной из причин того, что средний возраст, в котором диагностируется акромегалия, как правило приходится на пятое десятилетие жизни, при более раннем выявлении с медианой 4–5 лет [4, 11, 12, 13]. В работе Lamas и соавт. исследуются особенности бессимптомных соматотропином и подчеркивается трудность их диагностики ввиду отсутствия явных изменений внешности [14]. Такие опухоли могут оставаться нераспознанными вплоть до развития масс-эффекта или случайного обнаружения при обследовании по другой причине. Хронический избыток СТГ и ИФР-1 имеет драматические последствия в отношении кардио-метаболических параметров, таких как повышение АД, гипергликемия и гиперхолестеринемия, гипертрофия левого желудочка, диастолическая, систолическая и эндотелиальная дисфункции и даже сердечная недостаточность, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. В свою очередь своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют приблизить выживаемость

пациентов с акромегалией к общепопуляционному уровню [15].

Клиническая картина акромегалии складывается из множественных системных проявлений, обусловленных длительной гиперпродукцией СТГ и ИФР-1, а также последствий давления (масс-эффекта) соматотропиномы на окружающие ткани. Из-за медленного развития изменений внешности заболевание может оставаться нераспознанным в течение многих лет. Это в том числе обуславливает необходимость исключения гиперпродукции СТГ при выявлении инциденталомы гипопифиза при отсутствии явных внешних изменений. Селективный скрининг акромегалии целесообразен среди пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией (особенно молодого возраста), апноэ сна, ожирением, отеками при наличии жалоб на головную боль, повышенную потливость, боли в суставах, нарушение менструального цикла или бесплодие. Согласно проекту отечественных клинических рекомендаций 2024 г. [16], алгоритм ранней диагностики акромегалии включает несколько ключевых этапов: оценка клинических симптомов и триггеров заболевания. На втором этапе диагностического поиска для лабораторного подтверждения акромегалии важна оценка уровня ИФР-1 (соматомедина С) в сыворотке крови, уровень которого отражает интегрированную секрецию СТГ. При этом важно помнить, что различные состояния могут приводить к ложному повышению или снижению уровня ИФР-1, например, ИФР-1 снижается при печеночной или почечной недостаточности, декомпенсированном гипотиреозе, недостаточности питания, декомпенсированном сахарном диабете, на фоне приема эстрогенов. У пациентов без явных клинических признаков акромегалии и/или с умеренным повышением уровня ИФР-1 (ИФР-1 индекс — соотношение уровня ИФР-1 к верхнему референсному значению в соответствии с полом и возрастом — менее 1,3) для лабораторного подтверждения диагноза рекомендуется определение реакции СТГ на гипергликемию (СТГ в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)): подавление СТГ в ходе ПГТТ менее 1,0 нг/мл хотя бы в одной точке, кроме исходной, позволяет исключить диагноз. Следует помнить о «мягкой» форме акромегалии (так называемой микромегалии), при которой, несмотря на явные клинические проявления заболевания и значимо повышенный уровень ИФР-1, может наблюдаться подавление СТГ в ходе ПГТТ. Далее при лабораторном подтверждении акромегалии рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипопифиза с внутривенным контрастированием для определения размера, расположения и характера роста аденомы

гипофиза. После биохимического подтверждения акромегалии и визуализации аденомы гипофиза требуется исключение осложнений и сопутствующей патологии, влияющей на выбор метода лечения: оценка углеводного обмена (нарушения выявляются более чем в 50% случаев, преимущественно у пациентов с высоким ИМТ, наследственным анамнезом сахарного диабета), исследование уровня пролактина в крови для исключения гиперпролактинемии (выявляется у 40% пациентов с акромегалией), в случае с бессимптомной гиперпролактинемией — исключение феномена макропролактинемии, при наличии показаний (синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий) целесообразно исследование всей панели тиреоидных гормонов для исключения смешанной СТГ/ТТГ-секретирующей опухоли — тиротропиномы.

Патогенез ожирения и акромегалии тесно взаимосвязан: повышенная секреция СТГ приводит к инсулинорезистентности и нарушению обмена веществ, что в свою очередь способствует развитию ожирения. В работе Freda и соавт. отмечают, что при длительной гиперсекреции ГР увеличивается гликогеногенез и снижается утилизация глюкозы, что сопровождается развитием гипергликемии и инсулинорезистентности. Не менее важна роль ИФР-1, высокая концентрация которого способствует десенситизации инсулиновых рецепторов, уменьшая их способность к активации при нормальных уровнях инсулина. Это создает порочный круг, где повышенные ГР и ИФР-1 приводят к прогрессированию инсулинорезистентности [17]. Кроме того, акромегалия приводит к нарушению толерантности к глюкозе у многих пациентов, а в 50% случаев — к сахарному диабету. Снижение поглощения глюкозы происходит за счет повышения уровня свободных жирных кислот и снижения экспрессии рецепторов GLUT1 и GLUT 4 [18].

Гиперсекреция СТГ также приводит к развитию провоспалительного состояния в жировых тканях с изменением генов, кодирующих висфатин и интерлейкин-6 [19]. Степень инсулинорезистентности коррелирует с уровнем ИФР-1 [20] и улучшается по мере лечения заболевания. Описано, что уровни висфатина и ирисина коррелируют с метаболическими нарушениями и факторами сердечно-сосудистого риска [21, 22]. Когда проатеросклеротические эффекты, опосредованные MAPK, преобладают над протективными эффектами, опосредованными PI3K-Akt, ГР и ИФР-1 оказывают отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему [23].

СТГ и ИФР-1 играют ключевую роль в регулировании массы тела и состава тканей. Имеются данные, демонстрирующие изменения состава тела у пациентов с акромегалией в зависимости от активности заболевания: они в активной стадии имеют высокий процент жировой массы и низкое содержание мышечной по сравнению с теми, кто находится в ремиссии [24, 25].

Репродуктивная дисфункция при сочетании морбидного ожирения и микроаденомы гипофиза может быть объяснена как прямым воздействием гиперпродукции тропных гормонов (в том числе СТГ), так и вторичными метаболическими нарушениями, такими как нарушения углеводного обмена и дислипидемия [26, 27], что обуславливает необходимость комплексного обследования при первичном обращении. Ожирение само по себе ока-

зывает негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин. В работе Itriyeva K. и соавт. представили обзор данных о влиянии ожирения на менструальный цикл и репродукцию. Ожирение часто ассоциируется с гиперинсулинемией, гиперсекрецией андрогенов, что может привести к ановуляторным циклам и способствует риску развития синдрома поликистозных яичников. После нормализации метаболических нарушений у части женщин овуляторный менструальный цикл восстанавливается и наступает беременность [28, 29]. Акромегалия в активной стадии может снижать фертильность за счет прямого воздействия избыточного СТГ и ИФР-1 на репродуктивную систему, что увеличивает риск осложнений при беременности, таких как преэклампсия ГСД.

В одном из исследований оценивалось состояние репродуктивной сферы у женщин после удаления аденомы гипофиза, авторы выяснили, что наступление беременности возможно, однако некоторые пациентки все еще сталкиваются с нарушением менструального цикла и неудовлетворительным результатом лечения бесплодия [30]. После удаления аденомы гипофиза у пациенток с акромегалией могут быть риски, включая рецидив заболевания, нарушение секреции гормонов и другие эндокринопатии. В исследовании Abreu A. и соавт. подчеркивают важность достижения компенсации акромегалии и нормализацию уровня СТГ и ИФР-1 перед планированием беременности [1]. В другом исследовании авторы рассматривают случай успешного наступления беременности после частичной трансфеноидальной резекции макроаденомы гипофиза, что доказывает возможность восстановления фертильности и наступления беременности [31].

Бесплодие чаще наблюдается при активной стадии заболевания, и зачастую для наступления беременности пациенткам требуется лечение. Оценка исходного объема опухоли при планируемой беременности полезна для безопасного планирования мониторинга во время беременности. Как следствие физиологических изменений, распространенность ГСД и гипертонии выше у женщин с акромегалией, но это, по-видимому, коррелирует с показателями контроля до беременности, а не со степенью повышения уровня ИФР-1 [32].

Уже в раннем послеоперационном периоде у нашей пациентки достигнуто клиническое улучшение. В дальнейшем удалось нормализовать массу тела и своевременно запланировать беременность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует важность комплексной оценки пациентов с ожирением, что позволяет своевременно начать лечение и дальнейшее планирование беременности. Обращает внимание связь между акромегалией и ожирением, которое само по себе является фактором риска развития репродуктивных нарушений. Ожирение усугубляет симптомы и может затруднять течение акромегалии, создавая дополнительные проблемы с репродуктивной функцией. Акромегалия, в свою очередь, может приводить к различным изменениям, включая менструальную дисфункцию и снижение фертильности. Результаты исследований показывают, что у пациенток с микроаденомой гипофиза, страдающих акромегалией и морбидным

ожирением, репродуктивная функция может улучшаться после получения адекватного лечения и достижения ремиссии заболевания.

Данная статья подчеркивает необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с акромегалией, ожирением и репродуктивной дисфункцией, включая регулярный мониторинг показателей и индивидуализированные стратегии лечения.

Особое внимание следует уделять сбору истории болезни и жизни, наследственного анамнеза у пациенток с ожирением с целью раннего выявления каких-либо новых эндокринопатий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Механизмы развития эффекта «плато» после

снижения массы тела и рецидива ожирения у детей и взрослых: адаптивный термогенез, миокиновый профиль, пищевое поведение, метаболические, нутритивные и провоспалительные маркеры», регистрационный номер 1023022400038-1

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

Участие авторов. Все авторы внесли равный вклад в работу: анализ данных и их интерпретацию, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448-457. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2>
- Зайдиева Я.З., Рифатова А.В. Акромегалия у женщин: взгляд гинеколога // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2014. — Т. 14. — №3. — С. 38-42. [Zajdieva YaZ, Rifatova AV. Akromegaliya u zhenshin: vzglyad ginekologa. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(3):38-42. (In Russ.)]
- Popescu AD, Carsote M, Valea A, et al. Approach of Acromegaly during Pregnancy. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2669. Published 2022 Nov 2. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112669>
- Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersson M, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):181-190. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0117>
- Park KH, Lee EJ, Seo GH, Ku CR. Risk for Acromegaly-related Comorbidities by Sex in Korean Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgz317. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz317>
- Guo X, Fu H, Pang H, Xing B. Risk of left ventricular hypertrophy and diastolic and systolic dysfunction in Acromegaly: A meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2018;48:28-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.10.067>
- Shi S, Zhang L, Yu Y, Wang C, Li J. Acromegaly and non-parathyroid hormone-dependent hypercalcemia: a case report and literature review. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):90. Published 2021 May 1. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00756-z>
- Khan SA, Ram N, Masood MQ. Patterns of Abnormal Glucose Metabolism in Acromegaly and Impact of Treatment Modalities on Glucose Metabolism. *Cureus*. 2021;13(3):e13852. Published 2021 Mar 12. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.13852>
- de Silva T, Cosentino G, Ganji S, Riera-Gonzalez A, Hsia DS. Endocrine Causes of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(11):97. Published 2020 Oct 20. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01108-3>
- Carroll PV, Joshi MN. Acromegaly. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc., 2022
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x>
- Ganz JC. Pituitary adenomas. *Prog Brain Res*. 2022;268(1):191-215. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.10.032>
- Ambrosio MR, Gagliardi I, Chiloiro S, et al. Acromegaly in the elderly patients. *Endocrine*. 2020;68(1):16-31. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02206-7>
- Lamas C, García-Martínez A, Cámara R, Fajardo-Montana C, Viguera L, Aranda I. Silent somatotropinomas. *Minerva Endocrinol*. 2019;44(2):137-142. doi: <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.18.02946-2>
- Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):459-469. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0015>
- Пржиялковская Е.Г., Мокрышева Н.Г., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации «Акромегалия» (проект). // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т.21. — №2. — С.215-249. [Przhialkovskaya EG, Mokrysheva NG, Troshina EA, et al. Guidelines on diagnostics and treatment of acromegaly (draft). *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):215-249. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13153>
- Freda PU. The acromegaly lipodystrophy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:933039. Published 2022 Sep 13. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.933039>
- Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. Current and Emerging Aspects of Diabetes Mellitus in Acromegaly. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(7):470-483. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.04.014>
- Olarescu NC, Bollerslev J. The Impact of Adipose Tissue on Insulin Resistance in Acromegaly. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(4):226-237. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.02.005>
- Reid TJ, Jin Z, Shen W, et al. IGF-1 levels across the spectrum of normal to elevated in acromegaly: relationship to insulin sensitivity, markers of cardiovascular risk and body composition. *Pituitary*. 2015;18(6):808-819. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0657-2>
- Calan M, Demirpence M. Increased circulating levels of irisin are associated with cardiovascular risk factors in subjects with acromegaly. *Hormones (Athens)*. 2019;18(4):435-442. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00151-3>
- Ciresi A, Amato MC, Pizzolanti G, Giordano C. Serum visfatin levels in acromegaly: Correlation with disease activity and metabolic alterations. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(5):240-246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.07.002>
- Wolters TLC, Netea MG, Riksen NP, et al. Acromegaly, inflammation and cardiovascular disease: a review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):547-568. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09560-x>
- Lopes AA, Albuquerque L, Fontes M, Rego D, Bandeira F. Body Composition in Acromegaly According to Disease Activity - Performance of Dual X-Ray Absorptiometry and Multifrequency Bioelectrical Impedance Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:866099. Published 2022 May 18. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.866099>
- Khiyami A, Mehrotra N, Venugopal S, et al. IGF-1 is positively associated with BMI in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2023;26(2):221-226. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01307-6>
- Vorotnikova SY, Pigarova EA, Dzeranova LK. Metabolicheskie efekty gormona rosta. *Obesity and metabolism*. 2011;8(4):55-59
- Schmid C, Goede DL, Hauser RS, Brändle M. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly*. 2006;136(15-16):254-258. doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2006.10955>
- Itriyeva K. The effects of obesity on the menstrual cycle. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022;52(8):101241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpped.2022.101241>

29. Fielder S, Nickkho-Amiry M, Seif MW. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023;89:102343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102343>
30. Pirchio R, Auriemma RS, Grasso LFS, et al. Fertility in Acromegaly: A Single-Center Experience of Female Patients During Active Disease and After Disease Remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(8):e583-e593. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad042>
31. Tomczyk K, Rzymiski P, Woźniak J, Wilczak M. Pregnancy in a woman with acromegaly after transsphenoidal partial resection of pituitary macroadenoma - a case report. *Pol Merkur Lekarski.* 2017;43(258):268-271
32. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4680-4687. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2331>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Гусейнова Раисат Магомедкамиловна [Raisat M. Guseinova, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-2474>; eLibrary SPIN: 9719-3850; Scopus Author ID: 58077013800; Researcher ID: HDO-1221-2022; e-mail: rasgus-9@mail.ru

Аверкина Анастасия Алексеевна [Anastasia A. Averkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6294-7601>; e-mail: averkinaanastasia.a@gmail.com

Рафаелян Манушак Гагиковна [Rafaelyan Manushak Gagikovna, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1988-4590>; e-mail: dr.rfln@bk.ru

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; Researcher ID: AAO-375 0-2020; Scopus Author ID: 57192194141; eLibrary SPIN-код: 6432-3934; e-mail: Vasukova.Olga@endocrincentr.ru

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

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

Азизян Вилен Неронович, к.м.н., нейрохирург [Vilen N. Azizyan, PhD, MD, neurosurgeon]; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-9718-6099>; eLibrary SPIN: 7666-5950; e-mail: vazizyan@mail.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; SPIN: 3564-7654; e-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

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; Scopus Author ID: 58853779500; email: Kopytina.Daria@endocrincentr.ru

Доровских Анна Владимировна [Anna V. Dorovskikh, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5724-6763>; e-mail: a.v.dorovskikh@gmail.com

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Гусейнова Р.М., Аверкина А.А., Рафаелян М.Г., Васюкова О.В., Андреева Е.Н., Пигарова Е.А., Азизян В.Н., Бондаренко Е.В., Копытина Д.А., Доровских А.В., Мокрышева Н.Г. Клинический случай соматотропиномы у пациентки с морбидным ожирением. // *Ожирение и метаболизм.* — 2025. — Т. 22. — №1. — С. 52-59. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13103>

TO CITE THIS ARTICLE:

Guseinova RM, Averkina AA, Rafaelyan MG, Vasyukova OV, Andreeva EN, Pigarova EA, Azizyan VN, Bondarenko EV, Kopytina DA, Dorovskikh A.V., Mokrysheva NG. Clinical case of somatotropinoma in a patient with morbid obesity. *Obesity and metabolism.* 2025;22(1):52-59. doi: <https://doi.org/10.14341/ome13103>

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ»

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. **Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 6000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» - «Просмотреть свойства документа» - «Статистика») В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. **Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

1.3. **Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

1.3.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**
- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.)
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения необходимо в скобках указать ФИО руководителя учреждения и его должность. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем

регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений, новостей, некрологов, редакторских заметок – не более 150 слов).
 - **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова - от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.
- 1.3.2. **Англоязычная аннотация**
- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию
 - **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом, или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).
 - **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
 - **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
 - **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).
- 1.3.3. **Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материалы и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).
- 1.3.4. **Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.
 - **Информация о спонсорстве.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
 - **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся её авторами.
- 1.3.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти на сайте журнала в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них:
- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.
 - Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников;
 - В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
 - В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «и др.» или "et al.". Недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.
 - Формат пристатейных списков литературы должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных (см. раздел «Оформление библиографии»). При ссылке на журнальные статьи (наиболее частый источник информации для цитирования) следует придерживаться шаблона: Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год;Том(Номер):стр-стр.
- Следует обратить внимание на то, что после инициал авторов не следует ставить точки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «/». Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи. Пример:
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *NEJM*. 2002 Jul 25;347(4):284-287.
Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. *Ожирение и метаболизм*. 2010;(3):17–22.
2. **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.
 3. **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.
 4. **Рисунки** должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.
 5. **Изображения** (НЕ графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации) необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. К изображениям относятся снимки, полученные в ходе визуализирующих методов исследования, фотографии, скриншоты экранов и др. Файлам изображений необходимо

- присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуючную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).
6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).
 7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

Интернет-сайт журнала «Ожирение и Метаболизм»:
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

Журнал «Ожирение и Метаболизм» рекомендован ВАК для публикации результатов научных работ.

**Оформить подписку на журнал можно
в любом почтовом отделении связи.
Индекс издания – 18351**

Рукописи для публикации в журнале следует подавать в редакцию через сайт
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

