



Жирение и Метаболизм

145

Научные
исследования

222

Научные
обзоры

263

Клинический
случай



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова»
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 22.10.2025 г.
Подписано в печать 04.12.2025 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:
Томас Джеймс Ллойд «Осенние листья», 1895

© ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика
И.И. Дедова» Минздрава России, 2025

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

Ожирение и метаболизм

Том 22, №3 Июль-Сентябрь 2025

ЕЖЕВАРТАЛЬНЫЙ 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., профессор (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Андреева Е.Н., профессор, 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, академик 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)

Полуэктов М.Г., канд. мед. наук (Москва, Россия)

Реброва О.Ю., профессор (Москва, Россия)

Симонова Г.И., профессор (Москва, Россия)

Сыркин А.Л., профессор (Москва, Россия)

Трошина Е.А., член-корр. РАН (Москва, Россия)

Чазова И.Е., академик РАН (Москва, Россия)

Шестакова М.В., академик РАН (Москва, Россия)

Яшков Ю.И., доктор мед. наук (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С. (Москва, Россия)

Анциферов М.Б. (Москва, Россия)

Вербовой А.Ф. (Самара, Россия)

Воробьев С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Воронцов А.В. (Москва, Россия)

Ворохобина Н.В. (С.-Петербург, Россия)

Догадин С.А. (Красноярск, Россия)

Залевская А.Г. (С.-Петербург, Россия)

Зубеев П.С. (Нижний Новгород, Россия)

Марова Е.И. (Москва, Россия)

Милич Д. (Белград, Сербия)

Никитин Ю.А. (Новосибирск, Россия)

Норкус А. (Каунас, Литва)

Смирнова Е.Н. (Пермь, Россия)

FOUNDERS & PUBLISHER

I.I. Dedov National Medical Research Center
of Endocrinology, Moscow, Russia

History: 2004–present

INDEXATION

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

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

Scopus coverage years: from 2016 to 2024

CONTACTS:

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

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

PRINTING HOUSE

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

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

SUBSCRIPTION

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

DISTRIBUTION

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

APC

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

On the front cover page:

Thomas James Lloyd "Autumn Leaves", 1895

© I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology,
2025

ISSN-2071-8713 (Print)

ISSN-2306-5521 (Online)

Obesity and metabolism

Vol. 22, Issue 3 July-September 2025

**QUARTERLY PEER-REVIEW
MEDICAL JOURNAL**

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

MANAGING EDITOR

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

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD:

Andreeva E.N., MD, PhD (Moscow, Russia)

Bobrov A.E., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Butrova S.A., MD, PhD (Moscow, Russia)

Chasova I.E., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)

Golimbet V.E., PhD in biology (Moscow, Russia)

Grigoryan O.N., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ivashkin V.T., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)

Mkrtumyan 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)

Vosznesenskaya 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)

Vorobeyev 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. (Nizhniy Novgorod, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е

TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
Т.И. Петелина, К.С. Авдеева, Л.Л. Валеева, А.В. Горбачевский, А.А. Капустина, Л.И. Гапон МЕТАБОЛИТЫ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ПАРАМЕТРЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИНДИКАТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	145	Petelina T.I., Avdeeva K.S., Valeeva L.L., Gorbachevsky A.V., Kapustina A.A., Gapon L.I. GUT MICROBIOTA METABOLITES AND INSULIN RESISTANCE PARAMETERS AS POTENTIAL INDICATORS OF THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF ARTERIAL HYPERTENSION	
Д.А. Проконич, Т.В. Сапрена, Е.Б. Букреева, Е.А. Старовойтова, Н.А. Кириллова ВЗАИМОСВЯЗЬ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА И КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ	156	Prokonich D.A., Saprina T.V., Bukreeva E.B., Starovoitova E.A., Kirillova N.A. RELATIONSHIP BETWEEN BODY COMPOSITION AND CLINICAL FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	
И.Н. Тюренков, Д.А. Бакулин, А.А. Соколова, А.В. Смирнов, А.И. Бацунов, Н.С. Болохов, Ю.И. Великородная, О.С. Васильева, С.В. Макаренко МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК И ИХ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ С СИТАГЛИПТИНОМ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ	167	Tyurenkov I.N., Bakulin D.A., Sokolova A.A., Smirnov A.V., Batsunov A.I., Bolokhov N.S., Velikorodnaya Y.I., Vasilyeva O.S., Makarenko S.V. METABOLIC EFFECTS OF GABA DERIVATIVES AND THEIR COMBINED USE WITH SITAGLIPTIN IN EXPERIMENTAL OBESITY	
О.В. Васюкова, Е.П. Атавина-Ермакова, Е.Г. Панченко, Д.А. Копытина, О.А. Симонова, В.Ю. Удалова, И.В. Канивец, Д.Б. Акимова, М.Ю. Скоблов, М.А. Андреева, Е.В. Нагаева, Н.Г. Мокрышева БОЛЕЗНИ ГЕНОМНОГО ИМПРИНТИНГА В СТРУКТУРЕ СИНДРОМАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ	180	Vasyukova O.V., Atavina-Ermakova E.P., Panchenko E.G., Kopytina D.A., Simonova O.A., Udalova V.Y., Kanivets I.V., Akimova D.B., Skoblov M.Y., Andreeva M.A., Nagaeva E.V., Mokrysheva N.G. GENOMIC IMPRINTING DISORDERS IN THE STRUCTURE OF SYNDROMIC OBESITY IN CHILDREN	
Т.А. Лелявина, М.М. Галагудза, А.Ю. Бабенко, Д.Л. Сонин, Н.О. Маркина, К.А. Штейн, Е.В. Шляхто ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ	196	Lelyavina T.A., Galagudza M.M., Babenko A.Y., Sonin D.L., Markina N.O., Stein K.A., Shlyakhto E.V. EFFECTIVENESS AND SAFETY OF VARYING INTENSITY PHYSICAL TRAINING IN OBESE PATIENTS	
Т.Ю. Максимычева, Н.В. Балинова, Ю.Л. Мельяновская, М.В. Тарасов, А.В. Бухонин, А.И. Тлиф, А.В. Басова, Е.В. Лошкова, Е.И. Кондратьева АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ACE, PPARGC1A С ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	205	Maksimycheva T.Y., Balinova N.V., Mel'yanovskaya Y.L., Tarasov M.V., Buhonin A.V., Tlif A.I., Basova A.V., Loshkova E.V., Kondratyeva E.I. ASSOCIATION OF ACE AND PPARGC1A GENE POLYMORPHISMS WITH OBESITY PHENOTYPES IN CHILDREN IN THE RUSSIAN FEDERATION	
Р.Х. Усенирова, В.А. Белоглазов, И.Н. Репинская, И.А. Яцков АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА. ДИСБИОЗ И ПОВЫШЕНИЕ ПАРАЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА	214	Useinova R.K., Beloglazov V.A., Repinskaya I.N., Yatskov I.A. ARTERIAL HYPERTENSION IN YOUNG PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS. DYSBIOSIS AND INCREASED PARACELLULAR INTESTINAL PERMEABILITY AS POTENTIAL LINKS OF PATHOGENESIS	
ОБЗОРЫ		REVIEWS	
А.В. Климчук, Д.В. Крицкая, Е.О. Ивашкова, П.С. Коновалова, И.А. Яцков ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА	222	Klimchuk A.V., Kritskaya D.V., Ivashkova E.O., Konovalova P.S., Yatskov I.A. PATHOPHYSIOLOGIC INTERRELATIONSHIPS OF METABOLIC SYNDROME AND GUT MICROBIOTA	
К.С. Авдеева, Т.И. Петелина, А.В. Горбачевский, Ю.А. Шароян, И.Н. Редькина ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПАНДЕМИИ COVID-19	229	Avdeeva K.S., Petelina T.I., Redkina I.N., Sharoyan Y.A., Gorbachevskii A.V. CARDIOREHABILITATION OF METABOLIC SYNDROME IN THE AFTERMATH OF THE COVID-19 PANDEMIC	
Е.А. Добрева, Е.В. Тарасова, А.М. Горбачева, Е.Е. Бибик, И.З. Бондаренко, Н.Г. Мокрышева ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	237	Dobreva E.A., Tarasova E.V., Gorbacheva A.M., Bibik E.E., Bondarenko I.Z., Mokrysheva N.G. PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AND CARDIOVASCULAR DISEASE	
В.В. Шишкина, А.А. Глухов, А.А. Андреев, Н.С. Коваленко, М.В. Елисеев, А.Ю. Лаптиёва, А.П. Остроушко, А.Ю. Фролов АДИПОЦИТЫ И РОЛЬ ИХ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ	245	Shishkina V.V., Glukhov A.A., Andreev A.A., Kovalenko N.S., Eliseev M.V., Laptyiova A.Y., Ostroushko A.P., Frolov A.Y. ADIPOCYTES AND THE ROLE OF THEIR HORMONAL ACTIVITY IN THE DEVELOPMENT OF OBESITY	
В.И. Алфёрова, С.В. Мустафина МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ОЖИРЕНИЯ В РОССИИ И МИРЕ	255	Alferova V.I., Mustafina S.V. LONG-TERM DYNAMICS OF THE PREVALENCE OF CHILDHOOD AND ADOLESCENT OBESITY IN RUSSIA AND THE WORLD	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT	
М.А. Перепелова, В.К. Слоква, Е.А. Пигарова, А.С. Шутова, А.А. Колодкина, А.В. Перепелов, Л.К. Дзеранова ГИПОТИРЕОИДНАЯ МИОПАТИЯ И ЕЕ СВЯЗЬ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ MICU1: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	263	Perepelova M.A., Slokva V.K., Pigarova E.A., Shutova A.S., Kolodkina A.A., Perepelov A.V., Dzeranova L.K. HYPOTHYROID MYOPATHY AND ITS ASSOCIATION WITH MICU1 GENE MUTATIONS: A CLINICAL CASEAUTHORS	

МЕТАБОЛИТЫ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ПАРАМЕТРЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИНДИКАТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ



© Т.И. Петелина*, К.С. Авдеева, Л.Л. Валеева, А.В. Горбачевский, А.А. Капустина, Л.И. Гапон

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Обоснование. Стабильный ежегодный прирост публикаций в области изучения микробиоты кишечника (МК) и резистентности к инсулину свидетельствует о растущем признании важности этой проблемы исследований.

Цель. Исследовать особенности и взаимосвязь метаболитов МК и параметров инсулинорезистентности (ИР) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и определить их роль в качестве индикаторов развития и прогрессирования АГ.

Материалы и методы. В сравнительное исследование вошли пациенты с АГ I-II стадии, в возрасте от 25 до 65 лет, получающие базовую антигипертензивную терапию. Всем пациентам проводилось исследование биообразцов крови и кала. Исследовали параметры МК: уровень триметиламина (TMA), триметиламина-N-оксида (TMAO), эндотоксина, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — уксусная — C2, пропионовая — C3, масляная — C4; биохимические параметры — липидный профиль, глюкозу натощак, концентрацию вч-С-реактивного белка (вч-СРБ), уровень интерлейкина (ИЛ) 1 β , 6, 8, С-пептид, индекс триглицериды — глюкоза (TyG). Проводились суточное мониторирование артериального давления (АД) на аппарате BPLaB (Россия), и сфигмография на аппарате Vasera VS-1000 Series (Япония), оценивали показатель СРПВ — скорость распространения пульсовой волны. Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 21.

Результаты. Включен 161 пациент, сформированы 3 группы: 1-я группа (контрольная) — лица без АГ (n=45), 2-я группа — пациенты с АГ 1-3 степенью (n=53); 3-я группа — пациенты с АГ 1-3 степенью и абдоминальным ожирением (АО) (n=63), сопоставимых по возрасту, полу, проводимой терапии. Пациенты в 3-й группе значимо отличались от пациентов 1-й и 2-й групп по параметрам ИМТ, ОТ, ОБ и от 1-й группы значениями офисного САД, ДАД ($p<0,001$) и СРПВ ($p=0,015$). Уровень ТМАО, эндотоксина был значимо выше в 3-й группе пациентов по сравнению с 1-й группой. Суммарное содержание монокарбоновых кислот было выше во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой ($p<0,002$, $p<0,004$). В группах с АГ зарегистрировано значимое превышение уровня ОХС, ХСЛПНП, а в 3-й зарегистрирован максимальный уровень ТГ ($p=0,001$), TyG, ИЛ-1 β и вч-СРБ ($p=0,001$). Методом логистической регрессии выделена зависимость СРПВ от КЦЖК2, TyG и САД от TyG в 3-й группе пациентов.

Заключение. Сопряженность связи метаболитов МК и индекса TyG с параметрами СРПВ и АД может подтверждать роль биомаркеров в качестве индикаторов развития и прогрессирования АГ. Внедрение в клиническую практику этих диагностических методов будет способствовать осуществлению ранних профилактических и терапевтических стратегий вмешательства в течение АГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболиты микробиоты кишечника; индекс триглицериды — глюкоза; артериальная гипертензия; абдоминальное ожирение.

GUT MICROBIOTA METABOLITES AND INSULIN RESISTANCE PARAMETERS AS POTENTIAL INDICATORS OF THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF ARTERIAL HYPERTENSION

© Tatiana I. Petelina*, Ksenia S. Avdeeva, Liana L. Valeeva, Alexander V. Gorbachevsky, Anastasia A. Kapustina, Lyudmila I. Gapon

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

BACKGROUND: The steady annual increase in publications in the field of gut microbiota (GM) and insulin resistance indicates a growing recognition of the importance of this research topic.

AIM: To study the characteristics and relationships of GM metabolites and insulin resistance (IR) parameters in patients with arterial hypertension (AH) and to determine their role as indicators of AH progression.

MATERIALS AND METHODS: The comparative study included patients with stage II AGI, aged 25 to 65 years, receiving basic antihypertensive therapy. Patients in the study groups underwent laboratory testing of a biospecimen of blood and feces at the time of hospitalization. Analysis of gut microbiota parameters: the level of TMA, TMAO, short-chain fatty acids (SCFA), endotoxin; biochemical parameters by the lipid profile, fasting glucose, c-peptide, the concentration of C-reactive protein, gomocistein were determined; 24-hour blood pressure (BP) monitoring was performed by BPLaB device, Russia; study of the elastic properties of the vascular wall by sphygmography using the Vasera VS-1000 Series, PWV — pulse wave velocity (PWV). Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics 21 application package.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: The study included 161 patients who met the inclusion criteria, from which 3 main groups were formed: group 1 — persons without AH (n=45); group 2 — patients with stage I-III AH (n=53); group 3 — patients with stage I-III AH and abdominal obesity (AO) (n=63), matched by age, gender and therapy. Patients in group 3 differed significantly from patients in groups 1 and 2 in terms of BMI, WC, OB, and from group 1 in the values of office SBP, DBP ($p<0.001$) and pulse wave velocity (PWV) ($p=0.015$). The levels of TMAO and endotoxin were also significantly higher in the 3rd group of patients compared to the 1st group. The total content of monocarboxylic acids: C2 — acetic acid, C3 — propionic acid, C4 — butyric acid is significantly higher in the 2nd and 3rd groups compared to the 1st group ($p<0.002$, $p<0.004$, respectively to the groups). In the groups with AH, the target level of TC and LDL-C indicators was significantly exceeded, and in the group of AH with AO — the maximum level of TG $p=0.001$, TyG index, interleukin 1 β and hs-CRP ($p=0.001$). The dependence of PWV on SCLC2 and TyG C2 and SBP on TyG in the 3rd groups of patients was determined using the logistic regression method.

CONCLUSION: The close relationship between the TyG index and UA metabolites with PWV and SPB parameters may confirm the complex role of these factors in the development and progression of AH, especially in the presence of AO. The introduction of these diagnostic methods into clinical practice will facilitate the implementation of early preventive and therapeutic intervention strategies.

KEYWORDS: gut microbiota metabolites; TyG index; arterial hypertension; abdominal obesity.

ОБОСНОВАНИЕ

В 2019 г. Sun S. et al. опубликовали первое популяционное когортное исследование взаимосвязи между микробиотой кишечника и гипертонией, которое показало, что разнообразие микробиоты кишечника отрицательно коррелирует с гипертонией. Были выявлены значительные различия в структуре и составе микробиоты кишечника у пациентов с гипертонией при разном уровне риска сердечно-сосудистых заболеваний, а некоторые кишечные микробы были тесно связаны с тяжестью гипертонии. Полученные данные подтвердили, что микробиота кишечника является ключевым фактором, влияющим на развитие и прогрессирование гипертонии [1].

Ge Y. et al. показали, что у пациентов с гипертонией наблюдается явная связь нарушения микробиоты кишечника и дисфункции кишечного барьера. Повреждение кишечного барьера не только вызывает дисбиоз микробиоты кишечника, но и приводит к повышению проницаемости кишечника, бактериальной транслокации эндотоксина, системному воспалению, которые, в свою очередь, усиливают дисфункцию эндотелиальных клеток и в итоге инициируют или усугубляют артериальную гипертензию [2]. Kim S. et al. подтвердили, что у пациентов с гипертонией значительно повышался уровень белков, связывающих жирные кислоты в кишечнике, липополисахарида (ЛПС) и провоспалительных Т-хеллеров 17 (Th17), что указывает на наличие системного воспаления на фоне повышенной проницаемости кишечника у пациентов с гипертонией [3].

O'Donnell JA. et al. обратили внимание на то, что микробиом кишечника может регулировать артериальное давление несколькими способами, в первом случае за счет метаболитов, которые могут быть как полезными (например, короткоцепочечные жирные кислоты и индолуксусная кислота), так и вредными (например, N-оксид триметиламина), и путем активирования сигнальных путей через рецепторы, связанные с G-белком или путем прямой активации иммунных клеток. Более того, нарушение эпителиального барьера кишечника может активировать механизмы, такие как ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вегетативная нервная система и иммунная система [4].

Существует также ряд работ, свидетельствующих о том, что микробиота кишечника является фактором

развития инсулинерезистентности, поскольку регулирует выработку метаболитов, влияющих на метabolism глюкозы и липидов. Кроме этого, микробиота кишечника регулирует выработку короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), влияет на выработку кишечных гормонов и контролирует выработку цитокинов, которые играют ключевую роль в регулировании воспаления и резистентности к инсулину, особенно у пациентов с ожирением [5, 6].

Стабильный интерес в представляющей нами теме исследования определяет ее актуальность и свидетельствует о растущем признании важности этой области исследований [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать особенности и взаимосвязь метаболитов МК с параметрами инсулинерезистентности (ИР) у пациентов с АГ и определить их роль в качестве индикаторов развития и прогрессирования АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место проведения исследования

Настоящее исследование проводилось на базе отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности Научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра — филиала Томского НИМЦ СО РАН.

Время исследования

Набор пациентов осуществлялся с 10.09.2021 по 20.05.2022 гг.

Изучаемые популяции

Исследование проводилось в группе больных АГ и контрольной группе лиц без АГ, сопоставимых по полу, возрасту, жителей г. Тюмень и Тюменского района.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 25 до 65 лет, с наличием АГ 1–3 степени, I–II стадии согласно Клиническим рекомендациям по АГ для взрослых 2020 г. — и без; наличие АО определялось согласно критериям диагностики МС, предложенных ВНОК в 2009 г.; наличие подписанного пациентом добровольного информированного согласия.

Критерии исключения: хронические гепатиты и цирроз печени различной этиологии; эндокринные заболевания — установленный СД 1 и 2 типа, заболевания щитовидной железы внутренней секреции; хроническая почечная недостаточность различной этиологии; опухоли различной локализации; беременность и лактация; воспалительные заболевания кишечника; резистентная гипертония, ИБС и перенесенное ОНМК в анамнезе; острые или обострение хронических воспалительных заболеваний; системные заболевания соединительной ткани; злокачественные новообразования; острые заболевания с кишечной симптоматикой, перенесенные менее 3 месяцев назад; лечение антибиотиками препаратами в период за 3 месяца до исследования.

Критерии включения и исключения определялись на основе опроса жалоб и анамнеза пациентов, исследования объективного статуса пациентов, изучения выписок и данных 1С информационной системы.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка для участия в исследование формировалась методом случайных чисел из пациентов ТКНЦ, сопоставимых по полу и возрасту.

Дизайн фрагмента проводимого исследования

Одноцентровое, одномоментное, сравнительное исследование.

Методы

Всем пациентам проводилось антропометрическое исследование в утренние часы. Рост и массу тела измеряли с помощью ростомера и электронных весов. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: ИМТ=Масса тела (кг)/Рост (м²). Окружность талии измеряли в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии с помощью сантиметровой ленты. При окружности талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин и коэффициенте ОТ/ОБ у мужчин >1,0, у женщин >0,85 диагностировали абдоминальное ожирение (АО) по критериям ВНОК.

В лаборатории клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований ТКНЦ пациентам во всех исследуемых группах проводилось лабораторное исследование биообразцов крови и кала. Оценивали параметры метаболома МК: уровень ТМА, ТМАО определялся в сыворотке крови на базе биоаналитической лаборатории «Экзактэ лабс» на жидкостном хромато-масс-спектрометре Shimadzu 8050 (Япония) с электрораспылительной ионизацией; короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) в копрофильтрате исследовали методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии/газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием (ГХМС/ГХ-ПИД); уровень эндотоксина оценивали хромогенным набором LAL-тест; из биохимических параметров определяли липидный профиль (ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПВП, ТГ), глюкозу натощак — на аппарате «Cobas integra plus 400» (Италия); концентрацию С-реактивного белка (вч-СРБ, Вектор — Бест, Россия) — иммуноферментным анализом на микропланшетном фотометре Stat Fax4200 (США); уровень ИЛ-1β, 6, 8, го-

моцистеина — методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич» метод) на анализаторе «IMMULITE 2000» (реактивы Siemens Diagnostics, США), гормональный статус — С-пептид (Diagnostics Biochem Canada Inc). Индекс TuG рассчитывали: TuG=ln (триглицериды натощак [ммоль/л] x 88,57 x глюкоза натощак [ммоль/л] x 18) / 2).

В исследуемых группах проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД) на аппарате BPLaB, производитель ООО «Петр Телегин», по стандартному протоколу; исследование эластических свойств сосудистой стенки методом сфигмографии — на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония), с оценкой показателя скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, PWV).

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и Statistica 12.0. Распределение переменных оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости Лильефорса. При нормальном распределении количественных данных показатели оценивали как среднее арифметическое ± стандартное отклонение ($M \pm SD$), в случае распределения, отличного от нормального, — как медианное значение (Me) и интерквартильный размах в 25 и 75 процентилях [25; 75]. Значимость различий непрерывных переменных между группами оценивали в зависимости от распределения данных критерием Стьюдента для независимых выборок или критерием Манна-Уитни. Изменения в динамике количественных переменных оценивали критерием Стьюдента для парных выборок, дисперсионным анализом или критерием Вилкоксона, критерием Фридмана. Применялась поправка Бонферрони на множественные сравнения. Для сравнения качественных переменных между группами использовали критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера, для сравнения изменений в динамике — критерий Мак Немара. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли при нормальном распределении с использованием анализа Пирсона, при отсутствии нормального распределения — с помощью анализа Спирмена. Также использовали логистическую и линейную регрессии, данные ROC-анализа. Результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (номер протокола № 171 от 11.05.2021 г.). Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и об использовании результатов обследования в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошел 161 пациент, из которых были сформированы 3 основные группы: 1-я группа — лица без АГ (n=45), 2-я группа — пациенты с эссенциальной

АГ 1-3 степенью (n=53); 3-я группа — пациенты с АГ 1-3 степенью и абдоминальным ожирением (n=63), сопоставимые по возрасту, полу, проводимой терапии. Медикаментозная терапия во 2-й и 3-й группах включала: ИАПФ — 32,10–28,60%; БРА — 62,30–65,10%; бета-блокаторы — 26,40–25,40%; антагонисты кальция — 9,40–12,70%; тиазидоподобные диуретики — 13,20–22,20%; статины — 43,40–50,80% соответственно.

Клинико-антропометрическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Из представленных в таблице 1 данных видно: пациенты в 1-й группе значимо отличались от пациентов 2-й и 3-й групп по параметрам ИМТ, ОТ, ОБ, офисного САД, ДАД (p<0,001). Пациенты во 2-й группе отличались от 3-й группы по параметрам массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, которые были значимо выше в 3-й группе.

Таблица 1. Клинико-антропометрическая характеристика лиц контрольной группы и пациентов с АГ и АГ с абдоминальным ожирением

Table 1. Clinical and anthropometric characteristics of individuals in the control group and patients with AH and AH with abdominal obesity

Параметры		КГ (n=45)	АГ (n=53)	АГ+АО (n=63)	p между группами
Пол	Женский	32 (74,4%)	34 (61,8%)	37 (58,7%)	0,235
	Мужской	11 (25,6%)	21 (38,2%)	26 (41,3%)	
Возраст, лет		44,62±10,78	46,40±10,43	46,11±10,10	0,773
Масса тела, кг		66,84±11,55	74,56±12,33	103,08±17,80	$p_{1-2}=0,077$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ИМТ, кг/м²		23,56±3,21	25,94±3,14	36,05±5,36	$p_{1-2}=0,114$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОТ, см		80,66±11,10	86,08±11,33	110,51±14,91	$p_{1-2}=0,277$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОБ, см		98,33±9,65	100,16±10,68	113,68±14,69	$p_{1-2}=0,436$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ОТ/ОБ		0,80±0,08	0,87±0,12	0,98±0,15	$p_{1-2}=0,017$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
САД, мм рт.ст.		113,50±12,33	138,40±15,90	140,95±18,64	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,635$
ДАД, мм рт.ст.		74,07±8,88	88,06±9,53	90,03±12,29	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,686$
ЧСС, ударов в минуту		74,57±9,80	73,02±8,99	74,45±7,94	0,714
Стаж АГ, годы			5,38±4,53	6,30±5,73	0,300
Степень АГ	1	0 (0,00%)	28 (52,83%)	19 (30,16%)	0,082
	2	0 (0,00%)	15 (28,30%)	26 (41,27%)	
	3	0 (0,00%)	10 (18,87%)	18 (28,57%)	
Курение		4 (9,3%)	11 (20,0%)	17 (27,0%)	$p_{1-2}=0,144$ $p_{1-3}=0,081$ $p_{2-3}=0,606$
Алкоголь		0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (3,2%)	0,207
Аллергический анамнез отягощен		2 (4,8%)	6 (10,9%)	10 (15,9)	0,210

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — объем талии; ОБ — объем бедер; ОТ/ОБ — отношение объема талии к объему бедер; САД — системическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; АГ — артериальная гипертония; p — достоверность различий между группами; % — процент случаев.

Notes: BMI — body mass index; WC — waist circumference; HC — hip circumference; WC/HC — waist-to-hip ratio; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HR — heart rate; AH — arterial hypertension; p — reliability of differences between groups; % — percentage of cases.

Таблица 2. Сравнительная характеристика метаболитов микробиоты кишечника в контрольной группе и в группах пациентов с АГ и АГ с АО

Table 2. Comparative characteristics of intestinal microbiota metabolites in the control group and in groups of patients with AH and AH with AO

Параметры	КГ (n=45)	АГ (n=53)	АГ+АО (n=63)	p между группами
TMA, мкмоль/л	0,23±0,08	0,47±0,32	0,35±0,21	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}=0,124$ $p_{2-3}=0,175$
TMAO, мкмоль/л	5,77 [1,40; 13,13]	5,75 [3,67; 8,11]	8,76 [6,43; 18,57]	$p_{1-2}=0,943$ $p_{1-3}=0,061$ $p_{2-3}=0,012$
TMA/TMAO	0,04 [0,02; 0,16]	0,08 [0,03; 0,11]	0,03 [0,02; 0,04]	$p_{1-2}=0,356$ $p_{1-3}=0,241$ $p_{2-3}=0,001$
Эндотоксин	0,56±0,23	0,80±0,57	0,83±0,32	$p_{1-2}=0,212$ $p_{1-3}=0,019$ $p_{2-3}=0,762$
KЦЖК C2 (уксусная), мг/г	0,51 [0,45; 1,04]	2,16 [1,48; 3,08]	1,89 [0,99; 2,68]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,016$ $p_{2-3}=0,750$
KЦЖК C3 (пропионовая), мг/г	0,12 [0,04; 0,14]	0,09 [0,03; 0,27]	0,27 [0,13; 0,64]	$p_{1-2}=0,456$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,015$
KЦЖК C4 (масляная), мг/г	0,09 [0,02; 0,12]	0,07 [0,02; 0,29]	0,16 [0,08; 0,40]	$p_{1-2}=0,774$ $p_{1-3}=0,091$ $p_{2-3}=0,058$
Суммарное содержание C2+C3+C4+C5+C6+ изоС4+изоС5+изоС6	1,36±1,00	3,43±2,29	3,02±1,83	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,645$

Примечания: p — статистическая значимость различий между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 3-й и 1-й группами. TMA — trimethylamin; TMAO — trimethylamine-N-оксид; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты C5 и C6 — изо формы КЦЖК.

Notes: p — statistical significance of differences between groups 1 and 2, 2 and 3, 3 and 1; TMA — trimethylamine; TMAO — trimethylamine-N-oxide; SCFA — short-chain fatty acids C5 and C6 — isoforms of SCFA; AH — arterial hypertension.

Результаты исследования метаболитов микробиоты кишечника в группах пациентов с АГ и АГ с АО по сравнению с контрольной группой лиц представлены в таблице 2.

Из представленных данных видно, что уровень ТМА значительно выше в группе пациентов АГ по сравнению с параметрами в группе контроля ($p=0,002$). Уровень ТМАО в 3-й группе имеет тенденцию к превышению параметра в КГ ($p=0,061$) и значительно выше параметра в группе пациентов с АГ ($p=0,012$).

Образующийся в печени из ТМА ТМАО является эндотелиальным токсическим фактором, который подавляет обмен холестерина, способствует агрегации тромбоцитов, тромбозу и развитию атеросклероза. ТМАО имеет ключевое значение в развитии воспалительных процессов, активируя различные инфламмасомы и способствуя увеличению уровня воспалительных маркеров, таких как цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и циклооксигеназы-2 [7, 8].

Зарегистрированный повышенный уровень ТМАО в группе АГ с АО может быть ассоциирован в этой группе с более выраженной воспалительной реакцией и эндотелиальной дисфункцией, вероятнее всего, за счет наличия

у пациентов в этой группе абдоминального ожирения. В целом, повышенное содержание ТМАО существенно повышает риск развития больших сердечно-сосудистых событий [9].

Следующий исследуемый маркер — эндотоксин, в нашем исследовании максимальный уровень эндотоксина зарегистрирован в группе пациентов с АГ и АО, при этом параметр значительно превышает показатель в КГ ($p=0,019$). Превышение уровня в группах больных АГ подтверждает данные о том, что нарушение кишечного барьера способствует усилению проникновения липополисахаридов (ЛПС) в кровоток, приводя к развитию «метаболической эндотоксемии» и к созданию условий для развития кардиометаболических заболеваний [9, 10].

По результатам исследования КЦЖК выявлено, что суммарное содержание монокарбоновых кислот: С2 — уксусной, С3 — пропионовой, С4 — масляной значительно выше во 2-й и 3-й группах по сравнению с контрольной группой пациентов ($p<0,002$, $p<0,004$, соответственно группам). Анализ относительной концентрации представленных КЦЖК не выявил значимых изменений между группами, поэтому результаты их содержания в работе не приводятся.

Параллельно мы оценили спектр биохимических, воспалительных параметров и гормональный профиль пациентов в исследуемых группах. В таблице 3 представлены результаты основных параметров, имеющих различия между группами пациентов.

Как видно из представленных данных в таблице 3, обращают на себя внимание параметры липидограммы. В группах пациентов с АГ отмечается значимое превышение целевого уровня показателей ОХС, ХСЛПНП, а в группе АГ с АО — еще дополнительное превышение целевого уровня ТГ ($p=0,001$) по сравнению с КГ. Нами зарегистрировано повышение значения индекса «триглицериды/глюкоза» (TyG) в группе пациентов с АГ и АГ

с АО по сравнению с группой контроля ($p<0,001$). В настоящее время индекс TyG стал шире использоваться в роли доступного и надежного маркера инсулинорезистентности, поэтому важно, что в группе с АГ с АО был также зарегистрирован повышенный по сравнению с КГ и группой с АГ уровень с-пептида ($p<0,001$) как одного из маркеров ИР.

Кроме этого, зарегистрированы значимо более высокие показатели интерлейкина 1 β в группе АГ и АГ с АО ($p=0,001$, для обеих групп); у пациентов с АГ и АО выявлено значимо превышающее значение показателя вч-СРБ, чем в КГ ($p=0,002$) и группе с АГ ($p=0,001$). Повышение уровня воспалительных маркеров в группах с АГ

Таблица 3. Сравнительная характеристика биохимических и гормональных параметров в контрольной группе и у пациентов с АГ и АГ с АО

Table 3. Comparative characteristics of biochemical and hormonal parameters in the control group and in patients with AH and AH with AO

Параметры	КГ (n=45)	АГ (n=53)	АГ+АО (n=63)	p между группами
Мочевая кислота, мкмоль/л	262,53±79,62	322,09±88,60	364,50±93,27	$p_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,100$
ОХС, ммоль/л	5,10±0,96	5,85±1,09	5,39±1,32	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,922$ $p_{2-3}=0,027$
ХСЛПНП, ммоль/л	2,87±0,85	3,62±0,98	3,30±1,00	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,106$ $p_{2-3}=0,180$
ХСЛПВП, ммоль/л	1,74±0,41	1,55±0,40	1,31±0,37	$p_{1-2}=0,126$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,007$
ТГ, ммоль/л	1,01±0,41	1,56±0,87	1,98±1,38	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,169$
вч-СРБ, мг/л	1,91 [1,01; 2,82]	1,69 [0,73; 3,02]	3,27 [1,68; 6,07]	$p_{1-2}=0,998$ $p_{1-3}=0,009$ $p_{2-3}=0,005$
Глюкоза, ммоль/л	5,26±0,46	5,48±0,60	5,59±0,59	$p_{1-2}=0,170$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,804$
Гликозилированный гемоглобин, %	5,32±0,37	5,48±0,39	5,63±0,43	$p_{1-2}=0,132$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,264$
Триглицериды/ глюкоза, мг/дл	4,49±0,21	4,69±0,25	4,80±0,29	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,100$
Интерлейкин 1 β , пг/мл	4,42±2,88	6,51±3,04	8,08±3,98	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,252$
С-пептид, пг/мл	0,84±0,17	1,84±1,06	2,70±1,40	$p_{1-2}=0,008$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,299$

Примечания: вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; p — достоверность различий между группами.

Notes: hs-CRP — high-sensitivity C-reactive protein; p — significance of differences between groups; AH — arterial hypertension.

Таблица 4. Данные корреляционного анализа индекса TyG с параметрами микробиоты кишечника, с биохимическими параметрами, профилем артериального давления и скоростью распространения пульсовой волны

Table 4. Data from the correlation analysis of the TyG index with intestinal microbiota parameters, biochemical parameters, blood pressure profile, and pulse wave velocity

Параметры	КГ (n=45)	АГ (n=53)	АГ+АО (n=63)
ТМАО			r=0,322, p=0,021
Эндотоксин		r=0,464, p=0,001	r=0,421, p=0,030
КЦЖК С3		r=0,464, p=0,001	r=0,243, p=0,045
КЦЖК С2			r=0,312, p=0,028
ИЛ-6		r=-0,356, p=0,010	
вч-СРБ	r=0,403, p=0,007	r=0,464, p=0,001	
С-пептид	r=0,605, p=0,028	r=0,408, p=0,048	r=0,417, p=0,014
ОХС		r=0,422, p=0,002	r=0,412, p=0,001
ХСЛПНП		r=0,473, p=0,002	r=0,562, p=0,023
ХСЛПВП		r=-0,502, p=0,000	r=-0,458, p=0,000
Триглицериды			r=0,315, p=0,048
ср. дневное САД	r=0,315, p=0,048	r=0,321, p=0,026	r=0,441, p=0,001
сут. вар. САД	r=0,379, p=0,021		r=0,273, p=0,046
сут. вар. ДАД			r=0,413, p=0,002
ноч. ЧСС			r=0,332, p=0,017
СПВР			r=0,363, p=0,007
ОТ		r=0,474, p=0,000	r=0,256, p=0,043
ИМТ		r=0,352, p=0,011	

Примечание: ТМАО — trimethylamine-N-oxide; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; САД —sistолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, сут. вар. САД/ДАД — суточная вариабельность АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Note: TMAO — trimethylamine-N-oxide; SCFA — short-chain fatty acids; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; diurnal variability of blood pressure; SBP/DBP — diurnal BP variability; HR — heart rate; PWV — pulse wave velocity.

является фактором, отражающим наличие неспецифического низкоинтенсивного воспалительного процесса, способного обуславливать как инициацию, так и прогрессирование эндотелиальной дисфункции и ИР с развитием атеросклеротических процессов в артериальной стенке.

Сравнительная характеристика параметров СМАД в группах пациентов показала закономерное превышение параметров sistолического АД (САД) — $112,26 \pm 9,46$, $122,60 \pm 12,76$, $130 \pm 14,56$ мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) $74,42 \pm 8,45$, $78,77 \pm 10,08$, $80,88 \pm 9,97$ мм рт.ст. во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой ($p=0,001$) для всех показателей. Такая же тенденция зарегистрирована по параметру вариабельности САД и ДАД.

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) во всех группах пациентов достоверно превышала нормативные значения (10 м/сек) ($11,58 \pm 1,70$, $12,46 \pm 1,71$, $12,59 \pm 2,6$ м/с), но значимо выше была в 3-й группе по сравнению с 1-й группой ($p=0,015$).

Методом корреляционного анализа выявлены ассоциации метаболитов МК с биохимическими параметрами крови, АД и СРПВ. Так, в группе с АГ: ТМА взаимосвязана

с вч-СРБ ($r=0,434$; $p=0,039$), С-пептидом ($r=0,592$; $p=0,001$), САД24 ($r=0,807$, $p=0,052$), ЧСС24 ($r=0,391$, $p=0,048$).

В группе с АГ и АО: ТМА с ИЛ-1 β ($r=0,458$, $p=0,042$), гомоцистеином ($r=0,580$, $p=0,005$); ТМАО с ИЛ-1 β ($r=0,506$, $p=0,023$); эндотоксин с вч-СРБ ($r=0,514$, $p=0,042$); КЦЖК С2 с СРПВ ($r=0,425$, $p=0,049$), ТГ ($r=0,330$; $p=0,014$) и мочевой кислотой ($r=0,422$; $p=0,001$); ТМАО с САД в дневное время (дн.) ($r=0,649$, $p=0,001$).

Зарегистрированная взаимосвязь TyG с изучаемыми лабораторно-инструментальными параметрами представлена в таблице 4.

В целом, представленные взаимосвязи метаболитов МК и TyG с изучаемыми лабораторно-инструментальными параметрами могут свидетельствовать об их потенциальной значимости в качестве индикаторов развития жесткости сосудистой стенки, подтверждая важность использования новых диагностических подходов для уточнения звеньев патофизиологического процесса ремоделирования сосудистой стенки, инициации и прогрессирования АГ.

Проведение логистического регрессионного анализа позволило подтвердить наличие зависимости

Таблица 5. Результаты логистического регрессионного анализа ассоциации метаболитов МК, индекса TyG, артериального давления и жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ и АО

Table 5. Results of logistic regression analysis of the association of MK metabolites, TyG index, blood pressure and vascular wall stiffness in patients with AH and AO

	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	Значимость
	B	Стандартная ошибка	Бета	
СРПВ				
Константа	7,168	2,237		0,005
КЦЖК С2	-0,003	0,001	-0,540	0,003
TyG	0,052	0,015	0,555	0,002
САД среднее (дневное)				
Константа	21,720	30,620		0,481
TyG	20,743	6,478	0,376	0,002

Примечание: зависимая переменная среднее значение СРПВ и среднее значение САД (дн.); КЦЖК С2 — уксусная кислота; TyG — индекс триглицериды-глюкоза.

Note: dependent variable is mean PWV and mean SBP (days); SCFA C2 — acetic acid; TyG — triglyceride-glucose index; AH — arterial hypertension.

показателя СРПВ от уровня КЦЖК С2, индекса TyG и САД от TyG в группе пациентов с АГ и АО, таблица 5.

Ассоциированная связь состояния ИР со структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки и развитием АГ находит подтверждение в ряде экспериментальных и клинических работ. Так в исследовании Yan Y et al. индекс TyG зарекомендовал себя как надежный маркер ИР, связанный с жесткостью артерий, которая считается одним из самых ранних признаков повреждения сосудов и достоверно предсказывает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [10].

Также в исследовании Lee SB et al. было продемонстрировано, что индекс TyG связан с повышенной жесткостью артерий у взрослых корейцев [11].

Кроме всего, проведение нами ROC-анализа показало высокую диагностическую значимость параметра TyG в качестве маркера инсулинорезистентности у пациентов с АГ. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,770 (95% ДИ 0,693–0,847), $p<0,001$, точка отсечения TyG для использования в диагностике инсулинорезистентности равна 4,61 с чувствительностью 68,7% и специфичностью 77,3% (рис. 1).

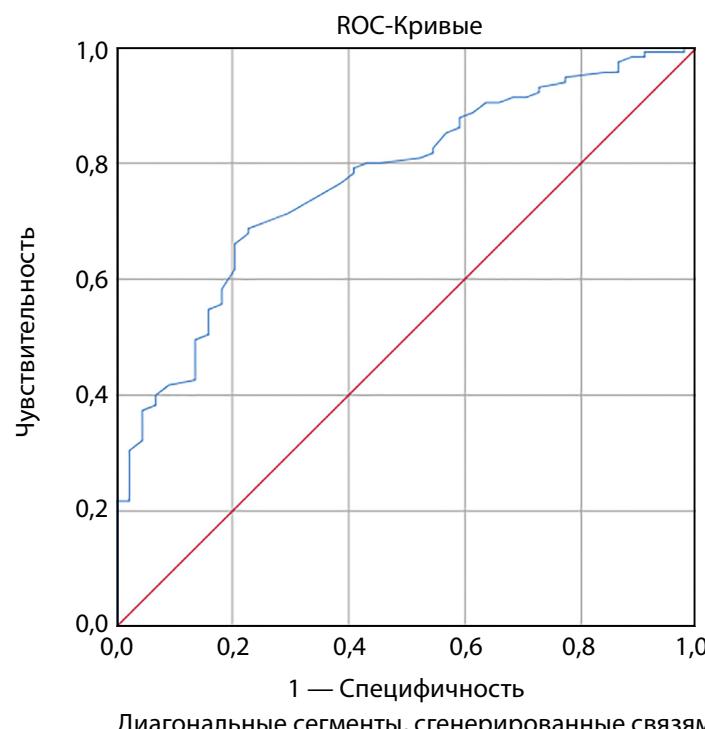


Рисунок 1. ROC-анализ диагностической значимости индекса TyG.

Figure 1. ROC-analysis of the diagnostic significance of the TyG index.

ОБСУЖДЕНИЕ

Артериальная гипертония является одним из ведущих факторов риска развития ССЗ. В России смертность от ССЗ обуславливает каждый второй случай летальных исходов. АГ и ее осложнения играют ключевую роль среди причин высокой смертности в индустриально развитых странах по данным Бойцова С.А., 2018.

Значительный интерес в последнее время сосредоточен на изучении роли нарушений МК как нового фактора риска развития и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний [12], который способен выступать в качестве самостоятельного фактора, определяющего неблагоприятный прогноз заболевания, способствуя выработке активных вторичных метаболитов, вызывающих побочные эффекты [3, 4]. Кроме того, в настоящее время накапливаются научные данные по влиянию метаболитов МК на развитие и прогрессирование АГ за счет влияния на процессы инсулинорезистентности [5].

По данным ряда исследований, микробиота кишечника влияет на резистентность к инсулину несколькими способами. Во-первых, она регулирует выработку КЦЖК, которые образуются в результате ферментации пищевых волокон и играют ключевую роль в регулировании метаболизма глюкозы и липидов. Во-вторых, микробиота кишечника влияет на выработку кишечных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), который играет ключевую роль в регулировании гомеостаза глюкозы и секреции инсулина. Наконец, микробиота кишечника регулирует выработку цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), который играет ключевую роль в регулировании воспаления и резистентности к инсулину, особенно у пациентов с абдоминальным ожирением [5, 12, 13].

Увеличению жировой ткани способствуют как гиперплазия, так и гипертрофия адипоцитов. Хемотаксические сигналы от адипоцитов, находящихся в состоянии стресса, привлекают макрофаги из костного мозга [14, 15, 16], которые накапливаются вокруг адипоцитов и выделяют цитокины [17, 18]. Это метаболически активированное воспаление — дополнительный механизм, способствующий развитию резистентности к инсулину. Хотя в настоящее время хорошо известно, что ожирение у человека — это хроническое воспалительное состояние, которое нарушает метаболический гомеостаз [19, 20], механизмы, с помощью которых воспаление может вызывать резистентность к инсулину в различных тканях, и важность этих процессов для развития резистентности к инсулину, остаются предметом активных исследований [21, 22]. К цитокинам, наиболее часто связанным с резистентностью к инсулину, относятся TNF- α и ИЛ-1 β , хотя другие цитокины, в том числе лейкотриен B₄ и галектин-3, также были предметом недавних исследований [23, 24]. По данным ряда авторов, висцеральный жир может быть не просто инертным хранилищем, а ключевым фактором чувствительности и резистентности организма к инсулину [25].

Полученные данные в исследовании дают возможность объяснить максимальную выраженнуюность процессов ИР у пациентов в группе АГ с АО в нашей работе, в частности максимальный уровень эндотоксина, ТМАО, ИЛ-1 β , С-пептида и индекса TyG были зареги-

стрированы именно в этой группе пациентов. Однако надо помнить о том, что механизмы, демонстрирующие взаимосвязь микробиоты кишечника, инсулинорезистентности, жесткости сосудистой стенки и артериальной гипертонии, более сложная проблема, чем кажется на первый взгляд, и требует более глубокого исследования.

Имеется достаточно данных о том, что артериальная жесткость — одно из самых ранних функциональных нарушений в процессе старения сосудов и напрямую влияет на сердечно-сосудистую систему, снижая эластичность артерий и повышая пульсовое давление. Все больше исследований показывают, что жесткость артерий является предвестником будущих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, инсульты. Учитывая, что патология, связанная с жесткостью артерий, развивается в течение длительного времени, существует острая необходимость в доступных и надежных маркерах для выявления пациентов на ранней стадии развития АГ и разработки соответствующих профилактических стратегий [26]. Своевременная коррекция МК и процессов инсулинорезистентности могут быть новыми инструментами в этом процессе.

Ограничения исследования

Данное исследование было ограничено количественным половым составом пациентов, расширение групп даст возможность нам оценить изучаемые параметры с учетом половых особенностей при дальнейших исследованиях с проспективным наблюдением пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопряженность связи метаболитов МК и индекса TyG с воспалительными и липидными биомаркерами сыворотки крови, параметрами СРПВ и АД может подтверждать их роль в качестве индикаторов развития и прогрессирования АГ. Своевременное внедрение в клиническую практику этих диагностических критериев будет способствовать осуществлению ранних профилактических и терапевтических стратегий вмешательства.

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. Петелина Т.И. — концепция и дизайн исследования, написание статьи; Авдеева К.С. — анализ данных, написание статьи; Валеева Л.Л. — получение и анализ данных, написание статьи; Горбачевский А.В. — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки; Капустина А.А. — получение и анализ данных, написание статьи; Гапон Л.И. — концепция и дизайн исследования, 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

1. Sun S, Lulla A, Winglee K, Wu MC, Jacobs DR, Shikany DM. Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension*. 2019;73(5):998-1006. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109>
2. Ge Y, Wang J, Wu L, Wu J. Gut microbiota: a potential new regulator of hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1333005. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1333005>
3. Kim S, Goel R, Kumar F. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132 (6):701-18. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20180087>
4. O'Donnell JA, Zheng T, Meric G, Marques FZ. The gut microbiome and hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(3):153-167. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00654-0>
5. Jang HR, Lee HY. Mechanisms linking gut microbial metabolites to insulin resistance. *World J Diabetes*. 2021;12(6):730-744. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i6.730>
6. Würtz P, Mäkinen V-P, Soininen P, Kangas AJ, Tukiainen T, et al. Metabolic signatures of insulin resistance in 7,098 young adults. *Diabetes*. 2012;61:1372-1380. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1355>
7. Seldin MM, Meng Y, Qi H, Zhu W, Wang Z, Hazen SL, Lusis AJ, Shih DM. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor-κB. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e002767. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002767>
8. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>
9. Wang PX, Deng XR, Zhang CH, Yuan HJ. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(7):808-816. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000696>
10. Yan Y, Wang D, Sun Y, Ma Q, Wang K, Liao Y, et al. Triglyceride-glucose index trajectory and arterial stiffness: results from Hanzhong Adolescent Hypertension Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):33. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01453-4>
11. Lee SB, Ahn CW, Lee BK, Kang S, Nam JS, et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0692-1>
12. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2020. — Т. 16. — № 2. — С. 277-285. [Drapkina OM, Kaburova AN. Composition and metabolites of intestinal microbiota as new determinants of the development of cardiovascular pathology. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2020;16(2):277-285 (in Russ)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-04-02>
13. Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z, Feng S, Wu C. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2195135. doi: <https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2195135>
14. Jang HR, Lee HY. Mechanisms linking gut microbial metabolites to insulin resistance. *World J Diabetes*. 2021;12(6):730-744. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i6.730>
15. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133-2223. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
16. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest*. 2006;116:115-124. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI24335>
17. Würtz P, Mäkinen V-P, Soininen P, Kangas AJ, Tukiainen T, et al. Metabolic signatures of insulin resistance in 7,098 young adults. *Diabetes*. 2012;61:1372-1380. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1355>
18. Nagarajan A, Petersen MC, Nasiri AR, Butrico G, Fung A, et al. MARCH1 regulates insulin sensitivity by controlling cell surface insulin receptor levels. *Nat Commun*. 2016;7:12639. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms12639>
19. Onuma H, Osawa H, Yamada K, Ogura T, Tanabe F, Granner DK, Makino H. Identification of the insulin-regulated interaction of phosphodiesterase 3B with 14-3-3 β protein. *Diabetes*. 2002;51:3362-3367. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3362>
20. Samuel VT, Liu Z-X, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, Romanelli AJ, Shulman GI. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 2004;279:32345-32353. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M313478200>
21. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146:726-735. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.049>
22. Le Marchand-Brustel Y, Grémeaux T, Ballotti R, Van Obberghen E. Insulin receptor tyrosine kinase is defective in skeletal muscle of insulin-resistant obese mice. *Nature*. 1985;315:676-679. doi: <https://doi.org/10.1038/315676a0>
23. Kovacs TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab*. 2008;7:45-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.013>
24. Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, Ahmadian M, Sul HS. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293:G1-G4
25. Holt LJ, Brandon AE, Small L, Suryana E, Preston E, et al. Ablation of Grb10 Specifically in Muscle Impacts Muscle Size and Glucose Metabolism in Mice. *Endocrinology*. 2018;159:1339-1351. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00851>
26. Holland WL, Summers SA. Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: new insights from in vivo manipulation of sphingolipid metabolism. *Endocr Rev*. 2008;29:381-402. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2007-0025>
27. Wu S, Xu L, Wu M, Chen S, Wang Y, Tian Y. Association between triglyceride-glucose index and risk of arterial stiffness: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):146. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01342-2>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Петелина Татьяна Ивановна**, д.м.н [Tatiana I. Petelina, MD]; адрес: Россия, 625026, ул. Мельникайте, д. 111 [address: 111 Melnikaite street, 625026 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://doi.org/0000-0001-6251-4179>; Researcher ID: I-8913-2017; Scopus Author ID: 6507194861; eLibrary SPIN: 5896-5350; e-mail petelina@infarkta.net

Авдеева Ксения Сергеевна, к.м.н. [Ksenia S. Avdeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>; Researcher ID: J-1751-2017; Scopus Author ID: 57210713674; eLibrary SPIN: 8239-3942; e-mail: avdeeva@infarkta.net

Валеева Лиана Леонидовна, м.н.с. [Liana L. Valeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-1907>; SPIN-код: 4044-3971; e-mail: valeeva@infarkta.net

Горбачевский Александр Владимирович, м.н.с. [Alexandr V. Gorbachevskii];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4898-6089>; e-mail: gorbachevskii@infarkta.net

Капустина Анастасия Андреевна, м.н.с. [Anastasia A. Kapustina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0587-0991>; e-mail: anastasiakap2001@yandex.ru

Гапон Людмила Ивановна, д.м.н., профессор [Liudmila I. Gapon, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>; Researcher ID: S-6520-2016; Scopus Author ID: 7003891206; eLibrary SPIN: 2291-2342; e-mail: gapon@infarkta.net

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Петелина Т.И., Авдеева К.С., Валеева Л.Л., Горбачевский А.В., Капустина А.А., Гапон Л.И. Метаболиты микробиоты кишечника и параметры инсулинерезистентности как потенциальные индикаторы развития и прогрессирования артериальной гипертензии // Ожирение и метаболизм. — 2025. — Т. 22. — №3. — С. 145-155. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13212>

TO CITE THIS ARTICLE:

Petelina TI, Avdeeva KS, Valeeva LL, Gorbachevsky AV, Kapustina AA, Gapon LI. Gut microbiota metabolites and insulin resistance parameters as potential indicators of the development and progression of arterial hypertension. *Obesity and metabolism*. 2025;22(3):145-155. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13212>

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА И КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ



© Д.А. Проконич*, Т.В. Саприня, Е.Б. Букреева, Е.А. Старовойтова, Н.А. Кириллова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Обоснование. Выявление характера изменений состава тела и взаимосвязи с клинической картиной ХОБЛ является актуальной проблемой, так как полученные данные могут быть использованы для оценки исхода и прогноза заболевания.

Цель. Установить взаимосвязь компонентного состава тела с особенностями клинического течения и функции внешнего дыхания пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы. Исследование проводилось в клиниках Сибирского государственного медицинского университета, в том числе были обследованы приглашенные пациенты из пульмонологического отделения ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича».

Данное исследование многоцентровое, интервенционное, двухвыборочное, сравнительное. Были включены пациенты с ХОБЛ и условно-здоровые лица для группы контроля. Всем были проведены антропометрия, анкетирование, биоимпедансометрия, спирометрия и проба на обратимость бронхообструкции.

Результаты. Пациенты с ХОБЛ в количестве 105 человек были условно поделены на три группы по ИМТ. Группа контроля составила 40 человек. Распределение больных ХОБЛ по спирометрической классификации GOLD при различной массе тела отличалось статистически значимо ($\chi^2=13,81$; $p=0,031$). Наибольшее количество пациентов с GOLD IV наблюдалось в группе с нормальной массой тела. У больных ХОБЛ с ожирением и избыточной массой тела выше показатели тощей массы тела и висцерального жира. Пациенты со стадией GOLD I имели наибольшее количество жидкости в организме, минеральной массы, висцерального жира, а также тощей и мышечной массы тела, а со спирометрической стадией GOLD IV характеризовались наименьшими показателями мышечной массы, жировой ткани. Обнаружено, что при большем количестве жировой ткани наблюдаются лучшие показатели функции внешнего дыхания. Висцеральный жир имел положительную корреляцию с количеством баллов опросников CAT и CCQ. Взаимосвязь между составом тела и количеством обострений в год обнаружено не было.

Заключение. Показатели спирометрии у больных ХОБЛ имеют взаимосвязь не только с мышечной и жировой тканью, а также с количеством жидкости в организме и минеральной массой тела. Больные ХОБЛ с нормальной массой тела имели наименьшее количество жировой ткани и наихудший показатель ОФВ1. Пациенты со стадией GOLD I имели наибольшее количество жидкости в организме, минеральной массы, висцерального жира, а также тощей и мышечной массы тела, а при GOLD IV регистрировалось наибольшее количество пациентов с дефицитом мышечной массы тела и избытком жировой ткани. Это подчеркивает важность оценки состава тела в клиническом ведении пациентов с ХОБЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: композитный состав тела; ХОБЛ; биоимпедансометрия, табакокурение.

RELATIONSHIP BETWEEN BODY COMPOSITION AND CLINICAL FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

© Daria A. Prokonich*, Tatyana V. Saprina, Ekaterina B. Bukreeva, Elena A. Starovoitova, Natalia A. Kirillova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

BACKGROUND: Identifying the nature of changes in body composition and the relationship with the clinical course of COPD is an urgent problem, since the data obtained can be used to assess the outcome and prognosis of the disease.

AIM: To establish the relationship between body composition and the characteristics of the clinical course of COPD.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted in the Clinics of the Siberian State Medical University, including the examination of invited patients from the City Clinical Hospital No. 3. This study is multicenter, interventional, two-sample, comparative. Patients with COPD and apparently healthy controls were included. All of them underwent anthropometry, questionnaires, bioimpedance measurements, spirometry and a test for the reversibility of bronchial obstruction.

RESULTS: 105 patients with COPD were conditionally divided into three groups according to BMI. The control group consisted of 40 people. The greatest number of patients with GOLD IV was observed in the group with normal body weight. Obese and overweight COPD patients have higher levels of lean body mass and visceral fat. Patients with GOLD stage I had the highest amounts of body fluid, mineral mass, visceral fat, and lean and lean body mas, and with stage GOLD IV had

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



the lowest levels of muscle mass and adipose tissue. It was found that with a larger amount of adipose tissue, better indicators of external respiration function are observed. Visceral fat was positively correlated with CAT and CCQ scores.

CONCLUSION: Spirometry indicators in patients with COPD are related not only to muscle and fat tissue, but also to the amount of fluid in the body and mineral mass of the body. COPD patients with normal body weight had the least amount of adipose tissue and the worst FEV1. Patients with stage GOLD I had the highest amount of body fluid, mineral mass, visceral fat, as well as lean and lean body mass, while GOLD IV had the highest number of patients with a deficiency of lean body mass and excess adipose tissue. This highlights the importance of body composition assessment in the clinical management of patients with COPD.

KEYWORDS: body composition; COPD; bioimpedanceometry.

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин смертности во всем мире [1].

ХОБЛ представляет собой легочную дисфункцию, характеризующуюся прогрессирующей необратимой обструкцией дыхательных путей и внелегочными проявлениями [2]. Одним из внелегочных проявлений ХОБЛ является изменение состава тела, связанных с такими факторами риска, как недоедание, обострения респираторных заболеваний и отсутствие физической активности [3]. У пациентов с ХОБЛ часто встречается избыточная масса тела за счет жирового компонента при дефиците тощей массы [4]. За последние десятилетия наблюдается рост среднего значения ИМТ у пациентов с ХОБЛ, от нормальной массы тела до избыточной. Возможно, это связано с ростом количества людей с ожирением в популяции в целом [5].

В свою очередь увеличение распространенности ожирения влияет на эпидемиологию легочных заболеваний. При избытке жировой ткани наблюдается дисфункция адипоцитов, что приводит к повышенному высвобождению провоспалительных адипокинов, влияющих не только на метаболические показатели, но и на функцию легких. Поэтому исследование перекрестных эффектов между жировой тканью и легкими представляет большой интерес [6]. Наличие ожирения у пациентов с ХОБЛ связано с увеличением сопутствующих заболеваний, снижением качества жизни и худшими клиническими исходами [7]. Однако было продемонстрировано снижение смертности у больных ХОБЛ с избыточным весом и ожирением по сравнению с людьми с нормальным весом [8], а также уменьшение риска повторной госпитализации по поводу обострения ХОБЛ [9]. Ввиду неоднозначности данных определение состава тела является актуальным, так как расчет ИМТ является недостаточным. Установление взаимосвязи между составом тела и ХОБЛ может быть дополнительно использовано для оценки исхода и прогноза заболевания, что поможет выдвинуть новые идеи для диагностики и лечения данного заболевания [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить взаимосвязь компонентного состава тела с особенностями клинического течения и функции внешнего дыхания пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось в эндокринологической клинике, терапевтической клинике Сибирского государственного медицинского университета. Также в исследование приглашались пациенты, которые находились на лечении в пульмонологическом отделении ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича».

Время исследования. Ноябрь 2020 — сентябрь 2023 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучались две когорты.

Когорта «Пациенты с ХОБЛ»

Критерии включения: пациенты с диагнозом «ХОБЛ» (мужчины и женщины) с 35 до 75 лет.

Критерии исключения: инфекционные заболевания в стадии обострения, специфические инфекционные заболевания, такие как ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты В и С с любой степенью активности, туберкулез; онкологические заболевания в настоящее время и в анамнезе за последние 5 лет; гемотрансфузии в период 1 месяца до включения в исследование и в настоящий момент; бронхиальная астма; обострение ХОБЛ, требующее госпитализации в стационар и/или назначения антибактериальной терапии.

Когорта «Группа контроля»

Критерии включения: условно-здоровые лица с 35 до 75 лет, с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²), не имеющие заболеваний дыхательной системы, некурящие.

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

Для популяции «Пациенты с ХОБЛ» использовался метод стратифицированной выборки с целью набора равного количества пациентов в группы, разделенные по ИМТ. Однако группа с ИМТ ниже 18,5 кг/м² не была набрана в полном объеме (всего 5 человек) в связи с отказом пациентов от участия в исследовании из-за тяжести состояния, а также согласно критериям исключения. Для группы контроля был использован сплошной метод.

Дизайн исследования

Исследование многоцентровое, интервенционное, двухвыборочное, сравнительное.

Научно-исследовательская работа зарегистрирована в регистре клинических исследований под №20-23-01-02-121.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

В данном исследовании проводились антропометрия, анкетирование, биоимпедансометрия, спирометрия и пробы на обратимость бронхообструкции (с использованием 400 мкг сальбутамола).

Методы

У всех обследуемых лиц проведена антропометрия: рост, вес, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), определено их соотношение (ОТ/ОБ). ИМТ рассчитан по формуле Кетле. Далее были собраны анамнез и данные таких опросников, как CAT (COPD Assessment Test) — он позволяет оценить влияние ХОБЛ на самочувствие и повседневную жизнь пациентов (0–40 баллов); mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) — шкала разработана для оценки степени тяжести одышки (0–4 балла), CCQ (The Clinical COPD Questionnaire) — позволяет оценить клинические проявления ХОБЛ и степень ограниченности в физической активности (при его значении <1 симптомы оцениваются как невыраженные, а при ≥1 — выраженные, т.е. оказывающие влияние на жизнь пациента); FINDRISK — используется для расчета риска развития сахарного диабета (0–30 баллов); тест Фагерстрема — тест на никотиновую зависимость (0–10 баллов). Всем участникам исследования была проведена спирометрия с оценкой обратимости бронхиальной обструкции на аппарате Masterlab Pro (Erich Jaeger, Германия). Показатели определялись в литрах, л/сек и процентах от должного: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ (МОС25), мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ (МОС50), мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ (МОС75); в ходе пробы на обратимость бронхообструкции с 400 мкг сальбутамола учитывались ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1. Биоимпедансометрия проводилась с использованием прибора ABC-02 «МЕДАСС», Россия. Были оценены такие показатели, как общая жидкость (кг), внутриклеточная жидкость (кг), внеклеточная жидкость (кг), минеральная масса тела (кг), минеральная масса костей (кг), жировая масса (кг, %), жировая масса туловища и конечностей (кг), мышечная масса (кг), тощая (безжировая) масса (кг), висцеральный жир (кг), фазовый угол.

Статистический анализ

Для расчетов использовалось программное обеспечение Statistica для Windows версии 10 (StatSoft Inc., США). Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Выявление значимости различий независимых групп по показателям с распределением отличным от нормального осуществлялось посредством критерия Манна-Уитни с использованием поправки Бонферрони. Для показателей, подчиненных нормальному закону

распределения, применен t-критерий Стьюдента. Для выявления статистической значимости взаимосвязей между показателями были применены критерии Спирмена и Пирсона. В качестве пороговых уровней значимости применены $p<0,05$ и $p<0,01$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России от 30.11.2020 г., номер протокола 8493.

Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно классификации ВОЗ ожирения по ИМТ, пациенты с ХОБЛ в количестве 105 человек были условно поделены на три группы. В 1 группе — 35 человек с ожирением (ИМТ 30 — 39,9 кг/м²), во 2 группе — 35 человек с избыточной массой тела (ИМТ 25 — 29,9 кг/м²); в 3 группе — 35 человек с нормальной массой тела (ИМТ 18,5 — 24,9 кг/м²). Среди которых — 19 женщин (18,1%) и 86 мужчин (81,9%). Группа контроля (4 группа) составила 40 человек, из которых 8 женщин (20%) и 32 мужчины (80%). Характеристика испытуемых лиц представлена в таблице 1. Обращает на себя внимание меньший показатель среднего значения ИМТ и ОТ у пациентов с ХОБЛ и нормальной массой тела по сравнению с группой контроля. У пациентов с избыточной массой тела наименьшее количество баллов по опроснику CCQ, что отражает меньшую выраженность клинических проявлений по сравнению с другими группами ХОБЛ, однако у данной группы пациентов меньший стаж заболевания. Наибольший риск сахарного диабета, согласно опроснику FINDRISK, имели больные ХОБЛ с избыточной массой тела и ожирением.

Также у пациентов с ожирением и избыточной массой тела наблюдался больший процент коморбидной патологии: нарушения углеводного обмена, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и прочее (табл. 2).

Распределение больных ХОБЛ по спирометрической классификации GOLD при различном индексе массы тела (рис. 1) отличалось статистически значимо ($\chi^2=13,81$; $p=0,031$). Наибольшее количество пациентов со стадией GOLD IV наблюдалось в группе с нормальной массой тела, тогда как в двух других группах таких пациентов наименьший процент. У пациентов с избыточной массой тела преобладала стадия GOLD II, а в группе с ожирением GOLD III.

При сравнении параметров биоимпедансометрии между группами (табл. 3) примечательно, что у пациентов с ХОБЛ с нормальной массой тела средние значения жировой ткани в килограммах и в процентах статистически значимо меньше, чем в группе контроля. У пациентов с ожирением и избыточной массой тела выше показатели тощей массы тела и висцерального жира. При этом показатель мышечной массы не имел значимых различий во всех исследуемых группах. Фазовый угол у всех пациентов с ХОБЛ ниже, чем у группы контроля. Данный показатель является маркером изменений количества и качества мягких тканей, а также функции клеточных

Таблица 1. Общая характеристика обследуемых лиц

Показатель	1 (n=35)		2 (n=35)		3 (n=35)		4 (n=40)		Статистически значимые различия в парах по группам при p<0,05
	Среднее значение	SD							
Рост, см	169,2	9,8	170,9	8,7	172,0	9,4	168,5	12,1	
Вес, кг	97,3	16,0	80,1	8,6	65,1	9,4	67,1	9,0	1-2,1-3,1-4,2-3,2-4
ИМТ, кг/м ²	33,8	3,5	27,4	1,2	21,9	1,6	23,6	1,4	1-2,1-3,1-4,2-3,2-4,3-4
ОТ, см	113,8	12,0	98,2	5,4	83,1	8,4	87,8	8,4	1-2,1-3,1-4,2-3,2-4
ОБ, см	112,2	9,1	101,0	5,7	94,6	7,5	101,8	4,3	1-2,1-3,1-4,2-3,3-4
ОТ/ОБ	1,0	0,1	1,0	0,1	0,9	0,1	0,9	0,1	1-3,1-4,2-3,2-4
Возраст	64,8	6,5	64,6	6,7	61,3	9,3	63,2	10,7	
Сатурация, %	95,7	1,9	96,7	1,7	96,1	1,6	97,9	1,3	1-4,2-4,3-4
CAT, баллы	16,8	8,6	12,9	8,0	16,6	10,5	3,5	2,7	1-4,2-4,3-4
mMRC, баллы	2,1	1,3	1,5	1,2	2,0	1,1	0,4	0,6	1-4,2-4,3-4
CCQ, баллы	2,1	1,0	1,5	0,7	2,5	1,4	0,4	0,4	1-2,1-4,2-3,2-4,3-4
FINDRISK, баллы	17,8	3,9	14,3	4,2	8,3	3,5	9,3	5,2	1-2,1-3,1-4,2-3,2-4
Тест Фагерстрема, баллы	1,6	3,3	1,7	2,2	2,6	2,8	0,0	0,0	2-4,3-4
Длительность заболевания	10,8	9,4	5,3	5,5	8,9	5,4	0,0	0,0	1-2,1-4,2-3,2-4,3-4
Количество обострений в год	1,6	1,5	1,0	1,1	1,3	1,3	0,0	0,0	1-4,2-4,3-4
Стаж курения, годы	26,0	17,0	37,3	17,3	38,5	15,0	0,0	0,0	1-3,1-4,2-4,3-4
Индекс пачка-лет	32,7	35,0	29,6	18,7	35,2	26,0	0,0	0,0	1-4,2-4,3-4

SD — стандартное отклонение, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер.

Таблица 2. Представленность коморбидной патологии у пациентов ХОБЛ с разным ИМТ в процентах

Состояния	Группы		
	1	2	3
Преддиабет	43,8	25,0	23,8
Сахарный диабет	25,0	20,0	9,5
Гипертоническая болезнь	100,0	85,0	66,7
Ишемическая болезнь сердца	56,3	35,0	33,3
Хроническое легочное сердце	18,8	10,0	9,5
Инфаркт миокарда в анамнезе	31,3	5,0	9,5
Инсульт в анамнезе	18,8	5,0	0,0

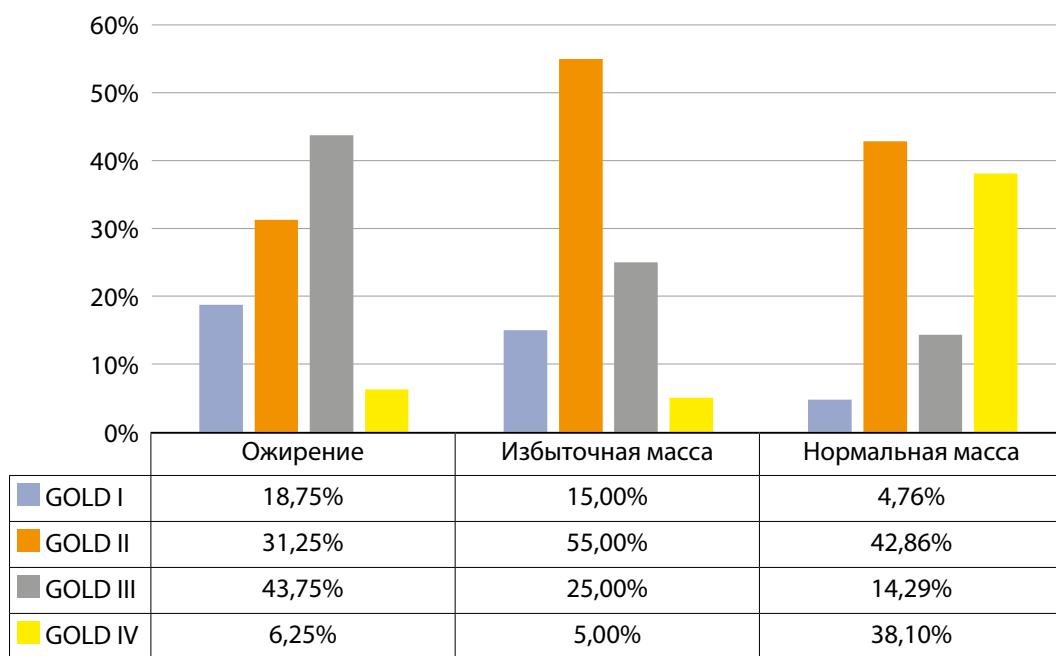


Рисунок 1. Распределение больных ХОБЛ по спирометрической классификации GOLD при различных индексах массы тела.

GOLD I — ОФВ1 > 80% от должного, GOLD II — ОФВ1 от 50% до 79% от должного, GOLD III — ОФВ1 от 30% до 49% от должного, GOLD IV — ОФВ1 < 30% от должного.

мембран [10]. Низкий уровень фазового угла связан с более высоким риском смертности [10]. У пациентов с ожирением наблюдается большее количество минеральной массы тела и минеральной костной массы.

В ходе анализа данных спирометрии (табл. 4) были установлены статистически значимые различия между пациентами с ХОБЛ и группой контроля. При сравнении больных ХОБЛ с различной массой тела обнаружено, что при нормальной массе тела более низкие значения ОФВ1 в процентах, МОС25 в процентах, МОС50 в процентах, МОС75 в процентах.

Также пациенты с ХОБЛ были разделены на группы согласно спирометрической классификации GOLD. Средний стаж курения пациентов со стадиями GOLD I — 41,6 ($\pm 18,9$) года, GOLD II — 32,6 ($\pm 18,6$) года, GOLD III — 30,3 ($\pm 14,2$) года, GOLD IV — 40,5 ($\pm 13,3$) года. После чего проведен сравнительный анализ показателей биоимпедансометрии (табл. 5). Пациенты с GOLD I имели наибольшее количество жидкости в организме, минеральной массы, висцерального жира, а также тощей и мышечной массы тела. В целом жировая ткань более развита у больных ХОБЛ со стадией GOLD III. Спирометрическая стадия GOLD IV характеризовалась наименьшими показателями мышечной массы, жировой ткани (как висцеральной, так и периферической), однако по тощей массе тела не уступала другим группам, что также отражено на рисунке 2.

Ряд значимых результатов был получен в ходе корреляционного анализа состава тела и показателей спирометрии (табл. 6). Наибольшее количество положительных корреляций со спирометрическими параметрами имели такие компоненты состава тела, как общая жидкость, внутриклеточная и внеклеточная жидкости, минеральная масса, тощая масса, жировая масса тела. Обращает на себя внимание, что при большем количестве жировой ткани, а также висцерального жира наблюдаются лучшие показатели функции внешнего дыхания. Спирометриче-

ская стадия ХОБЛ по GOLD имеет отрицательную корреляцию с жировой массой тела в кг ($r -0,26, p<0,05$) и количеством висцерального жира ($r -0,31, p<0,05$).

Также был проведен корреляционный анализ данных состава тела и опросников CAT, mMRC, CCQ, теста Фагерстрема. Минеральная масса тела и фазовый угол не имели статистически значимых взаимосвязей с результатами опросников. При большем уровне жидкости у пациентов с ХОБЛ обнаружено уменьшение количества баллов в опросниках CAT ($r -0,30, p<0,05$), mMRC ($r -0,27, p<0,05$), CCQ ($r -0,33, p<0,05$), которые отражают выраженность клинических проявлений ХОБЛ. Также отрицательно коррелировали тощая масса тела и количество баллов по опросникам CAT ($r -0,30, p<0,05$), mMRC ($r -0,26, p<0,05$) и CCQ ($r -0,32, p<0,05$). Висцеральный жир имел взаимосвязь с количеством баллов опросников CAT ($r -0,33, p<0,05$) и CCQ ($r -0,29, p<0,05$), со степенью тяжести одышки взаимосвязи не выявлено (mMRC). Чем выше результаты по тесту Фагерстрема, тем меньше жировая масса испытуемых (а именно жировая масса тела в процентах ($r -0,37, p<0,01$), общая жировая масса в килограммах ($r -0,27, p<0,05$)) и больший показатель мышечной массы ($r 0,29, p<0,05$). Стаж курения отрицательно коррелировал только с жировой массой тела в килограммах ($r -0,34, p<0,05$) и процентах ($r -0,50, p<0,05$).

Взаимосвязи между составом тела и количеством обострений в год обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Экспериментальную выборку составили пациенты, проживающие на территории Томской области, большая часть из которых — жители города Томска. На репрезентативность выборки могли оказать влияние такие факторы, как исключение пациентов, которые имели активные

вирусные гепатиты В и С. Также в данное исследование не включены пациенты с дефицитом массы тела ввиду недостаточного набора количества пациентов с низким ИМТ. Положительно влияет на репрезентативность выборки набор пациентов с разных поликлинических учреждений (все они проходили плановое лечение в стационаре и были вне обострения), длительный период включения пациентов в исследование.

Сопоставление с другими публикациями

Согласно нашим результатам, состав тела пациентов с ХОБЛ является значимым фактором течения заболевания.

Жировая ткань и дисфункция легких тесно связаны. Основное влияние висцерального ожирения на функцию легких зависит от количества жировой ткани в брюшной

полости и грудной клетке, что способствует смещению диафрагмы, уменьшению функциональной остаточной емкости и резервного объема выдоха. У людей с ожирением уменьшается диаметр дыхательных путей, что приводит к ограничению потока выдоха и уменьшению объема легких. Помимо механического воздействия, ожирение поддерживает хроническое системное воспаление, что также может отягощать течение ХОБЛ вследствие присоединения коморбидной патологии [11].

У людей, не имеющих легочных заболеваний, была обнаружена отрицательная корреляция между количеством висцерального жира и такими спирометрическими показателями, как ОФВ1/ФЖЕЛ [12] и ФЖЕЛ [13].

В последнее время появились данные, что пациенты, страдающие ХОБЛ, с более низким ИМТ, как правило, имеют более высокий уровень смертности по сравнению

Таблица 3. Характеристика обследуемых групп по данным анализа состава тела

Показатель	1 (n=35)		2 (n=35)		3 (n=35)		4 (n=40)		Статистически значимые различия в парах по группам при p<0,05
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	
Общая жидкость, кг	46,3	8,9	41,8	5,4	37,1	5,6	36,7	8,2	1-3,1-4,2-3,2-4
Внутриклеточная жидкость, кг	27,9	5,6	25,5	3,5	22,7	3,5	21,9	5,9	1-3,1-4,2-3,2-4
Внеклеточная жидкость, кг	18,4	3,4	16,2	2,0	14,5	2,2	15,4	2,7	1-2,1-3,1-4,2-3
Минеральная масса костной ткани, кг	2,8	0,5	2,4	0,2	2,1	0,3	2,4	0,4	1-2,1-3,1-4,2-3
Минеральная масса тела, кг	3,4	0,6	2,9	0,3	2,6	0,4	2,9	0,5	1-2,1-3,1-4,2-3
Фазовый угол	5,3	0,7	5,7	0,8	5,3	0,8	6,3	0,7	1-4,2-4,3-4
Тощая масса, кг	62,4	11,8	56,7	7,1	51,5	8,8	51,5	10,6	1-3,1-4,2-3
Жировая масса, кг	35,2	8,9	22,9	5,7	13,4	4,4	18,8	4,7	1-2,1-3,1-4,2-3,2-4,3-4
Жировая масса, %	35,8	6,0	28,4	5,4	20,8	6,0	26,4	6,7	1-2,1-3,1-4,2-3,3-4
Жировая масса правой руки, кг	1,0	0,4	0,6	0,2	0,4	0,2	0,6	0,3	1-2,1-3,1-4,2-3
Жировая масса левой руки, кг	1,0	0,4	0,7	0,2	0,5	0,2	0,8	0,8	1-2,1-3,2-3
Жировая масса туловища, кг	26,8	7,2	16,9	4,7	9,3	3,8	14,7	5,2	1-2,1-3,1-4,2-3,3-4
Жировая масса правой ноги, кг	3,1	0,7	2,4	0,5	1,8	0,5	2,1	0,4	1-2,1-3,1-4,2-3,3-4
Жировая масса левой ноги, кг	3,0	0,9	2,4	0,5	1,7	0,5	2,1	0,4	1-2,1-3,1-4,2-3,2-4,3-4
Висцеральный жир, кг	19,3	8,3	15,9	5,8	8,9	6,3	5,8	3,0	1-3,1-4,2-3,2-4
Мышечная масса, кг	28,7	7,3	26,3	4,6	26,2	8,6	25,3	7,3	

SD — стандартное отклонение.

Таблица 4. Характеристика обследуемых групп по показателям спирометрии

Показатель	1 (n=35)		2 (n=35)		3 (n=35)		4 (n=40)		Статистически значимые различия в парах по группам при p<0,05
	Среднее значение	SD							
ЖЕЛ, %	82,8	17,7	81,8	20,2	76,7	27,9	98,6	15,6	1-4,2-4,3-4
ЖЕЛ, л	3,1	1,1	3,2	1,0	3,1	1,3	4,0	1,3	2-4
ФЖЕЛ, %	80,6	22,4	77,1	20,6	75,5	30,9	93,1	16,0	2-4
ФЖЕЛ, л	3,0	1,1	3,0	0,9	2,9	1,3	3,8	1,4	2-4
ОФВ1, %	59,6	21,7	60,8	18,8	45,9	26,8	100,8	17,6	1-4,1-3,2-3,2-4,3-4
ОФВ1, л	1,8	0,9	1,8	0,6	1,4	0,9	3,2	1,1	1-4,2-4,3-4
ПОС, л/с	4,5	2,3	4,1	2,2	3,8	2,4	4,5	1,2	
МОС25, %	33,6	25,7	38,6	23,0	20,9	14,0	101,5	21,2	1-4,1-3,2-3,2-4,3-4
МОС25, л/с	2,0	2,4	2,6	1,7	1,0	1,2	6,5	1,8	1-4,2-3,2-4,3-4
МОС50, %	28,2	21,9	28,4	13,5	16,4	12,3	104,9	28,7	1-4,1-3,2-3,2-4,3-4
МОС50, л/с	1,2	1,1	1,2	0,6	0,7	0,5	4,4	1,4	1-4,2-3,2-4,3-4
МОС75, %	30,7	18,4	25,3	10,6	22,6	15,4	100,2	40,9	1-4,1-3,2-3,2-4,3-4
МОС75, л/с	1,1	0,8	0,5	0,3	0,9	0,9	1,7	0,9	1-4,2-3,2-4,3-4

SD — стандартное отклонение, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за одну секунду, ПОС — пиковая объемная скорость выдоха, МОС25 — мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ, МОС50 — мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ, МОС75 — мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ.

Таблица 5. Характеристика состава тела пациентов с ХОБЛ, сгруппированных по спирометрической классификации GOLD

Параметр	1 - GOLD I (n=14)		2 - GOLD II (n=46)		3 - GOLD III (n=27)		4 - GOLD IV (n=18)		Статистически значимые различия в парах по группам при p<0,05
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	
Общая жидкость, кг	46,01	7,84	39,52	5,75	43,72	10,47	39,81	5,26	1-2,1-4,2-3
Внутриклеточная жидкость, кг	28,29	4,39	24,08	3,84	26,28	6,36	24,20	3,27	1-2,1-4
Внеклеточная жидкость, кг	17,71	3,46	15,44	2,00	17,45	4,21	15,58	2,11	1-2,1-4
Минеральная масса костной ткани, кг	2,59	0,54	2,26	0,27	2,58	0,64	2,34	0,28	1-2,2-3
Минеральная масса тела, кг	3,21	0,65	2,80	0,35	3,16	0,75	2,88	0,32	1-2,2-3
Фазовый угол	5,74	0,70	5,42	0,70	5,50	0,83	5,18	0,97	1-4
Тощая масса, кг	62,83	10,73	54,36	8,27	58,29	13,36	54,88	7,91	1-2,1-4
Жировая масса, кг	24,43	10,02	22,08	8,24	30,41	12,26	14,77	9,87	2-3,2-4,3-4
Жировая масса, %	27,06	6,43	28,35	8,48	32,80	5,39	20,35	7,77	1-3,2-4,3-4
Висцеральный жир, кг	19,87	5,65	13,28	6,78	16,39	10,09	10,36	7,15	1-2,1-4
Мышечная масса, кг	29,59	5,59	27,95	7,86	27,19	7,88	25,67	4,06	1-4

SD — стандартное отклонение, GOLD I — ОФВ1 > 80% от должного, GOLD II — ОФВ1 от 50% до 79% от должного, GOLD III — ОФВ1 от 30% до 49% от должного, GOLD IV — ОФВ1 < 30% от должного.

Таблица 6. Взаимосвязь состава тела и данных спирометрии у пациентов с ХОБЛ

Показатель	ЖЕЛ, л	ФЖЕЛ, л	ОФВ1, %	ОФВ1, л	ПОС, л/с	МОС25, %	МОС25, л/с	МОС50, %	МОС50, л/с	МОС75, %
Общая жидкость, кг	0,57**	0,52**	-	0,49**	0,35**	0,33*	0,43**	0,31*	0,40**	-
Внутриклеточная жидкость, кг	0,59**	0,55**	0,28*	0,52**	0,37**	0,37**	0,46**	0,35**	0,43**	-
Внеклеточная жидкость, кг	0,56**	0,49**	-	0,46**	0,30*	0,30*	0,42**	0,27*	0,35**	-
Минеральная масса тела, кг	0,52**	0,46**	-	0,45**	0,29*	0,28*	0,42**	-	0,35**	-
Минеральная масса тела, кг	0,56**	0,50**	-	0,48**	0,31*	0,30*	0,43**	0,26*	0,37**	-
Фазовый угол	0,30*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Тощая масса, кг	0,59**	0,52**	-	0,47**	0,32*	0,30*	0,41**	0,28*	0,35**	-
Жировая масса, кг	-	-	0,30*	0,33*	-	0,33*	0,31*	0,36**	0,38**	-
Жировая масса, %	-	-	-	-	-	-	-	0,27*	-	-
Жировая масса туловища, кг	-	-	0,33*	0,32*	-	0,33*	0,28*	0,36**	0,35**	0,28*
Жировая масса правой ноги, кг	-	-	0,26*	0,34**	0,31*	0,30*	0,38**	0,33*	0,39**	-
Жировая масса левой ноги, кг	-	-	-	0,30*	0,28*	0,28*	0,33*	0,30*	0,35**	-
Висцеральный жир, кг	0,57**	0,51**	0,35**	0,57**	0,37**	0,40**	0,57**	0,43**	0,51**	0,32*
Мышечная масса, кг	0,56**	0,47**	-	0,39**	0,30*	-	0,34*	-	0,28*	-

* — корреляция значима при $p<0,05$, ** — корреляция значима при $p<0,01$;

ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за одну секунду, ПОС — пиковая объемная скорость выдоха, МОС25 — мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ЖЕЛ, МОС50 — мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ЖЕЛ, МОС75 — мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ЖЕЛ.

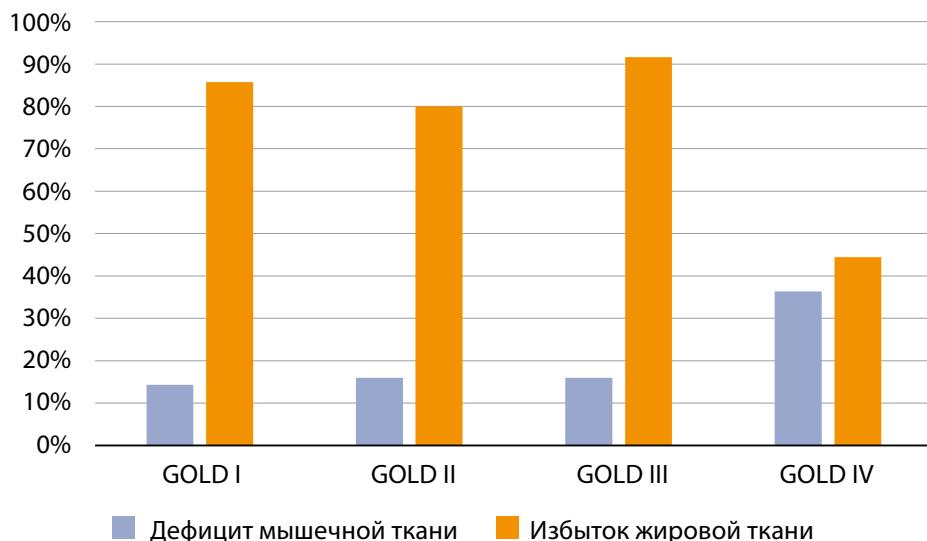


Рисунок 2. Представленность больных ХОБЛ с дефицитом мышечной и избытком жировой тканей в зависимости от спирометрической стадии ХОБЛ (%).

с пациентами с нормальным ИМТ, а у пациентов с избыточным весом или ожирением риск смертности ниже, что получило название «парадокс ожирения» [14]. Ожирение у больных ХОБЛ не было связано с ухудшением функции легких. Напротив, у тех, кто страдал ожирением, прогнозируемый ОФВ1 был несколько выше по сравнению с испытуемыми с нормальной и избыточной массой тела [7]. В исследовании Овсянникова Е.С., Авдеева С.Н., Будневского А.В. у пациентов с ХОБЛ и ожирением наблюдалась более высокие значения ОФВ1, ФЖЕЛ, меньшая выраженность слабости, одышки и продукции мокроты. Кроме того, у данной группы пациентов отмечался относительно низкий риск обострений ХОБЛ и госпитализаций, что также свидетельствует в пользу «парадокса ожирения» [15].

Результаты нашего исследования не противоречат данному парадоксу: отмечался более высокий показатель ОФВ1 и была меньше степень бронхобструкции при увеличении количества жировой ткани, в том числе и висцеральной. Наибольшее количество висцерального жира имели пациенты со стадией GOLD I. Однако жировая ткань не имела связи с количеством обострений.

В подысклонии ECLIPSE сообщается об увеличении накопления жировой ткани, особенно висцеральной, у большой группы пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой с нормальной функцией легких [16]. По данным нашего исследования, большее количество жировой ткани было сопряжено с увеличением ИМТ. При сравнении пациентов с нормальной массой тела с ХОБЛ и без ХОБЛ наоборот было обнаружено уменьшение количества жировой массы у пациентов, страдающих ХОБЛ, а различия по количеству висцерального жира оказались статистически незначимыми.

Наибольшее количество исследований посвящено изучению взаимосвязи мышечной ткани и течения ХОБЛ. Мышечная масса имеет значение для клинической оценки пациентов, страдающих ХОБЛ. При данном заболевании легких наиболее часто встречаются недостаточность питания и саркопения. Больные ХОБЛ, в частности имеющие тяжелое течение, подвергаются риску недостаточности питания по мере прогрессирования заболевания. Раннее вмешательство у пациентов с низким ИМТ или мышечной атрофией может уменьшить прогрессирование заболевания и улучшить выживаемость пациентов [17, 1]. В нашем исследовании статистически значимых различий по количеству мышечной массы тела при сравнении групп по ИМТ не было обнаружено. Большие показатели тощей (безжировой) массы тела наблюдалась у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

У больных ХОБЛ с низкой мышечной силой и низкой тощей массой тела, отмечалось более тяжелое течение заболевания [1]. Мы не обнаружили связи между мышечной тканью и тяжестью течения ХОБЛ при проведении корреляционного анализа. Однако, при оценке мышечной ткани у пациентов с ХОБЛ, разделенных по значению ОФВ1, распространенность саркопении и наименьшее значение мышечной массы было показано при стадии GOLD IV.

Тяжесть течения была оценена с помощью опросников и количества обострений в год. В нашем исследовании обнаружена взаимосвязь между тощей массой тела и тяжестью заболевания. При большем количестве

тощей массы тела, наблюдалось уменьшение количества баллов по опросникам CAT, mMRC, CCQ, что говорит о более легком клиническом течении. В исследовании Fekete M. et al. также при большем показателе индекса безжировой массы тела обнаруживалось меньшее количество баллов по шкалам CAT и mMRC [17].

По результатам анализа состава тела и спирометрии были установлены прямые корреляционные связи между значениями тощей массы тела и ОФВ1 [17, 18]. Прогрессивное снижение мышечной ткани было связано со снижением ОФВ1 с течением времени [16]. В исследовании Chua J.R. et al. была обнаружена значительная корреляция между низким уровнем индекса безжировой массы тела, саркопенией и нарушением функции легких, выраженным как ухудшение показателей пиковых объемных скоростей вдоха и выдоха, но не ОФВ1 [19]. По нашим данным, тощая и мышечная массы тела имели взаимосвязи с большим количеством показателей спирометрии, а именно ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС, МОС25, МОС50, МОС75, что не противоречит данным мировой литературы.

Клиническая значимость результатов

В настоящее время существует большое количество исследований, подтверждающих взаимосвязь состава тела и особенностей течения ХОБЛ. Наше исследование также подтвердило наличие такой взаимосвязи. Пациенты с ХОБЛ часто имеют нарушение нутритивного статуса, поэтому важно определять количество жидкости, мышечной, жировой и костной тканей у данной группы пациентов. Одним из наиболее распространенных методов оценки состава тела является биомпедансометрия ввиду удобства использования. Данное исследование выявило важные корреляции между компонентами состава тела и клиническими проявлениями ХОБЛ. На основании полученных данных, возможна разработка индивидуальных рекомендаций для поддержания уровня гидратации, баланса мышечной, жировой тканей, у пациентов с ХОБЛ.

Ограничения исследования

Исследование ограничено объемом выборки, а также отсутствием пациентов с низкой массой тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состав тела пациентов с ХОБЛ имеет статистически значимые различия с лицами, не страдающими ХОБЛ, причем основное различие обнаружено по количеству жировой ткани. Примечательно, что висцеральная жировая ткань и внутриклеточная жидкость положительно коррелировали со всеми параметрами функции внешнего дыхания. При наибольшем количестве жировой ткани наблюдалась меньшая степень бронхобструкции. Клинические проявления ХОБЛ, которые были оценены с помощью опросников, имели связь с количеством жидкости, тощей массы тела и висцеральным жиром. Пациенты со стадией GOLD I характеризовались наибольшими количествами жидкости в организме, минеральной массы, висцерального жира, а также тощей и мышечной масс тела. У больных ХОБЛ с GOLD IV были наименьшие показатели висцерального жира и жировой ткани в общем, а также

регистрировалось наибольшее количество пациентов с дефицитом мышечной массы тела. Согласно результатам нашего исследования, мы могли бы рекомендовать проведение биоимпедансометрии в рутинной практике всем пациентам с ХОБЛ для оценки нутритивного статуса, отслеживания изменения состава тела в динамике. Полученные данные необходимы для разработки персональных рекомендаций больным ХОБЛ с целью предупреждения потери мышечной и жировой тканей, а также для обеспечения адекватного уровня гидратации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при инструментальном обеспечении ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

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

Участие авторов. Проконич Д.А. — разработка дизайна исследования, сбор материала, проведение биоимпедансометрии, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи, внесение правок согласно требованиям рецензентов; Сапрена Т.В. — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок согласно требованиям рецензентов, окончательное утверждение рукописи для публикации; Букреева Е.Б. — анализ и интерпретация данных, написание обоснования рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Старовойтова Е.А. — анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания; Кириллова Н.А. — сбор материала, проведение спирометрии; анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ahmadi A, Mazloom Z, Eftekhari MH, Masoompour SM, Fararouei M, et al. Muscle mass and function are related to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35:34. doi: <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.34>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 Report). 2023. <https://goldcopd.org/>
- Nicholson JM, Orsso CE, Nourouzpour S, Elangeswaran B, Chohan K, et al. Computed tomography-based body composition measures in COPD and their association with clinical outcomes: A systematic review. *Chron Respir Dis*. 2022;19:14799731221133387. doi: <https://doi.org/10.1177/14799731221133387>
- Шпагин И.С., Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Паначева Л.А., Селедцова Л.А., Сухатерина Н.А. Нутритивный статус при артериальной гипертензии и в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. // Медицина и образование в Сибири. — 2015. — №6. — С.47. [Shpagin IS, Shpagina LA, Gerasimenko ON, Panacheva LA, Seledtsova LA, Sukhaterina NA. Nutritive status at arterial hypertension and combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;6:47. (In Russ.)].
- Проконич Д.А., Сапрена Т.В., Букреева Е.Б., Садовникова А.Ю., Чупрунова А.К. Влияние нутритивного статуса и индекса массы тела пациентов на прогноз и течение хронической обструктивной болезни легких. // Казанский медицинский журнал. — 2023. — Т.104. — №4. — С.590-603. [Prokonich DA, Saprina TV, Bukreeva EB, Sadovnikova AY, Chuprunova AK. Influence of nutritional status and body mass index of patients on the prognosis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *Kazan medical journal*. 2023;104(4):590-603. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ112434>
- Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):755-767. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1506331>
- Alqarni AA, Badr Ol, Aldhahir AM, et al. Obesity Prevalence and Association with Spirometry Profiles, ICU Admission, and Comorbidities Among Patients with COPD: Retrospective Study in Two Tertiary Centres in Saudi Arabia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:111-120. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S442851>
- Giri Ravindran S, Saha D, Iqbal I, Jhaveri S, Avanthika C, Naagendran MS, Bethineedi LD, Santhosh T. The Obesity Paradox in Chronic Heart Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cureus*. 2022;14(6):e25674. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.25674>
- Zapatero A, Barba R, Ruiz J, Losa JE, Plaza S, Canora J, Marco J. Malnutrition and obesity: Influence in mortality and readmissions in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26(1):16–22. doi: <https://doi.org/10.1111/jhn.12088>
- Wang X, Liang Q, Li Z, Li F. Body Composition and COPD: A New Perspective. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:79-97. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S394907>
- Palma G, Sorice GP, Genchi VA, Giordano F, Cacciopoli C, et al. Adipose Tissue Inflammation and Pulmonary Dysfunction in Obesity. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7349. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23137349>
- Engwa GA, Anye C, Nkeh-Chungag BN. Association between obesity and lung function in South African adolescents of African Ancestry. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):109. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03164-x>
- Kawabata R, Soma Y, Kudo Y, Yokoyama J, Shimizu H, et al. Relationships between body composition and pulmonary function in a community-dwelling population in Japan. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242308. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242308>
- Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2019;198:160-188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.013>
- Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Ожирение у больных хронической обструктивной болезнью легких: предпосылки к выделению отдельного фенотипа. // Пульмонология. — 2020. — Т.30. — №3. — С.312-319. [Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Budnevskiy AV. Obesity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: prerequisites for the isolation of a separate phenotype. *PULMONOLOGIYA*. 2020;30(3):312-319. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-312-319>
- Martin M, Almeras N, Després JP, Coxson HO, Washko GR, et al. Ectopic fat accumulation in patients with COPD: an ECLIPSE substudy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:451-460. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S124750>
- Fekete M, Fazekas-Pongor V, Balazs P, Tarantini S, Szollosi G, et al. Effect of malnutrition and body composition on the quality of life of COPD patients. *Physiol Int*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1556/2060.2021.00170>
- Болотова Е.В., Дудникова А.В., Являнская В.В. Особенности исследования состава тела у больных хронической обструктивной болезнью легких. // Пульмонология. — 2018. — Т.28. — №4. — С.453-459. [Bolotova EV, Dudnikova AV, Yavlyanskaya VV. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2018;28(4):453-459. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-453-459>
- Chua JR, Albay AB Jr, Tee ML. Body Composition of Filipino Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients in Relation to Their Lung Function, Exercise Capacity and Quality of Life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2759-2765. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S222809>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Проконич Дарья Александровна [Daria A. Prokonich, assistant department];** адрес: 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2, стр. 16 [address: Moskovskij trakt, 2/16, 634050, Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4750-4364>; eLibrary SPIN: 9577-9944; e-mail: polyanskaya_darya7@mail.ru

Саприня Татьяна Владимировна, д.м.н., доцент [Tatyana V. Saprina, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; eLibrary SPIN: 2841-237; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

Букреева Екатерина Борисовна, д.м.н., профессор [Ekaterina B. Bukreeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7699-5492>; eLibrary SPIN: 6553-9690; e-mail: kbukreeva@mail.ru

Старовойтова Елена Александровна, д.м.н., доцент [Elena A. Starovoitova, MD, PhD, docent]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>; eLibrary SPIN: 3943-0261; e-mail: elena-starovoytova@yandex.ru

Кириллова Наталья Александровна, к.м.н., доцент [Natalia A. Kirillova, PhD, Associate docent]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9549-9614>; eLibrary SPIN: 8308-5833; e-mail: kirillova.natalya@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Проконич Д.А., Саприня Т.В., Букреева Е.Б., Старовойтова Е.А., Кириллова Н.А. Взаимосвязь компонентного состава тела и клинических особенностей хронической обструктивной болезни легких // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №3. — С. 156-166. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13077>

TO CITE THIS ARTICLE:

Prokonich DA, Saprina TV, Bukreeva EB, Starovoitova EA, Kirillova NA. Relationship between body composition and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease. *Obesity and metabolism*. 2025;22(3):156-166. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13077>

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК И ИХ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ С СИТАГЛИПТИНОМ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ



© И.Н. Тюренков¹, Д.А. Бакулин^{1*}, А.А. Соколова¹, А.В. Смирнов¹, А.И. Бацунов¹, Н.С. Болохов¹, Ю.И. Великородная¹, О.С. Васильева², С.В. Макаренко²

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

²Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Рост числа лиц с ожирением сопряжен с распространением сердечно-сосудистых заболеваний, что обосновывает поиск новых средств для коррекции метаболических нарушений.

Цель. Оценить метаболические эффекты производных ГАМК (композиции ФПС и МФБА) при раздельном и комбинированном применении с ситаглиптином на модели нарушения углеводного обмена, вызванного алиментарным ожирением.

Материалы и методы. Исследование выполнено на крысах-самцах с алиментарным ожирением. После полугодовой высокожировой и высококалорийной диеты формировали 7 групп ($n=8$), включая группу позитивного (интактные крысы без ожирения) и негативного контроля, а также 5 сопоставимых по выраженности ожирения групп, получавших в течение 30 дней раздельно исследуемые композиции: МФБА (20 мг/кг) и ФПС (50 мг/кг), референтный препарат ситаглиптин (10 мг/кг), а также комбинации: МФБА+ситаглиптин (20+10 мг/кг), ФПС+ситаглиптин (50+10 мг/кг). По завершении курсового лечения оценивали изменение массы тела, массу висцерального жира, липидный профиль, выраженность углеводных нарушений на основе перорального теста на толерантность к глюкозе и теста толерантности к инсулину. Методом иммуноферментного анализа определяли уровень глюкагона, инсулина и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Оценка степени повреждения печени осуществлялась по уровню печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) и при морфологическом исследовании структурных изменений.

Результаты. Установлено, что композиции МФБА и ФПС, раздельно и в комбинации с ситаглиптином, статистически значимо снижали массу тела и массу висцерального жира, усиливали гипогликемическое действие ситаглиптина (особенно в сочетании с ФПС). Раздельное, а также комбинированное с ситаглиптином введение МФБА и ФПС способствовало увеличению уровня ГПП-1 и инсулина, улучшению утилизации глюкозы и повышению чувствительности к инсулину, а также нормализации липидного профиля и уровней АЛТ, АСТ. При морфологическом исследовании на фоне лечения отмечалось меньшее число очагов лимфоидной инфильтрации и менее выраженная жировая дистрофия печени. Наибольшую эффективность проявила комбинация ФПС+ситаглиптин.

Заключение. Производные ГАМК – МФБА и ФПС при монотерапии и более выраженно в комбинации с ситаглиптином уменьшали выраженность метаболических нарушений, связанных с ожирением. Отмеченное для циклического производного ГАМК (ФПС) анорексигенное действие и способность улучшать углеводный и липидный обмен представляет интерес для дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; алиментарное ожирение; производные ГАМК; ситаглиптин; крысы.

METABOLIC EFFECTS OF GABA DERIVATIVES AND THEIR COMBINED USE WITH SITAGLIPTIN IN EXPERIMENTAL OBESITY

© Ivan N. Tyurenkov¹, Dmitry A. Bakulin^{1*}, Alina A. Sokolova¹, Alexey V. Smirnov¹, Alexander I. Batsunov¹, Nikita S. Bolokhov¹, Yulia I. Velikorodnaya¹, Olga S. Vasiliyeva², Sergey V. Makarenko²

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²The Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: The increase in the number of people with obesity is associated with an increase in the prevalence of cardiovascular diseases, justifying the search for new drugs to correct metabolic disorders.

AIM: To assess the metabolic effects of GABA derivatives (FPS and MFBA compositions) when used separately and in combination with sitagliptin in a model of carbohydrate metabolism disorder induced by alimentary obesity.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on male rats with alimentary obesity. Following a six-month high-fat, high-calorie diet, seven groups were formed ($n=8$), including a positive control group (intact rats without obesity) and a negative control group, as well as five groups with comparable obesity severity. These groups received the studied compositions separately for 30 days: MFBA (20 mg/kg) and FPS (50 mg/kg), the reference drug sitagliptin (10 mg/kg), and combinations of MFBA+sitagliptin (20+10 mg/kg), FPS+sitagliptin (50+10 mg/kg). Upon completion of the treatment course, changes in body weight, visceral fat mass, lipid profile, and severity of carbohydrate disorders based on the oral glucose tolerance test

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



and the insulin tolerance test were assessed. Levels of glucagon, insulin, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The degree of liver damage was evaluated based on levels of liver transaminases (ALT and AST) and through morphological examination of structural changes.

RESULTS: It was established that the MFBA and FPS compositions, separately and in combination with sitagliptin, significantly reduced body weight and visceral fat mass, and enhanced the hypoglycemic action of sitagliptin (especially in combination with FPS). The separate and combined administration of MFBA and FPS with sitagliptin increased the levels of GLP-1 and insulin, improved glucose utilization, and increased insulin sensitivity, as well as normalized the lipid profile and levels of ALT, AST. Morphological examination revealed fewer foci of lymphoid infiltration and less pronounced fatty degeneration of the liver during treatment. The combination of FPS+sitagliptin showed the highest effectiveness.

CONCLUSION: GABA derivatives - MFBA and FPS, in monotherapy and more pronouncedly in combination with sitagliptin, reduced the severity of metabolic disorders associated with obesity. The anorexigenic effect noted for the cyclic GABA derivative (FPS) and the ability to improve carbohydrate and lipid metabolism are of interest for further studies.

KEYWORDS: obesity; alimentary obesity; GABA derivatives; sitagliptin; rats.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время ожирение становится тяжелым бременем — из-за значительного роста числа больных и из-за большого количества ассоциированных с ним осложнений. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. 38% населения планеты (более 2,6 млрд) имели избыточный вес или ожирение, а к 2030 г. прогнозируется рост до 46% [1].

Избыточное накопление жира сопровождается хроническим воспалением, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, снижением уровня ЛПВП [2], активацией провоспалительных и прооксидантных процессов в организме. Высвобождение провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина-1 β (IL-1 β), резистина и др.) [3] и снижение противовоспалительных цитокинов (адипонектина и секрецируемого белка Frizzled-related Protein 5 (SFRP5)) способствуют развитию хронического воспаления [4]. Усиленная генерация активных форм кислорода в свою очередь способствует развитию окислительного стресса. Эти процессы лежат в основе развития осложнений, связанных с длительным ожирением: инсулинерезистентность, сахарный диабет (СД) 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, развитие атеросклероза и др.), неалкогольная жировая дистрофия печени (НАЖБП), артрит, остеоартроз, нейродегенеративные заболевания и нарушения когнитивных функций.

В 1950 г. была открыта гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), позже были определены ее свойства как тормозного нейромедиатора центральной нервной системы. За прошедший период представления о физиологической роли ГАМК существенно изменились.

Было установлено, что ГАМК определяется практически во всех тканях и органах. Содержание ГАМК в тканях поджелудочной железы сопоставимо с таковым в головном мозге; ГАМК высоко экспрессируется в а- и β -клетках островков Лангерганса [5].

Установлено, что у животных с СД ГАМК подавляет апоптоз и стимулирует регенерацию β -клеток, увеличивая β -клеточную массу и продукцию инсулина. Эти данные говорят о важном значении ГАМК в регуляции и поддержании гомеостаза глюкозы и о целесообразности восполнения дефицита ГАМК при нарушениях углеводного обмена ее дополнительным введением [6,7].

Ожирение играет ключевую роль в развитии инсулинерезистентности, СД и его осложнений. Поэтому снижение инсулинерезистентности является самостоятельной задачей профилактики и лечения ожирения и СД. ГАМК путем подавления аппетита (вследствие воздействия на пищевой центр в гипоталамусе), а также вследствие подавления воспаления, окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума может предупредить осложнения, связанные с ожирением. ГАМК также снижала экспрессию адипогенного фактора транскрипции PPAR- γ в жировой ткани и печени мышей, получавших богатую жиром и высококалорийную пищу. Установлены различные эффекты ГАМК, лежащие в основе панкреопротективного действия. При дисметаболизме, связанном с потреблением животными высокоуглеводной и высокожировой пищи, ГАМК модулирует активность НАДФН-оксидазы (NOX4) и тем самым ослабляет ось «Nox4-индуцированное сульфонирование IRE-1 α — RIDD-опосредованный распад SIRT1». Согласно литературным данным [8], введение ГАМК значительно повышало уровни AMPK и SIRT-1 у мышей с ожирением. Rezazadeh H. и др. (2021) показали увеличение уровня гликогена в печени, улучшение липидного профиля, снижение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина [9], снижение инсулинерезистентности за счет активации экспрессии гена переносчика глюкозы (GLUT-4), подавления пути глюконеогенеза в печени, снижения экспрессии генов FOXO1 и Perck и одновременного увеличения экспрессии генов IRS-2 и Akt2 [10]. ГАМК стимулирует фосфорилирование CREB через AMPK, что способствует увеличению β -клеточной массы. Трофические эффекты ГАМК формируются через активацию сигнальных путей Akt и CREB независимо друг от друга, но для оптимального ответа необходима активация обоих путей. Для пластичности ответа β -клеток на повышенную потребность в инсулине важно участие Ca $^{2+}$ и CREB, а также зависимая от них активация IRS-2 β -клеток глюкозой. ГАМК-индуцированная активация CREB одновременно связана с повышенным уровнем экспрессии транскрипта IRS-2 [11].

Установлено влияние ГАМК на экспрессию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), участвующего в регуляции аппетита [12].

Ситаглиптин — это первый препарат из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), который был выведен на рынок в 2006 г. для лечения СД2 и который улучшает гликемический контроль без риска гипогликемии, в том числе у больных с патологиями печени и почек [13].

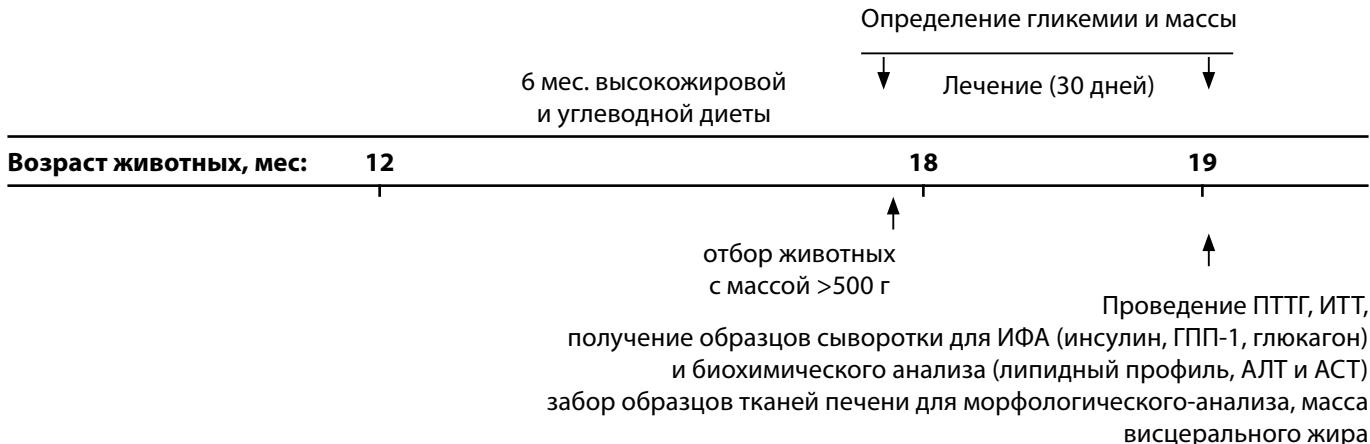


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечание: ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе; ИТТ — инсулиновый тест толерантности; ИФА — иммуноферментный анализ; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Figure 1. Study design.

Note: OGTT — oral glucose tolerance test; ITT — insulin tolerance test; ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay; GLP-1 — glucagon-like peptide-1; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

Установлено снижение массы тела (на 0,99 кг) у животных с СД и ожирением, по данным комплексного обзора и метаанализа [14]. В нашей обзорной работе, посвященной синергии действия ГАМК и гипогликемических препаратов, было показано более выраженное повышение уровня инкретинов и инсулина, более выраженное снижение гликемии при совместном применении ингибиторов ДПП-4 с ГАМК [15].

Таким образом, на основании представленных данных представляется обоснованным проведение поиска в ряду производных ГАМК (в том числе в комбинации с ситаглиптином) веществ с анорексигенным действием, профилактирующих осложнения, связанные с ожирением.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить метаболические эффекты производных ГАМК — композиций гидрохлорида метилового эфира DL-4-амино-3-фенилбутановой кислоты и моногидрохлорида L-аргинина (МФБА) и 2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамида и бутандиовой (янтарной) кислоты (ФПС) при раздельном и комбинированном применении с ситаглиптином на модели нарушения углеводного обмена, вызванного алиментарным ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Научный центр инновационных лекарственных средств, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Время исследования. В период с ноября 2022 г. по апрель 2023 г. проводилось моделирование патологии; май 2023 г. — формирование групп, лечение, проведение функциональных тестов, забор образцов для анализа; июнь-июль 2023 г. — проведение биохимических, иммуноферментных и морфологических исследований.

Изучаемая популяция

Исследование выполнено на одной популяции беспородных лабораторных крыс-самцов ($N=56$), полученных из питомника «Столбовая» (Московская область).

Критерии включения: в группы крыс с патологией включали особей с массой более 500 г.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Данные о массе тела использовали для предварительного проведения стратификации, после чего крысы с использованием генератора случайных чисел случайным образом распределяли по группам методом полной (простой) рандомизации с формированием сбалансированных по весу животных с патологией экспериментальных групп ($n=8$).

Лизайн исследования

Интервенционное, динамическое, проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование.

После получения из питомника в возрасте 4–5 мес крысы до достижения возраста 12 мес содержались в стандартных условиях вивария при температуре 20–26 °C, влажности воздуха 30–70%, свето-темновом режиме 12/12 час и при свободном доступе к питьевой воде и пище (ГОСТ Р 51849-2001) (ООО «Лабораторкорм», Москва).

Дизайн исследования представлен ниже (рис. 1). В возрасте 12 месяцев группа позитивного контроля ($n=8$) продолжала получать стандартный гранулированный корм, а все остальные животные были переведены на высокожировую и высококалорийную диету (свободный доступ к следующим продуктам: сливочное масло (на 100 г: 748 ккал; Б: 0,5 г; Ж: 82,5 г; У: 0,8 г), подсолнечная халва (на 100 г: 523 ккал; Б: 11,6 г; Ж: 29,7 г; У: 54 г) и козинак подсолнечный (на 100 г: 576 ккал, Б: 14,8 г; Ж: 42,6 г; У: 34,5 г)) [16]. На высокожировой и высококалорийной диете крысы содержали 6 мес по 5 особей в одной клетке, изменение

массы тела регистрировали 1 раз в месяц. При достижении возраста 18 мес случайным образом формировали экспериментальные группы ($n=8$), сопоставимые по выраженности углеводных нарушений и весом более 500 г.

Описание медицинского вмешательства

После формирования групп, в течение 30 дней, перорально вводили физиологический раствор (группа «Диета»), исследуемые композиции МФБА 20 мг/кг («Диета+МФБА») и ФПС 50 мг/кг («Диета+ФПС»), референтный препарат ситаглиптин 10 мг/кг («Диета+Сит»), и комбинации: МФБА с ситаглиптином 20 мг/кг+10 мг/кг («Диета+МФБА+Сит») и ФПС с ситаглиптином 50 мг/кг+10 мг/кг («Диета+ФПС+Сит»). На этапе лечения животные с патологией продолжали получать высокожировую и высококалорийную диету.

Композиция МФБА представляет собой композицию линейного производного ГАМК с L-аргинином (гидрохлорид метилового эфира DL-4-амино-3-фенилбутановой кислоты и моногидрохлорид L-аргинина в соотношении 1:1). Композиция ФПС представляет собой композицию производного циклической ГАМК (2-пирролидона) с янтарной кислотой (2-(2-Оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) ацетамид и бутандиовая (янтарная) кислота в соотношении 2:1). Данные композиции были отобраны в предварительных скрининговых исследованиях по изучению их панкреопротективного противодиабетического действия на аллоксановой модели СД по влиянию на сохранение массы β -клеток (косвенно, по способности стимулировать продукцию инсулина), а также используя функциональный тест на толерантность к глюкозе с регистрацией уровня гликемии, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и инсулина в сыворотке крови. Также противодиабетический потенциал композиций был подтвержден в условиях длительной гипергликемии: на животных с 6-месячным стрептозотоцин-никотинамид-индивидуированным СД [17, 18].

Методы

После курсового перорального введения исследуемых композиций выполнялся пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) с введением глюкозы в дозе 4 г/кг, определением уровня гликемии до введения глюкозы, а также через 60 и 120 мин и последующим расчетом площади под кривой (AUC_{0-120}). Концентрацию глюкозы измеряли портативным глюкометром (Contour TS, Bayer, Германия), образцы крови получали путем пункции подъязычной вены.

В условиях проведения глюкозной нагрузки у крыс отбирали образцы сыворотки для дальнейшего определения уровня ГПП-1, инсулина и глюкагона методом иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА проводили с использованием готовых наборов (Cloud-Clone Corp., США) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Оптическую плотность измеряли при помощи микропланшетного автоматического анализатора SPECTROstar Nano (BMGLabtech, Германия) при длине волны 450 нм.

Выраженность инсулинерезистентности оценивали в ходе проведения инсулинового теста толерантности (ИТТ) при интраперitoneальном введении инсулина в дозе 0,3 МЕ/кг и последующем определении уровня гликемии через 60, 120 и 180 минут.

На заключительном этапе проводили эвтаназию с забором образцов крови для оценки липидного профиля и активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), а также образцов печени для морфологического исследования. Биохимический анализ (липидный профиль, активность АЛТ и АСТ) проводили с использованием наборов фирмы Ольвекс (Россия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Excel для Microsoft 365 (Microsoft, США) и Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Межгрупповые различия оцениваемых показателей между группой негативного контроля («Диета»), интактной или опытными группами оценивали с помощью критерия Краскела-Уоллиса и апостериорного критерия Данна (Dunn's multiple comparisons test). Для визуализации данных использовали среднее значение и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Все эксперименты были выполнены в соответствии с законодательством Российской Федерации и техническими стандартами Евразийского экономического союза по надлежащей лабораторной практике (ГОСТ Р 53434-2009, ГОСТ Р 51000.4-2011). Дизайн исследования и протокол были одобрены локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета, протокол №2022/116 от 04.03.2022 г. (регистрационный номер: IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние исследуемых композиций на массу тела и массу висцерального жира

У животных контрольной группы средний вес был на 31% больше по сравнению с животными, которые получали обычный корм. У группы крыс, которым проводили курсовое введение композиции ФПС, а также ФПС с ситаглиптином, масса тела была значительно ниже, чем в группе негативного контроля (рис. 2А).

Масса висцерального жира, которая определялась после выведения из эксперимента, у контрольной группы животных значительно превышала (более чем в 3 раза) таковую у интактной группы животных. Курсовое введение композиции ФПС, и особенно ФПС совместно с ситаглиптином, привело к снижению массы тела и висцерального жира, соответственно, на 34 и 46% (рис. 2Б). У животных, которым раздельно вводили МФБА и ситаглиптин, а также при сочетанном их применении наблюдалась лишь тенденция к снижению массы тела и висцерального жира.

Оценка толерантности к глюкозе

Влияние на углеводный обмен раздельного применения композиций МФБА, ФПС и ситаглиптина и сочетанного применения МФБА и ФПС с ситаглиптином у животных с ожирением.

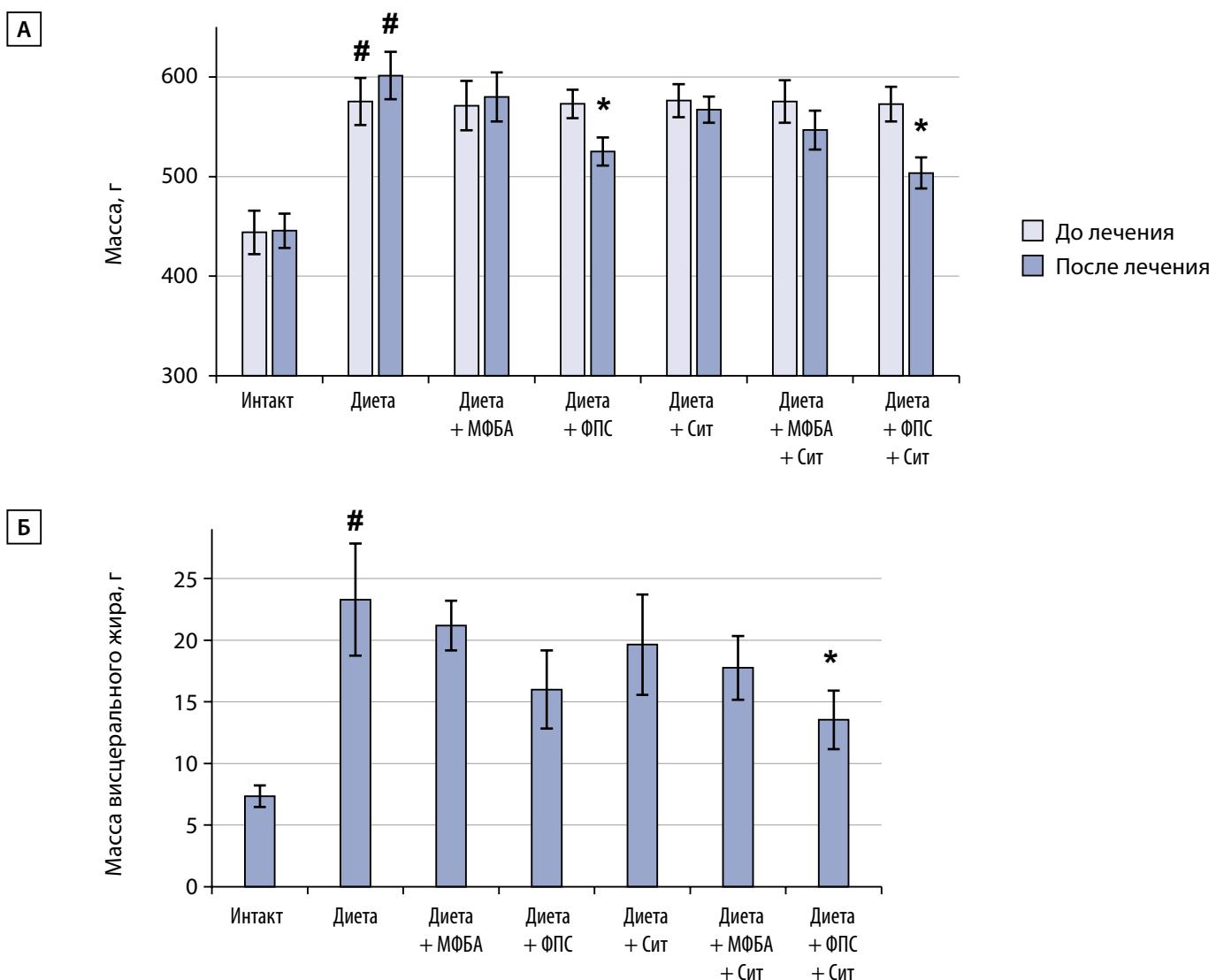


Рисунок 2. Влияние курсового (4-недельного) введения исследуемых веществ на массу тела (А) и массу висцерального жира (Б).

Примечание: # — различия значимы относительно группы интактных животных $p<0,05$; * — различия значимы относительно группы негативного контроля соответственно при $p<0,05$.

Figure 2. Impact of a 4-week course of administration of the substances under study on body weight (A) and visceral fat mass (B).
Note: # — differences are significant relative to the group of intact animals at $p<0.05$; * — differences are significant relative to the negative control group at $p<0.05$.

У контрольной группы с ожирением исходный уровень глюкозы в крови был почти вдвое выше по сравнению с интактными животными. После перорального введения глюкозы большее повышение его уровня отмечалось на 60-й и 120-й минутах в контрольной группе животных. У животных, получавших раздельно только композицию ФПС, и особенно в комбинации с ситаглиптином, был отмечен статистически значимо меньший прирост уровня глюкозы в крови. Введение животным композиции МФБА, ситаглиптина и их комбинации привело лишь к незначительному улучшению утилизации глюкозы (повышение уровня глюкозы было лишь незначительно ниже в сравнении с уровнем у животных контрольной группы). Сочетанное применение композиции ФПС с ситаглиптином в большей мере приводило к улучшению утилизации глюкозы тканями (рис. 3А). На что указывает более низкая

площадь под кривой (AUC) «уровень гликемии-время» в группе, получавшей ФПС и комбинацию МФБА и ФПС с ситаглиптином (рис. 3Б). Эти данные свидетельствуют о том, что композиция ФПС усиливает гипогликемическое действие ситаглиптина и утилизацию глюкозы тканями организма.

Оценка выраженности инсулинорезистентности

При проведении теста на толерантность к инсулину у животных с ожирением по сравнению с интактными отмечается практически вдвое более высокий уровень сахара в крови на 60-й, 120-й и 180-й минутах после введения инсулина (рис. 3В). У животных, получавших в течение 4-х недель исследуемые композиции, уровень сахара в крови на 60-й, 120-й и 180-й минутах после введения инсулина был значимо ниже, чем у животных контрольной группы (рис. 3В и Г).

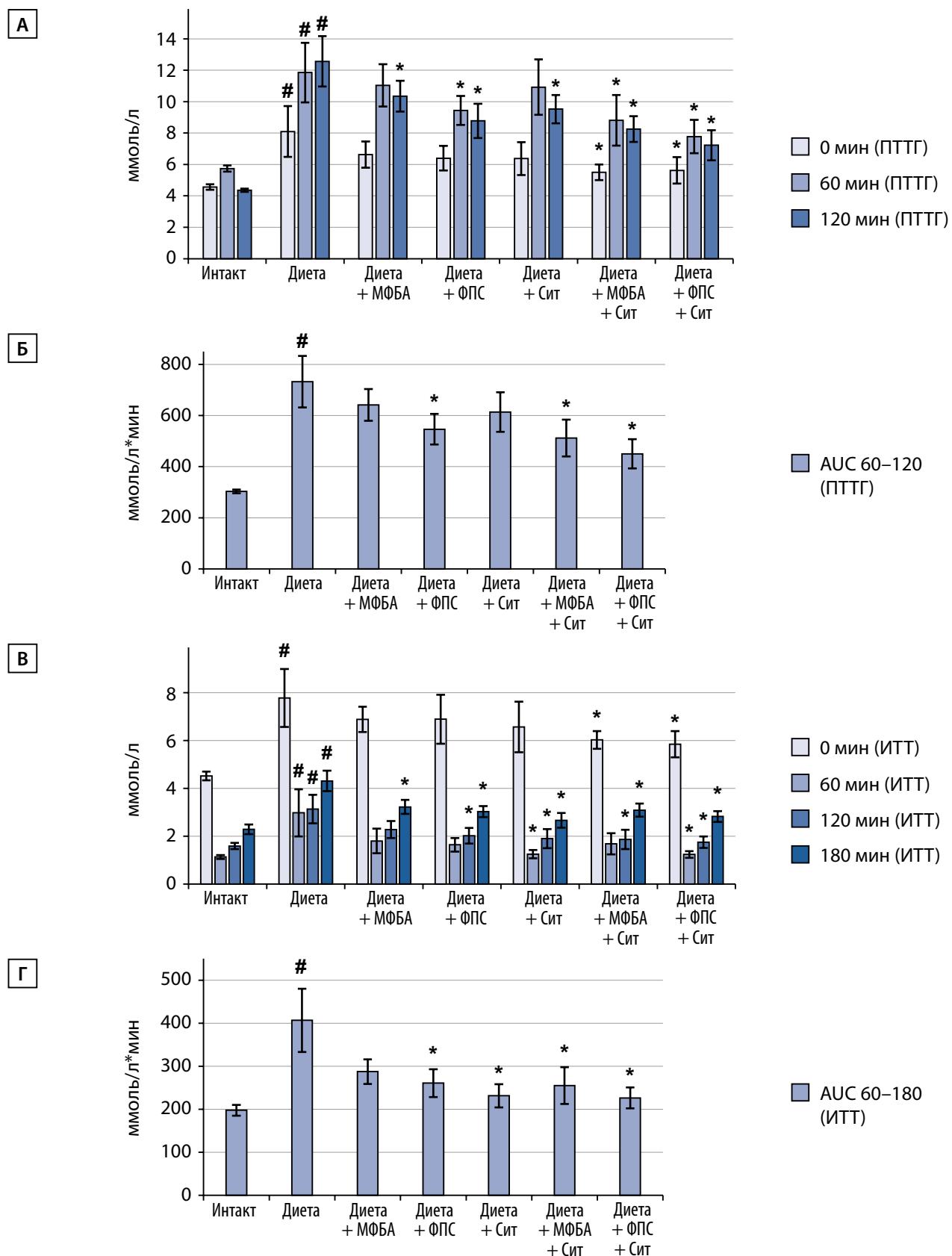


Рисунок 3. Уровень гликемии (А) и площадь под кривой «уровень гликемии времени» AUC_{60-120} (Б) при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ); уровень гликемии (В) и площадь под кривой «уровень гликемии времени» AUC_{60-180} (Г) при проведении инсулинового теста толерантности (ИТТ).

Примечание: # — различия значимы относительно группы интактных животных $p<0,05$; * — различия значимы относительно группы негативного контроля соответственно при $p<0,05$.

Figure 3. Glycemia level (A) and the area under the curve «glycemia level over time» AUC_{60-120} (B) during the oral glucose tolerance test (OGTT); glycemia level (C) and the area under the curve «glycemia level over time» AUC_{60-180} (D) during the insulin tolerance test (ITT).

Note: # — differences are significant relative to the group of intact animals at $p<0.05$; * — differences are significant relative to the negative control group at $p<0.05$.

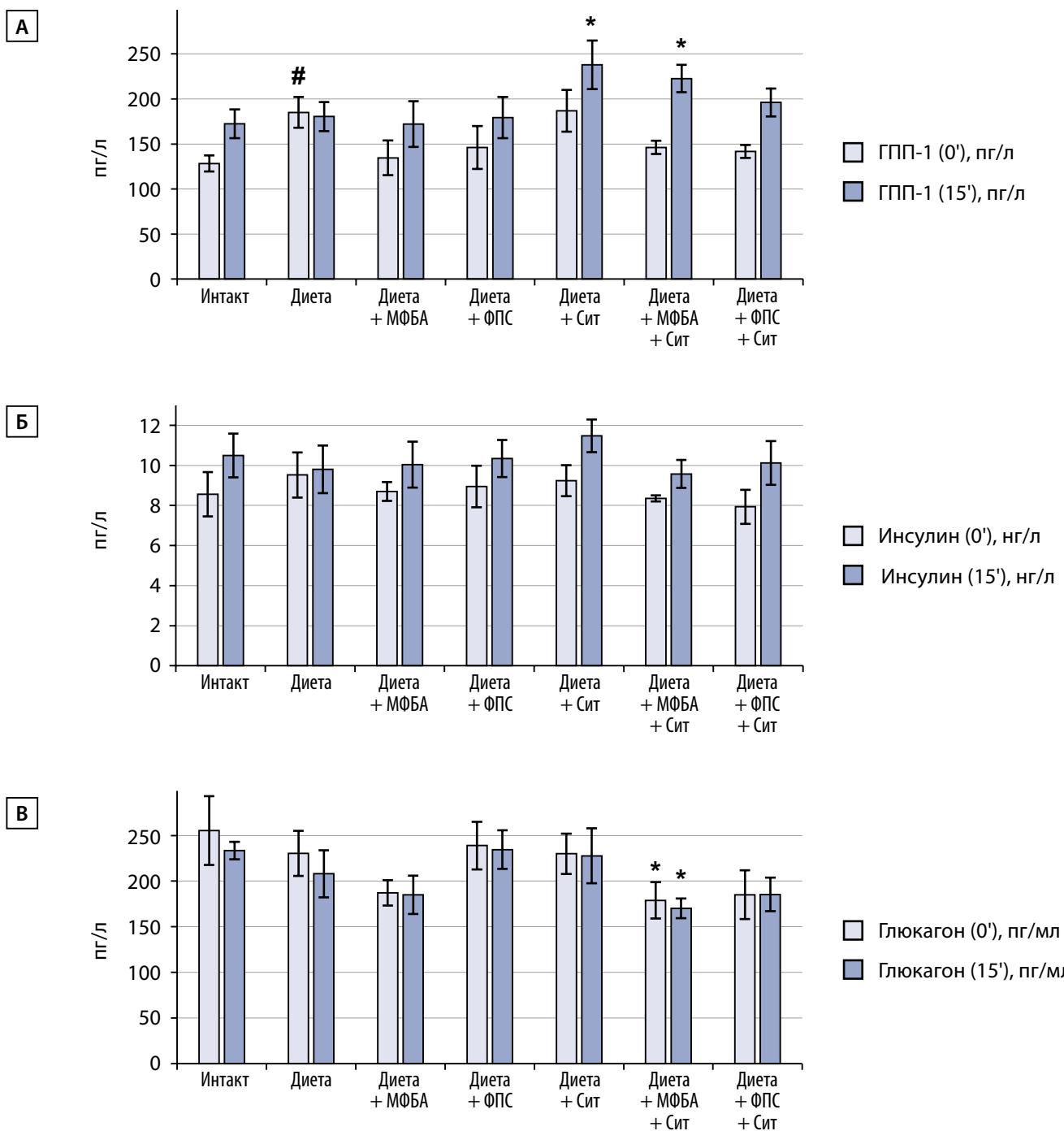


Рисунок 4. Уровень ГЛП-1 (А), инсулина (Б) и глюкагона (В) до и через 15 минут после глюкозной нагрузки.

Примечание: # — различия значимы относительно группы интактных животных $p<0.05$; * — различия значимы относительно группы негативного контроля соответственно при $p<0.05$.

Figure 4. Levels of GLP-1 (A), insulin (B), and glucagon (C) before and 15 minutes after glucose administration.

Note: # — differences are significant relative to the group of intact animals at $p<0.05$; * — differences are significant relative to the negative control group at $p<0.05$.

Оценка уровня ГЛП-1, инсулина и глюкагона

При ожирении исходный уровень ГЛП-1 и инсулина у животных контрольной группы был выше, чем у интактных животных, но в ответ на введение глюкозы отмечалось значимое повышение уровня ГЛП-1 и инсулина у интактных животных, а в контрольной группе регистрировалась лишь небольшая тенденция к увеличению. У животных с ожирением, получавших в течение 4-х недель исследуемые композиции, в ответ

на введение глюкозы отмечалось значительное увеличение содержания ГЛП-1 и инсулина, что согласуется с динамикой снижения АUC и снижения резистентности к глюкозе. Уровень глюкагона после перорального введения глюкозы снижался как у интактных животных, так и у животных контрольной группы. У животных, получавших исследуемые композиции, уровень глюкагона после введения глюкозы практически не изменялся (рис. 4).

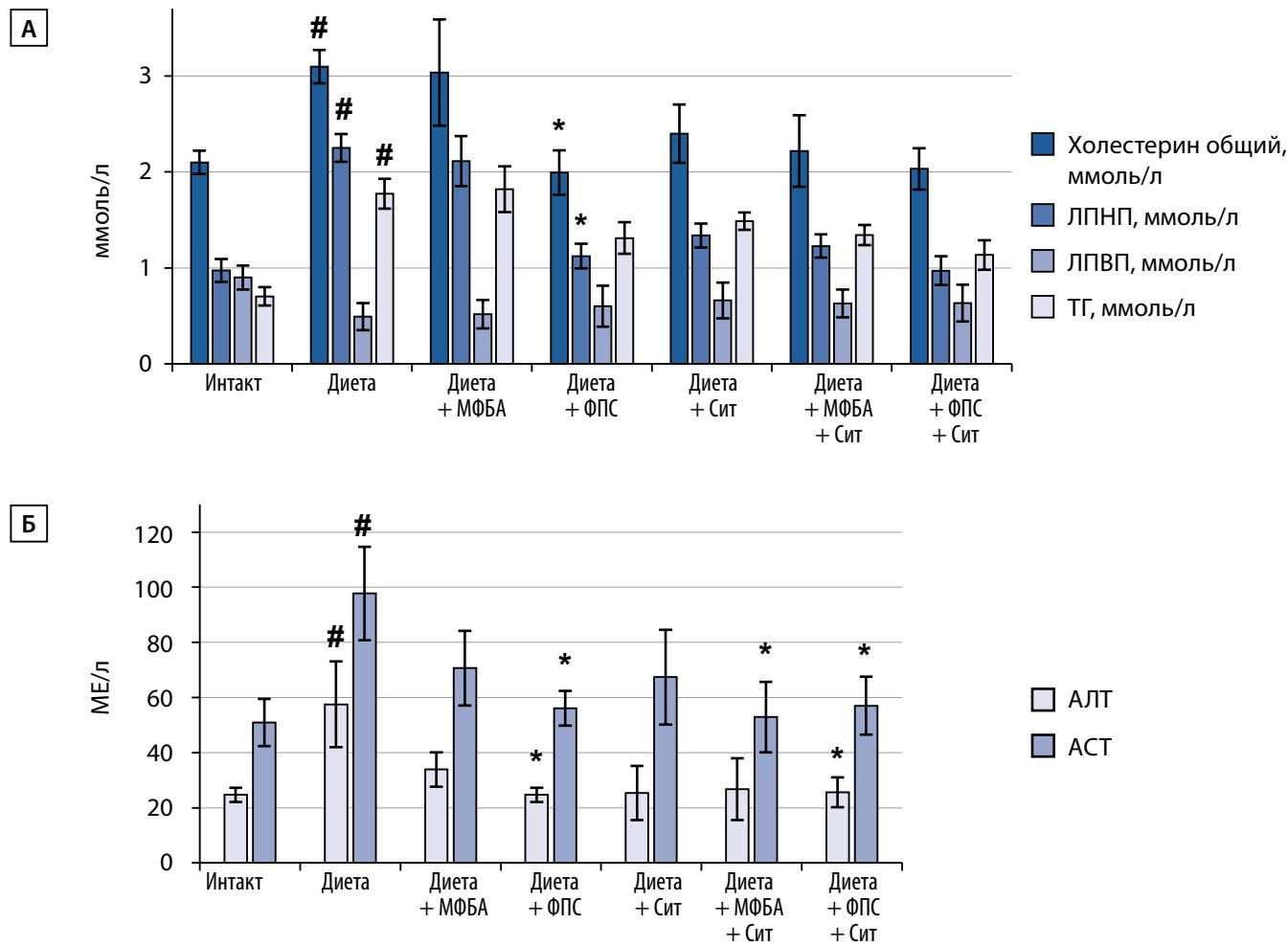


Рисунок 5. Содержание в сыворотке крови общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) (А); активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови животных с ожирением (Б).

Примечание: # — различия значимы относительно группы интактных животных $p<0,05$; * — различия значимы относительно группы негативного контроля соответственно при $p<0,05$.

Figure 5. Serum levels of total cholesterol, low-density and high-density lipoproteins (LDL and HDL), and triglycerides (TG) (A); activity of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the serum of animals with obesity (B).

Note: # — differences are significant relative to the group of intact animals at $p<0.05$; * — differences are significant relative to the negative control group at $p<0.05$.

Оценка липидного профиля

При анализе липидного профиля у животных с ожирением установлено повышение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). У животных, которым раздельно вводили композицию ФПС и ситаглиптин, и в большей степени при их комбинированном применении, отмечалось выраженное понижение уровня общего холестерина, ЛПНП и ТГ. Композиция МФБА в монотерапии не оказывала выраженного влияния на липидный профиль животных с ожирением, а при совместном применении МФБА с ситаглиптином только в небольшой степени повышала гипохолестеринемическое действие ситаглиптина (рис. 5А).

Определение активности печеночных трансаминаз

По сравнению с интактной группой в контрольной группе животных с ожирением активность АЛТ и АСТ

в сыворотке была значительно выше, что может указывать на поражение печени в условиях длительной высокожировой диеты. Во всех опытных группах, получавших лечение, наблюдалась нормализация активности печеночных трансаминаз (рис. 5Б).

Морфологическое исследование печени

При морфологическом исследовании печени крыс в группе негативного контроля (Диета) отмечалась слабо-выраженная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (рис. 6А), преимущественно в периферических зонах печеночных долек (зона 3). В портальных трактах наблюдалось слабо выраженное фиброзирование, слабо выраженная лимфоидная инфильтрация в части портальных трактов.

В группах фармакологической коррекции выявлены признаки жировой дистрофии в гепатоцитах, сопоставимые с таковыми в группе негативного контроля (Диета). Так, при ожирении с фармакологической

коррекцией композицией МФБА в гепатоцитах определялась слабовыраженная мелкокапельная жировая дистрофия в части печеночных долек, поражались преимущественно перипортальные зоны. Кроме того, были отмечены гепатоциты со среднекапельной жировой дистрофией (рис. 6Б); у животных с ожирением и фармакологической коррекцией ситаглиптином определялась слабовыраженная мелкокапельная жировая дистрофия в отдельных печеночных дольках преимущественно в промежуточных зонах (зонах 2) и умеренно выраженная мелко-, среднекапельная жировая дистрофия в различных зонах в 33% случаев, слабовыраженная лимфоидная инфильтрация в части портальных трактов (рис. 6В). При ожирении и фармакологической коррекции комбинацией (ситаглиптин+МФБА) наблюдалась менее выраженная мелкокапельная жировая дистрофия в отдельных печеночных дольках по сравнению с негативным контролем (Диета) (рис. 6Г),

также была отмечена слабовыраженная лимфоидная инфильтрация в части портальных трактов. У большинства подопытных животных с ожирением под влиянием композиции ФПС (75%) выявлена слабовыраженная мелкокапельная жировая дистрофия в отдельных печеночных дольках, у 25% животных данной группы выявлена очаговая среднекапельная жировая дистрофия в различных зонах, слабовыраженное фиброзирование портальных трактов, в которых наблюдалась небольшая лимфоидная инфильтрация (рис. 6Д). При ожирении с сочетанной фармакологической коррекцией ситаглиптином и ФПС отмечалась менее выраженная мелкокапельная жировая дистрофия в отдельных печеночных дольках по сравнению с негативным контролем (Диета) (рис. 6Е), которая встречалась во всех зонах. Отмечалась слабовыраженная лимфоидная инфильтрация в части портальных трактов, а также фиброзирование отдельных портальных трактов.

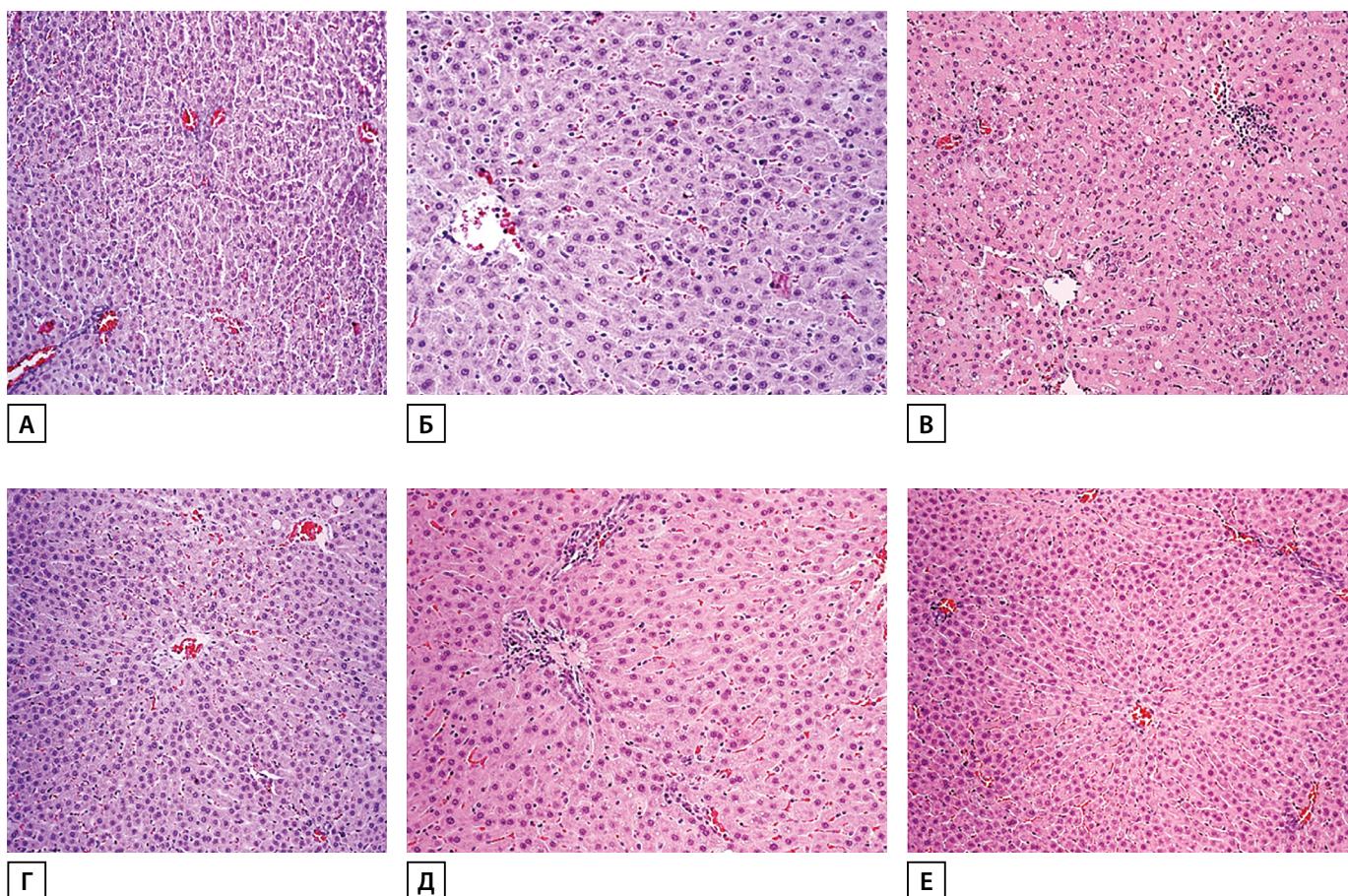


Рисунок 6. Морфологические изменения в ткани печени при ожирении у крыс.

Примечание: у контрольной группы (группа «Диета»), слабовыраженная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (А); в группе с фармакологической коррекцией композицией МФБА, слабовыраженная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (Б); с фармакологической коррекцией ситаглиптином слабовыраженная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, слабовыраженная лимфоидная инфильтрация портального тракта (В); с фармакологической коррекцией ситаглиптином и МФБА, слабовыраженная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (Г); с фармакологической коррекцией композицией ФПС, слабовыраженная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (Д); с фармакологической коррекцией ситаглиптином и ФПС слабовыраженная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (Е). Окраска гематоксилин-эозин. Ув. Об. X20.

Figure 6. Morphological changes in liver tissue in rats with obesity.

Note: In the control group (Diet group), there is mild microvesicular fatty dystrophy of hepatocytes (A); in the group with pharmacological correction using the MFBA composition, mild microvesicular fatty dystrophy of hepatocytes (B); with pharmacological correction using sitagliptin, mild microvesicular fatty dystrophy of hepatocytes and mild lymphoid infiltration of the portal tract (C); with pharmacological correction using sitagliptin and MFBA, mild microvesicular fatty dystrophy of hepatocytes (D); with pharmacological correction using the FPS composition, mild microvesicular fatty dystrophy of hepatocytes (E); with pharmacological correction using sitagliptin and FPS, mild microvesicular fatty dystrophy of hepatocytes (F). Hematoxylin and eosin staining. Magnification 20x.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая распространенность ожирения с СД и их осложнений приводит к ранней инвалидизации и высокой смертности, что делает данные заболевания глобальной социальной, медицинской и финансовой проблемой для современного общества [19].

Ожирение и СД — две патологии, имеющие в основе много общих взаимосвязанных патофизиологических механизмов, включающих инсулинерезистентность, нарушения углеводного и липидного обменов. Оба состояния являются высокими факторами риска развития сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и многих других заболеваний. Одной из важнейших задач в лечении ожирения и СД является снижение массы тела и достижение контроля гликемии при минимизации побочных эффектов. Все больше признается необходимость в рациональных комбинациях гипогликемических препаратов, воздействующих на мишени, связанные с ожирением. Антидиабетические свойства ГАМК объясняются ее взаимодействием с различными сигнальными белками (белком Клото, SIRT, PI3K/Akt, CREB-IRS2, NF-кВ, Nrf2 и многими другими), посредством модуляции которых реализуются антиоксидантные, противовоспалительные, антиапоптические и многие другие эффекты [11]. Активация антивозрастного белка Klotho, Nrf2, сиртуинов способствует подавлению ядерного фактора NF-кВ, отвечающего за выработку провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6 и др.), что говорит о подавлении активности системы антиоксидантной защиты на фоне активации воспаления [19].

Ожирение характеризуется избыточным накоплением жира в различных органах. Согласно полученным данным у животных, получавших композицию ФПС, а также ФПС в комбинации с ситаглиптином, зарегистрировано снижение как массы тела, так и массы висцерального жира. Это можно объяснить тем, что производные ГАМК, а также их комбинация с иДПП-4 повышают уровень ГПП-1, который подавляет аппетит и повышает чувство насыщения.

При ожирении нарушение углеводного обмена выражено проявляется развитием инсулинерезистентности и нарушением утилизации глюкозы тканями. Для определения этих показателей мы использовали пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТГ) и тест толерантности к инсулину. Полученные в нашем исследовании данные, с одной стороны, свидетельствуют о выраженном нарушении углеводного обмена, связанного с нарушением утилизации глюкозы, обусловленного, очевидно, инсулинерезистентностью, с другой стороны, мы получили выраженный гипогликемический эффект при применении ФПС, а также его аддитивное действие в комбинации с ситаглиптином.

В нашем исследовании при проведении теста на толерантность к инсулину у животных с ожирением отмечается в 2–3 раза менее выраженное снижение сахара в крови через 60, 120 и 180 минут после введения инсулина (рис. 3). Все исследуемые композиции повышали чувствительность тканей к инсулину, но наиболее выраженное действие отмечалось у животных, которым в течение 4-х недель вводился ситаглиптин изолированно, а также в комбинации с ФПС. Безусловно, это действие

композиции ФПС при раздельном, но особенно комбинированном применении с ситаглиптином, заслуживает внимания, т.к. мы видим отчетливое усиление действия ситаглиптина.

Основными пептидными гормонами, регулирующими углеводный обмен, являются инкретины ГПП-1 и ГИП, инсулин и глюкагон. При ожирении исходный уровень ГПП-1 и инсулина был выше, чем у интактных животных, но в ответ на введение глюкозы отмечалось значимое повышение уровня ГПП-1 и инсулина у интактных животных, а в контрольной группе регистрировалась лишь небольшая тенденция к увеличению. Такой эффект можно объяснить, очевидно, тем, что у животных с ожирением развилась инсулинерезистентность. Это согласуется с литературными данными, в которых отмечается повышение продукции инсулина при развитии инсулинерезистентности. Интенсивно функционирующие в условиях диеты энтероэндокринные клетки и бета-клетки имели меньший ответ на введение глюкозы по сравнению с интактными животными. При этом у животных с ожирением, получавших в течение 4-х недель исследуемые композиции в ответ на введение глюкозы отмечался более выраженный прирост ГПП-1 и инсулина, что согласуется с динамикой снижения AUC и снижения резистентности к глюкозе. Уровень глюкагона при пероральном введении глюкозы снижался только у интактных животных, а у животных остальных групп менялся незначительно (рис. 4).

Липидный профиль у животных с ожирением мы оценивали по таким биомаркерам, как уровень общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). О наличии метаболических нарушений говорит увеличение показателей ОХ, ЛПНП, а также одновременное снижение уровня ЛПВП, что было отмечено в нашем исследовании у контрольной группы с ожирением. Такие данные указывают на нарушение липидного обмена, высокий риск образования атеросклеротических бляшек в сосудах и дальнейших сердечно-сосудистых осложнений. При раздельном применении композиции ФПС и ситаглиптина, и в большей степени при их комбинированном введении, наблюдалось выраженное понижение уровня общего холестерина, ЛПНП и ТГ. Композиция МФБА в монотерапии не оказывала выраженного влияния на липидный профиль животных с ожирением, а совместное применение МФБА и ситаглиптина только в небольшой степени повышало гипохолестеринемическое действие ситаглиптина.

Одним из серьезных осложнений длительного ожирения также является поражение печени. В объединенном анализе с участием 101 028 человек была установлена распространенность неалкогольной жировой дистрофии печени среди населения с избыточным весом, которая составила 69,99% [20]. В контрольной группе животных с ожирением активность АЛТ и АСТ была значительно выше, чем у интактной группы, что указывает на возможное повреждение не только печени, но, очевидно, и других органов (миокарда, почек, поджелудочной железы). На фоне введения исследуемых производных ГАМК отмечалась нормализация данных маркеров, а при морфологическом исследовании

на фоне лечения отмечалось меньшее число очагов лимфоидной инфильтрации и менее выраженная жировая дистрофия печени.

Таким образом, для исследуемых производных линейной и циклической ГАМК (композиции МФБА и ФПС) на модели алиментарного ожирения при курсовом введении были выявлены выраженные метаболические эффекты, усиливающиеся при комбинировании с ситаглиптином. Отмеченное для циклического производного ГАМК (композиции ФПС) анорексигенное действие, а также способность улучшать углеводный и липидный обмены в условиях высокожировой и высококалорийной диеты, представляет интерес для дальнейших исследований.

Репрезентативность выборок

Результаты данного исследования были получены на крысах с алиментарно-индуцированным ожирением. Несмотря на то, что использование животных моделей является одним из основных подходов при изучении патофизиологических механизмов и эффективности новых методов лечения ожирения и СД2, следует с осторожностью экстраполировать полученные данные на целевую популяцию пациентов с данными заболеваниями. Для подтверждения эффективности и безопасности изученных композиций производных ГАМК у людей необходимы дальнейшие клинические исследования.

Сопоставление с другими публикациями

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, показавших, что производные ГАМК обладают антидиабетическими свойствами, связанными с их способностью модулировать различные сигнальные белки (белок Klotho, SIRT, PI3K/Akt, CREB-IRS2, NF-кB, Nrf2 и др.) и оказывать антиоксидантное, противовоспалительное и метаболическое действия [11]. Новизна нашего исследования заключается в том, что мы впервые показали способность новых линейных и циклических производных ГАМК усиливать гипогликемический и гиполипидемический эффекты ситаглиптина на модели алиментарного ожирения у крыс. Комбинирование производных ГАМК с ингибиторами ДПП-4 представляется перспективным направлением для повышения эффективности лечения ожирения и СД2.

Клиническая значимость результатов

Учитывая высокую распространенность ожирения и СД2, а также недостаточную эффективность и безопасность существующих методов их лечения, поиск новых терапевтических подходов имеет большое клиническое значение. Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения производных ГАМК, особенно в комбинации с ситаглиптином, для разработки новых эффективных средств лечения метаболических нарушений при ожирении и СД2.

Ограничения исследования

Основными ограничениями данного исследования являются относительно небольшой объем выборки и использование крыс одного пола, а также отсутствие информации о безопасности длительного применения исследуемых композиций в условиях изучаемой патологии.

Направления дальнейших исследований

В продолжение данной работы планируется изучить возможные механизмы, лежащие в основе метаболических эффектов композиций производных ГАМК в условиях алиментарного ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На модели алиментарного ожирения у крыс показано, что 4-недельное введение линейного и циклического производных ГАМК (композиций МФБА и ФПС), особенно в комбинации с ситаглиптином, приводит к снижению массы тела и висцерального жира, улучшению толерантности к глюкозе, чувствительности к инсулину и липидного профиля, а также уменьшению признаков неалкогольной жировой дистрофии печени. При этом композиция ФПС оказывала более выраженное анорексигенное и гипогликемическое действие по сравнению с композицией МФБА. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения производных ГАМК в качестве потенциальных средств для лечения метаболических нарушений при ожирении и СД2 как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с ингибиторами ДПП-4.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ от 19 апреля 2021 №21-15-00192.

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

Участие авторов. Тюренков И.Н. — идея и планирование исследования, написание черновика и утверждение финальной версии рукописи; Бакулин Д.А. — моделирование и контроль патологии, введение исследуемых соединений, оформление финальной версии рукописи; Соколова А.А., Болохов Н.С. — проведение функциональных тестов, выполнение биохимических исследований и описание результатов; Бацунов А.И. — проведение иммуноферментного анализа и описание результатов; Смирнов А.В., Великородная Ю.И. — проведение гистохимического окрашивания и оценка морфологических изменений в печени, анализ и описание результатов; Васильева О.С., Макаренко С.В. — разработка исследуемых соединений, внесение правок в текст рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Koliaki C, Dalamaga M, Liatis S. Update on the Obesity Epidemic: After the Sudden Rise, Is the Upward Trajectory Beginning to Flatten? *Curr Obes Rep.* 2023;12(4):514-527. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00527-y>
2. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother.* 2021;137:111315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2021.111315>
3. Mezouar S, Chantran Y, Michel J, et al. Microbiome and the immune system: from a healthy steady-state to allergy associated disruption. *Hum. Microbiome J.* 2018;10:11–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humic.2018.10.001>
4. Santos-Marcos JA, Perez-Jimenez F, Camargo A. The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem.* 2019;70:1-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.03.017>
5. Al-Kuraishi HM, Hussian NR, Al-Naimi MS, et al. The Potential Role of Pancreatic γ -Aminobutyric Acid (GABA) in Diabetes Mellitus: A Critical Reappraisal. *Int J Prev Med.* 2021;12:19. doi: https://doi.org/10.4103/ijpmv.IJPMV_278_19
6. Wang KL, Tao M, Wei TJ, Wei R. Pancreatic β cell regeneration induced by clinical and preclinical agents. *World J Stem Cells.* 2021;13(1):64-77. doi: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i1.64>
7. Hagan DW, Ferreira SM, Santos GJ, Phelps EA. The role of GABA in islet function [published correction appears in Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1301830]. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:972115. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.972115>
8. Lee HY, Lee GH, Hoang TH, et al. GABA and Fermented Curcuma longa L. Extract Enriched with GABA Ameliorate Obesity through Nox4-IRE1a Sulfonation-RIDD-SIRT1 Decay Axis in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients.* 2022;14(8):1680. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14081680>
9. Rezazadeh H, Sharifi MR, Soltani N. Insulin resistance and the role of gamma-aminobutyric acid. *J Res Med Sci.* 2021;26:39. doi: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_374_20
10. Hosseini Dastgerdi A, Sharifi M, Soltani N. GABA administration improves liver function and insulin resistance in offspring of type 2 diabetic rats. *Sci Rep.* 2021;11(1):23155. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02324-w>
11. Purwana I, Zheng J, Li X, et al. GABA promotes human β -cell proliferation and modulates glucose homeostasis. *Diabetes.* 2014;63(12):4197-4205. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0153>
12. Fortin SM, Lipsky RK, Lhamo R, et al. GABA neurons in the nucleus tractus solitarius express GLP-1 receptors and mediate anorectic effects of liraglutide in rats. *Sci Transl Med.* 2020;12(533):eaay8071. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay8071>
13. Goldsmith F, Keenan MJ, Raggio AM, et al. Induction of Energy Expenditure by Sitagliptin Is Dependent on GLP-1 Receptor. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126177. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126177>
14. Janani L, Bamehr H, Tanha K, et al. Effects of Sitagliptin as Monotherapy and Add-On to Metformin on Weight Loss among Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Res (Stuttgart).* 2021;71(9):477-488. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1555-2797>
15. Тюренков И.Н., Файбисович Т.И., Бакулин Д.А. Синергия в действии ГАМК и гипогликемических препаратов. *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — № 4. — С. 61-69. [Tyurenkov IN, Faibisovich TI, Bakulin DA. Synergistic effects of GABA and hypoglycemic drugs. *Problemy endokrinologii.* 2023;69(4):61-69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13257>
16. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., и др. Влияние агониста рецептора GPR119 на уровень глюкозы, массу тела и потребление пищи у животных с ожирением, обусловленным высокожировой и углеводной диетой. *Проблемы эндокринологии.* — 2016. — Т. 62. — № 1. — С. 44-49. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. The influence of novel GPR119 agonist on body weight, food intake and glucose metabolism in obesity rats provoked high-fat and -carbohydrate diet. *Problemy endokrinologii.* 2016;62(1):44-49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20162144-49>
17. Tyurenkov IN, Bakulin DA, Vekilovodnaya Yul, et al. Pancreatic β -cell protective effect of novel GABA derivatives in rats with type 2 diabetes. *Research Results in Pharmacology.* 2023;9(3):59-70. doi: <https://doi.org/10.18413/rrpharmacology.9.10042>
18. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Андриашвили Т.М., и др. Скрининг в ряду структурных аналогов ГАМК веществ с панкреопротективным действием. *Лекарственный вестник.* — 2023. — Т. 24. — № 3(91). — С. 36-42. [Tyurenkov IN, Bakulin DA, Andriashvili TM, et al. Screening in a range of structural analogs of GABA substances with pancreoprotective effect. *Lekarstvenny vestnik.* 2023;24(3):36-42. (In Russ.)]
19. Prud'homme GJ, Glinka Y, Udovyk O, et al. GABA protects pancreatic beta cells against apoptosis by increasing SIRT1 expression and activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;452(3):649-654. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.08.135>
20. Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(1):20-30. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00317-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00317-X)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бакулин Дмитрий Александрович, к.м.н. [Dmitry A. Bakulin, PhD in medicine];** адрес: 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1 [address: 400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4694-3066>; ResearcherID: Q-1965-2015; Scopus Author ID: 56399326300; eLibrary SPIN: 3339-7228; e-mail: mbfdoc@gmail.com

Тюренков Иван Николаевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ivan N. Tyurenkov, Doctor of Sciences in medicine, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>; ResearcherID: P-7173-2015; Scopus Author ID: 6603562607; eLibrary SPIN: 6195-6378; e-mail: fibfuv@mail.ru

Соколова Алина Андреевна [Alina A. Sokolova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-8458>; e-mail: sokolovaaa.volgmed@gmail.com

Смирнов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор [Aleksey V. Smirnov, Doctor of Sciences in medicine, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>; ResearcherID: I-8876-2017; eLibrary SPIN: 8931-7823; e-mail: alexeysmirnov.volggmu@gmail.com

Бацунов Александр Игоревич [Alexander I. Batsunov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0679-2769>; e-mail: batsunovaleksandr@mail.ru

Болохов Никита Сергеевич [Nikita S. Bolokhov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2458-5731>; e-mail: bolokhov.nikita@gmail.com

Великородная Юлия Ивановна [Yulia I. Velikorodnaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-6352>; e-mail: alta-u@mail.ru

Васильева Ольга Сергеевна, к.х.н. [Olga S. Vasilyeva, PhD in Chemistry]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0309-1580>; Scopus Author ID: 7004359518; eLibrary SPIN: 9820-9881; e-mail: ovaska@gmail.com
Макаренко Сергей Валентинович, д.х.н., доцент [Sergey V. Makarenko, Doctor of Sciences in Chemistry]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7284-5147>; Scopus Author ID: 700418205; eLibrary SPIN: 2590-5137; e-mail: makarenkosv@herzen.spb.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Соколова А.А., Смирнов А.В., Бацунов А.И., Болохов Н.С., Великородная Ю.И., Васильева О.С., Макаренко С.В. Метаболические эффекты производных ГАМК и их сочетанного применения с ситаглиптином в условиях экспериментального ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №3. — С. 167-179. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13114>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tyurenkov IN, Bakulin DA, Sokolova AA, Smirnov AV, Batsunov AI, Bolokhov NS, Velikorodnaya YI, Vasilyeva OS, Makarenko SV. Metabolic effects of GABA derivatives and their combined use with sitagliptin in experimental obesity. *Obesity and metabolism*. 2025;22(3):167-179. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13114>

БОЛЕЗНИ ГЕНОМНОГО ИМПРИНТИНГА В СТРУКТУРЕ СИНДРОМАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ



© О.В. Васюкова^{1*}, Е.П. Атавина-Ермакова¹, Е.Г. Панченко², Д.А. Копытина¹, О.А. Симонова², В.Ю. Удалова³, И.В. Канивец³, Д.Б. Акимова², М.Ю. Скоблов², М.А. Андреева¹, Е.В. Нагаева¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова», Москва, Россия

²ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

³ООО «Геномед», Москва, Россия

Обоснование. Болезни геномного импринтинга — это особый класс наследственных заболеваний, обусловленных нарушением monoаллельной экспрессии генов. Некоторые из них тесно связаны с развитием ожирения и метаболических расстройств. Такие синдромы, как Прадера-Вилли, Ангельмана, Шаафа-Янг, Темпл, псевдогипопаратиреоз 1а и 1б типов, иллюстрируют, как дисрегуляция экспрессии импринтированных генов может приводить к нарушению энергетического баланса, гиперфагии, снижению физической активности и аномальному распределению жировой ткани. В настоящее время в структуре раннего и тяжелого ожирения неуклонно возрастает удельный вес случаев, обусловленных именно генетическими причинами.

Цель. Изучить клинические и генетические характеристики синдромальных форм ожирения у детей.

Материалы и методы. Ретроспективное несравнительное исследование. В исследование включены 186 пациентов, обследованных в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» с подозрением на генетические формы ожирения в период с октября 2022 по май 2025 гг.

Результаты. У 12% пациентов (n=22) было подтверждено наличие болезней геномного импринтинга: синдром Прадера-Вилли (n=12), синдром Ангельмана (n=1), синдром Шаафа-Янг (n=1), синдром Темпл (n=1), мультилокусные нарушения импринтинга (MLID) (n=1), псевдогипопаратиреоз 1а типа (n=6). На момент обследования избыточный вес (SDS ИМТ 1,0–1,9 SD) имели 13,6% (n=3), ожирение 1 степени (SDS ИМТ 2,0–2,4 SD) имели 4,6% (n=1), ожирение 3 степени (SDS ИМТ 3,0–3,9 SD) имели 18,2% (n=4), морбидное ожирение (SDS ИМТ≥4,0 SD) — 40,9% (n=9). Избыточный набор массы тела на 1-м году жизни отмечался в 40,9% случаев (n=9), и в 31,8% (n=7) со 2-го года жизни. Полифагия клинически была выявлена в 54,5% случаев (n=12). Наследственность по ожирению была отягощена в 31,8% случаев (n=7). Медиана SDS ИМТ составила 3,71 SD [1,8025; 4,2875]. У 13 из 17 пациентов отмечались осложнения ожирения и избыточной массы тела.

Заключение. В работе представлены генетические и клинические характеристики болезней геномного импринтинга в структуре синдромального ожирения у детей в Российской Федерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезни геномного импринтинга; синдром Прадера-Вилли; синдром Ангельмана; синдром Шаафа-Янг; синдром Темпл; псевдогипопаратиреоз 1а тип; псевдогипопаратиреоз 1б тип; синдромальное ожирение.

GENOMIC IMPRINTING DISORDERS IN THE STRUCTURE OF SYNDROMIC OBESITY IN CHILDREN

© Olga V. Vasyukova^{1*}, Evgeniia P. Atavina-Ermakova¹, Elizaveta G. Panchenko², Daria A. Kopytina¹, Olga A. Simonova², Vasilisa Y. Udalova³, Ilya V. Kanivets³, Daria B. Akimova², Mikhail Y. Skoblov², Maria A. Andreeva¹, Elena V. Nagaeva¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³LLC «GENOMED», Moscow, Russia

BACKGROUND. Genomic imprinting disorders represent a distinct class of hereditary diseases caused by disruption of the monoallelic expression of imprinted genes. Several of them are closely associated with obesity and metabolic disturbances. Syndromes such as Prader–Willi, Angelman, Schaaf–Yang, Temple, and pseudohypoparathyroidism types 1a and 1b illustrate how dysregulation of imprinted gene expression can lead to energy imbalance, hyperphagia, reduced physical activity, and abnormal fat distribution. Currently, the proportion of early-onset and severe obesity cases caused by genetic factors is steadily increasing.

AIM. To study the clinical and genetic characteristics of syndromic forms of obesity in children.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS. A retrospective non-comparative study. The study included 186 patients who were examined at the Endocrinology Research Center with suspected genetic forms of obesity in the period from October 2022 to May 2025.

RESULTS. Genomic imprinting disorders were confirmed in 12% of patients (n=22), including: Prader–Willi syndrome (n=12), Angelman syndrome (n=1), Schaaf–Yang syndrome (n=1), Temple syndrome (n=1), multilocus imprinting disturbances (MLID) (n=1), and pseudohypoparathyroidism type 1a (n=6). At the time of examination: 13.6% (n=3) had overweight (BMI SDS 1.0–1.9 SD), 4.6% (n=1) had grade 1 obesity (BMI SDS 2.0–2.4 SD), 18.2% (n=4) had grade 3 obesity (BMI SDS 3.0–3.9 SD), and 40.9% (n=9) had morbid obesity (BMI SDS≥4.0 SD). Excessive weight gain during the first year of life was observed in 40.9% (n=9), and in 31.8% (n=7) starting from the second year of life. Clinical signs of hyperphagia were identified in 54.5% of cases (n=12). A positive family history of obesity was identified in 31.8% of cases (n=7). The median BMI SDS was 3.71 SD [1.8025; 4.2875]. Obesity- and overweight-related complications were observed in 13 out of 17 patients.

CONCLUSION. The study presents the genetic and clinical characteristics of genomic imprinting disorders within the structure of syndromic obesity in children in the Russian Federation.

KEYWORDS: *genomic imprinting disorders; Prader–Willi syndrome; Angelman syndrome; Schaaf–Yang syndrome; Temple syndrome; pseudohypoparathyroidism type 1a; pseudohypoparathyroidism type 1b; syndromic obesity.*

ОБОСНОВАНИЕ

Детское ожирение в настоящее время рассматривается как одна из наиболее значимых медико-социальных проблем. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире наблюдается стабильный рост распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков. Этот феномен приобретает особенности эпидемии и сопряжен с высоким риском развития метаболических, сердечно-сосудистых, эндокринных и психоэмоциональных нарушений уже в раннем возрасте.

Ожирение, возникшее в детском возрасте, как правило, персистирует и во взрослом состоянии, значительно повышая риск преждевременной инвалидизации и смертности. Особую обеспокоенность вызывает тенденция к снижению возраста дебюта заболевания, что коррелирует с глобальными изменениями в образе жизни, включая снижение уровня физической активности, нарушение пищевого поведения и воздействие социальных факторов.

В то же время, несмотря на преобладание конституционально-экзогенных форм ожирения, в структуре раннего и тяжелого ожирения неуклонно возрастает удельный вес случаев, обусловленных генетическими причинами. Это определяет необходимость углубленного изучения патогенеза, своевременной диагностики и персонифицированного подхода к лечению и профилактике детского ожирения.

По данным литературы, генетические формы ожирения составляют от 5 до 10% детского ожирения [65]. Генетическое ожирение, в свою очередь, подразделяется на синдромальное и несиндромальное. Причинами синдромального ожирения могут быть генные, хромосомные мутации и аномалии метилирования в контексте геномного импринтинга.

В диплоидных клетках млекопитающих большинство аутосомных генов одинаково экспрессируются отцовскими и материнскими аллелями, что приводит к биаллеральной экспрессии [1]. Однако существует небольшая подгруппа генов, которые демонстрируют моноаллерльную экспрессию в зависимости от родительского происхождения аллеля (материнского или отцовского), второй же аллель в данном случае импринтирован (моноаллерльно метилирован) и не экспрессируется [1]. Это явление называется геномным импринтингом (ГИ).

ГИ является формой неменделевского наследования, которая контролируется эпигенетическими метками, установленными по-разному в родительской зародышевой линии, без изменения последовательности ДНК. За исключением индивидуальных полиморфизмов последовательностей, которые не связаны со статусом импринтинга, последовательности ДНК двух родительских аллелей импринтированных генов идентичны. Таким образом, для достижения родительской специфической экспрессии гомологичные хромосомы должны быть различимы по определенной эпигенетической метке. Изученные до сих пор импринтированные области генов в основном показывают различия в метилировании ДНК между родительскими аллелями. Последовательность, способствующая этому эпигенетическому контрасту, известна как дифференциально метилированная область (DMR). В импринтированных локусах были описаны два типа DMR — один из них приобретает метилирование во время гаметогенеза (герминальный DMR), а другой становится метилированным после оплодотворения (соматический DMR), что зависит от работы зародышевого DMR [6]. Импринтированные гены, как правило, организованы в кластеры, многие из которых находятся под контролем ключевых цис-действующих локусов, называемых импринтинг-контролирующими областями (ICR), иногда центрами импринтинга (IC) [6]. Основным эпигенетическим модификатором генома является метилирование цитозиновых оснований ДНК, определяющее взаимодействие между ДНК и белками, распознавающими модифицированные основания, и регулирующее экспрессию генов через механизм компактизации — декомпактизации хроматина [2].

Окончательное доказательство геномного импринтинга у млекопитающих было получено в ходе серии экспериментов на мышах с трансплантацией пронуклеусов в начале 1980-х годов [3, 4]. Дальнейшие исследования сузили регионы, содержащие эффекты родительского происхождения, до кластера генов, а в некоторых случаях и до отдельных генов. В 1991 г. был идентифицирован первый мышиный импринтированный ген — ген рецептора инсулиноподобного фактора роста 2 типа (*Igf2r*) [5]. В настоящее время известно уже около 100 импринтированных генов, многие из которых оказывают существенное влияние на рост и развитие плода. У человека наиболее хорошо описанные кластеры импринтированных генов находятся на хромосомах 6, 7, 11, 14, 15, 20.

Нарушения моноаллельной экспрессии генов приводят к развитию особого класса наследственных заболеваний человека — болезней геномного импринтинга (БГИ) [2]. Первыми зарегистрированными БГИ у человека были синдромом Прадера-Вилли (СПВ) и синдром Ангельмана (СА).

Синдром Ангельмана — это орфанное генетическое заболевание, которое может быть вызвано делецией региона 15q11.2–13 хромосомы 15 материнского происхождения, мутацией гена *UBE3A* (локус 15q11.2) хромосомы 15 материнского происхождения, однородительской дисомией региона 15q11.2–13 отцовского происхождения, дефектами центра импринтинга [7]. Это классический пример геномного импринтинга, при котором экспрессия геномной области различается в зависимости от родительского происхождения аллеля. Распространенность данного заболевания в популяции оценивается в 1:12 000–1:24 000 человек [50]. Точных статистических данных о количестве больных с синдромом Ангельмана в мире, в том числе в России, нет.

Впервые заболевание описал английский педиатр H. Angelman в 1965 г., который наблюдал 3 детей с умственной отсталостью, двигательными нарушениями и особенностями поведения. H. Angelman назвал их «дети-марионетки» из-за необычной позиции рук и отрывистых движений конечностей.

Согласно консенсусу, основными клиническими признаками СА являются тяжелая задержка развития и умственная отсталость, дефекты речи, атаксия походки и/или трепет конечностей, приступы судорог, а также следующие особенности поведения — частый смех/улыбки, гипервозбудимость, стереотипные движения рук [50]. Ожирение относится к признакам, встречающимся реже, чем у 80% пациентов с СА [51].

Синдром Шаафа–Янг (СШЯ) — это редкое аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуется расстройствами аутистического спектра (PAC), контрактурами суставов и глубокой дисфункцией гипоталамуса. Ожирение на фоне гиперфагии при СШЯ развивается чаще всего уже во взрослом возрасте. СШЯ был впервые описан C.P. Shaaf и соавторами в 2013 г. у 4 неродственных пациентов [49]. На сегодняшний день выявлено более 250 человек с СШЯ, хотя его истинная распространенность до конца не известна и, предположительно, составляет 1 случай на 1 миллион человек [40, 22].

Синдром Темпл (СТ) — редкое расстройство импринтинга. Распространенность данного синдрома составляет менее 1 случая на миллион. Первый пациент с СТ был описан И.К. Темпл в 1991 г. [62].

Классические фенотипические признаки СТ включают пренатальную и постнатальную задержку роста, акромикрию, относительную макроцефалию, выступающие лобные бугры, мышечную гипотонию, трудности с кормлением, гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие [59, 60, 61]. СТ также часто сопровождается плацентарной гипоплазией, задержкой психомоторного развития, ожирением и его метаболическими осложнениями, такими как гиперхолестеринемия и сахарный диабет [59, 60, 61].

Таким образом, некоторые из БГИ тесно связаны с развитием выраженного ожирения и метаболических расстройств. Однако специфической этиопатогенетической терапии для данных состояний в настоящее время нет.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клинические и генетические характеристики синдромальных форм ожирения у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 186 пациентов. От каждого пациента/представителя пациента было получено письменное информированное согласие. Клинические, лабораторные и инструментальные данные получены из медицинских карт на дату первой госпитализации/обследования, если таких было более одного.

Источники случаев

1. Случаи госпитализации в Институт детской эндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России в период с октября 2022 года по май 2025 гг.
2. Амбулаторные консультации в Институте детской эндокринологии и Центре лечения и профилактики метаболических заболеваний и ожирения ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России и в период с октября 2022 года по май 2025 гг.
3. Архив Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России в период с октября 2022 г.

Изучаемая популяция

Критерии включения: пол: дети обоих полов (мальчики и девочки). Возраст: от 1 до 215 мес. Диагноз по коду МКБ 10: E66.8, Q87.1, Q87.8.

Критерии исключения: опухоли хиазмально-селлярной области в анамнезе. Моногенные и полигенные формы ожирения.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Данная часть исследования является одноцентровым ретроспективным несравнительным исследованием. Набор пациентов в группы проводился на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критерии исключения.

Методы

Протокол исследования содержал клиническое обследование пациентов с подробным сбором наследственного анамнеза, с физикальным осмотром и оценкой фенотипических особенностей, антропометрических показателей (расчет SDS роста, SDS ИМТ проведен с помощью компьютерной программы Auxology 1.0 (Pfizer, США)). Лабораторная диагностика включала исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, креатинина, глюкозы крови натощак, триглицеридов (ТГ), общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ),

железа сывороточного кровяного ферритина. Гормональное исследование включало определение уровня инсулина (ИРИ), тиреотропного гормона (ТТГ), уровня свободного тироксина (свT4), паратгормона (ПТГ), инсулиноподобного фактора роста — 1 (ИПФР-1), пролактина, кортизола, адренокортикотропного гормона (АКТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С). Инструментальная диагностика включала в себя ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), щитовидной железы (УЗИ ЩЖ), биоимпедансометрию. Наличие инсулинерезистентности оценивалось на основании индекса Matsuda, определяемого по данным глюкозотolerантного теста (ОГTT) — значения индекса ниже 2,6 свидетельствуют о наличии инсулинерезистентности [68]. Наличие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) оценивалось по ультразвуковому исследованию органов брюшной полости и уровню АЛТ и АСТ — диагностическими ультразвуковыми признаками жирового гепатоза являлись гепатомегалия, неоднородность паренхимы и ослабление ультразвукового сигнала в дистальных отделах печени, обеднение сосудистого рисунка, активность АЛТ и АСТ, превышающая верхнюю границу нормы, установленной для данной лаборатории, у детей с признаками НАЖБП по УЗИ при отсутствии других причин синдрома цитолиза (вирусные, метаболические поражения печени и др.) расценивалась как проявление стеатогепатита [68]. Наличие дислипидемии устанавливалось при наличии двух и более «высоких» и/или «низких» показателей: холестерин $\geq 5,2$ ммоль/л; триглицериды $>1,3$ (для детей до 10 лет); $\geq 1,7$ (для детей старше 10 лет) ммоль/л; ЛПВП $\leq 0,9$ (мальчики) и $\leq 1,03$ (девочки) ммоль/л; ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л [68].

Анализ числа копий и статуса метилирования импринтированных районов 6q24.2; 7q32.2; 11p15.5; 14q32.2; 15q11.2; 19q13.43; 20q13.32 методом метил-чувствительной мультиплексной лигазо-зависимой амплификации зондов (МЧ-MLPA) проводили с помощью реактивов "SALSA MLPA Probemix ME034 Multi-locus Imprinting" производителя MRC Holland на образцах ДНК, выделенных из лимфоцитов периферической крови пробанда. Выделение ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции. Концентрацию ДНК измеряли на приборе Qubit 2.0 с использованием реактивов Qubit BR. Интерпретацию результатов фрагментного анализа осуществляли с помощью программы Coffalyser производителя MRC Holland.

Микросателлитный анализ локусов критического района хромосомы 15q11.2 (D15S11, D15S113, D15S128, D15S1021, D15S817, D15S1513, D15S986) для определения однородительской дисомии (ОРД) проводили с использованием ДНК, выделенной из периферической венозной крови пробанда и родителей. Выделение ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции. Концентрацию ДНК измеряли на приборе Qubit 2.0 с использованием реактивов Qubit BR. Интерпретацию результатов фрагментного анализа осуществляли с помощью программы GeneMapper6.

ДНК пациента была проанализирована методом секвенирования нового поколения (2×151 п.н. парных прочтений). Библиотека ДНК была обогащена методом селективного захвата, направленного на белок-кодиру-

ющие области генов человека.

РНК-анализ гена *MAGEL2* проводили на образцах тотальной РНК, выделенной из первичной культуры фибробластов, полученных в сетевом центре коллективного пользования «Всероссийская коллекция биологических образцов наследственных болезней» (МГНЦ). Выделение РНК выполнено с использованием реагента Extract RNA («Эвоген», Россия). Обратную транскрипцию проводили с использованием системы Reverse Transcription System («Диалат», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Качество полученной кДНК оценивали с помощью количественной ПЦР гена *B2M*.

Для РНК-анализа варианта NM_019066.5:c.2457T>A гена *MAGEL2* проводили амплификацию центрального локуса с использованием следующих праймеров: 5'-CTGGGCTCGCTAAATCAT-3' и 5'-TTGGACCTCCAGTCACTC-3'. Анализ полученного ПЦР-продукта проводился с помощью таргетного секвенирования нового поколения (NGS).

Библиотеки для NGS подготовлены с помощью набора «SG GM» («Raissol») и отсеквенированы на платформе FASTASeq методом парно-концевых прочтений (2×150 н.п.). Обработка сырых данных секвенирования проведена с помощью специализированного биоинформационного пайплайна на основе открытых инструментов. Алгоритм включает контроль качества прочтений с использованием FastQC v0.12.1, картирование и сортировку прочтений относительно референсного генома человека hg19 с помощью STAR 2.7.11b.

Статистический анализ

Расчет данных производился с помощью статистического пакета Statistica 8 (StatSoft inc., США), MS Excel 2016 (Microsoft, США). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) и quartилей [Q1; Q3], соответствующих 25 и 75 перцентилям.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России 09.10.2024 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 186 пациентов (102 мальчика, 84 девочки). У 22 пациентов (12%) было подтверждено наличие болезней геномного импринтинга: синдром Прадера-Вилли (n=12), синдром Ангельмана (n=1), синдром Шаафа-Янга (n=1), синдром Темпл (n=1), мультилокусные нарушения импринтинга (MLID) (n=1) [67], псевдогипопаратиреоз 1а типа (n=6) (рис. 1) [69].

Медиана возраста обращения пациентов с БГИ в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» составила 71 месяц [29,5; 113,75]. Среди них было 13 мальчиков и 9 девочек.

В неонатальном периоде диффузная мышечная гипотония и слабый сосательный рефлекс отмечались в 63,6% случаев (n=14). Криптоторхизм среди мальчиков отмечался в 69,2% случаев (n=9). Эпизоды гипогликемии отмечались в 13,6% случаев (n=3). Задержка развития на первом году жизни отмечалась в 77,3% случаев (n=17).

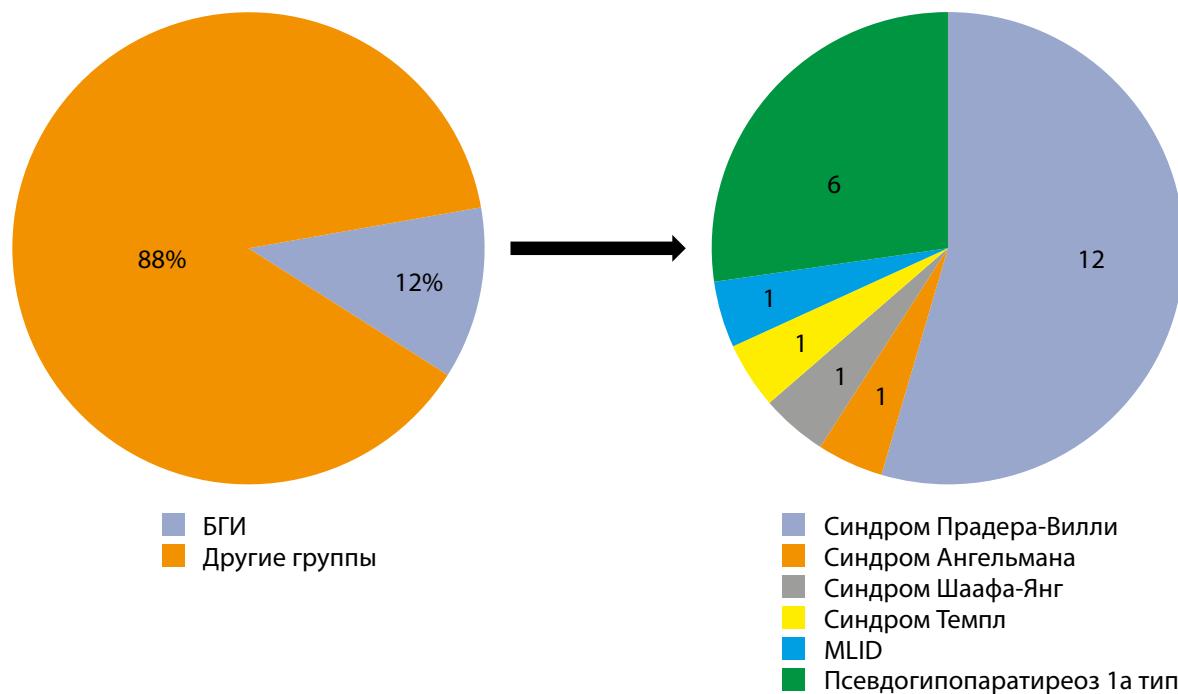


Рисунок 1. Частота БГИ в структуре исследуемой группы пациентов.

На момент обследования дефицит массы тела (SDS ИМТ ≤ -2 SD) имели 13,6% (n=3), нормальный вес (SDS ИМТ -1,9–0,9 SD) имели 9,1% (n=2), избыточный вес (SDS ИМТ 1,0–1,9 SD) имели 13,6% (n=3), ожирение 1 степени (SDS ИМТ 2,0–2,4 SD) имели 4,6% (n=1), ожирение 3 степени (SDS ИМТ 3,0–3,9 SD) имели 18,2% (n=4), морбидное ожирение (SDS ИМТ $\geq 4,0$ SD) — 40,9% (n=9). Избыточный набор массы тела на 1 год жизни отмечался в 40,9% случаев (n=9), и в 31,8% (n=7) со 2-го года жизни. Полифагия клинически была выявлена в 54,5% случаев (n=12). Наследственность по ожирению была отягощена в 31,8% случаев (n=7). Медиана веса составила 36,75 кг [16,875; 54,175]. Медиана SDS ИМТ составила 3,71 SD [1,8025; 4,2875].

Задержку роста (SDS роста ≤ -2 SD) имели 22,7% (n=5). Медиана SDS роста составила 0,275 SD [-1,4025; 0,7475].

У 13 из 17 пациентов отмечались осложнения ожирения и избыточной массы тела (рис. 2). Нарушения углеводного обмена были выявлены в 41,2% случаев (n=7):

в 23,5% случаев (n=4) имела место инсулинорезистентность, а в 17,7% случаев (n=3) — инсулинорезистентность в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе. В 41,2% случаев (n=7) была выявлена дислипидемия. 11 пациентов (64,7%) имели неалкогольную жировую болезнь печени: в 35,3% случаев (n=6) имел место жировой гепатоз, а в 29,4% (n=5) — стеатогепатит. Артериальная гипертензия отмечалась в 11,75% случаев (n=2). Иные этиологические причины состояний были исключены.

Сопутствующую эндокринную патологию имели 54,5% пациентов (n=12): в 18,2% случаев (n=4) отмечался вторичный гипотиреоз, в 9,1% случаев (n=2) — сочетание вторичного гипотиреоза с гипогонадотропным гипогонадизмом. В 27,2% случаев (n=6), в рамках мультигормональной резистентности при псевдогипопаратиреозе 1а типа, отмечались гипотиреоз (резистентность к ТТГ), гиперпаратиреоз с гипокальциемией (резистентность к ПТГ) и гиперкальцитонинемия (резистентность к кальцитонину).

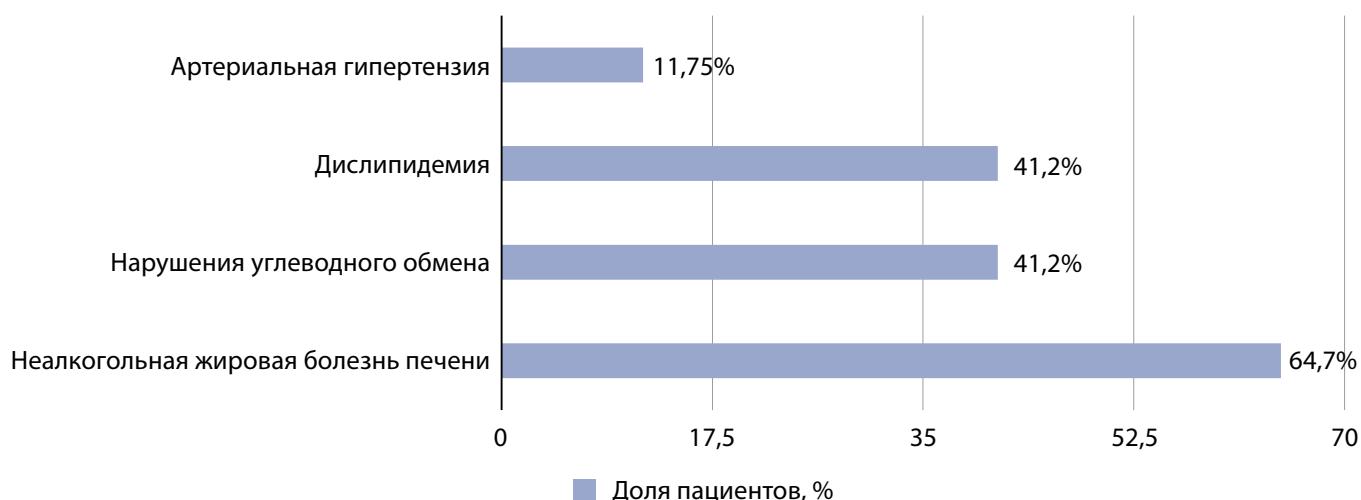


Рисунок 2. Частота осложнений, ассоциированных с ожирением и избыточной массой тела, у пациентов с БГИ.

Из фенотипических особенностей у пациентов чаще всего отмечались выступающий лоб, долихоцефалия, микрогнатия, готическое небо, миндалевидный разрез глаз, высокая спинка носа, опущенные уголки рта, низкоКопосаженные уши, акромикрия, диффузная мышечная гипотония, лунообразное лицо, короткая шея, подкожные кальцификаты, брахидастилия, укорочение пальцев за счет IV, V пястных и плюсневых костей.

Учитывая клинический полиморфизм БГИ, приводим описания клинических случаев.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

Девочка, 7 лет 9 месяцев. Родилась от 2-й беременности, протекавшей без патологии. Роды на 39-й неделе путем кесарева сечения, асфиксия в родах. При рождении: длина тела — 54 см (SDS 2,54), вес — 3950 г (SDS 1,46).

Наследственный анамнез: брак не близкородственный. Мама — 158 см, 68 кг (ИМТ — 27,2 — избыточная масса тела); папа — 179 см, 64 кг (ИМТ 20,0 — норма). Родная сестра (13 лет) здоровая, имеет нормальные весо-ростовые показатели.

С первых месяцев жизни у девочки отмечалась задержка психомоторного развития (голову начала держать с 3-х месяцев, переворачивается с 5-ти месяцев, сидит с 10 месяцев, ходит с поддержкой с 1,5 года), в связи с чем наблюдалась у невролога. С двух лет, по данным ЭЭГ, фиксировалась высокая эпилептиформная активность. С 3,5 года наблюдалась с диагнозом «Резидуально-органическое поражение ЦНС. Эпилептическая генетическая энцефалопатия. Сенсомоторная алалия. Умственная отсталость». В 4,5 года была инициирована противоэпилептическая терапия леветирацетамом и клобазамом.

В 4 года 10 месяцев проведено молекулярно-генетическое исследование (инициировано неврологами) — у девочки и папы найден ранее не описанный, вероятно патогенный вариант в гене *SCN1A*, однако найденная мутация не соответствовала клинической картине.

Также, помимо неврологических особенностей, со второго месяца жизни у девочки отмечалась избыточная месса тела на фоне полифагии (+2 кг ежемесячно). Со слов мамы, девочка настойчиво ищет еду, при этом аппетит избирательный, выдерживает до 4 часов без еды.

В возрасте 7 лет впервые обратились в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» с жалобами на быстропрогрессирующую прибавку веса. При осмотре: рост — 122,5 см, SDS роста +0,56, вес — 46 кг, SDS ИМТ +4,04, Таннер 1 (B1, P1), Me abs.

Обращали на себя внимание следующие фенотипические особенности: широкий, часто открытый рот, беспричинный смех, аффективное поведение (счастливый внешний вид), плосковальгусные стопы, ходьба со специфической установкой рук, гиперсаливация (рис. 3).

С учетом жалоб, анамнеза, фенотипических особенностей, был заподозрен синдром Ангельмана, направлено на генетическое исследование.

По результатам МЧ-MLPA, выполненной на базе лаборатории эпигенетики ожирения и диабета ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова», у пациентки выявлено гипометилирование *SNRPN*, характерное



Рисунок 3. Фенотипические особенности у девочки с синдромом Ангельмана: широкий, часто открытый рот, счастливый внешний вид, плосковальгусные стопы, морбидное ожирение.

для синдрома Ангельмана (рис. 4). Гипометилирование, по результатам МЧ-MLPA, может быть последствием как однородительской дисомии (ОРД), так и изолированного изменения метилирования (эпимутации). Для проведения дифференциальной диагностики молекулярной причины гипометилирования следует проводить поиск однородительской дисомии. По результатам микросателлитного анализа, выполненного на базе лаборатории молекулярно-генетической диагностики 2 ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова», определена однородительская изодисомия (ОРД) отцовского происхождения, характерная для синдрома Ангельмана.

По результатам дообследования, из осложнений ожирения у девочки диагностированы инсулинерезистентность по данным ОГТТ (индекс Matsuda 2.02, максимальное значение уровня инсулина — 387,8 мкЕ/мл), неалкогольная жировая болезнь печени в стадии жирового гепатоза. Данные биохимических и гормональных исследований представлены в таблице 1. С метаболической целью рекомендована терапия препаратом метформина гидрохлорида в дозе 1000 мг/сут на фоне рационализации питания и адекватной физической нагрузки.

	ratio overview	statistics	chart statistics	
		Probe target info	AllSamples	
			140-r-	140-r+
FRSS (n=7)		n/a	100%	100%
CAS (n=5)		n/a	100%	100%
Paternally imprinted (n=6)	H19-1 [Hhal]	11-001,975970	1,12	0,47
	H19-1 [Hhal]	11-001,976110	1,16	0,52
	H19-1 [Hhal]	11-001,976280	1,13	0,49
	MEG3-1 [Hhal]	14-100,361810	1,02	0,53
	MEG3-1a [Hh...]	14-100,362090	1,06	0,52
	NESP55-1 [H...]	20-056,848340	0,93	0,5
Maternally imprinted (n=19)	PLAGL1-2 [H...]	06-144,370610	1,11	0,5
	PLAGL1-2 [H...]	06-144,370970	1,24	0,51
	GRB10-Intr.1...	07-050,818010	1,12	0,52
	GRB10-Intr.1...	07-050,818250	1,03	0,47
	MEST-1 [Hhal]	07-129,918600	0,94	0,51
	MEST-1 [Hhal]	07-129,919380	0,96	0,49
	KCNQ1OT1-1...	11-002,677130	1	0,6
	KCNQ1OT1-1...	11-002,677610	1,07	0,45
	MEG8-6 [Hhal]	14-100,440560	0,98	0,49
	MEG8-Intr 5 [...]	14-100,440680	0,92	0,5
	SNRPN-Intr.2...	15-022,751230	1,07	0
	SNRPN-Intr.2...	15-022,752250	0,97	3%
	PEG3-1 [Hhal]	19-062,041790	1,07	0,58
	PEG3-1 [Hhal]	19-062,043520	1	0,55
	PEG3-1 [Hhal]	19-062,044040	1,03	0,51
	GNAS-AS1-1...	20-056,859420	0,95	0,55
	GNASXL-1 [H...]	20-056,863530	1	0,57
	GNASXL-1 [H...]	20-056,863600	0,97	0,44
	GNAS A/B-1 [...]	20-056,897780	1	0,51
Digestion control probes (n=2)	SLC9A2-2 [H...]	02-102,640690	0,92	0
	RB1-1 [Hhal] (...)	13-047,775520	1,01	0
References (n=11)	Reference C/M	01-011,957640	1	1
	Reference C/M	03-071,173220	0,96	1,02
	Reference C/M	04-042,278450	1,1	0,93
	Reference C/M	05-131,920950	0,89	1,04
	Reference C/M	06-005,947650	1,03	1
	Reference C/M	09-129,462180	1,03	1,06
	Reference C/M	10-034,676970	1	0,99
	Reference C/M	11-022,250950	1,03	0,99
	Reference C/M	16-084,790020	0,95	1,04
	Reference C/M	18-070,904110	0,98	1,06
	Reference C/M	21-035,115820	1,06	0,95

Рисунок 4. Результаты МЧ-MLPA пациентки С (№140). Столбец «140—r» — результат анализа копийности; референсный интервал: 0,80–1,20. Столбец «140—r+» — результат анализа метилирования; референсный интервал: 0,40–0,65. Выявлено гипометилирование SNRPN (2 зонда из 2).

Таблица 1. Результаты обследований

Показатель	Значение у пациента	Норма
Холестерин общий, ммоль/л	3,58	3,3–5,2
Триглицериды, ммоль/л	1,06	0,1–1,7
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,05	1,1–3
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,054	0,9–2,6
АСТ, Ед/л	20,4	15–60
АЛТ, Ед/л	20,2	7–35
Железо, мкмоль/л	17,9	9–30,4
Ферритин, нг/мл	54,6	20–200
Гликированный гемоглобин, %	5,1	4–6
ТТГ, мМЕ/л	2,16	0,51–4,82
свT4, пмоль/л	11,75	11,2–18,6
Кортизол, (кровь), утро, нмоль/л	473,6	77–630
ИПФР-1, нг/мл	231	24–396

Клинический случай 2

Мальчик, 3 года. Родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне отслойки плаценты на 10-й неделе гестации. Роды на 38-й неделе, самостоятельные. При рождении: вес — 3740 г (SDS 1,17), длина тела — 54 см (SDS 2,33). Ранний постнатальный период без особенностей. Наследственный анамнез: по ожирению и эндокринопатиям не отягощен. При рождении отмечался левосторонний крипторхизм (в 6 месяцев проведена орхипексия). Также обращала на себя внимание мышечная гипотония.

В возрасте 1 года 4 месяцев в связи с появлением нарушения коммуникации со сверстниками и взрослыми был консультирован неврологом, проведена диагностика по методике АДОС-2, в результате которой выявлена вероятность аутистических расстройств от умеренной до высокой степени.

В дальнейшем мальчику был установлен диагноз «Аутизм. Синдром мышечного гиптонуса», рекомендована АВА-терапия.

Мальчик был направлен на консультацию к генетику.

По результатам цитогенетического исследования — кариотип 46, XY нормальный мужской.

Пациенту было проведено глубокое секвенирование ряда генов, включенных в большую неврологическую панель (лаборатория ООО «Геномед»), в результате чего был выявлен гетерозиготный нонсенс вариант NM_019066.5:c.2457T>A (р.Tyr819*) в гене MAGEL2. Патогенные варианты в этом гене описаны у пациентов с синдромом Шаафа-Янг. Вариант не зарегистрирован в популяционной базе данных gnomAD v2.1.1. На основании критериев PVS1 и PM2 (ACMG guideline 2015) вариант был расценен как вероятно патогенный. Сегрегационный анализ выявил носительство данного варианта у здорового отца. Кроме того, дальнейший анализ сегрегации показал, что бабушка probanda по отцовской линии также является здоровым гетерозиготным носителем выявленного варианта. Поскольку ген MAGEL2 в норме экспрессируется с отцовского аллеля, для подтверждения патогенности варианта

c.2457T>A был проведен РНК-анализ, позволяющий оценить, какой из аллелей гена MAGEL2 (мутантный или аллель дикого типа) экспрессируется у probanda и у его отца.

Для этого в лаборатории функциональной геномики ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова» был выполнен ОТ-ПЦР тотальной РНК, полученной из фибробластов кожи probanda и его отца с последующим глубоким секвенированием продуктов амплификации.

Проведенный анализ последовательности мРНК гена MAGEL2 показал, что у probanda экспрессируется один аллель, содержащий вариант c.2457T>A, в то же время у отца probanda была обнаружена экспрессия аллеля дикого типа (рис. 5).

СШЯ — аутосомно-доминантное заболевание, при котором мутация может наследоваться от фенотипически здорового отца, который, в свою очередь, унаследовал ее от фенотипически здоровой матери, поскольку ген MAGEL2 импринтирован по материнской линии и экспрессируется с аллеля отцовского происхождения. В отличие от классических аутосомно-доминантных заболеваний, фенотип СШЯ может пропускать несколько поколений, пока мутация находится на материнской (импринтированной) хромосоме, что обуславливает наличие фенотипических признаков у probanda и отсутствие таковых у его отца и бабушки по отцовской линии.

Впервые обследован в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» в возрасте 3 лет с жалобами на особенности поведения и снижение чувства насыщения, эпизоды кетотических гипогликемий.

При осмотре: рост — 91,5 см, SDS роста -0,81, вес — 14 кг, SDS ИМТ +0,79. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу, Таннер 1 (G1, P1), яички в мошонке, volume testes D=S= 1.5 ml. Фенотипические особенности: форма головы долихоцефальная, форма лица квадратная, слегка нависающий высокий лоб, пухлые щеки, тонкая верхняя губа, горизонтальная складка на подбородке, диспластичные ушиные раковины, конусо-видные пальцы рук.

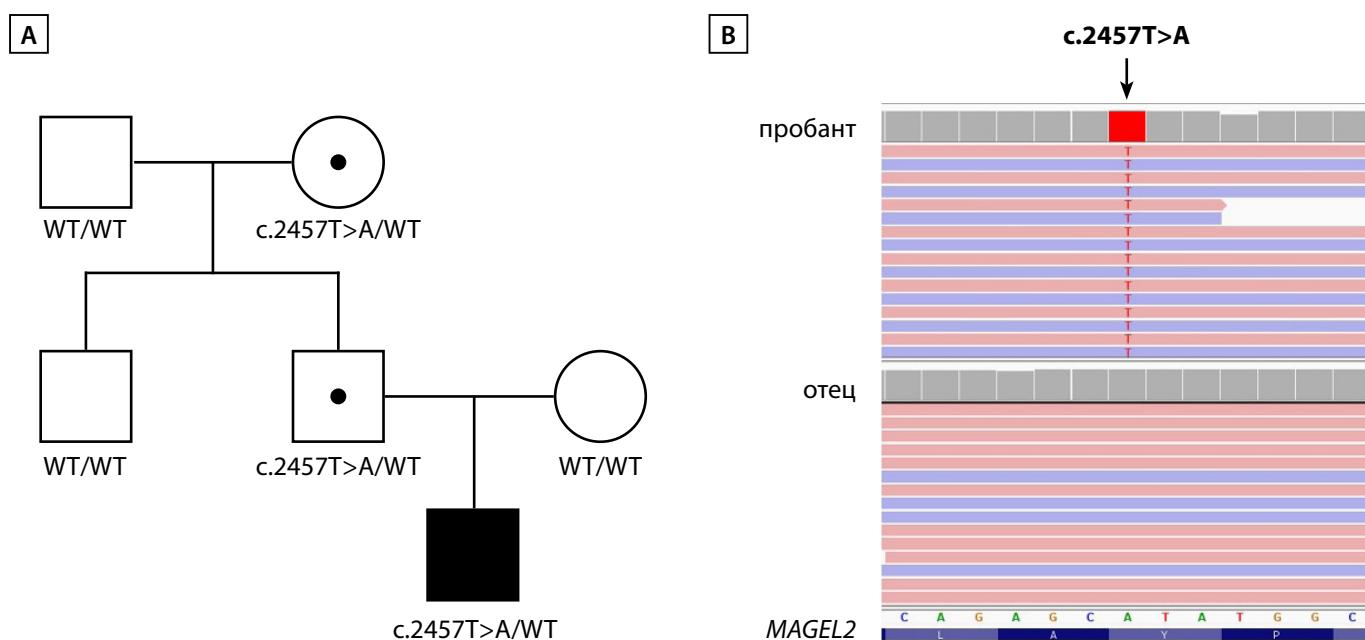


Рисунок 5. Молекулярно-генетический анализ пациента с нонсенс-вариантом c.2457T>A в гене *MAGEL2*.

А. Наследование варианта c.2457T>A в семье пробанда в трех поколениях. В. Визуализация данных глубокого секвенирования кДНК гена *MAGEL2* с помощью IGV браузера иллюстрирует у пробанда экспрессию аллеля, содержащего вариант c.2457T>A, а у отца — экспрессию аллеля дикого типа по данному варианту.

В гормональном профиле (венозная плазма на-
тощак) отмечается эутиреоз, референсный уровень
ИФР-1, АКТГ, кортизола и паратгормона, адекватно
сниженный уровень инсулина на фоне гипогликемии
(табл. 2).

При дальнейшем опросе мамы было выяснено, что
мальчик находится на кетодиете ввиду избежания увели-
чения веса.

Выявленная гипогликемия была расценена как кето-
тическая, развившаяся на фоне специфической диеты.
Проведена консультация диетолога, рекомендовано
добавление в рацион сложноусвояемых углеводов. Учи-
тывая возможность развития гипопитуитаризма и ожире-
ния на фоне полифагии в рамках данного синдрома,
рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение
детским эндокринологом.

Таблица 2. Результаты обследований

Показатель	Значение у пациента	Норма
Глюкоза (сыворотка), ммоль/л	2,33	3,1–6,1
Холестерин общий, ммоль/л	4,74	3,3–5,2
Триглицериды, ммоль/л	0,56	0,1–1,7
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3	1,1–3
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,492	0,9–2,6
АСТ, Ед/л	36,7	15–60
АЛТ, Ед/л	11,3	7–35
Железо, мкмоль/л	22,5	10,6–31,3
Ферритин, нг/мл	37,7	20–200
Гликований гемоглобин, %	5,5	4–6
TTГ, мМЕ/л	2,414	0,64–5,76
свT4, пмоль/л	12,46	11,5–20,4
Кортизол, (кровь), утро, нмоль/л	311	77–630
ИПФР-1, нг/мл	43,96	11–233
Инсулин, мкЕ/мл	1,31	2,6–24,9
Паратгормон, пг/мл	17,51	15–65
АКТГ (утро), пг/мл	9,38	7,2–63,3

Риск повторного рождения ребенка с СШЯ в данной семье — 50% ввиду носительства мутации у отца. Если у ребенка получится сохранить репродуктивную функцию, то с 50%-ной вероятностью он будет передавать этот вариант своим детям и с 50%-ной вероятностью у них будет СШЯ.

Клинический случай 3

Мальчик, 2 года 5 месяцев. Родился от 2-й беременности, протекавшей на фоне инфекции COVID-19 в 3-м триместре гестации. Роды на 39-й неделе, самостоятельные. При рождении: вес — 2146 г (SDS -3.19 SD), длина тела — 47 см (SDS -1.61 SD).

Наследственный анамнез: мама и папа — родственники 3-й степени родства. Мама — 164 см, 56 кг (ИМТ 20,8 — норма); папа — 178 см, 70 кг (ИМТ 22,1 — норма), родной брат (4 года) — задержка речевого развития, дефицит веса; у прабабушки по материнской линии сахарный диабет 2 типа.

При рождении был установлен диагноз «Задержка внутриутробного развития плода, гидроцефалия, синдром мышечной дистонии». Также отмечался двусторонний крипторхизм — в возрасте 6 месяцев был проведен курс терапии ХГЧ (хорионический гонадотропин человека) без положительной динамики, в связи с чем в 1,5 года проведена двусторонняя орхипексия.

Развитие на первом году жизни с задержкой: голову держит с 4-х месяцев, переворачивается на живот с 8 месяцев, переворачивается на спину с 10 месяцев, ползает по-пластунски с 1,5 года.

С 1-го года жизни наблюдается неврологом по поводу органического поражения головного мозга смешанного генеза (последствия перенесенной церебральной гипоксии, расширение межполушарной щели, умеренная вентрикуломегалия боковых желудочков), синдрома двигательных нарушений (диффузная мышечная гипотония, гипермобильность суставов), задержки психоречевого и моторного развития.

В возрасте 6 месяцев у мальчика был выявлен транзиторный субклинический гипотиреоз — отмечалось повышение уровня ТТГ до 15,4 мкМЕ/мл (норма 0,73–8,35) при референсном уровне СВТ4 (12,7 пмоль/л при норме 11,9–25,6) и антител к тиреопероксидазе (менее 9 МЕ/мл при норме 0–34), инициирована терапия левотироксином натрия в дозе 12,5 мкг/сут, которую получал в течение 10 месяцев, после отмены терапии отмечался эутиреоз.

В возрасте 1 года 7 месяцев консультирован генетиком, учитывая наличие гипостратуры, грубой задержки моторного развития, выраженной диффузной мышечной гипотонии, гидроцефалии, двустороннего крипторхизма, фенотипических особенностей (редкие волосы на голове, высокий лоб, выступающие лобные бугры, миндалевидный разрез глаз, голубые склеры, треугольный подбородок, срединная ладонная борозда на обеих кистях, оттопыренные, чашеобразные и низкопосаженные ушные раковины, отсутствие верхней ножки противозавитка на обеих ушных раковинах, короткая шея, вальгусная деформация стоп, наложение второго пальца на третий на обеих стопах, неполная кожная синдактилия), было рекомендовано

проведение цитогенетического и молекулярно-генетического исследования.

По результатам цитогенетического исследования — кардиотип 46, XY нормальный мужской.

По результатам МЧ-MLPA, выполненной на базе лаборатории эпигенетики ожирения и диабета ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова», выявлены изменения, характерные для синдрома Темпл — определено гипометилирование *MEG3* и гиперметилирование *MEG8*, выявлена делеция 14q32.2.

В возрасте 2 лет проведена консультация офтальмолога — установлен диагноз «Фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения». При офтальмоскопии ОУ диск зрительного нерва розовый, границы четкие, макулярная зона без патологии, сосуды спазмированы, периферия без патологических изменений.

Мама ребенка неоднократно отмечала эпизоды состояний, клинически похожих на гипогликемию — сложность пробуждения, вялость, которые купировались приемом сладкого чая, однако ребенку в эти моменты глюкоза не измерялась.

Также у мальчика отмечается персистирующая железодефицитная анемия, по поводу которой периодически получает терапию препаратами трехвалентного железа со слабым положительным эффектом — уровень гемоглобина повышается, однако стабилизации показателей не происходит.

Впервые обследован в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» в возрасте 2 лет 5 месяцев с жалобами на дефицит веса, низкую прибавку массы тела, склонность к гипогликемиям.

При осмотре: рост — 78 см, SDS роста -3,13, вес — 6,7 кг, SDS ИМТ -7. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу, Таннер 1 (G1, P1), яички в мошонке, volume testes D=S = 1.0 ml. Обращала на себя внимание выраженная диффузная мышечная гипотония, задержка моторного развития — ребенок сидит, но не стоит и не ходит, плохо держит предметы в руках, отмечается проблемы с жеванием, трудности артикуляции.

По результатам лабораторных исследований (табл. 3) сохраняется железодефицитная анемия средней степени тяжести, рекомендовано продолжить терапию препаратами железа. В гормональном исследовании (табл. 3) отмечается эутиреоз, референсный уровень ИФР-1, кортизола и пролактина.

Учитывая выраженную диффузную мышечную гипотонию, критический дефицит массы тела, задержку роста и моторного развития, для улучшения ростового прогноза, композиционного состава тела и мышечного тонуса была рекомендована терапия рекомбинантным гормоном роста в дозе 0,033 мг/кг/сут.

Риск повторного рождения в данной семье ребенка с СТ в случае deleции и ОРД зависит от обследования родителей, в случае эпимутации — низкий, но выше популяционного; также важно, что если у мальчика получится сохранить репродуктивную функцию, то он будет в 50% передавать хромосому 14 с deleцией и это, с учетом определенного импринтированного статуса генов в этом кластере, чревато риском 50% рождения ребенка с СТ.

Таблица 3. Результаты обследований

Показатель	Значение у пациента	Норма
Эритроциты (кровь), 10 ¹² кл/л	3,34	3,8–5,2
Гемоглобин, г/л	89	115–150
Гематокрит, %	25,8	35–46
Глюкоза (сыворотка), ммоль/л	3,52	3,1–6,1
АСТ, Ед/л	60	15–60
АЛТ, Ед/л	15,12	7–35
Железо, мкмоль/л	10,5	10,6–31,3
Ферритин, нг/мл	18	20–200
Креатинин, мкмоль/л	17,7	27–62
ТТГ, мкМЕ/л	3,78	0,7–6,0
T4 свободный, нг/дл	1,1	0,9–1,7
Кортизол, (кровь), утро, мкг/дл	12,4	1,73–10,76
ИПФР-1, нг/мл	158,6	11–233
Инсулин, мкЕ/мл	0,34	2,6–24,9
Пролактин, нг/мл	11,11	3,9–20,1

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ современных данных демонстрирует, что заболевания, обусловленные нарушением геномного импринтинга, играют важную роль в понимании патогенеза ожирения, особенно в детском возрасте. Такие синдромы, как Прадера–Вилли, Ангельмана, Шаафа–Янг, Темпл, псевдогипопартиреоз 1а и 1б типов, иллюстрируют, как дисрегуляция экспрессии импринтированных генов может приводить к нарушению энергетического баланса, гиперфагии, снижению физической активности и аномальному распределению жировой ткани. Важной особенностью этих заболеваний является то, что ожирение возникает на фоне комплексных нейроэндокринных и метаболических нарушений, в основе которых лежат дефекты импринтинга. Ключевыми мишениями являются гены, регулирующие гипоталамическую функцию, ростовые факторы, сигнальные каскады инсулина и лептина.

При синдроме Ангельмана выделяют следующие причины развития заболевания: делеция региона 15q11.2–13 хромосомы 15 материнского происхождения — более 70% случаев; мутация гена *UBE3A* (локус 15q11.2), расположенного на хромосоме 15, унаследованной от матери — 20–25% случаев; однородительская дисомия (ОРД) региона 15q11.2–13 отцовского происхождения — 5–7% случаев; дефект центра импринтинга — около 3% случаев. Известно, что в хромосоме 15 только материнский аллель гена *UBE3A* функционально активен и только он экспрессируется в головном мозге. Отцовский аллель гена *UBE3A* подвергается функциональному выключению за счет процесса антисмысловой транскрипции [12]. Большие (5–7 Мб) делеции 15q11.2–13, включающие материнский аллель гена *UBE3A*, являются причиной недостаточной продукции специфичных для нейронов головного мозга белков *Ube3a* [13]. Эти белки (ферменты) необходимы для функционирования системы убиквитин–протеасома, регулирующей многие

клеточные процессы, в частности обеспечивающей деградацию и устранение поврежденных белков [14]. Экспрессия *UBE3A* имеет решающее значение для синаптической пластичности, синаптогенеза, морфологической зрелости нейронов и поддержания надлежащего уровня нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты. Недостаточная экспрессия белка *Ube3a* также возникает при мутации материнского аллеля гена *UBE3A*, при однородительской (отцовской) дисомии 15q11.2–13 и при дефекте центра импринтинга.

Дети с СА рождаются с нормальными антропометрическими показателями. К ранним симптомам заболевания, заметным с первых недель/месяцев жизни, можно отнести проблемы с кормлением (несогласованные движения языка, мышц губ и щек, участвующих в сосании), страбизм, мышечную гипотонию, задержку двигательного развития. Нарушения психомоторного развития и особенности поведения (аффективное поведение, гиперактивность, улыбчивость, частый и легко провоцируемый смех) чаще возникают во втором полугодии жизни, а апраксия движений рук и стереотипии рук — ближе к году.

Кроме того, с раннего возраста может дебютировать рефрактерная эпилепсия с характерными патологическими изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [9–11]. Ранний дебют эпилепсии (на 1-м году жизни) отмечен только у отдельных пациентов (у 4, в 9% всех случаев с эпилепсией), хотя, по данным литературы, около 25% пациентов заболевают эпилепсией в возрасте до одного года. Патологические изменения на ЭЭГ, по данным литературы, могут быть зарегистрированы у большинства пациентов с синдромом Ангельмана, в том числе у детей, не имевших эпилептических приступов. Уже в возрасте 4–9 месяцев у детей с СА появляются характерные изменения ЭЭГ в виде высокоамплитудных вспышек медленных волн зазубренного/расщепленного характера (notched delta), которые чаще регистрируются в затылочных отделах, но могут быть и диффузными.

Также данные пациенты имеют ряд фенотипических проявлений: микроцефалия, уплощенный затылок, широкий рот, редкие зубы, выступающий язык, прогнатия. Однако эти особенности становятся заметными лишь к 2–3 годам.

В 2021 г. Горчановой З.К. и соавт. был опубликован анализ клинических проявлений СА у детей [18]. В исследование было включено 60 детей, которым был установлен диагноз по международным клиническим критериям и результатам генетического исследования. В 100% случаев у пациентов отмечалась задержка психического и моторного развития, а также проблемы с речью. У 17% пациентов отмечались трудности с кормлением на первом году жизни, а в 53% — мышечная гипотония. Наиболее частыми неврологическими проявлениями были стереотипии рук (90%), трепор (56%), апраксия движений рук (93%), атаксия (83%) и эпилептические приступы (72%). Из особенностей поведения в 97% обращало на себя внимание аффективное поведение (счастливый внешний вид, дружелюбие), в 70% отмечался беспричинный смех, а в 58% — гиперактивность. В 65% случаев у наблюдавшихся пациентов уже на первом году жизни отмечалось нарушение сна (беспокойный сон, кратковременный сон или сон с частыми пробуждениями), что может быть обусловлено сниженным уровнем мелатонина в сыворотке крови у пациентов с СА [66].

В 2023 г. группа ученых из Университетского медицинского центра Роттердама провела исследование гиперфагии, роста и полового созревания у детей с СА [19]. Из 145 обследованных детей с СА у 23% отмечалась избыточная масса тела и у 20% — ожирение.

Ожирение при синдроме Ангельмана не является типичным симптомом, как, например, при синдроме Прадера-Вилли. Оно может быть связано с нейропсихологическими особенностями, нарушениями регуляции сна, приемом антиэпилептических препаратов или снижением двигательной активности. Согласно источникам, пациенты с СА ввиду ОРД имеют более высокий риск ожирения, чем с делеционным типом [52, 53, 54, 55, 56]. Такие пациенты чаще страдают гиперфагией, а их вес значительно увеличивается в основном после 2-летнего возраста, по сравнению с другими молекулярными причинами СА [57]. У некоторых пациентов увеличение массы тела может быть очевидным уже на первом году жизни, что доказывает целесообразность рассмотрения диагноза СА у детей раннего возраста с ожирением и задержкой развития, особенно в тяжелой форме [58].

Несмотря на редкость гиперфагии при данном синдроме, важно внимательно следить за пищевыми привычками пациентов, чтобы предотвратить избыточное потребление пищи и связанные с этим риски ожирения и метаболических нарушений. Комплексный подход, включающий диетическое сопровождение и мониторинг общего состояния пациента, играет ключевую роль в профилактике гиперфагии и поддержании оптимального здоровья при синдроме Ангельмана.

Для постановки диагноза детям с подозрением на СА проводится молекулярно-генетическое исследование. Диагностический поиск начинают с анализа метилирования ДНК хромосомы 15, в области 15q11.2–13. Дифференциальное метилирование указанного района обе-

спечивает основу для диагностического тестирования на СА. В норме у здоровых людей метилирован материнский аллель и не метилирован отцовский аллель *SNRPN* в районе 15q11.2–13, что можно определить с помощью исследования промоторной области гена *SNRPN* путем МЧ-MLPA. При синдроме Ангельмана выявляется гипометилирование *SNRPN*, так как в результате делеции, ОРД или эпимутации метилированный статус материнского аллеля *SNRPN* отсутствует. Нормальный профиль метилирования не исключает СА, потому что в 11% случаев этот синдром обусловлен мутацией гена *UBE3A* и не сопровождается изменением метилирования [50]. Раннюю постановку диагноза СА затрудняет сходство его клинических проявлений с другими заболеваниями нервной системы, в том числе обусловленными наследственными нарушениями обмена веществ и различными хромосомными аномалиями. В ряде случаев дети с синдромом Ангельмана длительно наблюдаются неврологами с диагнозами детского церебрального паралича, атонически-астатической формы и эпилепсии. В то же время знание клинических особенностей синдрома Ангельмана дает возможность более раннего установления диагноза.

Своевременная постановка диагноза важна не только для правильной тактики оказания помощи ребенку, но и для оценки репродуктивных рисков в семье. СА по причине ОРД предполагает обязательное генетическое консультирование с применением кариотипирования родителей probanda: в случае выявления носительства отцом робертсоновской транслокации *rob* (15;15) риск повторного рождения ребенка с СА близок к 100%. СА по причине делеции требует цитогенетического обследования матери probanda; СА по причине унаследованной мутации *UBE3A* или делеции центра импринтинга создает риск повтора рождения ребенка с СА в 50%. В случае нормального результата цитогенетического исследования родителей риск повторного рождения ребенка с СА составляет <1% [50].

Медикаментозное лечение при СА включает контроль эпилептических приступов, коррекцию поведенческих нарушений и расстройств сна. Лечение эпилепсии — основная задача терапии при СА. Однако уникальная эпигенетика гена *UBE3A* предлагает потенциальный терапевтический путь. Ученые Вихма Х., Ли К., Велтон-Арндрт и др. предположили, что реактивация отцовской копии гена *UBE3A* с помощью малой молекулы (S)-RHA533533 может лежать в основе лечения синдрома Ангельмана. Отцовский аллель гена *UBE3A* эпигенетически подавляется антисмысловой транскрипцией в нейронах, а мутация материнского аллеля *UBE3A* является одной из причин СА. Эти процессы ведут к устраниению избытка белка Ube3a в головном мозге. Реактивация отцовского аллеля гена *UBE3A* может быть перспективным направлением в лечении СА [20]. Таким образом, в настоящее время ранняя диагностика становится актуальной задачей в связи с интенсивными изысканиями в области генной терапии заболевания.

Синдром Шафа-Янг вызван патогенными вариантами в гене *MAGE2*, находящемся в кластере импринтированных генов в районе 15q11.2-13 [21]. *MAGE2* импринтирован по материнской линии и, таким образом, экспрессируется с отцовского аллеля. Ген *MAGE2* выполняет плейотропные функции в организме человека,

особенно в гипоталамусе. Предполагается, что *MAGEL2* является специфическим для млекопитающих регулятором нейроэндокринной функции гипоталамуса, настраивая гипоталамическую регуляцию физиологического гомеостаза и поведения для адаптации к сигналам окружающей среды [41]. Также *MAGEL2* играет ключевую роль в нейрогенезе [42].

Клинически СЯ сильно варьирует не только в зависимости от каждого конкретного случая, но и в течение всей жизни пациентов. Внутриутробно СЯ может проявляться многоводием и снижением двигательной активности плода, однако при рутинном пренатальном обследовании заболевание выявляется крайне редко [23–29]. Для постнатального периода характерны диффузная мышечная гипотония, слабый сосательный рефлекс, респираторный дистресс-синдром с эпизодами апноэ сна [22, 29]. Одним из ранних диагностически значимых признаков является наличие контрактур суставов, а в более тяжелых случаях — множественного врожденного артогрипса, развивающегося в результате снижения или отсутствия двигательной активности плода [30–32]. По мере взросления становятся очевидными психоневрологические особенности пациентов: задержка интеллектуального развития разной степени выраженности, РАС, а также импульсивность, обсессивно-компульсивное поведение, склонность к манипуляциям, аутоагgressия и повышенная тревожность [22, 33]. У большинства пациентов с СЯ наблюдается грубая гипоталамическая дисфункция, которая проявляется в виде дефицита гормона роста, гипогонадотропного гипогонадизма, нестабильности температуры тела и нарушения циркадных ритмов [22, 24, 34]. Внешне у пациентов с СЯ нередко отмечаются неспецифические краинофациальные особенности, такие как квадратная форма головы и лица, гипертelorизм глаз, антимонголоидный разрез глаз, низко посаженные уши, выступающая переносица, короткий фильтр, макроцефалия и микрогнатия [35–37]. Полифагия и ожирение встречается у меньшинства молодых пациентов с СЯ и, как правило, появляются в более старшем возрасте, в отличие от пациентов с СПВ [25, 38, 39].

На сегодняшний день специфической терапии для СЯ не существует. Терапия, предоставляемая пациентам, включает логопедию, психотерапию и психиатрическое лечение, физиотерапию, кормление через желудочный или назогастральный зонд, а также заместительную гормональную терапию.

Alicia F Juriaans, Gerthe F Kerkhof, et al. в своем исследовании, включившем 7 пациентов с СЯ, которые получали терапию рекомбинантным гормоном роста на протяжении четырех лет, показали, что данная терапия приводит к значительному улучшению показателей SDS роста и ИМТ [43].

Продолжается активный поиск эффективной терапии для СЯ. Окситоцин привлек значительное внимание исследователей как потенциальное терапевтическое средство для лечения РАС при СЯ и СПВ, при этом клинические испытания дали неоднозначные результаты [44, 45]. Генная терапия с использованием аденоассоциированного вируса *Bdnf* улучшала состав тела, расход энергии, метabolizm глюкозы и поведение у мышей с *MageL2-null* геном [46]. На мышиных моделях с *MageL2-null* геном был

показан положительный эффект терапии сетмеланотидом (агонистом рецептора MC4) в виде уменьшения аппетита и увеличения расхода энергии, однако перенос этого в клиническую практику имеет особые сложности [47]. Также в виде перспективной терапевтической стратегии может рассматриваться антисенс-терапия [48].

Важное значение имеет генетическое консультирование семей с ребенком, имеющим СЯ. Если у отца обнаружена аналогичная мутация, то риск рождения ребенка с СЯ в этой семье равен 50%.

Синдром Темпл может быть вызван материнской ОРД по хромосоме 14 (72–78%); изолированной потерей метилирования в районе MEG3-DMR (12–20%); делецией 14q32.2 отцовского происхождения (10%), которые приводят к увеличению экспрессируемых материнских генов и подавлению экспрессируемых отцовских генов в импринтированном домене 14q32.2 [59].

Alicia F Juriaans, Gerthe F Kerkhof и соавт. в 2022 г. описали 15 пациентов с СТ [63]. У восьми пациентов была ОРД(14)мат, а у семи — дефект метилирования. Наиболее распространенными симптомами были задержка внутриутробного развития (100%), мышечная гипотония (100%), преждевременное половое развитие (89%), низкий вес при рождении (67%), проблемы с кормлением (53%) и психо-поведенческие особенности (53%). У семи пациентов (47%) отмечалась гиперфагия, у пяти (33%) — избыточный вес или ожирение, медиана SDS процента жировой массы (ЖМ%) составила 2,53 [2,26; 2,90], а медиана SDS тощей массы тела (ТМТ) -2,03 [-3,22; -1,28]. Не было никаких существенных различий в клинических характеристиках между пациентами с ОРД(14)мат и дефектом метилирования.

А в 2024 г. Томое Ogawa и соавт. опубликовали исследование, описывающее 60 пациентов из Японии [64]. Мышечная гипотония, постнатальный низкий рост и гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие были выявлены у 61,5%, 87,0% и 86,0% пациентов соответственно. Кроме того, исследование показало, что 20,0% пациентов имели ожирение, у 26,5% пациентов в возрасте старше 6 лет была гиперхолестеринемия, у 12,8% пациентов в возрасте старше 9 лет — сахарный диабет.

Основные терапевтические действия при СТ направлены на коррекцию преждевременного полового развития (терапия пролонгированными аналогами гонадотропин-рилизинг гормона), низкорослости (терапия рекомбинантным гормоном роста) и проблем нейроразвития [64]. Для лечения ожирения при СТ специфической терапии в настоящее время не существует, рекомендуется диетотерапия и лечебная физкультура. При наличии метаболических осложнений, таких как дислипидемия и сахарный диабет, может рассматриваться терапия ингибиторами гидроксиметилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и инсулинотерапия [64]. Важно, что ведение данной группы пациентов должно осуществляться многопрофильной командой, чтобы охватить все важные проблемы.

Особый интерес представляет возможная связь между частичными нарушениями импринтинга и фенотипами ожирения у лиц без ярко выраженных синдромов. Это открывает перспективу для пересмотра патогене-

за ожирения как заболевания, в определенных случаях обусловленного не только диетой и образом жизни, но и тонкими нарушениями эпигенетического регулирования.

Несмотря на то, что данные синдромы редки, их изучение позволяет лучше понять фундаментальные эпигенетические механизмы, управляющие энергетическим гомеостазом. Кроме того, наблюдаются данные о возможной роли мягких форм нарушений импринтинга в развитии ожирения у лиц без четко выраженного синдромального фенотипа. Это поднимает вопрос о том, могут ли эпигенетические механизмы импринтинга быть задействованы в патогенезе более распространенных форм ожирения, особенно с ранним началом и резистентностью к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Геномный импринтинг представляет собой важный, но часто недооцененный механизм, способствующий развитию ожирения. Клиническая диагностика и лабораторное подтверждение подобных нарушений имеют значение не только для понимания редких генетических синдромов, но и для поиска новых биомаркеров и терапевтических мишенией при более распространенных формах ожирения. Будущие исследования, направленные на картирование импринтинговых дефектов и оценку их влияния на метаболизм, могут значительно расширить существующие подходы к лечению и профилактике ожирения. Таким образом, болезни геномного импринтинга предоставляют уникальное окно в изу-

чение эпигенетических основ ожирения, подчеркивая важность междисциплинарного подхода, объединяющего генетику, эндокринологию, педиатрию и молекулярную биологию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Атавина-Ермакова Е.П., Васюкова О.В., Андреева М.А., Копытина Д.А. — клиническое обследование пациентов, поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Панченко Е.Г. — проведение части клинического обследования, проведение генетического исследования, интерпретация результатов, поиск литературы, редактирование текста; Симонова О.А. — проведение генетического исследования, интерпретация результатов; Удалова В.Ю. — интерпретация результатов, редактирование текста; Канивец И.В. — проведение части клинического обследования, поиск литературы, редактирование текста; Акимова Д.Б. — проведение генетического исследования, интерпретация результатов, редактирование текста; Скоблов М.Ю. — дизайн функционального исследования, поиск литературы, редактирование текста; Нагаева Е.В., Мокрышева Н.Г. — идея и дизайн исследования, редактирование текста, финальная редакция 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 пациентов. Законные представители пациентов подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Miho Ishida, Gudrun E Moore. The role of imprinted genes in humans. *Mol Aspects Med.* 2013;34(4):826-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.06.009>
- Назаренко С.А. Геномный импринтинг и его роль в этиологии наследственных болезней человека. // Бюллетень сибирской медицины. — 2004. — Т.3. — №3. — С. 8-17. [Nazarenko SA. Genomic imprinting and its role in etiology of human hereditary diseases. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2004;3(3):8-17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2004-3-8-17>
- J. McGrath, D. Solter. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell.* 1984;37:179-183
- Surani MA, Barton SC, Norris ML. Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature.* 1984;308(5959):548-50. doi: <https://doi.org/10.1038/308548a0>
- Barlow DP, Stöger R, Herrmann BG, Saito K, Schweifer N. The mouse insulin-like growth factor type-2 receptor is imprinted and closely linked to the Tme locus. *Nature.* 1991;349(6304):84-7. doi: <https://doi.org/10.1038/349084a0>
- Lewis A, Reik W. How imprinting centres work. *Cytogenet Genome Res.* 2006;113(1-4):81-9. doi: <https://doi.org/10.1159/000090818>
- Debopam S. Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain Dev.* 2021;43(1):32-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.08.014>
- Angelman H. Puppet'children. A Report on Three Cases. *Development Med Child Neurol.* 2008. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1965.tb07844.x>
- Pelc K, Boyd SG, Cheron G, Dan B. Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure.* 2008;17:211-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.08.004>
- Park SH, Yoon JR, Kim HD, Lee JS, Lee YM, Kang HC. Epilepsy in Korean patients with Angelman syndrome. *Korean J Pediatr.* 2012;55:171-176. doi: <https://doi.org/10.3345/kjp.2012.55.5.171>
- Thibert RL, Larson M, Hsieh DT, Raby AR, Thiele EA. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr Neurol.* 2013;48(4):271-279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurool.2012.09.015>
- Meng L, Person RE, Beaudet AL. Ube3a-ATS is an atypical RNA polymerase II transcript that represses the paternal expression of Ube3a. *Hum Mol Genet.* 2012;21:3001-3012. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz130>
- Khatri N, Man HY. The Autism and Angelman Syndrome Protein Ube3A/E6AP: The Gene, E3 Ligase Ubiquitination Targets and Neurobiological Functions. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:109. doi: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00109>
- Baloghova N, Lidak T, Cermak L. Ubiquitin Ligases Involved in the Regulation of Wnt, TGF-β, and Notch Signaling Pathways and Their Roles in Mouse Development and Homeostasis. *Genes (Basel)* 2019;10(10):815. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10100815>
- Ramsden SC, Clayton-Smith J, Birch R, Buiting K. Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *BMC Med Genet.* 2010;11:70. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-70>
- Duca DG, Craiu D, Boer M, Chiriac SM, Arghir A, Tutulan-Cunita A, et al. Diagnostic approach of Angelman syndrome. *Maedica (Bucharest).* 2013;8(4):321-327
- Lynne M Bird. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet.* 2014 May 16:7:93-104. doi: [10.2147/TACG.S57386](https://doi.org/10.2147/TACG.S57386).
- Горчанова З.К., Николаева Е.А., Боченков С.В., Белоусова Е.Д. Анализ клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2021. — Т.66. — №6. — С.63-70. [Gorchkhanova ZK, Nikolaeva EA, Bochenkov SV, Belousova ED. Clinical manifestations of Angelman syndrome in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2021;66(6):63-70. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-63-70>

19. Bindels-de Heus KGCB, Hagenaar DA, Dekker I, van der Kaay DCM, Kerkhof GF, et al. Hyperphagia, Growth, and Puberty in Children with Angelman Syndrome. *J. Clin. Med.* 2023;12:5981. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12185981>
20. Vihma H, Li K, Welton-Arndt A, et al. Ube3a unsilencer for the potential treatment of Angelman syndrome. *Nat Commun* 2024;15:5558. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49788-8>
21. Tim Schubert, Christian P Schaaf. MAGEL2 (patho-)physiology and Schaaf-Yang syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2024;67(1):35–48. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.16018>
22. Schaaf CP, Marbach F. Schaaf-Yang Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2021
23. Nunes S, Xavier M, Lourenço C, Melo M, Godinho C. Schaaf-Yang syndrome: A real challenge for prenatal diagnosis. *Cureus* 2021;13:e20414
24. Marbach F, Elgizouli M, Rech M, et al. The adult phenotype of Schaaf-Yang syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:294
25. Fountain MD, Aten E, Cho MT, et al. The phenotypic spectrum of Schaaf-Yang syndrome: 18 new affected individuals from 14 families. *Genet Med* 2017;19:45–52
26. Mari A, Sartorio MUA, Degrassi I, et al. Late-onset pyloric stenosis and intussusception with final diagnosis of food proteins' hypersensitivity in Schaaf-Yang syndrome: A case report. *JPGN Rep* 2022;3:e202
27. Soden SE, Saunders CJ, Willig LK, et al. Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Sci Transl Med* 2014;6:265ra168
28. de Andrade G, de Oliveira Silva T, do Nascimento I, Booth A, da Costa Cunha K, Chermont AG. Schaaf-Yang syndrome: A novel variant in MAGEL2 gene in the first Brazilian preterm neonate. *Int J Case Rep Images.* 2020;11:101144Z01GA2020. doi:10.5348/101144Z01GA2020CR
29. Xu N, Shi W, Cao X, et al. Preimplantation genetic testing (PGT) and prenatal diagnosis of Schaaf-Yang Syndrome: A report of three families and a research on genotype-phenotype correlations. *J Clin Med Res.* 2023;12:1688
30. McCarthy J, Lupo PJ, Kovar E, et al. Schaaf-Yang syndrome overview: Report of 78 individuals. *Am J Med Genet A.* 2018;176:2564–74
31. Juriaans AF, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. The spectrum of the Prader-Willi-like pheno- and genotype: A review of the literature. *Endocr Rev.* 2022;43:1–18
32. Mejłachowicz D, Nolent F, Maluenda J, et al. Truncating Mutations of MAGEL2, a Gene within the Prader-Willi Locus, Are Responsible for Severe Arthrogryposis. *Am J Hum Genet.* 2015;97:616–20
33. Dötsch L, Matsevav L, Strong TV, Schaaf CP. Caregiver-based perception of disease burden in Schaaf-Yang syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2023;11:e2262
34. Powell WT, Schaaf CP, Rech ME, Wrede J. Polysomnographic characteristics and sleep-disordered breathing in Schaaf-Yang syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:3162–7
35. Patak J, Gilfert J, Byler M, et al. MAGEL2-related disorders: A study and case series. *Clin Genet.* 2019;96:493–505
36. Alavanda C, Arslan Ateş E, Yavaş Abalı Z, Geçkinli BB, Turan S, Arman A. Two new cases with novel pathogenic variants reflecting the clinical diversity of Schaaf-Yang syndrome. *Clin Genet.* 2023;104:127–32
37. Gregory LC, Shah P, Sanner JRF, et al. Mutations in MAGEL2 and L1CAM are associated with congenital hypopituitarism and arthrogryposis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5737–50
38. McCarthy JM, McCann-Crosby BM, Rech ME, et al. Hormonal, metabolic and skeletal phenotype of Schaaf-Yang syndrome: a comparison to Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 2018;55:307–15
39. Fountain MD, Schaaf CP. Prader-Willi Syndrome and Schaaf-Yang Syndrome: Neurodevelopmental Diseases Intersecting at the MAGEL2 Gene. *Diseases.* 2016;4. doi: <https://doi.org/10.3390/diseases4010002>
40. Дадали Е.Л., Маркова Т.В., Бостанова Ф.М. и др. Особенности клинических проявлений и генетических характеристик синдрома Шаафа-Янга у российских пациентов. // Нервно-мышечные болезни. — 2024. — Т.14. — №1. — С. 42–50. [Dadali EL, Markova TV, Bostanova FM, et al. Special clinical manifestations and genetic characteristics of schaaf-Yang syndrome in Russian patients. *Neuromuscular Diseases.* 2024;14(1):42-50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-42-50>
41. Hoyos Sanchez MC, Bayat T, Gee RRF, Fon Tacer K. Hormonal imbalances in Prader-Willi and Schaaf-Yang syndromes imply the evolution of specific regulation of hypothalamic neuroendocrine function in mammals. *Int J Mol Sci.* 2023;24:13109
42. Lee S, Kozlov S, Hernandez L, et al. Expression and imprinting of MAGEL2 suggest a role in Prader-willi syndrome and the homologous murine imprinting phenotype. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1813–9
43. Juriaans AF, Kerkhof GF, Garrelfs M, Trueba-Timmermans D, Hokken-Koelega ACS. Schaaf-Yang syndrome: Clinical phenotype and effects of 4 years of growth hormone treatment. *Horm Res Paediatr.* 2023;97:148–56
44. Althammer F, Muscatelli F, Grinevich V, Schaaf CP. Oxytocin-based therapies for treatment of Prader-Willi and Schaaf-Yang syndromes: evidence, disappointments, and future research strategies. *Transl Psychiatry.* 2022;12:318
45. Ooi YP, Weng S-J, Kosowsky J, Gerger H, Sung M. Oxytocin and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacopsychiatry.* 2017;50:5–13
46. Queen NJ, Zou X, Anderson JM, et al. Hypothalamic AAV-BDNF gene therapy improves metabolic function and ys in the Magel2-null mouse model of Prader-Willi syndrome. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2022;27:131–48
47. Bischof JM, Van Der Ploeg LHT, Colmers WF, Wevrick R. Magel2-null mice are hyper-responsive to setmelanotide, a melanocortin 4 receptor agonist. *Br J Pharmacol* 2016;173:2614–21
48. Dhuri K, Bechtold C, Quijano E, et al. Antisense Oligonucleotides: An Emerging Area in Drug Discovery and Development. *J Clin Med Res* 2020;9. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9062004>
49. Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, et al. Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet* 2013;45(11):1405–8. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2776>
50. Dagli AI, Mathews J, Williams CA. Angelman Syndrome. 1998 Sep 15 [updated 2025 May 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
51. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, et al. Angelman syndrome2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2006;140(5):413–418. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31074>
52. Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, et al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *Journal of Medical Genetics.* 2001;38:834–845
53. Poyatos D, Guitart M, Gabau E, et al. Severe phenotype in Angelman syndrome resulting from paternal isochromosome 15. *J Med Genet.* 2002;39(2):E4. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.39.2.e4>
54. Varela M, Kok F, Otto P, et al. Phenotypic variability in Angelman syndrome: comparison among different deletion classes and between deletion and UPD subjects. *Eur J Hum Genet* 12, 987–992 (2004). doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201264>
55. Shinji Saitoh, Takahito Wada, Maki Okajima, Kyoko Takano, Akira Sudo, Norio Niikawa. Uniparental disomy and imprinting defects in Japanese patients with Angelman syndrome. *Brain Dev.* 2005;27(5):389–91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.12.013>
56. Luk HM, Lo IF. Angelman syndrome in Hong Kong Chinese: A 20 years' experience. *Eur J Med Genet.* 2016;59(6-7):315–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.05.003>
57. Hnoonal A, Kor-Anantakul P, Charalsawadi C, Worachotekamjorn J, Limprasert P. Case Report: An Atypical Angelman Syndrome Case With Obesity and Fulfilled Autism Spectrum Disorder Identified by Microarray. *Front Genet.* 2021;12:755605. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.755605>
58. Brennan ML, Adam MP, Seaver LH, Myers A, Schelley S, et al. Increased body mass in infancy and early toddlerhood in Angelman syndrome patients with uniparental disomy and imprinting center defects. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(1):142–6. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36831>
59. Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJ, Davies JH, Temple IK. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. *J Med Genet.* 2014;51(8):495–501
60. Geoffron S, Abi Habib W, Chantot-Bastaraud S, et al. Chromosome 14q32.2 imprinted region disruption as an alternative molecular diagnosis of silver-Russell syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(7):2436–2446

61. Juriaans AF, Kerkhof GF, Mahabier EF, et al. Temple syndrome: clinical findings, body composition and cognition in 15 patients. *J Clin Med.* 2022;11(21):6289.
62. Temple IK, Cockwell A, Hassold T, Pettay D, Jacobs P. Maternal uniparental disomy for chromosome 14. *J Med Genet.* 1991;28(8):511–514. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.28.8.511>
63. Alicia F Juriaans, Gerthe F Kerkhof, Eva F Mahabier, Theo C J Sas, Nitash Zwaveling-Soonawala, et al. Temple Syndrome: Clinical Findings, Body Composition and Cognition in 15 Patients. *J Clin Med.* 2022;11(21):6289. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11216289>
64. Tomoe Ogawa, Hiromune Narusawa, Keisuke Nagasaki, Rika Kosaki, Yasuhiro Naiki, et al. Temple Syndrome: Comprehensive Clinical Study in Genetically Confirmed 60 Japanese Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;dgae883. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae883>
65. Béatrice Dubern, Hélène Mosbah, Marie Pigeyre, Karine Clément, Christine Poitou. Rare genetic causes of obesity: Diagnosis and management in clinical care. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022;83(1):63–72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.12.003>
66. Takaesu Y, Komada Y, Inoue Y. Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep Med.* 2012;13(9):1164–1170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.06.015>
67. Панченко Е.Г., Васюкова О.В., Окороков П.Л., Копытина Д.А., Сигин В.О., Стрельников В.В., Залетаев Д.В. Клинический случай многогенового нарушения импринтинга: первое описание в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2024. — Т.69. — №4. — С.90–96. [Panchenko EG, Vasyukova OV, Okorokov PL, Kopytina DA, Sigin VO, Strelnikov VV, Zaletaev V. A clinical case of multilocus imprinting disturbances: the first description in the Russian Federation. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2024;69(4):90–96. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-4-90-96>
68. Васюкова О.В., Окороков П.Л., Малиевский О.А., Неймарк А.Е., Зорин Е.А., и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». // *Ожирение и метаболизм.* — 2024. — Т.21. — №4. — С.439–453. [Vasyukova OV, Okorokov PL, Malievskiy OA, Neimark AE, Zorin EA, et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Obesity and metabolism.* 2024;21(4):439–453. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13194>
69. Копытина Д.А., Васюкова О.В., Салахов РР, Окороков П.Л., Копытина Е.В., и др. Идентификация новых патогенных вариантов в гене GNAS у детей с морбидным ожирением и псевдогипопаратиреозом. // *Ожирение и метаболизм.* — 2024. — Т.21. — №4. — С.412–424. [Kopytina DA, Vasyukova OV, Salakhov RR, Okorokov PL, Kopytina EV, Nagaeva EV, Khusainova RI, Minniakhmetov IR, Popov SV, Bezlepkins OB, Mokrysheva NG. Identification of novel pathogenic variants in the GNAS gene in children with morbid obesity and pseudohypoparathyroidism. *Obesity and metabolism.* 2024;21(4):412–424. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13169>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***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: 6432-3934; e-mail: Vasukova.Olga@endocrincentr.ru

Атавина-Ермакова Евгения Павловна [Evgeniia P. Atavina-Ermakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6499-4684>; e-mail: atavina-ermakova@endocrincentr.ru

Панченко Елизавета Григорьевна, м.н.с. [Elizaveta G. Panchenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9158-2522>; eLibrary SPIN-код: 2140-7130; ID РИНЦ: 1080414; WoS: JXX-3224-2024; e-mail: pangen1994@gmail.com

Копытина Дарья Александровна [Daria A. Kopytina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2932-0399>; eLibrary SPIN: 3602-7270; Scopus Author ID: 58853779500; e-mail: Kopytina.Daria@endocrincentr.ru

Симонова Ольга Анатольевна [Olga A. Simonova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-9979>; eLibrary SPIN: 1187-5183; Scopus: 56107313400; WoS: D-2157-2012; ID РИНЦ: 896923; e-mail: simonova_o.a@mail.ru

Удалова Василиса Юрьевна [Vasilisa Y. Udalova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3476-2225>; Scopus ID: 57897149800; e-mail: udalova@genomed.ru

Канивец Илья Вячеславович [Ilya V. Kanivets]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>; SPIN-код: 4204-3575

Акимова Дарья Борисовна [Daria B. Akimova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7001-4099>; Scopus ID: 59341366000; WoS: ADV-3867-2022; e-mail: mkdabka@mail.ru

Скоблов Михаил Юрьевич, к.б.н. [Mikhail Y. Skoblov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7293-3438>; eLibrary SPIN: 4275-6780; РИНЦ Author ID: 124376; Scopus ID 8979068100; WoS: P-1387-2015; e-mail: mskoblov@gmail.com

Андреева Мария Александровна [Maria A. Andreeva]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3078-1226>

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Васюкова О.В., Атавина-Ермакова Е.П., Панченко Е.Г., Копытина Д.А., Симонова О.А., Удалова В.Ю., Канивец И.В., Акимова Д.Б., Скоблов М.Ю., Андреева М.А., Нагаева Е.В., Мокрышева Н.Г. Болезни геномного импринтинга в структуре синдромального ожирения у детей // Ожирение и метаболизм. — 2025. — Т. 22. — №3. — С. 180-195. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13276>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vasyukova OV, Atavina-Ermakova EP, Panchenko EG, Kopytina DA, Simonova OA, Udalova VY, Kanivets IV, Akimova DB, Skoblov MY, Andreeva MA, Nagaeva EV, Mokrysheva NG. Genomic imprinting disorders in the structure of syndromic obesity in children. *Obesity and metabolism.* 2025;22(3):180-195. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13276>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ



© Т.А. Лелявина*, М.М. Галагудза, А.Ю. Бабенко, Д.Л. Сонин, Н.О. Маркина, К.А. Штейн, Е.В. Шляхто

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность физических тренировок различной интенсивности у пациентов с ожирением.

Материал и методы. Одноцентровое открытое рандомизированное исследование 37 пациентов с ожирением. Больных распределили в три группы: группа 1 — 15 больных 5–7 дней в неделю по 60 мин выполняли тренировочную ходьбу со скоростью, достигнутой на уровне 25–30% $\text{VO}_{2\text{peak}}$, группа 2 — 15 больных 5–7 дней в неделю по 40 мин выполняли тренировочную ходьбу со скоростью, достигнутой на уровне 60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$, группа 3 — 7 больных 3 раза в неделю по 30 мин выполняли тренировочную ходьбу со скоростью, достигнутой на уровне 75–80% $\text{VO}_{2\text{peak}}$. Выполнен анализ динамики ИМТ, ОТ, ТФН (на основании оценки поглощения кислорода на пике ФН ($\text{VO}_{2\text{peak}}$)).

Результаты исследования. В группу 3 преждевременно прекратили включение пациентов ввиду плохой переносимости высокоинтенсивных интервальных тренировок, поэтому в группу 3 всего включили 7 больных. После 6 месяцев тренировок наиболее выраженное уменьшение ИМТ и ОТ, а также больший рост ТФН, скорости ходьбы на уровне лактатного порога и периода преимущественного поглощения жиров в ходе физической тренировки зарегистрировано в группе 1, пациенты которой тренировались с интенсивностью 25–30% от $\text{VO}_{2\text{peak}}$. По результатам анализа дневников наблюдений выявили большую частоту нежелательных явлений в группе больных, выполняющих тренировки умеренной и высокой интенсивности.

Заключение. 1. ФТ с интенсивностью 75–80% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ хуже переносятся больными с ожирением и менее эффективны по сравнению с ФТ интенсивностью 25–30% и 60% от $\text{VO}_{2\text{peak}}$. 2. Аэробные тренировки с интенсивностью 25–30% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ наиболее безопасны и эффективны в отношении толерантности к физической нагрузке и снижения массы тела у пациентов с ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; физическая реабилитация; лактатный порог; физические тренировки различной интенсивности.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF VARYING INTENSITY PHYSICAL TRAINING IN OBESE PATIENTS

© Tatiana A. Lelyavina, Michale M. Galagudza, Alina Y. Babenko, Dmitri L. Sonin, Nataly O. Markina, Kseniya A. Stein, Eugeny V. Shlyakhto

Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

AIM. To evaluate the effectiveness and safety of physical training of varying intensity in obese patients.

METHODS. A single-center open-label randomized trial of 37 obese patients. The patients were divided into three groups: group 1 — 15 patients 5–7 days a week for 60 minutes performed training walking at a speed reached at the level of 25–30% $\text{VO}_{2\text{peak}}$, group 2 — 15 patients 5–7 days a week for 40 minutes performed training walking at a speed reached at the level of 60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$, group 3 — 7 Patients were trained to walk 3 times a week for 30 minutes at a speed reached at the level of 75–80% $\text{VO}_{2\text{peak}}$. The dynamics of BMI, OT, and TFN were analyzed (based on the assessment of oxygen uptake at the peak of PH ($\text{VO}_{2\text{peak}}$)).

RESULTS. The inclusion of patients in group 3 was prematurely discontinued due to poor tolerance of high-intensity interval training, therefore, a total of 7 patients were included in group 3. After 6 months of training, the most pronounced decrease in BMI and OT, as well as a greater increase in TFN, walking speed at the lactate threshold and the period of predominant fat absorption during physical training were recorded in group 1, whose patients trained at an intensity of 25–30% of $\text{VO}_{2\text{peak}}$. According to the results of the analysis of the observation diaries, a high frequency of adverse events was revealed in the group of patients performing moderate and high intensity training.

CONCLUSIONS. 1. FT with an intensity of 75–80% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ not well tolerated by obese patients and is less effective compared to FT with an intensity of 25–30% and 60% of $\text{VO}_{2\text{peak}}$. 2. Aerobic workouts with an intensity of 25–30% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ are the safest and most effective in obese patients.

KEYWORDS: obesity; physical rehabilitation; lactate threshold; physical training of varying intensity.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



СПИСОК АББРЕВИАТУР:

- ИМТ — индекс массы тела
 КРТ — кардиореспираторный тест
 ЛП — лактатный порог
 НЯ — нежелательные явления
 ССС — сердечно-сосудистая система
 ТФН — толерантность к физическим нагрузкам
 ФА — физическая активность
 ФН — физическая нагрузка
 ФР — физическая реабилитация
 ФТ — физические тренировки
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 RER, respiratory exchange ratio — дыхательное обменное отношение

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность ожирения растет с каждым годом, и, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ожидается ее дальнейшее увеличение [1–3].

Гиподинамия связана с повышенным риском развития ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2) и заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ), это диктует необходимость своевременного назначения безопасных и эффективных ФТ [1, 2]. Переедание в сочетании с низкой ФА приводит к избыточному накоплению висцеральной жировой ткани и развитию метаболических осложнений и заболеваний ССЗ [2–6].

Для лечения и профилактики ожирения наиболее целесообразно применять аэробные ФН [7–12]. Тренировки с отягощениями не способствуют уменьшению массы тела, но могут увеличить безжировую массу тела [13]. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения 2020 г. [4] предписывают назначать больным ожирением ходьбу, бег, бег трусцой, езду на велосипеде, плавание, аэробику, танцы, также сказано, что «самым простым и доступным видом физической нагрузки является ходьба — не менее 8000 в сутки» [10–12]. Ходьба практически не имеет противопоказаний, не требует дорогостоящего оборудования, специально обустроенных площадок для занятий, ее можно выполнять в городских условиях и на природе [7, 9–13]. Тем не менее в клинических рекомендациях [4] не указано, с какой интенсивностью и продолжительностью необходимо выполнять те или иные ФН.

Сохранение и активация в организме бурой/бежевой жировой ткани является фактором улучшения метаболического здоровья посредством увеличения расхода энергии и выработки биологически активных веществ — батокинов. Аэробная физическая активность является одним из индукторов браунинга [13]. При физической активности повышается продукция ряда батокинов, одним из которых является лактат. Между тем степень его повышения зависит от типа, интенсивности и продолжительности физических нагрузок.

В настоящий момент остается неясным, с какой интенсивностью необходимо тренировать пациентов с ожирением. Вместе с тем именно интенсивность и продолжительность тренировок является ключевым фактором в обеспечении безопасности и эффективности ФР. В связи с этим является актуальным определить оптимальную

интенсивность физических тренировок для больных ожирением, чтобы установить наиболее безопасный и эффективный режим ФА.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность физических тренировок различной интенсивности у пациентов с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**Дизайн исследования**

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Одноцентровое открытые рандомизированное исследование больных ожирением. Все пациенты соответствовали критериям включения и подписали информированное согласие.

Расчет требуемого объема выборки для мощности 80% и двустороннего уровня значимости 0,05 при сравнении трех групп производили по таблице по величине d/SD , где d — предварительная оценка величины эффекта (наименьшая разность в средних, которая клинически значима), SD — принятное стандартное отклонение наблюдений, одинаковое в каждой из 3 групп. Расчет требуемого объема выборки выполнили на основании предполагаемых изменений $VO_{2\text{peak}}$, ожидаемых на фоне физической реабилитации больных ожирением. Подставив эти данные в таблицу (1,88), получили реальный суммарный объем выборки с учетом выбывания для 3 групп исследования — 45 больных.

Пациентов распределяли методом конвертов 1:1 в три группы: группа 1 — 15 больных 5–7 дней в неделю по 60 мин выполняли тренировочную ходьбу со скоростью, достигнутой на уровне 25–30% от $VO_{2\text{peak}}$, группа 2 — 15 больных 5–7 дней в неделю по 40 мин выполняли тренировочную ходьбу со скоростью, достигнутой на уровне 60% от $VO_{2\text{peak}}$, группа 3 — 7 больных 3 раза в неделю по 30 мин выполняли тренировочную ходьбу со скоростью, достигнутой на уровне 75–80% $VO_{2\text{peak}}$.

Критерии включения

- Информированное согласие на участие в исследовании.
- Информированное согласие на проведение биопсии подкожной жировой ткани.
- Мужчины и женщины старше 18 лет.
- $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг}/\text{м}^2$, ожирение алиментарного генеза.
- Отсутствие артериальной гипертензии (АГ) или стабильное ее течение (на момент включения в исследование $\text{АД} < 140/90 \text{ мм рт.ст.}$) без изменения антигипертензивной терапии за последние 6 месяцев.
- Готовность к выполнению рекомендаций по питанию, физической активности.
- Способность выполнить кардиореспираторный тест (КРТ).

Критерии исключения

- Наличие вторичных причин ожирения.
- Существенная патология ССЗ: АГ с нецелевыми уровнями АД, наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) выше I ФК, аритмий высокого риска.

3. Наличие сахарного диабета.
 4. Хроническая патология почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)<60 мл/мин.
 5. Печеночная недостаточность, более чем 3-кратное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ).
 6. Получаемая по любому поводу на момент начала исследования терапия иммуносупрессорами, иммуномодуляторами, биологическими препаратами; другими вспомогательными препаратами.
 7. Принимаемая на постоянной основе терапия, потенциально влияющая на функцию жировой ткани, в частности на браунинг жировой ткани: бета-адреноблокаторы, статины, метформин и другие сахароснижающие препараты.
 8. Указания на злоупотребление алкоголем.
 9. Хирургическое лечение ожирения в анамнезе.
 10. Наличие заболеваний, сопровождающихся неконтролируемой дисфункцией щитовидной железы.
- Ход исследования представлен в таблице 1.
- Показатели КРТ наряду с клиническими данными оценивали исходно и через 6 месяцев.

Первичные конечные точки исследования — динамика ИМТ, ОТ.

Вторичные конечные точки исследования — динамика толерантности к физической нагрузке (ТФН) (по $\text{VO}_{2\text{peak}}$), динамика скорости ходьбы при достижении лактатного порога (ЛП) (25–30% от $\text{VO}_{2\text{peak}}$), динамика продолжительности фазы дыхательного обменного отношения (RER) = 0,70–0,75.

Критерии ответа на физические тренировки (ФТ): снижение ИМТ≥3%, повышение $\text{VO}_{2\text{peak}} \geq 10\%$ от исходного уровня.

Нагрузочный тест

КРТ (аппаратура «Oxycon Pro» — Jeger, Германия) выполняли на беговой дорожке GE Medical Systems Information Technologies по оригинальному, унифицированному для определения лактатного порога рамп-протоколу, состоящему из 49 ступеней длительностью 15 секунд каждая. В режиме анализа дыхательного цикла «breath by breath» с автоматическим усреднением данных за 15 секунд оценивали: объем минутной вентиляции (V_{E}), дыхательный резерв (BR), вентиляторный эквивалент по углекислому газу

($V_{\text{E}}/\text{VCO}_2$), объем поглощенного кислорода (VO_2), дыхательное обменное отношение (respiratory exchange ratio, RER) [14].

Расчет режима тренировочной ходьбы

В группе 1 — 15 больных 5–7 дней в неделю по 60 мин выполняли тренировочную ходьбу со скоростью, достигнутой на уровне 25–30% $\text{VO}_{2\text{peak}}$, в группе 2 — 15 больных 5–7 дней в неделю по 40 мин выполняли тренировочную ходьбу со скоростью, достигнутой на уровне 60% от $\text{VO}_{2\text{peak}}$, в группе 3 — 7 больных 3 раза в неделю по 30 мин выполняли тренировочную ходьбу со скоростью, достигнутой на уровне 75–80% $\text{VO}_{2\text{peak}}$. Первые 2 недели пациенты тренировались под наблюдением специалиста по физической реабилитации на тренажере. Затем больные выполняли тренировочную ходьбу в амбулаторных условиях.

ИМТ рассчитывали по формуле: ИМТ=м/h², где м — масса тела в килограммах, h — рост в метрах; ИМТ измеряли в кг/m².

ОТ измеряли в сантиметрах в самой широкой части живота на уровне пупка.

Статистическая обработка данных

Обработку полученных данных проводили с помощью прикладных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows 10.0, различия считали значимыми при уровне значимости p<0,05. Категориальные показатели описывались частотами и процентами, для анализа применялись критерий ХИ-квадрат или точный критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для количественных данных выполняли проверку нормальности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей. Для данных, распределение которых отличается от нормального, использовали критерий Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи количественных параметров вычисляли коэффициент корреляции Спирмена, оценивающий меру линейной связи между признаками.

Таблица 1. Ход исследования

Процедура	Номер визита			
	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Подписание информированного согласия	+			
Сбор анамнеза: пол, возраст, длительность ожирения, сопутствующие заболевания, наследственность по ожирению, исключение вторичных причин ожирения	+	+		
Антрапометрия: рост, масса тела, ИМТ, ОТ	+	+		+
Оценка дневников наблюдения, приверженности к изменению образа жизни, динамики веса, нежелательных явлений			+	+
Кардиореспираторное тестирование	+	+		+

Примечания: ИМТ — индекс массы тела, КРТ — кардиореспираторный тест, ОТ — окружность талии.

Таблица 2. Исходные характеристики больных ожирением

Показатель	Группа	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Число пациентов, n, %		37 (100)	15 (40)	15 (40)	7 (20)
Женщины, n (%)		35 (95)	15 (100)	14 (93)	6 (85)
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]		25 [21; 30]	27 [22; 31]	24 [21; 30]	26 [22; 31]
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]		33 [32; 36]	33 [31; 36]	32 [30; 36]	33 [31; 38]
ОТ, см, Me [LQ; UQ]		88 [81; 90]	84 [80; 88]	88 [82; 91]	87 [82; 90]

Примечания: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, Me — медиана, LQ — нижний quartиль, UQ — верхний quartиль.

Результаты исследования

Объем выборки составил 37 больных ожирением, из них женщин 92% (34 человека); средний возраст — 25 [21; 30] лет. В группу 3 пациентов, тренировавшихся с высокой интенсивностью, набор был преждевременно прекращен ввиду плохой переносимости данного вида ФН. В результате в группу 3 вошли 7 больных ожирением. В группы 1 и 2 включили по 15 человек. Все 37 пациентов завершили исследование.

Характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Результаты ФР

Исходно пациенты в исследуемых группах не отличались по ИМТ, возрасту и соотношению полов, через 6 месяцев тренировок наиболее выраженное уменьшение ИМТ зарегистрировано в группе 1, пациенты которой тренировались с интенсивностью 25–30% от $\text{VO}_{2\text{peak}}$ (рис. 1).

На рисунке 2 представлена динамика окружности талии у пациентов трех исследуемых групп в зависимости от режима физической активности: в группе 1 ОТ уменьшился, в среднем, на 2,5%, в группе 2 и 3 — на 1,7% (рис. 2).

Наиболее выраженное повышение ТФН продемонстрировали пациенты группы 1, повысив $\text{VO}_{2\text{peak}}$ в среднем, на 22% после 6 месяцев ФТ (рис. 3). В групп-

пе 2 $\text{VO}_{2\text{peak}}$ увеличился, в среднем, на 15%, у пациентов группы 3 динамику $\text{VO}_{2\text{peak}}$ не зарегистрировали (рис. 3).

Увеличение скорости ходьбы на уровне лактатного порога, или 25–30% от $\text{VO}_{2\text{peak}}$ после 6 месяцев ФТ зарегистрировали только у пациентов групп 1 и 2: на 41 и 39%, соответственно (рис. 4). В группе 3, пациенты которой выполняли высокоинтенсивные интервальные тренировки, скорость ходьбы при достижении ЛП снизилась в среднем на 28% (рис. 4).

Особого внимания заслуживает динамика фазы RER=0,7–0,75, отражающей период преимущественного поглощения жиров в процессе выполнения ФН (рис. 5). У больных ожирением группы 1 и 2 продолжительность фазы RER на уровне 0,7–0,75 увеличилась в среднем с 0,4 мин до 2 мин и до 1,1 мин соответственно (рис. 5). В группе 3 подобной динамики не зарегистрировали (рис. 5).

В таблице 3 представлены результаты оценки переносимости тренировок различной интенсивности больными ожирением.

По результатам анализа дневников наблюдений выявили большую частоту нежелательных явлений в группе больных, выполняющих тренировки умеренной и высокой интенсивности, по сравнению с группой 1 — низкоинтенсивные ФН (табл. 3).

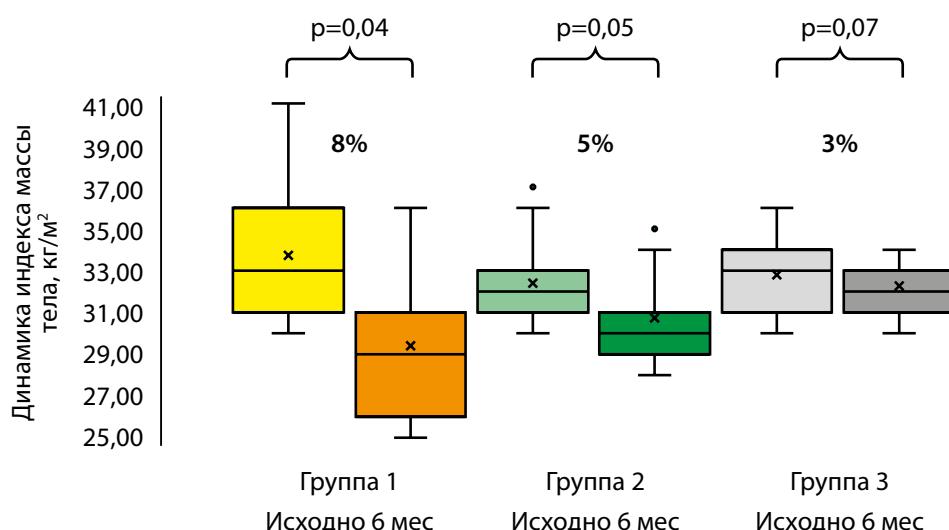


Рисунок 1. Динамика индекса массы тела у пациентов с ожирением на фоне тренировок различной интенсивности.

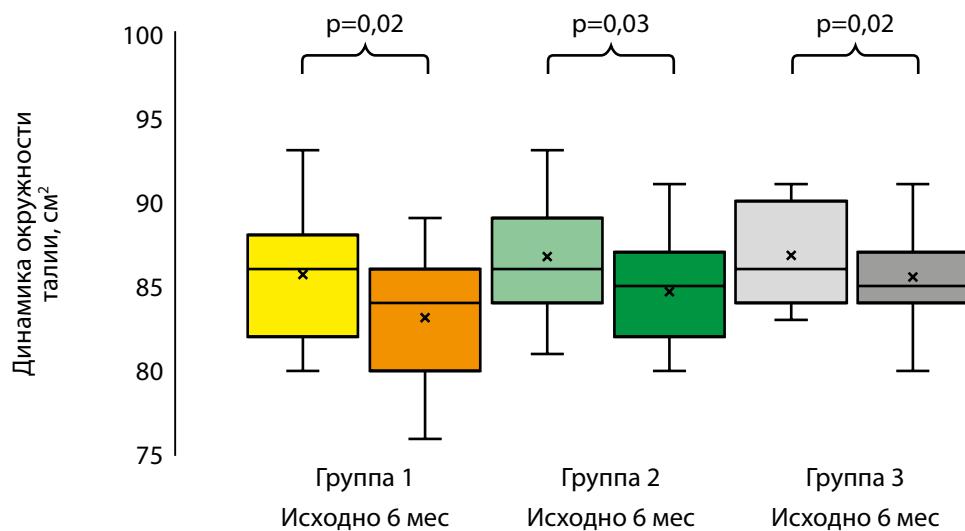


Рисунок 2. Динамика окружности талии у пациентов с ожирением на фоне тренировок различной интенсивности.

Примечание: ОТ — окружность талии.

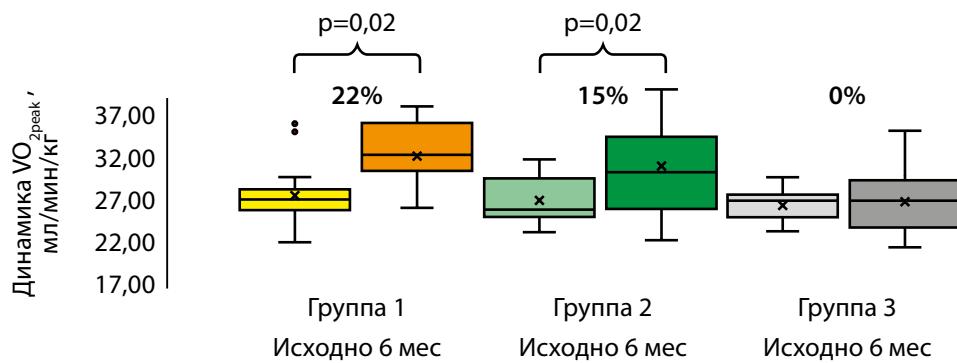


Рисунок 3. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ожирением на фоне тренировок различной интенсивности.

Примечание: $\text{VO}_{2\text{peak}}$ — объем кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки.

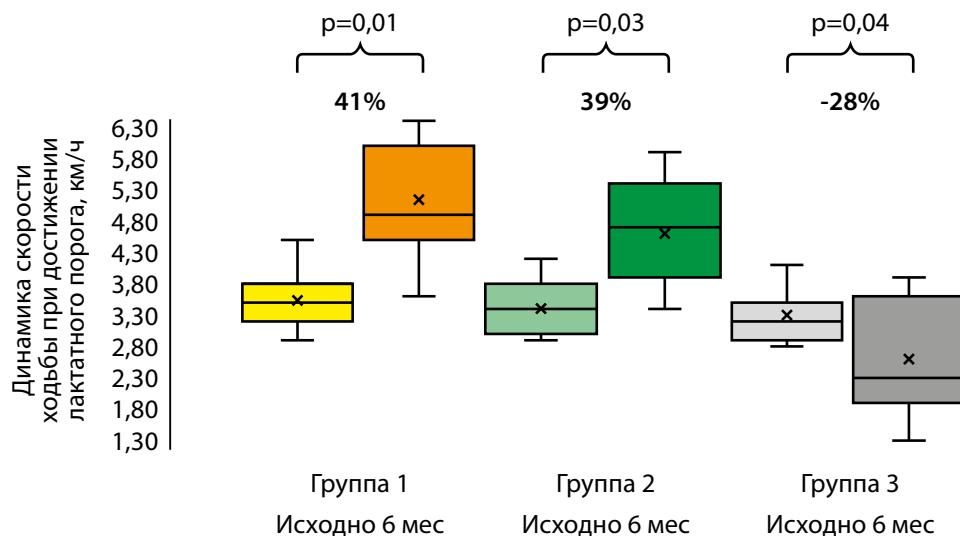


Рисунок 4. Динамика скорости ходьбы в момент достижения лактатного порога у пациентов с ожирением на фоне тренировок различной интенсивности.

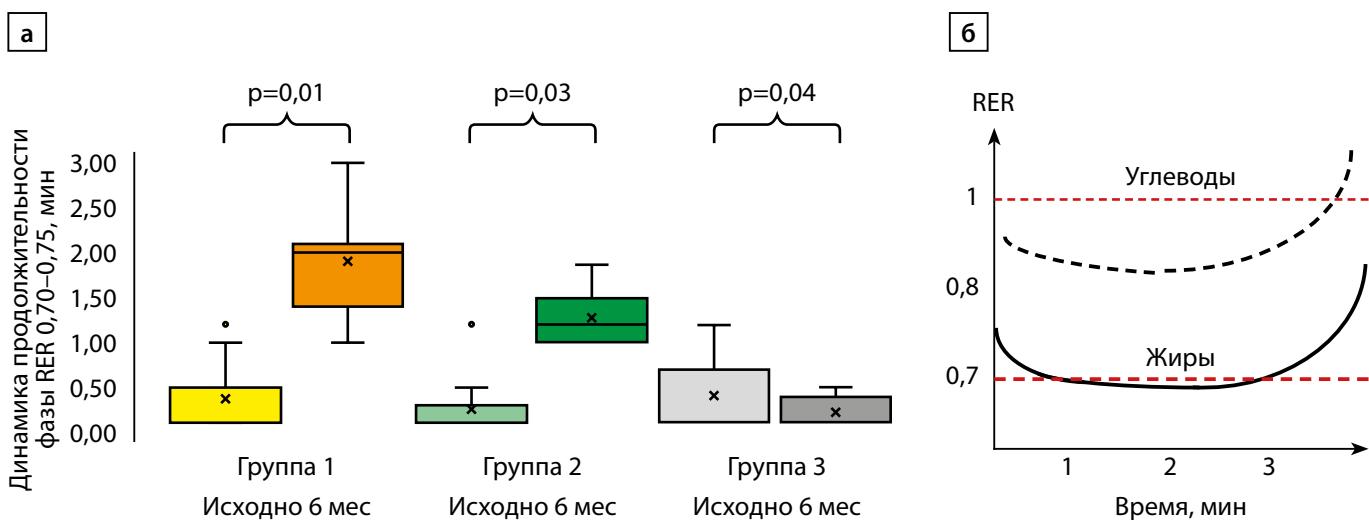


Таблица 3. Переносимость тренировок различной интенсивности

НЯ в период выполнения физических тренировок	Группа / приверженность		
	Группа 1 n=15 / 91%	Группа 2 n=15 / 77%	Группа 3 n=7 / 76%
Усталость, n (%)	3 (20)	10 (66)	7 (100)
Общая слабость, n (%)	5 (33)	8 (60)	5 (71)
Головокружение, n (%)	1 (7)	3 (20)	1 (14)
Мышечная боль, n (%)	0 (0)	7 (55)	7 (100)

Примечания: НЯ — нежелательные явления.

Таблица 4. Тренировочные режимы в зависимости от интенсивности физической нагрузки

Интенсивность тренировки	Шкала Борга	% от пиковой ЧСС	% от VO₂ пик
Очень легкая	<10	<35	<25
Легкая	10–11	35–54	25–44
Средней интенсивности	12–13	55–69	45–59
Тяжелая	14–16	70–89	60–84
Очень тяжелая	17–19	≥90	85
Максимальная	20	100	100

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании сравнили три подхода к подбору интенсивности нагрузки для пациентов с ожирением. Показана большая безопасность и эффективность низкоинтенсивных ФН (25–30% от $VO_{2\text{peak}}$) в отношении ИМТ, ОТ, ТФН, скорости ходьбы на уровне ЛП и продолжительности периода преимущественного расщепления жиров в процессе выполнения тренировки, по сравнению с ФА умеренной и высокой интенсивности.

Существует несколько тренировочных режимов в зависимости от интенсивности ФН (табл. 4) [15].

Адекватность физических тренировок обусловлена двумя основными принципами: безопасностью и эффективностью [16]. С целью соблюдения данных важнейших принципов следует персонализировано подбирать интенсивность, продолжительность и частоту выполнения упражнений каждому больному.

Существует несколько методов подбора интенсивности ФН. Интенсивность физической нагрузки можно определить разными методами. При назначении режима физических тренировок каждому больному необходимо персонализированно рассчитать таким образом, чтобы назначенная физическая реабилитация отвечала двум основным требованиям — безопасность и эффективность [16].

Интенсивность тренировок можно рассчитать на основании определения нескольких показателей:

- 1) доли ЧСС, зарегистрированной на пике физической нагрузки, при этом интенсивность ФТ устанавливают соответственно 60–85% ЧСС_{пик};
- 2) резерва ЧСС, интенсивность ФН соответствует 50%–80% ЧСС_{резерв};
- 3) 50–90% VO_{2peak}, для VO_{2peak} рассматривается достаточно широкий диапазон значений;
- 4) данные классификации по субъективной шкале оценки усилий, затраченных на выполнение ФН, к примеру, шкала Борга и модифицированная шкала Борга [17].

Существует способ расчета интенсивности аэробных тренировок при помощи определения лактатного порога в ходе кардиореспираторного тестирования [17–20]. Данный метод является оптимальным для больных с ожирением, т.к. при ФН интенсивностью на уровне лактатного порога энергообразование происходит преимущественно на фоне расщепления жиров (рис. 6), что также продемонстрировали результаты настоящего исследования (рис. 5).

Выполнение низкоинтенсивных ФН в течение 6 месяцев привело к увеличению продолжительности периода преимущественного расщепления жиров в процессе ФТ в 5 раз (рис. 5). Данный факт свидетельствует, что с помощью тренировок с интенсивностью 25–30% от VO_{2peak} возможно увеличение периодов дневной физической активности, в процессе которых пациент с ожирением использует преимущественно жиры, что, вероятно, способствует уменьшению ИМТ и ОТ. В настоящем исследовании рацион больных ожирением не исследовался. Вывод относительно преимущественного расщепления жиров в процессе физической нагрузки был сделан на основании анализа динамики дыхательного обменного отношения (RER) (рис. 5, 6). После 6 мес низкоинтенсивных аэробных тренировок у пациентов с ожирением зарегистрировано значительное удлинение фазы RER на уровне 0,7–0,75, что отражает преимущественное расщепление жиров в ходе физической нагрузки непрерывно нарастающей мощности (рис. 5).

Возможно, по этой причине в настоящем исследовании показана большая эффективность низкоинтенсивных ФН в отношении уменьшения ИМТ и ОТ (рис. 1, 2).

ФТ с интенсивностью 60% и 80% от VO_{2peak} были менее эффективны в отношении ИМТ, ОТ, ТФН, скорости ходьбы на уровне ЛП и продолжительности периода преимущественного расщепления жиров в процессе выполнения тренировки (рис. 1–5), поскольку физическая нагрузка с интенсивностью выше лактатного порога у любого индивидуума способствует развитию метаболического ацидоза изначально в мышечной ткани, а затем и в крови, что приводит к прекращению тренировки, т.к. водород является основным медиатором утомления и боли мышц. Возможно, по этой причине продемонстрирована худшая переносимость физических тренировок в группах 2 и 3, пациенты которых выполняли ФН умеренной и высокой интенсивности (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. ФТ с интенсивностью 75–80% и 60% от VO_{2peak} хуже переносятся больными с ожирением и менее эффективны по сравнению с ФТ интенсивностью 25–30% VO_{2peak}.
2. Аэробные тренировки с интенсивностью 25–30% VO_{2peak} наиболее безопасны и эффективны в отношении толерантности к физической нагрузке и снижения массы тела у пациентов с ожирением.

Применение методики расчета режима ФТ на основании определения ЛП в клинической практике позволило персонифицированно рассчитать режим физических тренировок. Использование персонифицированного подхода в расчете режима ФТ обеспечивает предупреждение развития мышечного утомления и возможность назначения более длительных физических тренировок. Это может способствовать интенсификации процессов аэробного окисления в мышечном волокне, эффективному снижению ИМТ, ОТ, увеличению ТФН, скорости ходьбы при достижении лактатного порога, увеличению продолжительности периода преимущественного расщепления жиров в процессе выполнения ФН.

Физическая нагрузка

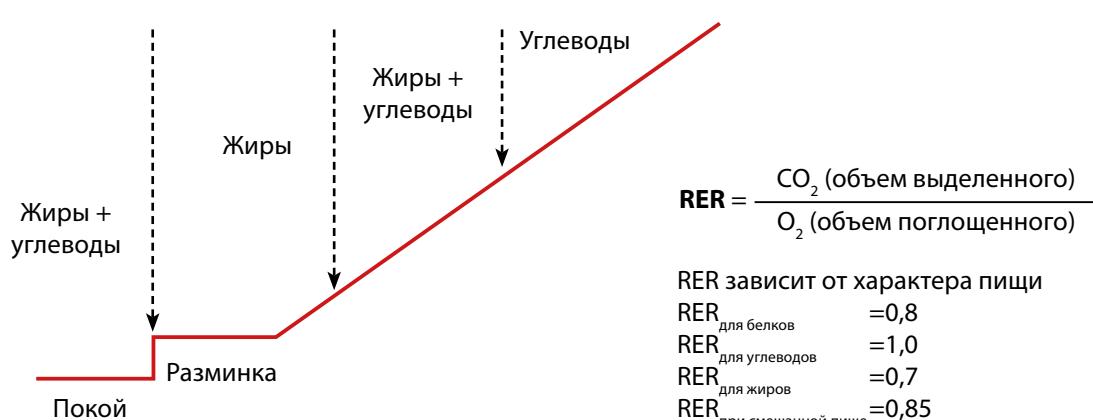


Рисунок 6. Вещества, используемые для получения энергии, при выполнении физической нагрузки постепенно нарастающей мощности.

Примечание: RER — дыхательное обменное отношение.

В настоящем исследовании приняли участие не большое количество больных ожирением (37 человек), преимущественно женщины (34 человека), молодого возраста и с медицинским образованием. Необходимы дальнейшие исследования с участием большего количества больных разного возраста и социального статуса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о финансировании. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ (Соглашение №25-75-30010 от 22.05.2025)

The grant of the Science Foundation of the Russian Federation (Agreement №25-75-30010 dated 22 may 2025)

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Лелявина Т.А. — концептуализация, разработка идеи и методов исследования, выполнение кардиореспираторного нагрузочного тестирования, интерпретация результатов, написание статьи; Галагудза М.М. — существенный вклад в анализ данных и интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки; Бабенко А.Ю. — получение данных, внесение в рукопись существенной правки; Сонин Д.Л. — получение данных, написание статьи; Маркина Н.О. — получение данных, написание статьи; Штейн К.А. — получение данных, написание статьи; Шляхто Е.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, 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

- Gaskin CJ, Cooper K, Stephens LD, Peeters A, Salmon J, Porter J. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity published internationally: A scoping review. *Obes Rev.* 2024;25(5):e13700. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13700>
- Nutrition and Metabolic Management Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, Clinical Nutrition Branch of Chinese Nutrition Society, Chinese Diabetes Society, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Chinese Clinical Nutritionist Center of Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for medical nutrition treatment of overweight/obesity in China (2021). *Asia Pac J Clin Nutr.* 2022;31(3):450-482. doi: [https://doi.org/10.6133/apjcn.202209_31\(3\).0013](https://doi.org/10.6133/apjcn.202209_31(3).0013)
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines «Management of obesity and its comorbidities». *Obesity and metabolism.* 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
- Российская ассоциация эндокринологов, Общество бariatрических хирургов Ожирение, Клинические рекомендации 2020
- Малютина С.К., Серова Н.В., Никитин Ю.П., Насонова Н.В. Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). — Новосибирск: Академическое издательство «Гео»; 2016. — С. 275-292. [Mal'yutina SK, Serova NV, Nikitin YuP, Nasonova NV. Monitorirovaniye serdechno-sosudistoi zabolevaemosti, smertnosti i ikh faktorov riska v raznykh regionakh mira (projekt VOZ MONICA). Novosibirsk: Akademicheskoe izdatel'stvo «Geo»; 2016. P. 275-292. (In Russ.)]
- Kahan S, Manson JE. Obesity Treatment, Beyond the Guidelines: Practical Suggestions for Clinical Practice. *JAMA.* 2019;321(14):1349-1350. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2352>
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care.* 2022;45(S1):S4-S7. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-Srev7>
- Oppert JM, Ciangura C, Bellicha A. Physical activity and exercise for weight loss and maintenance in people living with obesity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(5):937-949. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09805-5>
- van Baak MA, Pramono A, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, et al. Effect of different types of regular exercise on physical fitness in adults with overweight or obesity: Systematic review and meta-analyses. *Obes Rev.* 2021;22 Suppl 4(Suppl 4):e13239. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13239>
- Oppert JM, Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, et al. Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. *Obes Rev.* 2021;22 Suppl 4(Suppl 4):e13273. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13273>
- Berge J, Hjelmeseth J, Hertel JK, Gjevestad E, Småstuen MC, et al. Effect of Aerobic Exercise Intensity on Energy Expenditure and Weight Loss in Severe Obesity-A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(2):359-369. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23078>
- Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, et al. Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity: An overview of 12 systematic reviews and 149 studies. *Obes Rev.* 2021;22 Suppl 4(Suppl 4):e13256. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13256>
- Pengyu Fu, Rongxin Zhu, Jie Jia, et al. Aerobic exercise promotes the functions of brown adipose tissue in obese mice via a mechanism involving COX2 in the VEGF signaling pathway. *Nutrition & Metabolism.* 2021;(18): 56
- Mezzani A. Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:S3-S11. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-997>
- Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л., Орлова Я.А., Рылова А.К., Аронов Д.М. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. // Журнал Сердечная Недостаточность. — 2017. — Т.18. — №1. — С.41–66. [Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Begrambekova YL, Orlova YA, Rylova AK, Aronov DM, et al. Recommendations for the appointment of physical training in patients with chronic heart failure. *Russ J Cardiol.* 2017;18(1):41–66. (In Russ.)]
- Шальнова С.А., Драпкина О.М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2020. — Т. 19. — №3. — С. 209-215. [Shalnova SA, Drapkina OM. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2020;19(3):209-215. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2602>
- Персонализированная физическая реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью — патофизиологическое обоснование и оценка эффективности Лелявина Т.А. — Дисс-я на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022
- Lelyavina T, Sitnikova M, Beresina A, et al. New Approaches to Marking Stages of Incremental Physical Work by Example of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Journal of US-China Medical Science.* 2014;11:9-13
- Poole D, Rossiter H, Brooks G. The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *Int J Mol Sci.* 2021;599(3):737-767. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20215514>
- Lelyavina TA, Galenko VL, Ivanova OA, et al. Clinical Response to Personalized Exercise Therapy in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction Accompanied by Skeletal Muscle Histological Alterations. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5514. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20215514>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Лелявина Татьяна Александровна**, д.м.н. [**Tatiana A. Lelyavina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 St-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6796-4064>; Researcher ID: ABH-3082-2020; Scopus Author ID: 56700273900; eLibrary SPIN: 5663-1936; e-mail: tatianalelyavina@mail.ru

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., чл.-корр. РАН [Michael M. Galagudza, MD, PhD, Corresponding member of Academy of Science]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>; Researcher ID: C-8479-2011; Scopus Author ID: 6507925726; eLibrary SPIN: 2485-4176; e-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., доцент [Alina U. Babenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; Researcher ID (WoS): Q-6714-2016D-3729-2014; Scopus Author ID: 33767446300; eLibrary SPIN: 9388-1077; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Сонин Дмитрий Леонидович, к.м.н. [Dmitriy L. Sonin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1705-7217>; Researcher ID: A-1948-2014; Scopus Author ID: 10641700000; eLibrary SPIN: 1710-8616; e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru

Штейн Ксения Александровна [Kseniya A. Shtein, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9699-1210>; Researcher ID: OUI-0235-2025; Scopus Author ID: 60096497100; eLibrary SPIN: 2982-8274; e-mail: ksshteyn@mail.ru

Маркина Наталья Олеговна [Natalya O. Markina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2338-0125>; Researcher ID: OGO-1630-2025; Scopus ID: 59238816000; e-mail: nataegor25@gmail.com

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., академик РАМН [Eugeniy V. Shlyakhto, MD, PhD, Academician]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; Researcher ID: A-6939-2014; Scopus Author ID: 16317213100; eLibrary SPIN: 136786; e-mail: shlyakhto@almazovcentre.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лелявина Т.А., Галагудза М.М., Бабенко А.Ю., Сонин Д.Л., Маркина Н.О., Штейн К.А., Шляхто Е.В. Эффективность и безопасность физических тренировок различной интенсивности у пациентов с ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2025. — Т. 22. — №3. — С. 196-204. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13156>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lelyavina TA, Galagudza MM, Babenko AY, Sonin DL, Markina NO, Stein KA, Shlyakhto EV. Effectiveness and safety of varying intensity physical training in obese patients. *Obesity and metabolism*. 2025;22(3):196-204. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13156>

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ACE, PPARGC1A С ФЕНОТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



© Т.Ю. Максимычева^{1,2,3*}, Н.В. Балинова¹, Ю.Л. Мельяновская^{1,2}, М.В. Тарасов¹, А.В. Бухонин¹, А.И. Тлиф², А.В. Басова², Е.В. Лошкова^{1,4}, Е.И. Кондратьева^{1,2}

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, Москва, Россия

²Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Мытищи, Россия

³Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

Обоснование. Гены PPARGC1A и ACE, продукты которых обеспечивают энергетический обмен клетки, активно изучаются не только в развитии взаимосвязи с физическим признаками индивидуумов (спортивные результаты), но и в отношении патологических изменений в организме, в результате появления продуктов обмена с измененными физико-химическими свойствами и параметрами функциональной активности, приводящими к различным заболеваниям (ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), инсулинорезистентность, метаболический синдром).

Цель исследования. Провести ассоциативный поиск полиморфных вариантов генов ACE (I/D) и PPARGC1A (G/A) с клиническими фенотипами ожирения у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 177 детей с ожирением и 135 здоровых детей в возрасте от 5 до 18 лет. Изучали: нутритивный статус, показатели липидного, углеводного обмена для проведения ассоциативного поиска полиморфных вариантов генов ACE (I/D) и PPARGC1A (G/A) с клиническими фенотипами ожирения (ОЖ). Тестирование полиморфных вариантов генов ACE (I/D), PPARGC1A (PGC-1) проведено методом ПЦР и ПДРФ-анализа.

Результаты. В выборке здоровых детей чаще встречаются генотипы I/D и I/I гена ACE и генотипы A/A и G/A гена PPARGC1A. У пациентов с ожирением чаще встречаются генотип I/D и аллель D гена ACE и генотип G/A гена PPARGC1A. Генотип G/G и аллель G гена PPARGC1A при ожирении были ассоциированы с метаболическим синдромом и гипертриглицеридемией.

Заключение. Генотип I/D гена ACE встречался чаще у пациентов ожирением, однако ассоциаций генотипа с метаболическими рисками не было выявлено. Генотип G/G гена PPARGC1A чаще выявлялся у пациентов с ожирением и был связан с риском развития метаболических нарушений и гипертриглицеридемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гены PPARGC1A, ACE; гены метаболического обмена; дети; ожирение; метаболический синдром.

ASSOCIATION OF ACE AND PPARGC1A GENE POLYMORPHISMS WITH OBESITY PHENOTYPES IN CHILDREN IN THE RUSSIAN FEDERATION

© Tatyana Y. Maksimycheva^{1,2,3*}, Natalia V. Balinova¹, Yuliya L. Mel'yanovskaya^{1,2}, Maxim V. Tarasov¹, Artem V. Buhonin¹, Asiet I. Tlif², Anna V. Basova², Elena V. Loshkova^{1,4}, Elena I. Kondratyeva^{1,2}

¹Research Centre for Medical Genetics

²Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region

³Russian Medical Academy of Post-Graduate Education

⁴Federal State Funded Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of health of the Russian Federation

BACKGROUND: Certain genes are involved in the regulation of nutrient and energy metabolism. The PPARGC1A and ACE genes, the products of which provide cellular energy metabolism, are actively studied not only in the development of relationships with the physical characteristics of individuals (sports results), but also in relation to pathological changes in the body, as a result of the appearance of metabolic products with altered physicochemical properties and parameters of functional activity, leading to various diseases (obesity, type 2 diabetes, insulin resistance, metabolic syndrome).

AIM: to conduct an associative search for genetic variants of the ACE (I/D) and PPARGC1A (G/A) genes with clinical phenotypes of obesity in children.

MATERIALS AND METHODS: The study included 177 children with obesity and 135 healthy children aged 5 to 18 years. The following were studied: nutritional status, lipid and carbohydrate metabolism parameters to conduct an associative search for genetic variants of the ACE (I/D) and PPARGC1A (G/A) genes with clinical phenotypes of obesity (OB). Testing of polymorphic variants of the ACE (I/D), PPARGC1A (PGC-1) genes was performed by PCR and RFLP analysis.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: In the sample of healthy children, the I/D and I/I genotype of the ACE gene and the A/A and G/A genotypes of the PPARGC1A gene are more common. In patients with obesity, the I/D genotype and the D allele of the ACE gene, and the G/A genotype of the PPARGC1A gene are more common.

The G/G genotype and the G allele of the PPARGC1A gene in obesity were associated with metabolic syndrome and hypertriglyceridemia

CONCLUSION: The I/D genotype of the ACE gene was more common in obese patients, but no associations of the genotype with metabolic risks were found. The G/G genotype of the PPARGC1A gene was more common in obese patients and was associated with the risk of developing metabolic disorders and hypertriglyceridemia.

KEYWORDS: PPARGC1A, ACE genes; metabolic exchange genes; children; obesity nutritional status; metabolic syndrome.

ОБОСНОВАНИЕ

При наличии некоторых полиморфных вариантов генов может произойти нарушение метаболического баланса, особенно в отношении процессов пищеварения, ассимиляции и физиологического использования питательных веществ, поступающих в организм. В ряде исследований было показано, что наличие определенных полиморфных вариантов в генах может быть связано со специфическими изменениями в метаболизме питательных веществ и энергии, влекущими фенотипические отличия и изменения, в том числе патологического характера [1–7].

К таким генам, в частности, относятся PPARGC1A (кодирует белок — коактиватор 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, гамма), ACE (кодирует синтез ангиотензинпревращающего фермента), продукты которых обеспечивают энергетический обмен клетки и активно изучаются не только в развитии взаимосвязи с физическим признаками индивидуумов (спортивные результаты), но и в отношении патологических изменений в организме в результате появления продуктов обмена с измененными физико-химическими свойствами и параметрами функциональной активности, приводящими к различным заболеваниям (ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), инсулино-резистентность, метаболический синдром) или избыточному накоплению продуктов обмена (холестерин, ЛПНП и др.) [1–7].

PPARGC1A считается центральным регулятором энергетического метаболизма. Было показано, что PPARGC1A контролирует окислительный метаболизм во многих типах клеток, процессы клеточного дыхания и обмен веществ [1]. Белок участвует в реализации программы инсулинерегулируемого глюконеогенеза. PPARGC1A экспрессируется преимущественно сердце, скелетных мышцах и почках, а также в меньшей степени в печени, тканях мозга и поджелудочной железы. Среди вариаций в гене PPARGC1A особый интерес представляет полиморфизм rs8192678 (замена нуклеотида G на A в положении 1444 экзона 8), который приводит к замещению глицина на серин в положении 482 (Gly482Ser) белка. Аллель A встречается с частотой 30–40% [1–2]. Он ассоциирован со снижением уровня экспрессии гена PPARGC1A, уменьшением окислительных процессов и митохондриального биогенеза, с ожирением у мужчин, ведущих физически неактивный образ жизни [2]. Метаанализ 3718 больных СД2 выявил ассоциацию аллеля A с повышенным риском его развития [3, 4].

Белок, кодируемый геном ACE человека, является наиболее важным компонентом ренинангiotензиновой системы. Сообщаемые эффекты полиморфизма ACE различаются в разных исследованиях и популяциях. По данным метаанализа, включающим 16 исследований, выявлено, что полиморфизм гена ACE ответственен примерно за 50% фенотипических вариаций, обнаруживаемых в уровнях белка ACE (ангиотензинпревращающий фермент) в плазме крови. Лица с генотипом I/I имеют пониженные уровни ACE, тогда как лица с I/D имеют промежуточные уровни, а лица с D/D — повышенные уровни фермента. В нескольких исследованиях выявлена взаимосвязь между полиморфизмом D/D гена ACE и патогенезом СД и его осложнений. Однако результаты противоречивы [5].

Также была проанализирована ассоциация гена ACE с факторами окружающей среды и гипертонией. Так, полиморфизм гена ACE (rs1799752) ассоциирован с артериальной гипертензией и избыточным потреблением углеводов. Лица с генотипом ACE*DD имели более высокое потребление углеводов и повышенную предрасположенность к артериальной гипертензии по сравнению с носителями генотипов ACE*ID и ACE*II [6]. Более того, показано, что у людей с генотипом ACE*DD было повышено потребление соли более чем на 5 г в день, что также может быть связано с более высоким риском развития гипертонии [7].

Ожирение — глобальная проблема человечества, а избыточный вес и ожирение относятся к числу пяти основных факторов риска смерти. ВОЗ определяет ожирение как «ненормальное или чрезмерное накопление жира, которое представляет риск для здоровья». Еще десять лет назад было показано, что ежегодно около 2,8 млн взрослых умирают по причине избыточного веса или ожирения [8].

Одно из наиболее крупных популяционных исследований в Российской Федерации, проведенное в 2004 г., включившее 13 700 детей 6–18 (средний возраст 13 лет) лет из 6 регионов (Тверская, Ростовская, Тульская, Брянская, Калужская, Орловская области и остров Сахалин) выявило избыточную массу тела у детей от 5,5 до 11,8%, а ожирение — у 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% — в городской [9].

В 2007 г. Европейское региональное бюро ВОЗ разработало инициативу по эпиднадзору за детским ожирением (Childhood Obesity Surveillance Initiative — COSI), целью которой является определение причин развития избыточной массы тела, а также разработка и внедрение норм питания и физической активности у детей школьного возраста. COSI является одним

из крупнейших популяционных исследований избыточной массы тела и ожирения среди детей школьного возраста, охватившее 38 стран Европейского региона ВОЗ с включением более чем 300 тысяч детей [10]. Согласно последним опубликованным данным этого исследования, первое место по распространенности детского ожирения занимают страны Южной Европы. В Греции, Испании, Италии, на Кипре, Мальте и в Сан-Марино ожирением страдают от 18 до 21% мальчиков (т.е. приблизительно каждый пятый). Самые низкие показатели ожирения, напротив, отмечаются в Дании, Ирландии, Латвии, Норвегии и Франции — от 5 до 9% детей обоих полов [10].

Исследование 2017–2018 гг, проведенное в г. Москве в рамках программы COSI, включившее 2166 детей 7-летнего возраста, выявило наличие избыточной массы тела у 27% мальчиков и 22% девочек, а ожирение — у 10 и 6% детей соответственно [10].

Ожирение связано с развитием многих хронических и потенциально опасных для жизни заболеваний, таких как болезни сердца, рак и диабет, и практически на каждую систему органов ожирение может оказывать негативное воздействие.

Исследования ожирения и состава тела у населения в целом продемонстрировали, что распределение жира в организме, особенно увеличение жировой прослойки верхней части тела, висцерального жира и внутримышечного жира, являются важными предикторами метаболических последствий, обычно связанных с ожирением. В связи с этим является актуальным исследование генов, отвечающих за энергетический обмен и их ассоциативные связи с метаболическими нарушениями у детей с ожирением [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести ассоциативный поиск полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D) и *PPARGC1A* (G/A) с клиническими фенотипами ожирения у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект изучения: дети в возрасте от 5 до 18 лет с избыточной массой тела и ожирением (основная группа, N=177), здоровые дети (группа контроля N=135). В исследование были включены дети с избыточной массой тела и ожирением, которые проходили лечение в отделении эндокринологии «НИКИ детства МЗ МО» (г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1). Использовали критерии установки диагноза согласно клиническим рекомендациям «Ожирение у детей. 2021» [12].

Таблица 1. Праймеры, используемые для определения полиморфизмов *ACE* и *PARGC1A*

Ген	Последовательность	Рестриктаза
<i>ACE</i> rs1799752	F5'-CTGAGACCACTCCCATCCTTCT-3' R5'GATGTGCCATCACATTGTCAGAT-3	Нет
<i>PARGC1A</i> rs8192678	F5' – TTGTTCTTCCACAGATTGAGAC 3'R5' GAAAAGACCTTGAACGAGAG	MspI

Критерии включения

Дети в возрасте от 5 до 18 лет с избыточной массой тела и ожирением.

Дети в возрасте от 5 до 18 лет, здоровые.

Критерии исключения

Неподписание информированного согласия.

Предмет изучения: нутритивный статус, показатели липидного, белкового, углеводного обменов, ассоциативный поиск полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D) и *PPARGC1A* (G/A) с клиническими фенотипами ожирения (ОЖ) у детей.

Все испытуемые подписали информированное добровольное согласие. Исследование одобрено этическими комитетами (протокол этического комитета №30 от 01.10.2022 ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», протокол этического комитета №4 ГБУЗ МЗ МО «НИКИ детства МЗ МО» от 22.12.2022).

Методы исследования

- Клинико-анамnestические.**
- Антropометрические показатели** (масса тела, длина тела, ИМТ, z-критерий, перцентильные значения по критериям ВОЗ Anthro).
- Биохимические исследования включали** определение уровня глюкозы, инсулина, С-пептида, триглицеридов, холестерина общего, холестерина-ЛПВП (α-холестерин), холестерина-ЛПНП (β-холестерин).
- Молекулярно-генетические методы** анализа полиморфизмов генов *PARGC1A* (G/A), *ACE* (I/D): геномная ДНК выделялась из цельной крови с помощью стандартного метода (набор для выделения ДНК- HiPure Blood DNA Mini Kit (China)). Тестирование полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D) rs4646994, *PARGC1A* (G/A) rs8192678 проведено методом ПЦР и ПДРФ анализа (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Для амплификации использовали соответствующие праймеры и рестриктазы (табл. 1).

Для поиска ассоциативных связей в основной группе были выделены следующие клинико-фенотипические проявления ожирения: метаболический синдром (МС) [13], СД2, гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), гипертриглицеридемия (ГТГ). Использовали критерии установки диагноза согласно клиническим рекомендациям, нормативным документам [13, 14, 15].

Критерии МС у взрослых и подростков старше 16 лет: абдоминальное ожирение (превышение критического значения окружности талии с учетом этнической принадлежности), триглицериды ($\geq 1,7$ ммоль/л) ЛПВП

Таблица 2. Клиническая характеристика основной и контрольной группы, M±SD

Показатели	Основная группа (1)	Группа контроля (2)
Количество (N)	177	135
Пол (девочки), абрс. (%)	73 (41%)	72 (54%)
Пол (мальчики), абрс. (%)	104 (59%)	63 (46%)
Возраст (настоящий), M±SD, годы	12,2±2,8	10,5±1,5
ИМТ, кг/м ²	32,5±5,5	16,4±0,7
• z-критерий	2,0±0,5	-0,3±0,6
• перцентильные значения	99,1±20,8	40,2±13,8
• Рост, z-критерий	1,2±0,7	-0,7±0,7
• Рост, перцентиль	87,4±25,4	35,0±22,7
НТГ, N (%)	24 (14%)	—
МС, N (%)	18 (10,7%)	—
ГТГ, N (%)	26 (15%)	—
СД 2 типа	0	—
Ожирение 1 ст. (ИМТ SDS: 2,0–2,5)	77 (43,5%)	
Ожирение 2 ст. (ИМТ SDS: 2,6–3,0)	23 (13,5%)	
Ожирение 3 ст. (ИМТ SDS: 3,1–4,0)	7 (3,5%)	
Избыточная масса тела (ИМТ SDS: ИМТ SDS: 1,0–1,9)	70 (39,5%)	

(M<1,0 ммоль/л, Ж<1,3 ммоль/л), АД≥130/≥85 мм рт.ст., гликемия натощак (≥5,6 ммоль/л) [13, 14, 15].

Критерии МС у взрослых и подростков 10–16 лет: окружность талии (OT≥90 перц. или превышение критического значения OT взрослых) триглицериды (≥1,7 ммоль/л) ЛПНП (<1,03 ммоль/л), АД (САД≥130 мм рт.ст. или ДАД≥85 мм рт.ст.), гликемия натощак (≥5,6 ммоль/л) [13, 14, 15].

Нарушения углеводного обмена диагностировали на основании стандартного 2-часового перорального глюкозотolerантного теста (СГТТ). Результаты СГТТ оцениваются в соответствии с рекомендациями Европейского экспернского комитета по диагностике и классификации сахарного диабета [16]. Показатели углеводного обмена считаются нормальными, если уровень глюкозы в капиллярной крови натощак составляет менее 5,5 ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки — менее 7,8 ммоль/л. Если уровень глюкозы натощак — менее 6,1 ммоль/л, но через 2 часа находится в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л, то это состояние классифицируется как НТГ [16].

Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. В зависимости от вида распределения меры центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах)/(Q1;Q3). Формат представления качественных признаков — абсолютные числа с указанием долей (%). Статистическая обработка для анализа качественных данных — с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Проведена проверка соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга (РХВ). Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Для контроля ошибки первого рода при множественных сравнениях была введена поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика группы исследования и группы сравнения представлена в таблице 2.

Дети были сопоставимы по возрасту, полу. В группе детей с ожирением были выделены подгруппы с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) — 24 (14%) ребенка, с метаболическим синдромом (МС) — 18 (10,7%) ребенка, гипертриглицеридемией (ГТГ) — 26 (15%) детей. Не было выявлено детей с СД2. Ожирение 1 ст. имели 77 (43,5%) детей, ожирение 2 ст. — 23 (13,5%) ребенка, ожирение 3 ст. — 7 (3,5%) ребенка. Избыточную массу тела имели 70 (39,5%) детей. Среди детей здоровой группы не было выявлено избыточной массы тела и ожирения (табл. 2).

Распределение частот полиморфизмов гена ACE (I/D), гена PPARGC1A (G/A)

Результаты исследования распределения частоты генотипов у здоровых детей и подростков выявили, что генотип I/D и I/I и аллель I (Insertion) гена ACE и генотипы A/A и G/A, аллель A гена PPARGC1A встречаются чаще, чем другие генотипы (табл. 3).

Результаты исследования частоты распределения генотипов у пациентов с ожирением (табл. 4) выявили, что генотип I/D и аллель D гена ACE, и генотип G/A и аллель A гена PPARGC1A встречаются чаще, чем другие генотипы. Не для всех обследованных генотипирование одинаково прошло по исследуемым системам, поэтому количество генотипов для полиморфизмов генов ACE (I/D) и PPARGC1A (G/A) в таблицах 3–8 различное.

Сравнение генотипов у пациентов с ожирением (основная группа или группа 1, 177 детей) и здоровыми детьми (контрольная группа или группа 2, 135 человек) показало, что генотип I/D гена ACE регистрировалось чаще по сравнению со здоровыми детьми (табл. 5), при этом генотип I/I при ожирении не зарегистрирован.

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов ACE (I/D) и PPARGC1A (G/A) у здоровых детей и подростков (согласно уравнению Харди–Вайнберга)

Ген/Полиморфизм	Генотип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	$h_{\text{obs}} \pm \text{s.e.}$ $h_{\text{exp}} \pm \text{s.e.}$	D
ACE (I/D)	I/I	42	42,22	0,0006 p=0,559	I=0,559 D=0,440	$h_{\text{obs}} = 0,496 \pm 0,043$ $h_{\text{exp}} = 0,888 \pm 0,027$	-0,441
	I/D	67	66,55				
	D/D	26	26,22				
	I	151	55,93				
	D	119	44,07				
PPARGC1A (G/A)	G/G	13	11,79	0,023 p=0,880	G=0,302 A=0,697	$h_{\text{obs}} = 0,403 \pm 0,043$ $h_{\text{exp}} = 0,609 \pm 0,043$	-0,339
	G/A	52	54,42				
	A/A	64	62,79				
	G	110	30,23				
	A	172	69,77				

Примечание. N.O. — наблюдаемая численность генотипов; N.E. — ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди–Вайнберга; d.f. — число степеней свободы; $h_{\text{obs}} \pm \text{s.e.}$ и $h_{\text{exp}} \pm \text{s.e.}$ — соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D — относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов ACE (I/D) и PPARGC1A (G/A) с ожирением (согласно уравнению Харди–Вайнберга)

Ген/Полиморфизм	Генотип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	$h_{\text{obs}} \pm \text{s.e.}$ $h_{\text{exp}} \pm \text{s.e.}$	D
ACE (I/D)	I/I	0	33,52	- p=0,000	I=0489 D=0,510	$h_{\text{obs}} = 0,979 \pm 0,012$ $h_{\text{exp}} = 0,986 \pm 0,010$	-0,007
	I/D	137	69,97				
	D/D	3	36,52				
	I	137	48,93				
	D	143	51,07				
PPARGC1A (G/A)	G/G	34	21,45	16,368 p=0,000	G=0,390 A=0,609	$h_{\text{obs}} = 0,298 \pm 0,039$ $h_{\text{exp}} = 0,786 \pm 0,035$	-0,621
	G/A	42	67,09				
	A/A	65	52,45				
	G	110	39,01				
	A	172	60,99				

Примечание. N.O. — наблюдаемая численность генотипов; N.E. — ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди–Вайнберга; d.f. — число степеней свободы; $h_{\text{obs}} \pm \text{s.e.}$ и $h_{\text{exp}} \pm \text{s.e.}$ — соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D — относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Таблица 5. Анализ «случай–контроль» изучаемых генотипов и аллелей полиморфизмов генов ACE (I/D) и PPARGC1A (G/A) при ожирении (ОЖ) и у здоровых детей и подростков

Ген/Полиморфизм	Генотипы/ Аллели	ОЖ (1)		Здоровые (2)		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
ACE (I/D)	I/I	0	0	42	31	84,198	0,001	46,348 (14,063 < OR < 152,754)
	I/D	137	98	67	50			
	D/D	3	2	26	19			
	I	137	49	151	56	2,425	0,119	0,755 (0,540 < OR < 1,056)
	D	143	51	119	44			
PPARGC1A (G/A)	G/G	34	24	13	10	9,941	0,007	2,835 (1,421 < OR < 5,659)
	G/A	42	30	52	40			
	A/A	65	46	64	50			
	G	110	39	78	30	4,193	0,041	1,476 (1,032 < OR < 2,110)
	A	172	61	180	70			

Примечание: N — абсолютное число наблюдаемых генотипов. Р приведено для теста χ^2 .

Таблица 6. Анализ «случай–контроль» генотипов и аллелей полиморфизмов генов ACE (I/D) и PPARGC1A (G/A) при ожирении (ОЖ) без нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) (1) и с НТГ (2)

Ген/Полиморфизм	Генотипы/ Аллели	ОЖ без НТГ (1)		ОЖ+НТГ (2)		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
ACE (I/D)	I/I	0	0	0	0	-	0,932	1,029 (0,530<OR<1,998)
	I/D	109	98	19	100			
	D/D	3	2	0	0			
	I	209	49	19	50			
	D	215	51	19	50			
PPARGC1A (G/A)	G/G	24	24	10	53	8,549	0,014	3,981 (1,453<OR<10,908)
	G/A	33	30	2	11			
	A/A	53	46	7	36			
	G	110	39	22	58			
	A	172	61	16	42			

Примечание: N — абсолютное число наблюдаемых генотипов. Р приведено для теста χ^2 .

Таблица 7. Анализ «случай–контроль» изучаемых генотипов и аллелей полиморфизмов генов ACE (I/D) и PPARGC1A (G/A) при ожирении (ОЖ) без метаболического синдрома (МС) (1) и ОЖ с МС (2)

Ген/Полиморфизм	Генотипы/ Аллели	ОЖ без МС (1)		ОЖ+МС (2)		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
ACE (I/D)	I/I	0	0	0	0	-	0,943	1,053 (0,481<OR<2,305)
	I/D	114	98	14	100			
	D/D	3	2	0	0			
	I	114	49	14	50			
	D	120	51	14	40			
PPARGC1A (G/A)	G/G	24	24	8	50	6,597	0,037	3,708 (1,261<OR<10,906)
	G/A	34	30	2	12			
	A/A	55	46	6	38			
	G	82	39	18	56			
	A	144	61	14	44			

Примечание: N — абсолютное число наблюдаемых генотипов. Р приведено для теста χ^2 .

Таблица 8. Анализ «случай–контроль» изучаемых генотипов и аллелей полиморфизмов генов ACE (I/D) и PPARGC1A (G/A) при ожирении (ОЖ) без гипертриглицеридемии (ТГ) (1) и ОЖ с ТГ (2)

Ген/Полиморфизм	Генотипы/ Аллели	ОЖ без ТГ (1)		ОЖ+ТГ (2)		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
ACE (I/D)	I/I	0	0	0	0	2,716	0,257	0,333 (0,029<OR<3,870)
	I/D	108	98	18	95			
	D/D	2	2	1	5			
	I	108	49	18	47			
	D	112	51	20	53			
PPARGC1A (G/A)	G/G	22	21	7	30	7,372	0,025	4,398 (1,400<OR<13,818)
	G/A	32	31	12	52			
	A/A	50	48	4	18			
	G	76	37	26	57			
	A	132	63	20	43			

Примечание: N — абсолютное число наблюдаемых генотипов. Р приведено для теста χ^2 .

Генотип G/G и аллель G гена *PPARGC1A* при ожирении определялся чаще, чем в группе контроля.

Сравнение генетических маркеров у пациентов с ожирением (1 группа, 140 детей) и ожирением с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) (группа 2, 24 человека) показало, что генотип G/G и аллель G гена *PPARGC1A* при ОЖ были ассоциированы с НТГ (табл. 6).

Сравнение генотипов у пациентов с ожирением без метаболического синдрома (МС) (1 группа, 146 детей) и ожирение с МС (группа 2, 18 человек) показало, что генотип G/G и аллель G гена *PPARGC1A* при ожирении были ассоциированы с МС (табл. 7).

Сравнение генетических маркеров у пациентов с ОЖ без повышения триглицеридов (135 детей) и ОЖ с повышением триглицеридов (ТГ) (26 детей) показало, что генотип G/G и аллель G генетического генотипа *PPARGC1A* при ОЖ связаны с гипертриглицеридемией (табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Существует множество исследований, показывающих, что наличие определенных полиморфных вариантов в некоторых генах может быть связано со специфическими изменениями в метаболизме питательных веществ и энергии и, следовательно, с более или менее желательными эффектами от снижения калорийности рациона и/или физических нагрузок. Существуют также доказательства различного влияния одних и тех же полиморфизмов в разных этнических группах [2, 3, 5].

Полиморфизм D/D и аллель D гена *ACE* ассоциирован с повышенной продукцией ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), что приводит к увеличению уровня ангиотензина II, повышающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезни почек, атеросклероза, и приводящим к усугублению течения АГ. Аллель I имеет протективное значение в развитии этих заболеваний [5]. В нашем исследовании аллель I гена *ACE* не встречался в гомозиготном состоянии при ОЖ, а гетерозиготный встречался чаще, чем у здоровых детей и подростков, однако ассоциаций генотипа с метаболическими рисками у пациентов с ожирением не было выявлено, что, возможно, обусловлено возрастом пациентов, так как большинство метаболических осложнений развивается в зрелом возрасте. Исследование Зуева И.Б. и соавт. показало данную связь с МС у взрослых. Авторы выявили, что носительство аллеля D в генотипе полиморфного локуса rs4646994 гена *ACE* связано с увеличением активности сывороточного АПФ. Это отягощает течение артериальной гипертонии. В то же время в результате многочисленных одномоментных и когортных исследований подтверждена ассоциация гипертонической болезни, СД2 и ожирения. Помимо этого, доказана ассоциация носительства аллеля D в полиморфном локусе rs4646994 гена *ACE* с более тяжелым течением СД2 и атеросклероза сосудов различных локализаций [17].

В другом исследовании выявлена ассоциация носительства аллеля D полиморфного локуса rs4646994 гена *ACE* с избыточной массой тела и андрогенным дефицитом [18].

В проведенном исследовании генотип G/G гена *PPARGC1A* встречался достоверно чаще у детей с ожирением, чем в здоровой выборке, и был ассоциирован с ожирением и метаболическими рисками. В то же время, по данным литературы, G/G связан с нормальным функционированием гена и синтезируемого белка: нормальной секрецией инсулина; низким риском дислипидемии, ожирения и СД2; нормальным поглощением глюкозы клетками; улучшением аэробной способности [1].

И наоборот, полиморфизмы (A/A и G/A) связаны с высоким риском инсулинорезистентности. Однако, по данным другого мetaанализа, уровень глюкозы в плазме крови натощак был значительно ниже у генотипов A/A по сравнению с G/G и G/A в общей группе выборки и в неазиатской группе ($p<0,001$). Генотип A/A показал значительно более низкие уровни общего холестерина по сравнению с генотипом G/G и G/A при использовании рецессивной модели с неазиатской группой ($p<0,05$). В рамках доминирующей модели индекс массы тела генотипа G/G был значительно выше в азиатских подгруппах ($p<0,05$). Таким образом, полиморфизмы могут по-разному влиять на разные этнические группы населения [2, 3].

Это показывает необходимость дальнейшего изучения генотипов генов энергетического обмена на российской выборке и позволит изучить ассоциативные связи с заболеваниями, оптимизировать подходы профилактики и коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетерозиготный генотип I/D гена *ACE* встречался чаще у пациентов ожирением, однако ассоциаций генотипа с метаболическими рисками не было выявлено. Генотип I/I при ожирении не зарегистрирован. Аналогично, генотип G/G гена *PPARGC1A* чаще выявлялся у пациентов с ожирением и был связан с риском развития метаболических нарушений и гипертриглицеридемии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования: Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для ФГБНУ МГНЦ.

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

Участие авторов. Максимычева Т.Ю. — концепция, дизайн исследования, сбор, обработка и анализ материалов, написание статьи; Балинова Н.В., Мельяновская Ю.Л., Тарасов М.В., Бухонин А.В. — молекуларно-генетические исследования, внесение в базу данных; Тлиф А.И., Басова А.В. — набор объектов исследования; Лошкова Е.В. — статистическая обработка, коррекция текста статьи, внесение правок; Кондратьева Е.И. — руководство исследования, коррекция текста, 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

1. Maciejewska-Skrendo A, Massidda M, Tocco F, et all. The Influence of the Differentiation of Genes Encoding Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Coactivators on Nutrient and Energy Metabolism. *Nutrients*. 2022;14(24):5378. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14245378>
2. Bhatta P, Bermano G, Williams HC, Knott RM. Meta-analysis demonstrates Gly482Ser variant of *PPARGC1A* is associated with components of metabolic syndrome within Asian populations. *Genomics*. 2020;112(2):1795-1803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.10.011>
3. Wang Y, Zhang L, Wu L, Cao R, Peng X, Fu L. An Association Between *FNDC5*, *PGC-1α* Genetic Variants and Obesity in Chinese Children: A Case-Control Study Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2023; 16:47-59. doi: <https://doi.org/10.2147/dmso.s391219>.
4. Barroso I, Luan J, Sandhu MS, Franks PW, Crowley V, et al. Meta-analysis of the Gly482Ser variant in *PPARGC1A* in type 2 diabetes and related phenotypes. *Diabetologia*. 2006;49(3):501-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0130-2>
5. Coelho ARP, Silveira LC, Santos KF, Santos RDS, Reis AADS. No Association of Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion (ACE I/D) Gene Polymorphism in the Susceptibility to Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: An Updated Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2023;13(9):1308. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm13091308>
6. Папышева О.В., Нурбеков М.К., Маяцкая Т.А., Котайш Г.А., Кожевникова Е.Н., Щипкова Е.С., Морозов С.Г. Влияние полиморфизма генов PGC1a, ACE и DRD2 на развитие и течение гестационного сахарного диабета. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — Т.19. — №3. — С.63-71. [Papysheva OV, Nurbekov MK, Mayatskaya TA, Kotaish GA, Kozhevnikova EN, Shchipkova ES, Morozov SG. The effect of polymorphism of genes PGC1a, ACE and DRD2 on the development and course of gestational diabetes mellitus. // *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2020;19(3):63-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-3-63-71>
7. Zambrano AK, Cadena-Ullauri S, Guevara-Ramírez P, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Paz-Cruz E, Ibarra-Rodríguez AA, Doménech N. Genetic diet interactions of ACE: the increased hypertension predisposition in the Latin American population. *Front Nutr*. 2023;26:101241017. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1241017>
8. World Health Organization. [Электронный ресурс] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
9. Васюкова О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2006, 24 с. [Vasukova OV. Insulin, leptin, lipids and peripheral growth factors in childhood obesity: abstract of the dissertation of the Candidate of Medical Sciences, Moscow, 2006, 24 p. (In Russ.)]
10. Dr Joao Breda. Latest WHO data on child obesity shows that southern European countries have the highest rate of childhood obesity. 2018
11. Mendis Shanthi, Puska Pekka, Norrving Bo; World Health Organization, World Heart Federation, et al. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / edited by: Shanthi Mendis ... [et al.]. World Health Organization Publ, 2013
12. Клинические рекомендации «Ожирение у детей. 2021» ID:229 [Электронный ресурс] <https://cr.mindzdrav.gov.ru/> [Clinical guidelines «Obesity in children. 2021» ID:229 [Electronic resource] (In Russ.)]
13. Захарова И.Н., Малявская С.И., Творогова Т.М., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А., Пшеничникова И.И. Метаболический синдром у детей и подростков определение. критерии диагностики. // Медицинский совет. — 2016. — №16. — С.103-109. [Zakharova IN, Malyavskaya SI, Tvorogova TM, Vasiliieva SV, Dmitrieva YA, Pschenichnikova II. Metabolic syndrome in children and adolescents. Definition. Diagnostic criteria. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2016;(16):103-109. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-103-109>
14. Клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом, 2013; Утверждены на заседании пленума Российской Медицинского Общества по артериальной гипертонии 28 ноября 2013 года и профильной комиссии по кардиологии 29 ноября 2013 года. https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf
15. Bitew ZW, Alemu A, Ayele EG, Tenaw Z, Alebel A, Worku T. Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:93. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00601-8>
16. International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005
17. Зуева И.Б., Улитина А.С., Гораб Д.Н., Москаленко М.В., Дубина М.В. Роль аллельных вариантов генов ангиотензинпревращающего фермента ACE и серотонинового транспортера slc6a4 в развитии когнитивного дефицита у лиц с метаболическим синдромом. // Артериальная гипертензия. — 2012. — Т. 18. — №6. — С.531-539. [Zueva IB, Ulitina AS, Ghorab DN, Moskalenko MV, Dubina MV. The role of allelic variants of angiotensin-converting enzyme ACE and serotonin transporter SLC6A4 genes in cognitive dysfunction progression in patients with metabolic syndrome. Arterial'naya Gipertensiya («Arterial Hypertension»). 2012;18(6):531-539. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2012-18-6-531-539>
18. Мосалев К.И., Янковская С.В., Иванов И.Д., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Ассоциация носительства полиморфизма rs4646994 гена ACE с ожирением и андрогенным дефицитом у мужчин. // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т.19. — №3. — С.271-279. [Mosalev KI, Yankovskaya SV, Ivanov ID, Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG. Association of carriage of the rs4646994 polymorphism of the ACE gene with obesity and androgen deficiency in men. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):271-279. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12843>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Максимычева Татьяна Юрьевна**, к.м.н. [**Tatyana Y. Maksimycheva**, PhD]; адрес: Россия 115478. г. Москва, ул. Москворечье, 1 [address: 1 Moskvorechiye street, 115478 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>; Scopus Author ID: 57194199574; eLibrary SPIN-код: 7235-6564; РИНЦ ID: 901195; e-mail: t.y.leus@yandex.ru

Балинова Наталья Валерьевна, к.б.н. [**Natalia V. Balinova**, Ph.D. in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9493-6544>; eLibrary SPIN: 2209-0134; e-mail: balinovs@mail.ru

Мельяновская Юлия Леонидовна, к.м.н [**Yuliya L. Mel'yanovskaya**, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>; eLibrary: SPIN-code 5828-0122

Лошкова Елена Владимировна, д.м.н. [**Elena V. Loshkova**, MD, Ph.D]; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>; eLibrary: SPIN-код: 9242-5976; e-mail: loshkova@rambler.ru

Бухонин Артем Викторович [**Artem V. Buhonin**]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6612-6695>; e-mail: a.v.bukhonin@gmail.com

Тарасов Максим Владимирович [**Maxim V. Tarasov**]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5082-5655>; e-mail: mxmtarasov12@gmail.com

Тлиф Асиет Исмаиловна [**Asiet I. Tlif**]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1986-244X>; e-mail: asena-86@mail.ru

Басова Анна Владимировна [Anna V. Basova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2828-0804>;

e-mail: anna.basova.70@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор [Elena I. Kondratyeva MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; Scopus Author ID: 36737150600; РИНЦ ID: 97304 WOS;

Research ID: A-6128-2014; eLibrary SPIN: 9535-9331; e-mail: elenafpk@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Максимычева Т.Ю., Балинова Н.В., Мельяновская Ю.Л., Тарасов М.В., Бухонин А.В., Тлиф А.И., Басова А.В., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И. Ассоциации полиморфизмов генов ACE, PPARGC1A с фенотипами ожирения у детей Российской Федерации// *Ожирение и метаболизм*. — 2025 — Т. 22. — №3. — С. 205-213. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13167>

TO CITE THIS ARTICLE:

Maksimycheva TY, Balinova NV, Mel'yanovskaya YL, Buhonin AV, Tarasov MV, Tlif AI, Basova AV, Loshkova EV, Kondratyeva EI. Association of ACE and PPARGC1A gene polymorphisms with obesity phenotypes in children in the Russian Federation. *Obesity and metabolism*. 2025;22(3):205-213. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13167>

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА. ДИСБИОЗ И ПОВЫШЕНИЕ ПАРАЦЕЛЮЛЯРНОЙ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА



© Р.Х. Усеинова^{1*}, В.А. Белоглазов¹, И.Н. Репинская^{1,2}, И.А. Яцков¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

²ГБУ здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко», Симферополь, Россия

Заболеваемость сахарным диабетом 1 типа (СД1) неуклонно растет во всем мире, особенно среди пациентов молодого возраста. Данная тенденция является весьма неблагоприятной, поскольку риск смерти пациентов с диабетом от сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний в пять раз превышает таковой у пациентов без СД1 в анамнезе. Основными причинами преждевременной смертности являются микро- и макрососудистые осложнения, усугубляемые сопутствующими заболеваниями, одним из которых является артериальная гипертензия (АГ). Риск таких осложнений, как острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, ампутации конечностей, сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть, возрастает с увеличением продолжительности и тяжести АГ, особенно при ее неконтролируемом течении. Больные с СД1, находящиеся на стационарном или амбулаторном наблюдении и лечении, в своем большинстве не контролируют артериальное давление (АД) либо руководствуются данными домашнего/офисного измерения АД. По нашему мнению, стоит обратить особое внимание на скрининговую диагностику, раннее выявление, а также профили повышения АД у пациентов с СД1, так как это позволит рассмотреть возможность ранней инициации антигипертензивного лечения с целью оптимизации терапевтических подходов к ведению данной группы пациентов, а также имеет ключевое значение для снижения риска неблагоприятных исходов данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; артериальная гипертензия; суточное мониторирование артериального давления; кишечная проницаемость; микробиома.

ARTERIAL HYPERTENSION IN YOUNG PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS. DYSBIOSIS AND INCREASED PARACELLULAR INTESTINAL PERMEABILITY AS POTENTIAL LINKS OF PATHOGENESIS

© Rean Kh. Useinova^{1*}, Vladimir A. Beloglazov¹, Irina N. Repinskaya^{1,2}, Igor A. Yatskov¹

¹Order of Labor Red Banner Medical institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

²State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea «Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko»

The incidence of type 1 diabetes is increasing worldwide, especially among young patients. This trend is very unfavorable, since the risk of death of diabetic patients from cardiovascular and other concomitant diseases is five times higher than that of patients without a history of type 1 diabetes. The main causes of premature mortality are micro- and macrovascular complications, aggravated by concomitant diseases, one of which is arterial hypertension. The risk of complications such as acute cerebral circulatory disorders, myocardial infarction, limb amputation, heart failure and sudden cardiac death increases with increasing duration and severity of hypertension, especially with its uncontrolled course. Patients with type 1 diabetes who are under inpatient or outpatient supervision and treatment, for the most part, do not control blood pressure, or are guided by data from home/office blood pressure measurements. In our opinion, it is worth paying special attention to screening diagnostics, early detection, as well as profiles of increased blood pressure in patients with type 1 diabetes, as this will allow us to consider the possibility of initiating antihypertensive treatment or optimizing therapeutic approaches to the management of this group of patients, and is also key to reducing the risk of adverse outcomes of this disease.

KEYWORDS: diabetes mellitus; arterial hypertension; daily monitoring of blood pressure; intestinal permeability; microbiota.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Сахарный диабет 1 типа (СД1) на сегодняшний день является одним из заболеваний, имеющих многогранные клинико-патофизиологические проявления, а также разнообразный спектр множественных осложнений. Пациенты с СД1 имеют более высокий пожизненный риск микрососудистых осложнений и наряду с этим сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Неоптимальный контроль модифицируемых факторов риска, таких как гипергликемия, повышение артериального давления (АД), дислипидемия, ожирение, курение и альбуминурия, непосредственно связан с этими осложнениями [2]. Примечательно, что недавние исследования показали важность интенсивных многофакторных вмешательств, нацеленных на основные маркеры риска. Выявлено, что чем больше число факторов риска находятся на уровне ниже определенных целевых значений, тем вероятность развития осложнений сахарного диабета достоверно снижается [3]. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих модифицируемых факторов риска, способствующих развитию микрососудистых осложнений и ССЗ у лиц с СД1. Риск сердечно-сосудистых заболеваний особенно возрастает у пациентов с диабетической нефропатией, но также выше у пациентов с СД1 без диабетического поражения почек. Было установлено, что пациенты с СД1 имеют более жесткие артерии, чем пациенты контрольной группы того же возраста, не страдающие диабетом, и что развитие артериальной жесткости начинается до того, как могут быть обнаружены какие-либо признаки микрососудистых или макрососудистых заболеваний [4]. Несмотря на убедительные доказательства того, что интенсивный контроль АД снижает риск диабетических осложнений и улучшает прогноз диабетической нефропатии, крайне малое число пациентов с СД1 достигает целевых показателей лечения АД, несмотря на регулярное наблюдение. Около 80% больных СД1 страдают микроальбуминурией и диабетической нефропатией, которая обычно играет ключевую роль в развитии АГ у данной группы пациентов [5]. Резистентная АГ чаще встречается у пациентов с СД1, чем у лиц с недиабетической гипертензией, и эта резистентность связана с более высоким риском прогрессирования диабетической нефропатии.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Патогенез АГ у пациентов с СД1, несмотря на преобладающую роль диабетической нефропатии, является многофакторным и тесно связан с метаболическим контролем диабета. В то время, как окислительный стресс, воспаление, аномальное высвобождение внеклеточных везикул и связанных с ними микроРНК, а также дисбаланс кишечной микробиоты и почечного SGLT2 (натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) становятся основными механизмами развития инсулинерезистентности и гипертонии, вызванной сахарным диабетом 2 типа [6], диабетическая нефропатия, неадекватная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы (СНС), дисфункция митохондрий являются основными факторами развития артериальной гипертензии при СД1 [7].

Метаболические действия инсулина зависят от нормальной функции митохондрий, которая играет ключевую роль в энергетическом гомеостазе путем метаболизма питательных веществ, выработки АТФ и клеточной энергии. Например, дефекты биогенеза митохондрий и динамики в эндотелиальных клетках оказывают пагубное воздействие на их биоэнергетическое обеспечение, и эти нарушения способствуют эндотелиальной дисфункции и гипертонии [8].

Митохондрии являются основным источником внутриклеточных активных форм кислорода (АФК), а повышенное содержание АФК участвует в патогенезе инсулинерезистентности, диабета и гипертонии. Известно, что почти все сосудистые клетки, включая эндотелиоциты, клетки гладкой мускулатуры сосудов и адвентициальные клетки, обладают способностью вырабатывать АФК [9]. При диабете избыточная выработка АФК может вызвать повреждение ДНК, белков и липидов, что приводит к митохондриальной дисфункции. НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфат)-оксидазы также являются важным источником избыточной выработки АФК в сосудистой сети при инсулинерезистентности и АГ. Течение СД связано с повышенной активацией сосудистых НАДФН-оксидаз, тем самым индуцируя избыточную выработку АФК, которая вызывает дисбаланс между релаксирующими и сократительными факторами, производимыми эндотелием, что приводит к ассоциированному повышению сосудистого тонуса [9, 10]. Избыточные АФК снижают выработку и усиливают разрушение оксида азота, что приводит к снижению его биодоступности, что способствует ригидности артерий и развитию гипертонии. Следовательно, митохондриальная дисфункция и окислительный стресс потенциально являются важными механизмами развития гипертензии при СД.

Причиной повреждения почек при диабете 1 типа являются гипергликемия и протеинурия, которые, влияя на выработку гуморальных факторов, цитокинов и факторов роста, приводят к увеличению внеклеточного матрикса и увеличению проницаемости базальной мембрany. Заболевания почек на начальных стадиях не приводят к повышению АД, однако с появлением микроальбуминурии и снижением скорости почечной фильтрации приводят к развитию гипертонии [11].

В настоящее время существует большой интерес к роли микробиома кишечника в развитии гипертонии и другой сердечно-сосудистой патологии, а также индукции и самоподдержании системного хронического воспаления. В основе нынешнего представления о микробиоме лежит мнение, что последний представляет собой гораздо больший объем клеточного и генетического материала, чем собственные клетки организма, и что биом играет ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза [12]. Так, например, в исследовании Harrison D., Coffman T. и соавт. показано, что изменения в микробиоте кишечника (дисбиоз) связаны с гипертонией у пациентов и в нескольких доклинических моделях [13]. Более того, согласно результатам исследования Chen X., Li P., перенос фекального материала от пациентов с гипертонической болезнью, включая женщин с преэклампсией, связан с повышением АД и воспалением у стерильных мышей-реципиентов, что позволяет предположить механистическую роль биома кишечника [14, 15]. В связи

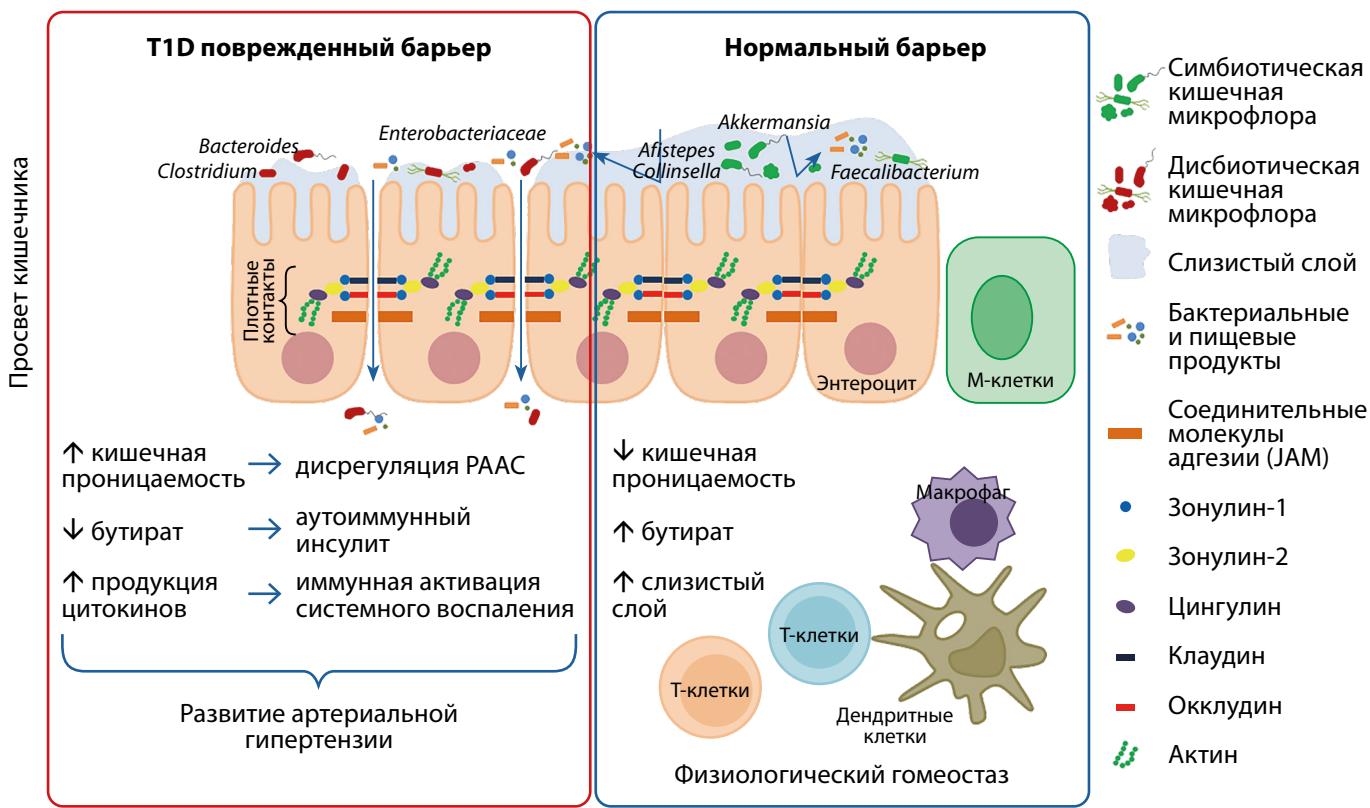


Рисунок 1. Повышение парацеллюлярной проницаемости кишечника у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

с этим Santisteban M. и его коллеги предполагают, что дисбактериоз кишечника является причинным фактором развития гипертонии, которая может возникнуть в результате повышенного симпатического тонуса, снижения мезентериального кровотока и усиления системного воспаления [16]. Эта стимулированная воспалительная система может отражать изменения в соединении эпителиальных клеток, которые приводят к повышенной проницаемости эндотоксина-липополисахарида (ЛПС), мембранных компонента грамотрицательных бактерий, которые составляют большинство кишечных бактерий, а также других патогенов. Стоит отметить, что роль кишечного микробиома в патогенезе СД1 начала изучаться сравнительно недавно. Ранее проведенные исследования с использованием высокотехнологичной методики секвенирования показали значительную разницу в микробном профиле здоровых людей и пациентов с СД1, что позволяет предположить корреляцию между развитием СД1 и профилем микробиоты кишечника [17] (рис. 1).

Примечание. Изменение белков плотного контакта приводит к увеличению проницаемости кишечника, обеспечивая доступ к собственной оболочке для чужеродных агентов (например, бактерий, эндо- и экзотоксинов, ксенобиотиков и нутриентов) и бактериальных и диетических продуктов. Накопление этих бактерий и молекул может запускать воспалительные процессы, индуцировать системное воспаление, активировать аутоактивные клони Т и В-лимфоцитов в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, индуцировать развитие аутоиммунного инсульта.

Интересно, что увеличение проницаемости тонкой кишки также обнаружено у индивидов с риском развития СД1, что подтверждает гипотезу о том, что измене-

ния в барьере слизистой оболочки кишечника могут быть связаны с аутоиммунным процессом, который способствует началу заболевания [18]. В настоящее время крупные исследования, демонстрирующие взаимосвязь дисбаланса липополисахаридсвязывающих систем и АГ в группе пациентов с СД1, отсутствуют. Стоит отметить, что общий баланс состава микробиоты кишечника также может влиять на регуляцию АД. Также, вероятно, снижение численности лактобактерий связано с гипертонией и может отражать дефицит выработки пептидов, полученных из *Lactobacillus*, которые проявляют ингибирующую активность по отношению к ангиотензин-превращающему ферменту (АПФ) [19]. И, наконец, в исследованиях ряда авторов у детей с аутоантителами к β-клеткам поджелудочной железы была обнаружена повышенная численность *Bacteroides* и низкая численность микробиоты, продуцирующей бутират [20, 21]. Основные микроорганизмы, продуцирующие бутират, представлены на рисунке 2.

Сообщалось об отрицательной корреляции между продуcentами бутиратом, кишечной проницаемостью и риском развития СД1 [22]. Однако даже на поздней стадии преддиабета было обнаружено небольшое количество продуцентов бутиратом, что позволяет предположить роль микробиоты как регулятора аутоиммунитета β-клеток в прогрессировании заболевания [23].

ПРОФИЛИ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДАБЕТОМ 1 ТИПА

По мере развития персонализированной медицины в различных отраслях врачебной практики укоренилось понятие «фенотипы». Разделение пациентов на фенотипы изменения АД позволяет оптимизировать

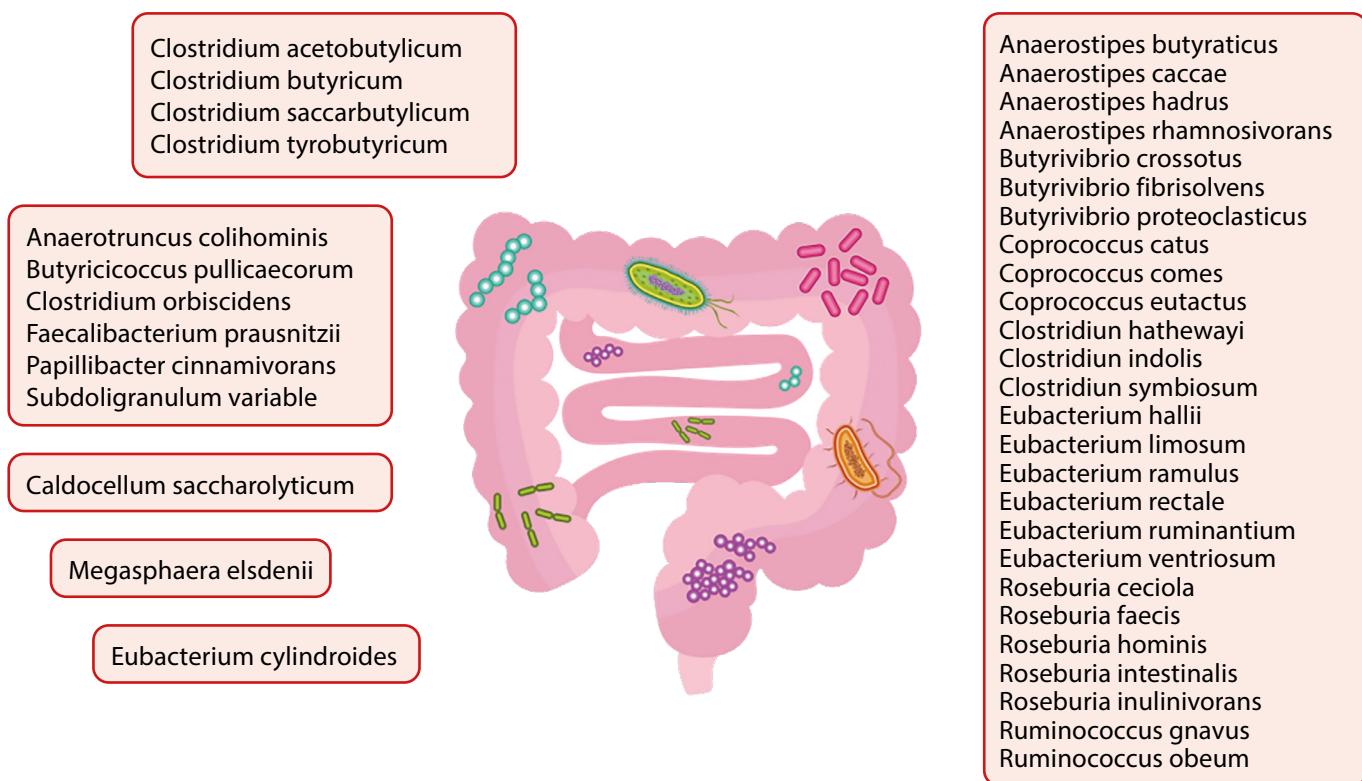


Рисунок 2. Основные представители кишечной микробиоты, продуцирующей бутират.

диагностический и лечебный подходы к ведению больных, определять терапевтический алгоритм и необходимые аспекты контроля над АГ и ее профилактики. При проведении полного обследования (комбинируя офисное измерение АД и суточное мониторирование артериального давления (СМАД) пациентов с СД1, можно выявить различные фенотипы изменения АД. К ним относятся: истинная нормотензия (отсутствие повышения АД при офисном измерении и по результатам СМАД), устойчивая артериальная гипертензия (наличие повышения АД при офисном измерении и при проведении СМАД), гипертензия белого халата (гипертензия при офисном измерении АД, нормотензия по результатам СМАД) и маскированная (скрытая) артериальная гипертензия (нормотензия при офисном измерении, гипертензия по данным СМАД). В настоящее время данные о целевом уровне АД среди пациентов с СД1 варьируют. Действующие рекомендации Европейской ассоциации по изучению диабета регламентируют общие целевые значения АД для пациентов с СД1 менее 140/90 мм рт.ст., в то время как Американская диабетическая ассоциация рекомендует определять более строгое офисное целевое значение АД — менее 130/80 мм рт.ст. [24].

В настоящее время СМАД считается золотым стандартом в диагностике АГ, поскольку превосходит другие методы в чувствительности и специфичности [25]. Только на основании результатов СМАД могут быть получены некоторые важные с клинической точки зрения показатели АД. Однако начать следует с усредненного значения АД за 24 часа — важнейшего интегрального показателя, отражающего воздействие на пациента психосоциальных факторов и окружающей среды в течение суток. Главными собственно расчетными индексами являются вариабельность (краткосрочная) АД (ВАД), вели-

чина утреннего подъема (ВУП) АД и степень его ночного снижения (СНС). Также СМАД позволяет оценить такие важнейшие показатели, как средненеинтегральное АД, индекс времени САД и ДАД, а также некоторые косвенные показатели гемодинамики, такие как скорость пульсовой волны, время ее распространения, индекс ригидности артерий, индекс отражения и аугментации, линейная и объемная скорость кровотока и др.

Разработка и внедрение неинвазивных амбулаторных устройств для измерения АД позволила круглосуточно отслеживать изменение АД и идентифицировать несколько паттернов нарушенной суточной вариабельности АД, таких как аномальное снижение АД или ночная гипертензия [26]. Согласно классическим определениям, индивиды обозначаются как дипперы (dipper), когда ночные падение АД составляет $\geq 10\%$ от дневных значений (т.е. нормальный циркадный ритм), и нондипперы, когда индекс вариабельности АД в ночные и дневные часы составляет $< 10\%$ (патологический циркадный ритм) [27]. Совсем недавно эта классификация была расширена до четырех категорий: диппер (нормальная степень ночных снижения АД), овер-диппер (избыточное ночной снижение АД — $> 20\%$ от дневных значений), нон-диппер (недостаточная степень снижения АД в ночные часы), найт-picker (устойчивое повышение АД в ночной время) (табл. 1).

Несмотря на убедительные доказательства того, что интенсивный контроль АД снижает риск диабетических осложнений и улучшает прогноз у лиц с диабетической нефропатией, удивительно малое число пациентов с СД1 достигают целевых показателей лечения АД, несмотря на регулярные последующие визиты [27]. Исследование большой и репрезентативной когорты пациентов с СД1 из финского регистра FinnDiane ($n=3678$) показало, что

Таблица 1. Профили изменения артериального давления в течение суток

Профиль изменения АД	Определение	Суточный индекс САД
Диппер	Нормальная степень ночного снижения АД	10–20%
Нон-диппер	Недостаточное снижение АД вочные часы	≥0%–<10%
Овер-диппер	Чрезмерное снижение АД вочные часы	<0%
Найт-пикер	Устойчивое повышение АД вочные часы	>20%

Примечание: АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 2. Определение и распространенность различных фенотипов артериального давления в четырех различных когортах лиц с сахарным диабетом 1 типа

Фенотип изменения АД	Офисное АД	АД по данным СМАД	Распространенность		
			Finn Diane (n=140)	Steno (n=569)	Бразильское исследование (n=188)
Нормотония	<140/<90	<140/<90	38%	18%	47%
Гипертония «белого халата»	≥140/≥90	<140/<90	6%	27%	10%
Скрытая АГ	<140/<90	≥140/≥90	23%	10%	7%
Устойчивая АГ	≥140/≥90	≥140/≥90	33%	45%	35%

Примечание: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

60% пациентов не достигли целевого уровня АД менее 130/85 мм рт.ст. при лечении, а доля недостижения целевого уровня АД при его значении менее 130/80 мм рт.ст. была близка к 70% (табл. 2). В исследовании Кобала-ва Ж.Д. и соавт., где был обследован 81 пациент с СД1, частота АГ на основании клинического измерения и СМАД составила 44,5% (36 пациентов), а среди профилей изменения АД у пациентов со всеми фенотипами изменения АД преобладали нон-дипперы (16,6%) и найт-пикеры (16,6%) [28]. В работе Dost A., Klinkert C. и соавт. распространенность нарушения циркадного профиля АД по типу нон-диппер был особенно высока в определенных подгруппах, например, у пожилых людей, у лиц с хронической болезнью почек, у лиц с положительным резус-фактором и у пациентов с сахарным диабетом [29]. У детей и подростков с СД1 (n=2105) распространенность паттерна нон-диппер составила около 49% для систолического АД и 17,5% для диастолического АД [29].

Все большее количество данных показывает, что пациенты, как с недостаточным снижением АД вочные часы, так и лица с ночным повышением АД, имеют больший риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повреждения органов-мишеней, чем пациенты с нормальным суточным уровнем АД [30]. В литературе имеются также убедительные доказательства того, что ночной АД является более сильным предиктором неблагоприятных исходов и более точным при стратификации сердечно-сосудистого риска, чем дневное АД [31]. При СД1 паттерн нон-диппер был продемонстрирован как клинический маркер диабетической автономной нейропатии [32] и повреждения почек, и, таким образом, это подчеркивает важность определения характера ночных профилей АД с помощью СМАД у лиц с СД1. В начале 1990-х годов уже была продемон-

стрирована связь между недостаточным снижением АД в очные часы и микроальбуминурией (n=90), а также между более низкими суточными колебаниями систолического АД и сердечно-сосудистой автономной нейропатией (n=87) [33]. Позже, в проспективном исследовании (n=75), было показано, что повышение САД во время сна предшествует развитию микроальбуминурии [34]. При СД1 распространены множественные нарушения показателей АД, которые могут указывать на развитие осложнений в будущем [35]. Эти показатели могут отражать различия между офисным измерением АД и его колебаниями вне медицинского учреждения, например, «гипертензия белого халата» (маскированная гипертензия), нарушение циркадной вариабельности АД (например, аномальные колебания АД или очная гипертензия) или невозможность контролировать АД, несмотря на многочленную антигипертензивную терапию (т.е. резистентная к лечению артериальная гипертензия). Офисные измерения АД основаны на ограниченном количестве данных: полученные только в единичных случаях, они не отражают реальных изменений АД в повседневной активности пациента и, следовательно, могут привести к неадекватной диагностике и лечению артериальной гипертензии, поскольку, как правило, лечение направлено на нормализацию офисного АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В настоящее время стоит акцентировать внимание на том, что патогенез СД1, и в частности гипертензии у пациентов с СД1, изучен недостаточно. Развитие СД1 можно объяснить вмешательством генетических, эпигенетических и экологических факторов, и, по нашему мнению, помимо роли диабетической нефропатии и дисрегуляции

ПААС на системном уровне и митохондриальной дисфункции на клеточном уровне, одним из ключевых таких факторов является желудочно-кишечная микробиота и роль системного воспаления, развитие которого приводит к дисбалансу иммунных реакций в организме человека. Ключевой вопрос, касающийся роли микробиома при гипертонии и других ССЗ, заключается в том, является ли дисбиоз кишечника первопричинным фактором, приводящим к устойчивому повышению АД, или же гипертония влияет на микробиом таким образом, что способствует прогрессированию тяжести АГ.

2. Нарушения показателей АД в течение суток, вероятно, указывая на развитие диабетических осложнений, являются неотъемлемым параметром, необходимым для более детального и пациентоориентированного подхода к обследованию лиц с СД1. СМАД является важным и точным инструментом для выявления ночной артериальной гипертензии и других паттернов изменения АД, в первую очередь для снижения вероятности ложноположительных результатов в контексте диагностики «гипертонии белого халата» и ложноотрицательных результатов при диагностике скрытой АГ. Проведение СМАД актуально для подтверждения истинного фенотипа АГ и установления адекватного контроля АД с помощью назначения антигипертензивной терапии, ориентируясь на циркадные колебания АД.

3. По нашему мнению, существует нереализованная потребность в оптимизации диагностики и лечения различных видов нарушенного контроля АД у лиц с СД1. Отсутствие крупных клинических исследований, рассматривающих эту проблему, приводит к тому, что лечение артериальной гипертензии у данной группы пациентов носит эмпирический характер. Поэтому при выборе антигипертензивных препаратов у этих пациентов мы должны учитывать, помимо выводов исследований по сахарному диабету 2 типа, также этиопатогенез заболевания и как правило молодой возраст

этих пациентов, а также особые условия (интенсивная инсулинотерапия) и клинические ситуации, типичные для этой группы пациентов, например более высокий риск гипогликемии и возможность реализации репродуктивных планов у женщин, что значительно сокращает спектр выбора гипотензивных препаратов. При оказании медицинской помощи пациентам с СД1 и нарушениями артериального давления необходимо сотрудничество между диабетологами и специалистами по артериальной гипертензии, а также развитие персонализированного подхода к диагностике и лечению АГ у данной группы пациентов, прежде всего реализованного в стремлении выявить колебания АД как можно ранее, определив целевые значения АД, и рекомендовать антигипертензивную терапию, основанную на тщательной оценке пользы и риска назначения данных препаратов.

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. Усенинова Р.Х. — анализ литературных источников, поиск актуальной информации, написание текста статьи; Белоглазов В.А. — анализ актуальности работы, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Репинская И.Н. — поиск актуальной информации, написание текста статьи; Яцков И.А. — написание текста статьи, 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. Kheriji N, Dakhlaoui T, Kamoun Rebai W, et al. Prevalence and risk factors of diabetes mellitus and hypertension in North East Tunisia calling for efficient and effective actions. *Sci Rep.* 2023;13(1):12706. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39197-0>
2. Avogaro A, Fadini GP. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. *Int J Cardiol.* 2019;291:29-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.030>
3. Harjutsalo V, Pongrac Barlovic D, Groop PH. Long-term population-based trends in the incidence of cardiovascular disease in individuals with type 1 diabetes from Finland: a retrospective, nationwide, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:575-85. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00172-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00172-8)
4. Jansson Sigfrids F, Groop PH, Harjutsalo V. Incidence rate patterns, cumulative incidence, and time trends for moderate and severe albuminuria in individuals diagnosed with type 1 diabetes aged 0-14 years: a population-based retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:489-98. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00099-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00099-7)
5. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med.* 2003;254:45-66. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01157.x>
6. Sugandhi F, Chandio M, Raveena F, et al. Advances in the Management of Diabetes Mellitus: A Focus on Personalized Medicine. *Cureus.* 2023;15(8):e43697. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.43697>
7. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2021;123:154838. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154838>
8. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatriya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(3):174-188. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30381-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30381-8)
9. Burgos-Morón E, Abad-Jiménez Z, Marañón AM, et al. Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. *J Clin Med.* 2019;8(9):1385. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8091385>
10. Al-Gadi IS, Haas RH, Falk MJ, Goldstein A, McCormack SE. Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease. *J Endocr Soc.* 2018;2(4):361-373. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00434>
11. Zajec A, Trebušák Podkrajšek K, Tesovník T, et al. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes (Basel).* 2022;13(4):706. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13040706>
12. Cook KL, Chappell MC. Gut dysbiosis and hypertension: is it cause or effect? *J Hypertens.* 2021;39(9):1768-1770. doi: <https://doi.org/10.1097/JH.0000000000002908>
13. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwoudt M, Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients.* 2020;12(10):2982. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12102982>

14. Chen X, Li P, Liu M, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut*. 2020;69(3):513-522. doi: <https://doi.org/10.1136/gutnl-2019-319101>
15. Wang S, Cui Z, Yang H. Interactions between host and gut microbiota in gestational diabetes mellitus and their impacts on offspring. *BMC Microbiol*. 2024;24(1):161. doi: <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03255-y>
16. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res*. 2017;120(2):312-323. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006>
17. Gavin PG, Hamilton-Williams EE. The gut microbiota in type 1 diabetes: friend or foe? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(4):207-212. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000483>
18. Luo M, Sun M, Wang T, et al. Gut microbiota and type 1 diabetes: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1163898. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1163898>
19. Buford TW, Sun Y, Roberts LM, et al. Angiotensin (1-7) delivered orally via probiotic, but not subcutaneously, benefits the gut-brain axis in older rats. *Geroscience*. 2020;42(5):1307-1321. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00196-y>
20. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, et al. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without. *Diabetes*. 2013;62(4):1238-1244. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0526>
21. Amiri P, Hosseini SA, Ghaffari S, et al. Role of Butyrate, a Gut Microbiota Derived Metabolite, in Cardiovascular Diseases: A comprehensive narrative review. *Front Pharmacol*. 2022;12:837509. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.837509>
22. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One*. 2011;6(10):e25792. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025792>
23. Zhou H, Sun L, Zhang S, Zhao X, Gang X, Wang G. Evaluating the Causal Role of Gut Microbiota in Type 1 Diabetes and Its Possible Pathogenic Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:125. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00125>
24. Massimo F Piepoli, Arno W Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, Carlos Brotons, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Heart Journal*, 2016;37(29). doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
25. Горбунов В.М. Позиция суточного мониторирования артериального давления в современной практике. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2022. — Т.21. — №12. — С.3456. [Gorbunov VM. Pozitsiya sutochnogo monitorirovaniia arterial'nogo davlenii v sovremennoi praktike. *Kardiovaskuliarnaya terapii i profilaktika*. 2022;(21):3456. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3456>
26. Fucile I, Manzi MV, Mancusi C. Blood Pressure and Lipid Profile in Hypertensive Patients Post the First COVID-19 Lockdown: «Brief Letter for Publication». *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(5):493-494. doi: <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00470-w>
27. Williams B, Mancia G, Spiering W, AgabitiRosei E, Azizi M, Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial h. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi: <https://doi.org/10.1097/JHJ.00000000000001940>.
28. Кобалава Ж.Д., Ставцева Ю.В., Троицкая Е.А., Сафарова А.Ф., Петровян А.Е. Фенотипы артериального давления у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом первого типа. // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т.25. — №3. — С. 3729. [Kobalava ZhD, Stavtseva YuV, Troitskaya EA, Safarova AF, Petrosyan AE. Fenotipy arterialnogo davleniya u patsientov molodogo vozrasta s sakharnym diabetom pervogo tipa. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020;(25):3729. (In Russ.)]. doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3729
29. Dost A, Klinkert C, Kapellen T, Lemmer A, Naeke A, Grabert M, et al. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:720-5. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-0824>
30. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojon A, Smolensky MH. Hypertension: new perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk. *Eur J Clin Invest* 2018;48: e12909. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12909>.
31. Najafi MT, Khaloo P, Alemi H, Jaafarinia A, Blaha MJ, Mirbolouk M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and diabetes complications: targeting morning blood pressure surge and nocturnal dipping. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12185. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012185>.
32. Spallone V, Maiello MR, Morganti R, Mandica S, Frajese G. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in predicting the presence of autonomic neuropathy in type I diabetic patients. *J Hum Hypertens* 2007;21:381-6. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002162>.
33. Lurbe E, Redon J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V. The spectrum of circadian blood pressure changes in type I diabetic patients. *J Hypertens* 2001;19:1421-8. doi: <https://doi.org/10.1097/00004872-200108000-00010>
34. James S, Perry L, Lowe J, et al. Blood pressure in adolescents and young adults with type 1 diabetes: data from the Australasian Diabetes Data Network registry. *Acta Diabetol* 2023;60:797-803. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02057-4>
35. Ogle GD, James S, Dabelea D, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109083. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109083>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Усеинова Реан Хайриевна**, аспирант [**Rean Kh. Useinova**], Россия, 295007, Республика Крым, г. Симферополь, просп. Академика Вернадского, д. 4 [address: 4 Academician Vernadsky avenue, Republic of Crimea, Simferopol, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2841-0226>; ResearcherID: JFS-3563-2023; Scopus Author ID: 57223343609; eLibrary SPIN: 2990-3809; e-mail: rean98@mail.ru

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

Репинская Ирина Николаевна [**Irina N. Repinskaya, MD**]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>; eLibrary SPIN: 8171-9212; e-mail: repinskaya.irina@mail.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Усеинова Р.Х., Белоглазов В.А., Репинская И.Н., Яцков И.А. Артериальная гипертензия у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Дисбиоз и повышение парацеллюлярной кишечной проницаемости как потенциальные звенья патогенеза // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №3. — С. 214-221. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13137>

TO CITE THIS ARTICLE:

Useinova RKh, Beloglazov VA, Repinskaya IN, Yatskov IA. Arterial hypertension in young patients with type 1 diabetes mellitus. Dysbiosis and increased paracellular intestinal permeability as potential links of pathogenesis. *Obesity and metabolism*. 2025;22(3):214-221. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13137>

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА



© А.В. Климчук¹, Д.В. Крицкая¹, Е.О. Ивашкова¹, П.С. Коновалова², И.А. Яцков^{1*}

¹Кафедра внутренней медицины №2, «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им.

С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

²Кафедра терапии ФГБУ «ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» МБУ ИНО, Москва, Россия

В условиях современного мира все глобальнее становится проблема ожирения и метаболического синдрома. Социальные и экологические факторы, играющие роль в развитии этих состояний, еще не до конца изучены, однако уже сейчас накапливаются данные, свидетельствующие о том, что развитию ожирения и метаболического синдрома способствуют неблагоприятные условия раннего периода жизни, например, заболевания матери в периоды беременности и лактации, использование различных химических и лекарственных агентов, низкая масса плода при рождении, неблагоприятные режим и качество питания. Все эти факторы оказывают воздействие на состояние желудочно-кишечного тракта, в частности приводят к дисбалансу кишечной микрофлоры. Накапливаются данные о том, что микробиом кишечника людей с ожирением структурно и функционально отличен от микрофлоры кишечника здорового человека. Выявление прочной корреляционной связи между этими параметрами может открыть перспективы для профилактики метаболического синдрома и всех ассоциированных с ним состояний путем поддержания здоровья кишечной микрофлоры. Целью данной статьи является освещение данных исследований, проводимых на животных и людях, которые подтверждают наличие патофизиологических механизмов влияния кишечной микрофлоры на развитие ожирения и сопутствующего метаболического синдрома, а также поиск возможностей профилактики данных состояний посредством добавления пре- и пробиотиков к пище.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиом кишечника; микробиота; ожирение; метаболический синдром.

PATHOPHYSIOLOGIC INTERRELATIONSHIPS OF METABOLIC SYNDROME AND GUT MICROBIOTA

© Anastasia V. Klimchuk¹, Daria V. Kritskaya¹, Ekaterina O. Ivashkova¹, Polina S. Konovalova², Igor A. Yatskov^{1*}

¹Department of Internal Medicine №2, "Order of Labor Red Banner Medical Institute named after S.I. Georgievsky" V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

²Department of Therapy, FGBU "State Research Center RF FMBC named after A.I. Burnazyan" MBU INO, Moscow, Russia

The problem of obesity and metabolic syndrome is becoming increasingly global in the modern world. The social and environmental factors that play a role in the development of these conditions are not yet fully understood, but there is already accumulating evidence that the development of obesity and metabolic syndrome is promoted by unfavorable conditions in early life, such as maternal diseases during pregnancy and lactation, the use of various chemical and medicinal agents, low birth weight of the fetus, and unfavorable dietary patterns and quality of nutrition. All these factors have their impact on the gastrointestinal tract, particularly leading to an imbalance of the intestinal microflora. Evidence is accumulating that the gut microbiome of obese people is structurally and functionally different from the gut microflora of healthy people. The identification of a strong correlation between these parameters may offer prospects for the prevention of metabolic syndrome and all associated conditions by maintaining the health of the gut microflora. The aim of this article is to highlight the data from animal and human studies that confirm the presence of pathophysiological mechanisms of the influence of the intestinal microflora on the development of obesity and the associated metabolic syndrome, and to search for opportunities to prevent these conditions through the addition of pre- and probiotics to food.

KEYWORDS: *intestinal microbiome; microbiota; obesity; metabolic syndrome.*

Ожирение и метаболический синдром становятся все более глобальной проблемой в условиях современного мира и являются главной неинфекционной эпидемией. По данным ВОЗ, в 2016 г. избыточный вес был выявлен у 39% населения (39% для мужчин и 40% для женщин), ожирение у 13% (11% для мужчин и 15% для женщин). По прогнозам Всемирной федерации по борьбе с ожи-

рением 2023 г., в течение 12 лет количество людей, имеющих избыточный вес или ожирение, составит 51% населения Земли — это более 4 млрд человек. Развитие ожирения — многофакторный патофизиологический процесс, на который оказывают влияние генетические, социальные, различные внутренние и внешние факторы. В связи с этим растет значимость открытия всех

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



патофизиологических механизмов его возникновения, а также причин прогрессирования данного состояния с целью определения методов профилактики и лечения этой категории пациентов.

Микробиота кишечника представляет собой совокупность всех бактерий, архей, грибов, протист и вирусов, населяющих желудочно-кишечный тракт человека. Экосистема кишечника включает в себя более тысячи уникальных штаммов бактерий, численность которых на порядок выше численности клеток человеческого организма. В настоящее время накапливается все больше данных, демонстрирующих их значимую роль в регуляции здоровья [1]. Известно, что кишечная микробиота синтезирует витамины, а также способствует поддержанию гомеостаза пищеварительной и иммунной систем посредством тесных симбиотических связей с организмом хозяина [2]. Есть сведения о том, что микробиом оказывает влияние и на центральную нервную систему (ЦНС), секretируя нейротрансмиттеры, такие как ГАМК и триптофан [1]. Прокариотические организмы, как и другие органы и системы, динамически реагируют на внешние и внутренние физиологические сигналы для поддержания гомеостатического состояния организма.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ДИЕТА

Общеизвестно, что состав микробиоты кишечника человека варьирует в зависимости от возраста, генетических факторов, массы тела, геологического местонахождения, а также рациона. Согласно исследованиям, до 57% микробного состава кишечника обусловлено особенностями питания, в то время как на генетически опосредованные вариации приходится лишь 12%, а изменения диеты способны приводить к быстрой видимой реструктуризации микрофлоры всего за сутки [3].

Так, в исследованиях на мышах было показано, что диета с высоким содержанием жиров значительно снижает бактериальное разнообразие у мышей, но этот эффект легко обратим при возвращении к нормальному рациону [4]. Эффект был воспроизведен у людей, перешедших с диеты, богатой клетчаткой, на диету с высоким содержанием жиров и сахара [2]. Примечательно, что негативный эффект диеты с высоким содержанием жиров (high-fat diet, далее — HFD) является комплексным, так как при повторных циклах HFD происходит ускоренный набор веса после периода нормально питания [4]. Описано, что подобные изменения в микробиоте могут длиться дольше, чем продолжительность жизни человека и приводить к исчезновению комменсальных штаммов из поколения в поколение [5]. В таких случаях восстановление разнообразия у следующих поколений может достигаться только путем фекальной трансплантации. Однако есть данные, что HFD снижает численность *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibaculum* и *Blautia*, обогащая микробиом такими штаммами, как *Desulfovibrionaceae*, *Rikenellaceae* RC9 и *Mucispirillum*. HFD приводил к ожирению у самцов мышей, а повышенное потребление клетчатки в совокупности с HFD способно увеличивать разнообразие кишечной микробиоты, содержание короткоцепочечных жирных кислот (Short-chain fatty acids, далее — SCFAs) и расходования энергии [6].

МИКРОБИТА КИШЕЧНИКА И МАССА ТЕЛА

По данным многочисленных исследований, у пациентов с ожирением повышено количество *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и снижено содержание *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *TM7* (*Saccharibacteria*), *Fusobacteria*, а также чаще верифицируются филотипы *Tenericutes*, *Planctomycetes* и *Lentisphaerae* по сравнению с подобными показателями здоровых людей. В микробиоме толстой кишки пациентов с ожирением без сопутствующего метаболического синдрома реже регистрируется филотип *Lentisphaerae*, наблюдается повышение количества *Firmicutes* и снижение *Bacteroidetes* по сравнению с показателями из группы пациентов, страдающих метаболическим синдромом [7].

Первые исследования, продемонстрировавшие связь между микробиомом и ожирением, проводились на стерильных мышах, устойчивых к ожирению, вызываемому диетой, даже в условиях питания с высоким содержанием жиров [3]. Фенотип ожирения передавался животным через фекальную трансплантацию от мышей с генетически детерминированным ожирением, что приводило к значительному приросту массы тела у животных из контрольной группы [9]. Аналогичные результаты были получены при проведении исследований на моно- и дизиготных парах близнецов, дискордантных по ожирению. Микробная инокуляция приводила к прогрессирующему набору жировой массы у обладателей нормального индекса массы тела (ИМТ) после получения микрофлоры от близнеца с избыточным весом или ожирением [10]. Исследования состава микрофлоры с целью определения «штаммов стройности» выявили ассоциативную связь с повышением соотношения бактерий *Bacteroidetes:Firmicutes*, тогда как у людей с ожирением эта таксономическая пропорция инвертируется [11, 12]. В подтверждение этой модели выступают и данные, полученные при мониторинге микробиома пациентов с ожирением в период снижения веса [13, 14]. Обнаружена низкая сила корреляционной связи между ожирением и соотношением бактерий *Bacteroidetes:Firmicutes* в связи с выраженным межличностными различиями и небольшими размерами выборки, что, вероятно, искажало результаты исследований [15].

Хотя таксономический состав микробиома здорового человека доподлинно неизвестен, очевиден факт важности микробного разнообразия для поддержания гомеостаза организма. Так, снижение богатства микробных генов в фекалиях чаще выявляется у людей с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом [16, 17]. Эта модель объясняется множеством метаболических ниш, занимаемых определенным бактериальным колониями.

В связи с вышеизложенным, оправданы попытки регуляции состава микрофлоры кишечника в качестве потенциального терапевтического метода в отношении ожирения и метаболического синдрома. Коррекция потребления макронутриентов хозяином с целью изменения микробиоты, связанной с метаболическими нарушениями, можно расценивать как один из способов борьбы с ожирением.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС

Основной причиной возникновения ожирения является хронический положительный энергетический баланс. Нарушение регуляции распределения веществ в состоянии постоянного профицита приводит к накоплению жировой ткани, увеличению массы тела и множеству обменных нарушений [18]. Известно, что нарушения баланса кишечной микрофлоры при сопутствующем ожирении отклонены в пользу популяции тех бактерий, которые способны извлекать энергетические ресурсы из пищи в большей степени, что приводит к перераспределению питательных веществ и развитию ожирения [9]. Таким образом, бактериальная ферmentationация не-перевариваемых человеческим организмом углеводов, присутствующих в рационе, способствует чрезмерному образованию SCFAs и прочих липогенных предшественников и способна влиять на энергетический баланс хозяина [19]. Известно, что благодаря извлечению энергии из SCFAs обеспечивается около 10% суточной потребности человека, кроме того, при бактериальной ферmentationации образуются полезные метаболиты: пропионат — предшественник глюконеогенеза, также ацетат и бутират, которые включаются в обмен жирных кислот и холестерина [20–23].

Дополнительно SCFAs служат сигнальными молекулами, взаимодействующими с рецепторными G-белками тканей и оказывая влияние на метаболизм глюкозы, белков и жирных кислот (Free fatty acid receptors — FFAR). Таким образом, состав пула SCFAs определяет метаболическое состояние хозяина [19].

Кроме того, сигнальная активность SCFAs влияет на активность желудочно-кишечного тракта и внутренних органов, считается ключевым звеном в регуляции взаимосвязи кишечника и центральной нервной системы [24]. Многие исследования на животных и людях подтверждают связь между повышенным уровнем SCFAs в слепой кишке и фекалиях и склонностью к ожирению, что объясняется более высокой скоростью ферmentationии углеводов и извлечения из них энергетических ресурсов [25–28]. Однако метаболические эффекты SCFAs плейотропны: увеличивая время транзита пищи по толстой кишке, наряду с извлечением дополнительной энергии путем усиленной бактериальной ферmentationии повышается абсорбция важных микроэлементов из пищи [29].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И АППЕТИТ

Известно, что передача сигналов SCFAs через FFAR 2 и 3 типа стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) клетками кишечника, который повышает секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона и подавляет аппетит [30, 31]. Исследования на мышах показывают, что SCFAs усиливает выработку в кишечнике анорексогенного пептида YY и лептина, которые в гипоталамусе также влияют на аппетит и чувство сытости [29, 32–35]. Наряду с энteroэндокринными свойствами метаболиты SCFAs проявляют и нейроактивность и способны напрямую влиять на аппетит. Так, ацетат может проходить через гематоэнцефалический

барьер и усиливать гипоталамическую габанергическую нейротрансмиссию, также подавляя аппетит и снижая объем потребления продуктов с высоким содержанием жиров [36–38]. Дополнительно к снижению потребления пищи активируются различные терморегуляторные гены, что приводит к усилению митохондриальной активности, экспрессии разобщающего белка 2-го типа с повышением соотношения АМФ к АТФ, что стимулирует окислительные процессы в печени и жировой ткани через альфа2 5'-АМФ-активируемуюпротеинкиназу, и приводит к «потемнению» жировой ткани с активацией окисления липидов, подавляя накопление жира в организме и липидов в печени за счет регуляции генов PPAR α и белков, связанных с окислением жирных кислот [39–42]. Эти эффекты были исследованы на людях и продемонстрировали, что введение в толстую кишку смесей SCFAs, содержащих ацетат, пропионат и бутират, увеличивает окисление липидов и расход энергии в состоянии покоя у исследуемых с ожирением, что может приводить к долгосрочным преимуществам в вопросе контроля веса [43].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Наряду с обменными нарушениями при метаболическом синдроме состояние хронического системного воспаления, а уровни С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов тесно связаны с развитием ожирения и повышение сердечно-сосудистых рисков, неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа (СД2) [44–46]. Недавно была выявлена связь между системным воспалением на фоне ожирения и развитием инсулинорезистентности [47, 48]. Хотя эти причинно-следственные связи до конца не изучены, имеются данные о том, что изменения микробиоты кишечника могут влиять на передачу иммунных сигналов в контексте метаболического синдрома [49, 50].

Микроорганизмы кишечника занимают внешнюю поверхность слизистого слоя кишечного эпителия, где они взаимодействуют с пищевыми компонентами, в то время как внутренний слизистый слой эпителия кишечника является преградой для их воздействия на эпителиальные клетки и попадания патогенов в системный кровоток. Некоторые бактерии также выполняют защитную функцию и препятствуют инвазии экзогенных агентов и микроорганизмов, способных нанести вред хозяину [51]. Многие комменсалльные кишечные бактерии стабилизируют слизистую оболочку и способствуют обмену муцина, стимулируют выработку эндоканнабиноидов, способных уменьшать воспалительные реакции [49, 50, 52]. Также некоторые из бактерий способны усиливать синтез белков в соединительной ткани, что улучшает барьерную функцию слизистой оболочки [53, 54]. Микробиом кишечника обеспечивает клетки эпителия энергией и строительными материалами, что стимулирует их рост и пролиферацию, усиливает секрецию слизи и нормализует проницаемость кишечной стенки, а это снижает системное воспаление и иммунореактивность [55–57].

При ожирении нарушается барьерная функция кишечника из-за наличия дисбиоза, развивается метаболическая эндотоксикемия [58]. Повышенная абсорбция бактериальных липополисахаридов (ЛПС), экспрессируемых на поверхности грамотрицательных штаммов, изменение проницаемости кишечной стенки и транслокация кишечных эндотоксинов в системный кровоток инициируют многочисленные провоспалительные пути, которые приводят к органическим изменениям в тканях и органах, сопряженных с метаболическим синдромом [59]. ЛПС клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов стимулирует toll-подобные рецепторы слизистых и периферических тканей и запускает каскад провоспалительных реакций [60, 61]. Выделяется фенотип ожирения с повышенным уровнем ЛПС в плазме, при котором развивается метаболическая эндотоксикемия [60, 61, 62]. В сравнительном исследовании было выявлено, что уровни циркулирующих эндотоксинов на 20% выше у людей с ожирением и на 125% — у больных СД2 в сравнении со здоровыми людьми [63]. Впервые связь метаболической эндотоксикемии и ожирения была изучена на грызунах: было обнаружено, что уровень ЛПС в плазме повышается при употреблении пищи с высоким содержанием жиров, что в дальнейшем приводит к метаболической дисрегуляции, а именно к гипергликемии и инсулинорезистентности [64]. Особый интерес представляет то, что этот эффект достигался при искусственном подкожном введении ЛПС в плазму животных без увеличения потребления ими жиров с пищей, что свидетельствует о том, что провоспалительное состояние само по себе способствует нарушению обменных процессов и развитию ожирения. Потенциально восстановление баланса между резидентными микроорганизмами и врожденным иммунитетом слизистой оболочки способно ослабить системные эффекты и разорвать порочный круг метаболического синдрома.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В настоящий момент диетические рекомендации могут сводиться к увеличению потребления пре- и пробиотиков с пищей. Например, при введении пробиотической смеси ксиолигосахарида и инулина уменьшаются провоспалительные эффекты диеты с высоким содержанием жиров, а именно снижается концентрация ЛПС в плазме и ЛПС-зависимая экспрессия ИЛ-1 β [65]. У женщин с ожирением, получавших пробиотики, содержащие инулин/олигофруктозу, отмечалось увеличение популяций *Bifidobacterium* *Faecalibacterium*, что коррелировало со снижением концентрации ЛПС в плазме и уменьшением процентного содержания жировой ткани [66]. Возможно, вызываемая пробиотиками пролиферация комменсалльных штаммов положительно влияет на структуру слизистой оболочки кишечника, что приводит к улучшению барьерной функции, и, как следствие, снижению транслокации эндотоксинов, а также ослаблению активации TLR [67]. Также этот пробиотический эффект может быть дополнительно увеличен за счет усиления синтеза глюкагоноподобного пептида 2 типа, усиливающего барьерную функцию

кишечника за счет активации синтеза белков в эпителии [68]. В исследованиях на животных выявлено, что увеличение потребления пробиотиков способствует энтероэндокринной дифференцировке L-клеток кишечника и повышает уровни анорексигенных пептидов PYY и ГПП-1 [33, 68, 69]. Добавление пробиотиков (фруктанов — 16 г/сут) увеличивает уровни PYY/GLP1 в плазме и уменьшает чувство голода, а потребление инулина в дозе 21 г/сут приводит к увеличению концентрации PYY в плазме, подавлению выработки грелина и, как следствие, снижению потребления пищи с уменьшением жировой массы [70, 71]. Исследование физиологической активности сложных эфиров инулина-пропионата показало, что прием пробиотических добавок в дозе 20 г/день вызывал заметное улучшение чувствительности к инсулину и снижение концентрации маркеров системного воспаления в сравнении с контрольной группой, получавшей целлюлозу [72]. Эффект был связан с повышенными концентрациями пропионата в стуле, что указывает на важность SCFAs в инсулин-сенсибилизации пробиотиков [73]. Предлагалось множество механизмов действия пробиотиков на уровень гликемии, например, опосредованный адипонектиновый клиренс свободных жирных кислот из плазмы или системные эффекты SCFAs, усиливающие метаболизм глюкозы и снижающие уровень свободных жирных кислот [74–77]. Но даже в отсутствие четкого понимания биохимических процессов пробиотики уже доказали свою эффективность в коррекции обменных нарушений при ожирении и метаболическом синдроме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, связь между составом кишечной микрофлоры и развитием таких состояний, как избыточный вес, ожирение и сопутствующий им метаболический синдром, не вызывает сомнений. Множество исследований в данной области уже открыли некоторые из патофизиологических механизмов, однако многие из них еще предстоит изучить. На данном этапе существуют возможности для коррекции и профилактики развития и прогрессирования метаболических нарушений путем воздействия на микробиом кишечника посредством коррекции питания.

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. Климчук А.В. — определение концепции статьи, анализ данных, написание статьи; Яцков И.А. — анализ данных, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Ивашкова Е.О. — анализ данных, написание статьи; Коновалова П.С. — анализ данных, написание статьи; Крицкая Д.В. — анализ данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Dinan TG, Cryan JF. Brain–gut–microbiota axis—Mood, metabolism and behaviour. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14:69–70. doi: <https://doi.org/10.1111/SPC3.12309>
2. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*. 2005;307:1915. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1104816>
3. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004;101:15718. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
4. Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В. Метаболическая эндотоксикемия: возможные причины и последствия // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т.18. — №3 — С.320-326. [Beloglazov VA, Yatskov IA, Kumelsky ED, Polovinkina VV. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):320-326. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12750>
5. Thaiss CA, Itav S, Rothschild D, et al. Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain. *Nature*. 2016;540:544–551. doi: <https://doi.org/10.1038/nature20796>
6. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016;529:212–215. doi: <https://doi.org/10.1038/nature16504>
7. Lecerf J-M, Dépeint F, Clerc E, et al. Xylo-oligosaccharide (XOS) in combination with inulin modulates both the intestinal environment and immune status in healthy subjects, while XOS alone only shows prebiotic properties. *Br. J. Nutr.* 2012;108:1847–1858. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114511007252>
8. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027–1031. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
9. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* (80-). 2013. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1241214>
10. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022–1023. doi: <https://doi.org/10.1038/4441022a>
11. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbiota ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102:11070. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
12. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecalbacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int. J. Obes.* 2009;33:758–767. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.260>
13. Remely M, Tesar I, Hippe B, et al. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Benef. Microbes*. 2015;6:431–439. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2014.0104>
14. Sze MA, Schloss PD. Looking for a Signal in the Noise: Revisiting Obesity and the Microbiome. *MBio*. 2016;7:e01018-16. doi: <https://doi.org/10.1128/mbio.01018-16>
15. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541–546. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12506>
16. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480–484. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07540>
17. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15:261–273. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z>
18. Nehra V, Allen JM, Mailing LJ, et al. Gut Microbiota: Modulation of Host Physiology in Obesity. *Physiology*. 2016;31:327–335. doi: <https://doi.org/10.1152/physiol.00005.2016>
19. Roediger WEW. Utilization of Nutrients by Isolated Epithelial Cells of the Rat Colon. *Gastroenterology*. 1982;83:424–429
20. Bergman EN. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol. Rev.* 1990;70:567–590. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.2.567>
21. Den Besten G, Lange K, Havinga R, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into hostcarbohydrates and lipids. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013;305:G900–G910. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00265.2013>
22. Høverstad T, Midtvedt T. Short-Chain Fatty Acids in Germfree Mice and Rats. *J. Nutr.* 1986;116:1772–1776. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/116.9.1772>
23. Agustí A, García-Pardo MP, López-Almela I, et al. Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function. *Front. Neurosci.* 2018;12:155. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00155>
24. Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, et al. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr. Diabetes*. 2014;4:e121. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2014.23>
25. Schwierz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity*. 2010;18:190–195. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
26. Gogineni V, Morrow L, Malesker M, Gregory P. Probiotics: History and Evolution. *J. Anc. Dis. Prev. Remedies*. 2013;1:1–7. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2014.0103>
27. Belobrajdi DP, King RA, Christoffersen CT, Bird AR. Dietary resistant starch dose-dependently reduces adiposity in obesity-prone and obesity-resistant male rats. *Nutr. Metab.* 2012;9:93. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-93>
28. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105:16767. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0808567105>
29. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell*. 2014;156:84–96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016>
30. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61:364. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
31. Zaibi MS, Stocker CJ, O'Dowd J, et al. Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chainfatty acids. *FEBS Lett.* 2010;584:2381–2386. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.04.027>
32. Forbes S, Stafford S, Cope G, et al. Selective FFA2 Agonism Appears to Act via Intestinal PYY to Reduce Transit and Food Intake but Does Not Improve Glucose Tolerance in Mouse Models. *Diabetes*. 2015;64:3763. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0481>
33. Zhou J, Martin RJ, Tulley RT, et al. Dietary resistant starch upregulates total GLP-1 and PYY in a sustained day-longmanner through fermentation in rodents. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008;295:E1160–E1166. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90637.2008>
34. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colonon appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015;64:1744. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>
35. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat. Commun.* 2014;5:3611. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>
36. Li Z, Yi C-X, Katiraei S, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut*. 2018;67:1269. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314050>
37. Goswami C, Iwasaki Y, Yada T. Short-chain fatty acids suppress food intake by activating vagal afferent neurons. *J. Nutr. Biochem.* 2018;57:130–135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.03.009>
38. Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate Improves Insulin Sensitivity and Increases Energy Expenditure in Mice. *Diabetes*. 2009;58:1509. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-1637>
39. Sahuri-Arisoylu M, Brody LP, Parkinson JR, et al. Reprogramming of hepatic fat accumulation and ‘browning’ of adipose tissue by theshort-chain fatty acid acetate. *Int. J. Obes.* 2016;40:955–963. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.23>
40. Kondo T, Kishi M, Fushimi T, Kaga T. Acetic Acid Upregulates the Expression of Genes for Fatty Acid Oxidation Enzymes in Liver To Suppress Body Fat Accumulation. *J. Agric. Food Chem.* 2009;57:5982–5986. doi: <https://doi.org/10.1021/jf900470c>
41. Den Besten G, Bleeker A, Gerdling A, et al. Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR γ -Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes*. 2015;64:2398. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>

42. Canfora EE, van der Beek CM, Jocken JWE, et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energymetabolism in overweight/obese men: A randomized crossover trial. *Sci. Rep.* 2017;7:2360. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02546-x>
43. Chambers ES, Byrne CS, Aspey K, et al. Acute oral sodium propionate supplementation raises resting energy expenditure and lipid oxidation in fasted humans. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20:1034–1039. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13159>
44. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2013;14:232–244. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12003>
45. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, et al. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor α , interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J. Endocrinol. Investig.* 2007;30:210–214. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03347427>
46. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860–867. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05485>
47. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of Obesity and Diet-Induced Insulin Resistance with Salicylates or Targeted Disruption of Ikk β . *Science.* 2001;293:1673. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1061620>
48. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat. Med.* 2012;18:363–374. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2627>
49. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS ONE.* 2007;2:e1308. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001308>
50. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes.* 2007;56:1761. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
51. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361:512–519. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12489-0)
52. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110:9066–9071. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>
53. Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, et al. Secreted bioactive factors from Bifidobacterium infantis enhance epithelial cell barrier function. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008;295:G1025–G1034. doi: <https://doi.org/10.1152/ajppgi.90227.2008>
54. Shen TY, Qin HL, Gao ZG, et al. Influences of enteral nutrition combined with probiotics on gut microflora and barrier function of rats with abdominal infection. *World J. Gastroenterol.* 2006;12:4352. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i27.4352>
55. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: The role of butyrate on colonic function. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008;27:104–119. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>
56. Topping DL, Clifton PM. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. *Physiol. Rev.* 2001;81:1031–1064. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1031>
57. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011;3:858–876. doi: <https://doi.org/10.3390/nu310058>
58. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity:Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J. Obes.* 2016;2016:7353642. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/7353642>
59. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes.* 2008;57:1470. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
60. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007;292:E740–E747. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00302.2006>
61. Pearson J, Brownlee I. The Interaction of Large Bowel Microflora with the Colonic Mucus Barrier. *Int. J. Inflamm.* 2010;2010:321426. doi: <https://doi.org/10.4061/2010/321426>
62. Clemente-Postigo M, Oliva-Olivera W, Coin-Aragüez L, et al. Metabolic endotoxemia promotes adipose dysfunction and inflammation in human obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2018;316:E319–E332. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00277.2018>
63. Harte AL, Varma MC, Tripathi G, et al. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2012;35:375–382. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1593>
64. Botaao W, Qingmin K, Xiu L, et al. A High-Fat Diet Increases Gut Microbiota Biodiversity and Energy Expenditure Due to Nutrient Difference. *Nutrients.* 2020;20:12. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12103197>
65. Гапонов А.М., Волкова Н.И., Ганенко Л.А., и др. Особенности микробиома толстой кишки у пациентов с ожирением при его различных фенотипах. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2021. — Т.98. — №2 — С.144-155. [Gaponov AM, Volkova NI, Ganenko LA, et al. Characteristics of the colonic microbiome in patients with different obesity phenotypes. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2021;98(2):144-155 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-66>
66. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, et al. Insight into the prebiotic concept: Lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut.* 2013;62:1112. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303304>
67. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and the therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;179:363–377. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12474>
68. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009;58:1091. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2008.165886>
69. Posovszky C, Wabitsch M. Regulation of Appetite, Satiation, and Body Weight by Enteroendocrine Cells. Part 2: Therapeutic Potential of Enteroendocrine Cells in the Treatment of Obesity. *Horm. Res. Paediatr.* 2015;83:11–18. doi: <https://doi.org/10.1159/000369555>
70. Cani PD, Hoste S, Guiot Y, Delzenne NM. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *Br. J. Nutr.* 2007;98:32–37. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114507691648>
71. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietyogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90:1236–1243. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28095>
72. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:1751–1759. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27465>
73. Chambers ES, Byrne CS, Morrison DJ, et al. Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: A randomised cross-over trial. *Gut.* 2019;68:1430. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318424>
74. Tschritter O, Fritzsche A, Thamer C, et al. Plasma Adiponectin Concentrations Predict Insulin Sensitivity of Both Glucose and Lipid Metabolism. *Diabetes.* 2003;52:239. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.239>
75. Alligier M, Dewulf EM, Salazar N, et al. Positive interaction between prebiotics and thiazolidinedione treatment on adiposity in diet-induced obese mice. *Obesity.* 2014;22:1653–1661. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20733>
76. Thorburn A, Muir J, Projeto J. Carbohydrate fermentation decreases hepatic glucose output in healthy subjects. *Metabolism.* 1993;42:780–785. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90249-N](https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90249-N)
77. Berggren AM, Nyman EMGL, Lundquist I, Björck IME. Influence of orally and rectally administered propionate on cholesterol and glucose metabolism in obese rats. *Br. J. Nutr.* 1996;76: 287–294. doi: <https://doi.org/10.1079/BJN19960032>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Яцков Игорь Анатольевич**, к.м.н. [**Igor A. Yatskov**, PhD]; адрес: Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина 5/7 [address: 295051, Lenin boulevard 5/7, Simferopol, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; ScopusAuthorID: 57218873902; eLibrarySPIN: 2395-5710; e-mail: egermd@mail.ru

Климчук Анастасия Васильевна, к.м.н. [Anastasia V. Klimchuk]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1577-7077>; eLibrary SPIN: 9731-0233; e-mail: anastasiya-klim@mail.ru

Ивашкова Екатерина Олеговна [Ekaterina O. Ivashkova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8235-7315>; eLibrary SPIN: 5677-9268; e-mail: ivashkova.catya@yandex.ru

Коновалова Полина Сергеевна [Polina S. Konovalova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5175-4468>; eLibrarySPIN: 2750-2928; e-mail: ponyllin@bk.ru

Крицкая Дарья Владимировна [Daria V. Kritskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1828-5496>; Scopus Author ID: 1233361; eLibrary SPIN: 3041-7297; e-mail: dari.kritccc@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Климчук А.В., Крицкая Д.В., Ивашкова Е.О., Коновалова П.С., Яцков И.А. Патофизиологические взаимосвязи метаболического синдрома и микробиоты кишечника // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №3. — С. 222-228. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13097>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimchuk AV, Kritskaya DV, Ivashkova EO, Konovalova PS, Yatskov IA. Pathophysiologic interrelationships of metabolic syndrome and gut microbiota. *Obesity and metabolism*. 2025;22(3):222-228. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13097>

ОСОБЕННОСТИ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПАНДЕМИИ COVID-19



© К.С. Авдеева*, Т.И. Петелина, А.В. Горбачевский, Ю.А. Шароян, И.Н. Редькина

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Аннотация. На заболевания, связанные с метаболическим синдромом, приходится две трети смертей от неинфекционных заболеваний, большинство из которых могут начинаться еще в раннем возрасте. Провоспалительная среда, наблюдаемая у пациентов с МС при ожирении, может способствовать нарушению иммунной регуляции у пациентов с COVID-19, включая неоптимальные иммунные реакции, гипервоспаление, микрососудистую дисфункцию и тромбоз. Физические упражнения могут быть одной из ключевых мер по уменьшению воспаления у лиц с COVID-19, страдающих ожирением, поскольку могут снизить количество и размер адипоцитов, а также воспалительную реакцию и экспрессию цитокинов, связанные с нарушением иммунной регуляции, опосредованной избыtkом жировой ткани. С учетом увеличения количества людей с метаболическим синдромом и значимости данной патологии в контексте последствий пандемии COVID-19, а также с учетом важности физической активности в лечении, реабилитации и профилактики факторов кардиометаболического риска, необходимо рассмотреть основные аспекты патогенеза МС, особенности реабилитационных стратегий у пациентов с метаболическим синдромом и ожирением с последствиями перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКВИ). Целью обзора стал поиск, обобщение и обсуждение имеющихся литературных данных по развитию и патогенезу метаболического синдрома в длительном постковидном периоде, а также систематизация имеющихся методов кардиореабилитации у данной категории лиц.

Материалы и методы. Поиск и отбор литературных источников осуществлялся в системе опубликованных исследований в научных базах cyberleninka.ru, elibrary.ru, link.springer.com, frontiersin.org, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, Web of Science, Google Scholar и других.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; артериальная гипертензия; инсулинорезистентность; ожирение; приверженность к лечению; физическая активность; кардиореабилитация.

CARDIOREHABILITATION OF METABOLIC SYNDROME IN THE AFTERMATH OF THE COVID-19 PANDEMIC

© Ksenia S. Avdeeva*, Tatiana I. Petelina, Irina N. Redkina, Yulia A. Sharoyan, Alexandr V. Gorbachevskii

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center Of The Russian Academy Of Sciences, Tomsk

ABSTRACT: Metabolic syndrome-related diseases account for two-thirds of non-communicable disease deaths, most of which may begin early in life. The pro-inflammatory environment observed in obese MS patients may contribute to immune dysregulation in COVID-19 patients, including suboptimal immune responses, hyperinflammation, microvascular dysfunction, and thrombosis. Exercise may be a key intervention to reduce inflammation in obese COVID-19 patients as it may reduce adipocyte number and size, as well as inflammatory response and cytokine expression associated with excess adipose tissue-mediated immune dysregulation. Given the increasing number of people with metabolic syndrome and the significance of this pathology in the context of the consequences of the COVID-19 pandemic, as well as the importance of physical activity in the treatment, rehabilitation and prevention of cardiometabolic risk factors, it is necessary to consider the main aspects of the pathogenesis of MS, the features of rehabilitation strategies in patients with metabolic syndrome and obesity with the consequences of previous NVI. The aim of the review was to search, summarize and discuss the available literature data on the development and pathogenesis of metabolic syndrome in the long-term post-COVID period, as well as systematize the available methods of cardiac rehabilitation in this category of people.

MATERIALS AND METHODS: The search and selection of literary sources was carried out in the system of published research in scientific databases cyberleninka.ru, elibrary.ru, link.springer.com, frontiersin.org, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, Web of Science, Google Scholar and others.

KEYWORDS: metabolic syndrome; arterial hypertension; insulin resistance; obesity; adherence to treatment; physical activity; cardiac rehabilitation.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) — одна из основных проблем здравоохранения в последние годы. МС не является единственным заболеванием, это совокупность состояний, которые возникают одновременно и повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Основными его компонентами являются ожирение, гипертония, дислипидемия и инсулинерезистентность [1]. Также с МС связаны такие сопутствующие состояния, как протромботическое и провоспалительное состояние, неалкогольная жировая болезнь печени и репродуктивные нарушения [2]. Для постановки диагноза метаболического синдрома используются шесть показателей: окружность талии, уровень глюкозы натощак, уровень триглицеридов, уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровень холестерина и величина артериального давления. При несвоевременной коррекции МС значительно повышается риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Согласно мнению Van Alsten S.C., данный синдром необходимо рассматривать как системное воспалительное состояние, причем одним из независимых факторов, вызывающих воспаление является низкая физическая активность [3]. МС — это патологическое состояние, при котором в одном организме объединяются несколько факторов метаболического риска, а взаимная корреляция компонентов являются общей почвой для хронических заболеваний, образуя порочный круг, серьезно ухудшающий физическое и психическое здоровье, снижающий качество жизни и приводящий к тяжелым экономическим последствиям [4].

Двумя основными причинами распространения МС являются увеличение потребления высококалорийной пищи, а также снижение физической активности из-за механизированных транспортных средств и сидячего образа жизни. Общая стоимость лечения МС, включая расходы на здравоохранение и потерю потенциальной экономической активности, в мире исчисляется триллионами долларов, что делает крайне важным разработку эффективных программ реабилитации МС и повышения физической активности [6].

Целью обзора стал поиск, обобщение и обсуждение имеющихся литературных данных по развитию и патогенезу метаболического синдрома в длительном постковидном периоде, а также систематизация имеющихся методов кардиореабилитации у данной категории лиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе применялись данные опубликованных исследований в научных базах PubMed, eLIBRARY, cyberleninka.ru, link.springer.com, frontiersin.org, Web of Science, Google Scholar, зарегистрированных с 2010 по 2025 гг. В базах было получено и проанализировано 607 источников, из которых были просмотрены, но отброшены статьи более ранних лет и не полностью соответствующие тематике запроса. Для данного литературного обзора мы использовали статьи, содержащие доказательную экспериментальную и клиническую базу по наиболее современным вопросам, касающимся этиологии и патогенеза метаболического синдрома в условиях последствий пандемии

covid-19, а также вопросам, касающимся методов физической реабилитации и особенностям ее проведения у пациентов с метаболическими нарушениями.

ПАТОГЕНЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЕГО СВЯЗЬ С ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ И ДЛЯТЕЛЬНЫМ COVID-19

Недостаток физической активности приводит к увеличению массы тела, накоплению в организме висцерального жира и к активации воспалительных процессов [7]. По мнению Khanna D., ожирение называют хроническим вялотекущим воспалением или «метаболическим воспалением», которое лежит в основе патогенеза инсулинерезистентности и атеросклероза. Жировая ткань представляет собой сложный секреторный орган, клетки которого — адипоциты выделяют большое количество белков-адипокинов, играющих роль в воспалении, причем у людей с ожирением жировая ткань в основном выделяет провоспалительные адипокины (TNF, интерлейкин (IL)-6, лептин, ангиотензин II, висфатин и резистин), в то время как у худых людей выделяются противовоспалительные (трансформирующий фактор роста-бета (TGF), IL-4, IL-10, IL-13, антигонист рецептора IL-1 (IL-1Ra) и адипонектин) адипокины [8]. Таким образом, хроническое воспаление низкой интенсивности при ожирении характеризуется более высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , MCP-1 и IL-6, и более низкой концентрацией противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, IL-4 и IL-13 [9].

По данным Yaribeygi H., отсутствие физической активности также тесно связано с инсулинерезистентностью по меньшей мере 9 молекулярными механизмами: хроническое системное воспаление низкой степени, генетическая модуляция элементов инсулинерезистентности, нарушение функции бета-клеток поджелудочной железы, повышение риска дислипидемии и ожирения, митохондриальная дисфункция, повышение окислительного стресса, модуляция экспрессии/функции половых гормонов, уменьшение сосудистой сети, повышение выработки церамидов [10]. Golbidi S. et all утверждают, что существует несколько отдельных механизмов переноса глюкозы: один из которых стимулируется инсулином (fosfatidилинозитол-3-киназа или PI3-киназа), а другой активируется мышечным сокращением (5'AMP-активируемая протеинкиназа). Поскольку активность PI3-киназы снижена в скелетных мышцах пациентов с ожирением и инсулинерезистентностью, то альтернативным способом обойти нарушение передачи инсулинового сигнала в мышцах являются физические упражнения [11].

Интерес к физической активности как к средству борьбы с МС отчасти обусловлен тем, что в последние годы скелетные мышцы рассматриваются как орган, выделяющий активные вещества называемые миокинами. Миокины образуются при сокращении мышц, в том числе и при физических упражнениях, после чего переносятся кровью по всему телу в качестве аутохоринных, паракринных или эндокринных веществ и оказывают воздействие на удаленные органы-мишени, обладая при этом многочисленными защитными и профилактическими эффектами [12]. Миокины, вырабатываемые при физических нагрузках, оказывают значительное влияние

на метаболизм жировой ткани, воздействуя на расход энергии, термогенез и потерю веса. Понимание механизмов, с помощью которых миокины регулируют метаболизм жировой ткани, имеет решающее значение для разработки эффективных методов профилактики и лечения МС и ожирения [13].

Значение физической активности у пациентов с МС возросло с началом пандемии COVID-19, поскольку была выявлена связь между повышенной массой тела и более высокой смертностью и тяжелым течением COVID-19 [14]. Частота инфицирования COVID-19 выше среди пациентов с МС, ожирением, сахарным диабетом, гипертонией и ССЗ, поскольку провоспалительная среда, наблюдавшаяся у пациентов с МС и ожирением, способствует нарушению иммунной регуляции у пациентов с COVID-19, включая неоптимальные иммунные реакции, гипервоспаление, микрососудистую дисфункцию и тромбоз [15, 16].

Связь между ожирением, МС и SARS-CoV-2 во многом обусловлена механизмом метаболического воспаления, упоминаемым ранее, что предрасполагает данных пациентов к более высокому риску и тяжелому течению SARS-CoV-2 [17]. Высокий уровень рецепторов к вирусу SARS-CoV-2 в жировой ткани, способствует хроническому высвобождению воспалительных медиаторов в организме пациента, в свою очередь истощение Т-клеток из-за хронического воспаления является одной из причин замедленного выведения вируса и постоянной активации воспалительных реакций. В совокупности ослабленный иммунитет, связанный с ожирением у пациентов с МС, является критическим фактором, влияющим на прогрессирование постковидного синдрома на протяжении длительного времени [18].

Хотя 5 мая 2023 г. глава Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) объявил о завершении глобальной чрезвычайной ситуации в области здравоохранения, вызванной COVID-19, однако данное заболевание даже после излечения от него продолжает представлять глобальную угрозу из-за своих долгосрочных последствий [19]. «Длительный COVID» (ДК) можно определить как состояние, возникающее у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, развивающееся через 3 месяца после появления симптомов, сохраняющееся не менее 2 месяцев и не объясняемое альтернативными диагнозами, причем данные симптомы могут меняться либо рецидивировать с течением времени [20].

Совокупная распространенность ДК составляет от 9 до 63% и в 6 раз превышает распространенность аналогичных состояний после вирусных инфекций. ДК в первую очередь включает в себя наличие как минимум 1 симптома, такого как усталость, одышка, когнитивные нарушения / «мозговой туман», недомогание после физической нагрузки, проблемы с памятью, боли / спазмы в опорно-двигательном аппарате, кашель, нарушения сна, тахикардия / учащенное сердцебиение, изменение обоняния / вкуса, головная боль, боль в груди и депрессия. Что касается лечения и реабилитации пациентов с ДК, то самой большой проблемой является тот факт, что этот синдром нельзя рассматривать как единое клиническое явление, поэтому он требует комплексного междисциплинарного подхода, учитывающего тип и тяжесть симптомов [21].

По данным Talla A. et all, признаки хронического воспаления диагностируются примерно у 60% пациентов с ДК, причем путем определения протеомной сигнатуры сыворотки крови делаются попытки выделения данной группы пациентов среди всех болеющих ДК [22]. Повышенный уровень IL-6, С-реактивного белка и TNF-α является потенциальным основным набором биомаркеров при ДК, поскольку у людей с более высоким уровнем данных веществ могут наблюдаться долгосрочные симптомы COVID-19 [23].

Также необходимо отметить, что у некоторых пациентов после заражения COVID-19 сахарный диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия диагностируются впервые. Изменения уровня глюкозы, артериального давления и липидного профиля спустя несколько месяцев после заражения SARS-CoV-2 свидетельствуют о долгосрочных физиологических изменениях в организме после излечения от COVID-19 [24].

В то же время снижение веса и степени ожирения уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов, а регулярная физическая активность и упражнения снижают риск сопутствующих ССЗ и способствуют выработке противовоспалительных миокинов за счет сокращения мышц. Таким образом, снижение метавоспаления с помощью регулярных физических упражнений может быть особенно важным защитным механизмом против SARS-CoV-2 [17]. Физические упражнения также могут быть одной из ключевых мер по уменьшению воспаления у лиц с COVID-19, страдающих ожирением, поскольку могут уменьшить количество и размер адипоцитов, а также воспалительную реакцию и экспрессию цитокинов, связанных с нарушением иммунной регуляции, определяемой избытком жировой ткани [25].

Таким образом, каждый клинический компонент метаболического синдрома может быть скорректирован с помощью физической активности (ФА), которая определяется как любое движение тела, производимое скелетными мышцами и требующее затрат энергии [26]. Необходимо также упомянуть, что ФА влияет не только на снижение массы тела и уменьшение воспаления, но и на всю сердечно-сосудистую систему в целом:

- снижает артериальное давление и частоту сердечных сокращений за счет уменьшения высвобождения сужающего сосуды норадреналина, которое приводит к снижению активности симпатической нервной системы и расширению просвета артерий, а также снижению периферического сосудистого сопротивления;
- уменьшает чувствительность сосудов к эндотелину-1, увеличивает эндотелий-зависимую вазодилатацию за счет увеличения выработки NO;
- вызывает ремоделирование сосудов, которое включает в себя появление новых артерий, увеличение площади поперечного сечения и диаметра существующих вен и артерий, что снижает периферическое сопротивление [27].

Таким образом, понимание того, что патогенез МС, ожирения и гипертонии, как факторов риска ССЗ, после перенесенной инфекции COVID-19 во многом обусловлено дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными адипокинами требует разработки эффективных двигательных реабилитационных программ с целью долгосрочного восстановления после COVID-19.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ВИДЫ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ЛЮДЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ДЛЯТИЛЬНЫМ COVID-19

Основными видами упражнений при лечении МС и отдельных его элементов являются аэробные и силовые тренировки. Аэробные тренировки — наиболее эффективный вид физической активности при МС, который вызывает расход энергии, снижение массы тела и количества жировой ткани в организме, а также снижение системического и диастолического артериального давления и воспалительного процесса в сосудистой стенке [26].

Согласно современным клиническим рекомендациям, взрослым следует уделять не менее 150–300 минут в неделю аэробным физическим упражнениям умеренной интенсивности или 75–150 минут в неделю аэробным физическим упражнениям высокой интенсивности [28].

Силовые тренировки (тренировки с отягощениями) увеличивают силу и мышечную массу в большей степени, чем аэробные упражнения, а также чувствительность тканей к инсулину [26, 29]. Наибольший эффект силовых тренировок на снижение артериального давления наблюдается в протоколах с умеренной или интенсивной нагрузкой, частотой не менее 2 раз в неделю и минимальной продолжительностью 8 недель [30].

Аэробные упражнения улучшают функцию митохондрий, повышают сердечный выброс и состояние эндотелия, а силовые тренировки увеличивают мышечную массу, влияют на жесткость артерий и на артериальное давление. Вместе данные виды упражнений снижают инсулинорезистентность и способствуют улучшению контроля уровня глюкозы в крови [31].

Метаанализ Liang C. et all показал, что разные виды физической активности приводят к различным эффектам. Аэробные упражнения оказывают наибольшее влияние на повышение уровня оксида азота (NO), а силовые упражнения — на снижение уровня эндотелина-1 у пациентов с гипертонией. Таким образом, наиболее сильное влияние на уровень NO оказывают высокointенсивные аэробные упражнения продолжительностью 35–50 минут 3–4 раза в неделю в течение 10–12 недель, а наиболее сильное влияние на уровень эндотелина-1 оказывают силовые упражнения умеренной интенсивности продолжительностью ≥60 минут 6 раз в неделю в течение 15–18 недель [32].

Помимо аэробных и силовых упражнений, согласно данным Li S. et all, для улучшения факторов риска у пациентов с МС рекомендуется программа упражнений китайской гимнастики цигун низкой и средней интенсивности, 6–7 занятий в неделю в течение 24–48 недель [33].

Königstein K. et all подчеркивают, что высокая интенсивность аэробных тренировок вызывает острый воспалительный стресс. Критическим фактором, определяющим адаптацию эндотелия к физическим нагрузкам, по-видимому, является общая нагрузка, а не пик нагрузки и для улучшения функции сосудов может быть предпочтительна продолжительная нагрузка средней интенсивности, а не короткая высокointенсивная тренировка [34]. Данные Lino RS говорят о том, что объем и интенсивность упражнений у пациентов с перенесенным COVID-19 являются ключевыми факторами, определяющими положительное влияние ФА, поскольку высокоин-

тенсивные (>75% $\text{vo}_2 \text{ max}$) упражнения длительностью более 60 минут могут приводить к иммуносупрессивному эффекту, вследствие микротравм в мышцах-мишениях, а механический стресс, вызванный чрезмерными мышечными сокращениями, способствует увеличению выработки простагландинов и лейкотриенов и повышению уровня активных форм кислорода, что в совокупности усиливает воспаление [25].

Таким образом, наилучшие результаты достигаются при сочетании аэробных тренировок с силовыми, при этом несмотря на пользу высокоинтенсивных тренировок, их применение не рекомендуется [26]. Сочетая аэробные упражнения и упражнения с отягощениями, пациенты могут получить пользу от синергетического эффекта этих двух методов.

После перенесенной коронавирусной инфекции аэробные упражнения низкой (<50% $\text{VO}_{2 \text{ max}}$) и умеренной ($\geq 50\%$ и $\leq 75\%$ $\text{vo}_2 \text{ max}$) интенсивности продолжительностью менее 60 мин не приводят к обострению воспалительных реакций у лиц с ожирением, а поскольку риск иммуносупрессии невелик, это демонстрирует полезный потенциал данных режимов упражнений в период восстановления после COVID-19 [26]. Интересно, что во время тренировок средней интенсивности в скелетных мышцах также повышается уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-1 β), но одновременно заметно повышается концентрация противовоспалительных цитокинов — антагониста рецептора IL-1 (IL-1ra) и IL-10. Упражнения низкой и средней интенсивности (30–60% от $\text{VO}_{2 \text{ max}}$) увеличивают выработку противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10) Т-клетками [35].

По данным Alves H.R. et all, противовоспалительный эффект физических упражнений может быть связан с эффектами ирисина, вырабатываемого во время физических упражнений, который улучшает метаболизм глюкозы и липидов и ослабляет последствия воспаления, вызванного ожирением, и МС путем активации МАРК (митоген-активированного протеинкиназного пути), который связан с усвоением глюкозы и уменьшением инсулинорезистентности [36].

Таким образом, регулярные физические упражнения средней интенсивности могут быть эффективны для смещения баланса между про- и противовоспалительными цитокинами в организме в сторону противовоспалительной реакции у пациентов, перенесших COVID-19, а регулярная физическая активность умеренной интенсивности оказывает защитное действие и является важным инструментом на этапе восстановления после COVID-19, что особенно важно для пациентов таких групп риска как ожирение, МС и ССЗ [25].

Помимо медицинских факторов, объясняющих негативную связь COVID-19, МС и ожирения, необходимо упомянуть психологические и социальные факторы. Длительный период самоизоляции и работы из дома во время пандемии привели к изменениям в повседневной физической активности большого количества людей, в результате чего люди стали меньше передвигаться и заниматься физическими упражнениями в сравнении с периодом до пандемии, что привело к снижению расхода энергии и росту веса, способствуя развитию ожирения и связанным с ним метаболическим заболеваниям. Также стресс, вызванный пандемией, часто вызывал

переедание или нездоровое пищевое поведение, которые приводили к увеличению веса [37, 38, 39]. Ippoliti F. связывает с хроническим стрессом дисбаланс между усилением воспалительных реакций и ослаблением противовоспалительных механизмов [40].

Поэтому вполне очевидно, что сочетание физических упражнений и диетического питания дает больший эффект по сравнению с упражнениями без диеты, а основной терапевтической стратегией для лечения и контроля МС, наряду с повышением физической активности, является диета с ограничением калорий [42, 41]. Однако, по данным Welsh A., несмотря на то, что регулярные физические нагрузки могут предотвратить набор веса, 80% людей, которым удалось значительно сбросить вес, не могут сохранить его на длительное время. Это многофакторный процесс, включающий нейрогормональную реакцию на потерю веса, такую как повышение уровня гормонов аппетита (грелина) и снижение уровня адрексигенных гормонов [лептина, глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1)] в дополнение к снижению соблюдения привычек самоконтроля [43]. Таким образом, учитывая многокомпонентность и сложность патогенеза МС, разработка индивидуальной программы физической активности пациента с МС весьма сложна и требует индивидуального подхода.

Согласно Oppert J.M. et all, рекомендации по физической активности и назначения упражнений в стратегии лечения МС зависят от конкретных целей лечения, поставленных для конкретного пациента, включая снижение веса, предотвращение набора веса, предотвращение сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, сохранение мышечной массы, а также улучшение качества жизни или развитие социальных связей [44].

Обращает на себя внимание тот факт, что длительность упражнений и физической активности, необходимая для эффективного лечения, существенно превышает длительность госпитализации пациента, что подразумевает дальнейшее самостоятельное выполнение упражнений самостоятельно в домашних условиях и реализуется исключительно при наличии высокой приверженности пациента к лечению.

Kim K.B. отмечает важность адаптации программы упражнений таким образом, чтобы в результате получилось индивидуальное персонализированное вмешательство с соответствующим уровнем нагрузки для пациента, с учетом таких факторов, как состояние здоровья, уровень физической подготовки, возраст, пол и прочие важные факторы. Автор утверждает, что индивидуальный подбор компонентов реабилитационных программ в рамках двухстороннего общения между специалистом-реабилитологом и пациентом дает возможность более эффективного снижения выраженности МС и повышение приверженности к физическим упражнениям [45].

Основной причиной низкой приверженности пациентов с МС к увеличению физической активности и ее поддержания в течение длительного времени является наличие разнообразных барьеров и препятствий к их выполнению. Поэтому разработка реабилитационных стратегий, направленных на устранение барьеров, возникающих у пациентов при адаптации к изменениям образа жизни, обеспечивает повышение

приверженности к соблюдению режима физической активности и формированию устойчивых здоровых привычек [46].

Подобные когнитивно-поведенческие стратегии, включающие постановку целей, рекомендации по упражнениям, решение проблем, обратную связь, положительное подкрепление и групповое взаимодействие, способны увеличить количество физической активности на 25–30%. Несмотря на это, приверженность лечению постепенно снижается с 6 по 12 месяц, что требует периодического повторного общения с членами мультидисциплинарной реабилитационной команды, в т.ч. с помощью телемедицинских технологий [47].

Использование компьютерных интернет-программ и мобильных приложений, оценивающих физическую активность, рацион и показатели качества жизни у пациентов с МС, а также телефонное консультирование и интеграция интерактивных программ электронного здравоохранения в медицинскую практику, являются эффективными средствами длительного воздействия на кардиометаболические риски, контроль веса и коррекцию образа жизни у пациентов с МС, поскольку позволяют своевременно взаимодействовать с целевой группой, что дает ряд преимуществ как пациентам-пользователям, так и реабилитологам [48, 49, 50, 51].

Подводя итоги, можно сделать вывод, что для эффективного лечения и реабилитации МС (особенно с учетом последствий COVID-19) необходим комплексный подход, включающий профилактические меры, информирование пациентов, симптоматическое и реабилитационное лечение (в основе которого будут использованы физические нагрузки), психотерапию, консультации по вопросам образа жизни и последующее длительное наблюдение [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Метаболическое воспаление. Одной из ключевых характеристик метаболического синдрома и ожирения является метаболическое воспаление низкой интенсивности, которое в значительной степени обусловлено гиперсекрецией провоспалительных цитокинов избыточной жировой тканью. Это состояние усугубляется после перенесенной коронавирусной инфекции, что подчеркивает важность комплексного подхода к лечению и профилактике.
- Физическая активность как метод коррекции. Одним из наиболее эффективных методов коррекции метаболического воспаления у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом после перенесенного длительного COVID-19 является физическая активность. Она способствует изменению баланса между про- и противовоспалительными цитокинами в сторону уменьшения воспалительных процессов благодаря выделению миокинов скелетной мускулатурой во время физических упражнений.
- Дозозависимый эффект упражнений. Физические упражнения демонстрируют дозозависимый эффект: высокоинтенсивные тренировки могут иметь провоспалительное действие, в то время как упражнения средней и низкой интенсивности оказывают противовоспалительное воздействие. Понимание

этого является важным при разработке индивидуализированных реабилитационных программ для пациентов.

- Приверженность к терапии. Учитывая, что рекомендуемая продолжительность курса физических упражнений при метаболическом синдроме составляет не менее 8–12 недель, что значительно превышает срок пребывания пациента в стационаре, критически важным является обеспечение высокой приверженности пациента к терапии. Это требует активного вовлечения пациента в процесс реабилитации и поддержки со стороны медицинского персонала.
- Задачи кардиореабилитации. Одной из основных задач кардиореабилитации пациентов с метаболическим синдромом и ожирением, включая тех, кто перенес COVID-19, является устранение барьеров на пути к восстановлению. Это включает в себя формирование высокой приверженности к терапии, установление партнерских отношений между пациентами и реабилитологами, а также наличие обратной связи для оптимизации процесса реабилитации.

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. Авдеева К.С.: существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи. Петелина Т.И.: существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи. Горбачевский А.В.: существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи. Шароян Ю.А.: существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи. Редькина И.Н.: существенный вклад в получение и анализ данных; 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с метаболическим синдромом (Москва, 2013 Министерство здравоохранения Российской Федерации) диагностическими критериями МС являются:

основной критерий:

- центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин;

дополнительные критерии:

- уровень АД > 140 и 90 мм рт.ст. или лечение АГ препаратами;
- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;
- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) — повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л;
- нарушенная гликемия натощак (НГН) — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л.

Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Hsu CN, Hou CY, Hsu WH, Tain YL. Early-Life Origins of Metabolic Syndrome: Mechanisms and Preventive Aspects. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11872. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222111872>
2. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008;29(7):777-822. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0024>
3. Van Alsten SC, Rabkin CS, Sawada N, Shimazu T, Charvat H, et al. Metabolic Syndrome, Physical Activity, and Inflammation: A Cross-Sectional Analysis of 110 Circulating Biomarkers in Japanese Adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(8):1639-1646. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1513>
4. Lihua M, Kaipeng Z, Xiyuan M, Yaowen C, Tao Z. Systematic review and meta-analysis of stress management intervention studies in patients with metabolic syndrome combined with psychological symptoms. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(42):e35558. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035558>
5. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferra Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
6. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
7. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(9):607-15. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3041>
8. Khanna D, Welch BS, Rehman A. Pathophysiology of Obesity. 2022 Oct 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
9. Yang Y, Song Y, Hou D. Obesity and COVID-19 Pandemics: Epidemiology, Mechanisms, and Management. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023;16:4147-4156. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S441762>
10. Yaribegi H, Maleki M, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Pathophysiology of Physical Inactivity-Dependent Insulin Resistance: A Theoretical Mechanistic Review Emphasizing Clinical Evidence. *J Diabetes Res.* 2021;2021:7796727. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/7796727>
11. Golbidi S, Mesdaghinia A, Laher I. Exercise in the metabolic syndrome. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:349710. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/349710>
12. Nishii K, Aizu N, Yamada K. Review of the health-promoting effects of exercise and the involvement of myokines. *Fujita Med J.* 2023;9(3):171-178. doi: <https://doi.org/10.20407/fmj.2022-020>

13. Al-Ibraheem AMT, Hameed AAZ, Marsool MDM, Jain H, Prajwal P, et al. Exercise-Induced cytokines, diet, and inflammation and their role in adipose tissue metabolism. *Health Sci Rep.* 2024;7(9):e70034. doi: <https://doi.org/10.1002/hsr.270034>
14. Singh R, Rathore SS, Khan H, Karale S, Chawla Y, et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:780872. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.780872>
15. Barkhordarian M, Behbood A, Ranjbar M, Rahimian Z, Prasad A. Overview of the cardio-metabolic impact of the COVID-19 pandemic. *Endocrine.* 2023;80(3):477-490. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03337-3>
16. Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. *Endocrinology.* 2020;161(10):bqaa112. doi: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa112>
17. Marino FE, Vargas NT, Skein M, Hartmann T. Metabolic and inflammatory health in SARS-CoV-2 and the potential role for habitual exercise in reducing disease severity. *Inflamm Res.* 2022;71(1):27-38. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01517-3>
18. Jang S, Hong W, Moon Y. Obesity-compromised immunity in post-COVID-19 condition: a critical control point of chronicity. *Front Immunol.* 2024;15:1433531. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1433531>
19. Gusev E, Sarapultsev A. Exploring the Pathophysiology of Long COVID: The Central Role of Low-Grade Inflammation and Multisystem Involvement. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6389. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25126389>
20. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-e107. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
21. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med.* 2023;133(4):16402. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.16402>
22. Talla A, Vasaikar SV, Szeto GL, Lemos MP, Czartoski JL, et al. Persistent serum protein signatures define an inflammatory subcategory of long COVID. *Nat Commun.* 2023;14(1):3417. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38682-4>
23. Lai YJ, Liu SH, Manachevakuil S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1085988. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988>
24. Wrona M, Skrypnik D. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection-Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(20):13280. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph192013280>
25. Lino RS, Silva MSP, Jesus DS, Macedo RC, Lagares LS, et al. Molecular aspects of COVID-19 and its relationship with obesity and physical activity: a narrative review. *Sao Paulo Med J.* 2023;141(1):78-86. doi: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.1038.R1.06072022>
26. Chomiuk T, Niezgoda N, Mamcarz A, Śliż D. Physical activity in metabolic syndrome. *Front Physiol.* 2024;15:1365761. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1365761>
27. Shariful Islam M, Fardousi A, Sizer ML, Rabbani MG, Islam R, Saif-Ur-Rahman KM. Effect of leisure-time physical activity on blood pressure in people with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):10639. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37149-2>
28. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.* 2018;320(19):2020-2028. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854>
29. Jiahao L, Jiajin L, Yifan L. Effects of resistance training on insulin sensitivity in the elderly: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Exerc Sci Fit.* 2021;19(4):241-251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2021.08.002>
30. Correia RR, Veras ASC, Tebar WR, Rufino JC, Batista VRG, Teixeira GR. Strength training for arterial hypertension treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep.* 2023;13(1):201. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26583-3>
31. Al-Mhanna SB, Batrakoulis A, Wan Ghazali WS, Mohamed M, Aldayel A, et al. Effects of combined aerobic and resistance training on glycemic control, blood pressure, inflammation, cardiorespiratory fitness and quality of life in patients with type 2 diabetes and overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2024;12:e17525. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.17525>
32. Liang C, Song Z, Yao X, Xiao Q, Fu H, Tang L. Exercise interventions for the effect of endothelial function in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2024;26(6):599-614. doi: <https://doi.org/10.1111/jch.14818>
33. Li S, Wang P, Wang J, Zhao J, Wang X, Liu T. Effect of mind-body exercise on risk factors for metabolic syndrome including insulin resistance: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1289254. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1289254>
34. Königstein K, Dipla K, Zafeiridis A. Training the Vessels: Molecular and Clinical Effects of Exercise on Vascular Health-A Narrative Review. *Cells.* 2023;12(21):2544. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12212544>
35. Leandro CG, Ferreira E Silva WT, Lima-Silva AE. Covid-19 and Exercise-Induced Immunomodulation. *Neuroimmunomodulation.* 2020;27(1):75-78. doi: <https://doi.org/10.1159/000508951>
36. Alves HR, Lomba GSB, Gonçalves-de-Albuquerque CF, Burth P. Irisin, Exercise, and COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 17;13:879066. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.879066>
37. Barkhordarian M, Behbood A, Ranjbar M, Rahimian Z, Prasad A. Overview of the cardio-metabolic impact of the COVID-19 pandemic. *Endocrine.* 2023;80(3):477-490. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03337-3>
38. Lin AL, Vittinghoff E, Olglin JE, Pletcher MJ, Marcus GM. Body Weight Changes During Pandemic-Related Shelter-in-Place in a Longitudinal Cohort Study. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e212536. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.2536>
39. Clemmensen C, Petersen MB, Sørensen TIA. Will the COVID-19 pandemic worsen the obesity epidemic? *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(9):469-470. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0387-z>
40. Ippoliti F, Canitano N, Businaro R. Stress and obesity as risk factors in cardiovascular diseases: a neuroimmune perspective. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013;8(1):212-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s11481-012-9432-6>
41. Joseph MS, Tincopa MA, Walden P, Jackson E, Conte ML, Rubenfire M. The Impact Of Structured Exercise Programs On Metabolic Syndrome And Its Components: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:2395-2404. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S211776>
42. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2020;12(10):2983. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12102983>
43. Welsh A, Hammad M, Piña IL, Kulinski J. Obesity and cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(8):1026-1035. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae025>
44. Oppert JM, Bellicha A, Ciangura C. Physical activity in management of persons with obesity. *Eur J Intern Med.* 2021;93:8-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.028>
45. Kim KB, Choe H, Sung H. Effects of Individualized Exercise on Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Scoping Review. *J Obes Metab Syndr.* 2024;33(1):20-26. doi: <https://doi.org/10.7570/jomes2320>
46. Deslippe AL, Soanes A, Bouchaud CC, Beckenstein H, Slim M, Plourde H, Cohen TR. Barriers and facilitators to diet, physical activity and lifestyle behavior intervention adherence: a qualitative systematic review of the literature. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2023;20(1):14. doi: <https://doi.org/10.1186/s12966-023-01424-2>
47. Conraads VM, Deaton C, Piotrowicz E, Santularia N, Tierney S, et al. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: a position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(5):451-8. doi: <https://doi.org/10.1093/ejhf/hfs048>
48. Oh B, Cho B, Han MK, Choi H, Lee MN, Kang HC, Lee CH, Yun H, Kim Y. The Effectiveness of Mobile Phone-Based Care for Weight Control in Metabolic Syndrome Patients: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2015;3(3):e83. doi: <https://doi.org/10.2196/mhealth.4222>
49. Kim CJ, Schlenk EA, Kang SW, Park JB. Effects of an internet-based lifestyle intervention on cardio-metabolic risks and stress in Korean workers with metabolic syndrome: a controlled trial. *Patient Educ Couns.* 2015;98(1):111-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2014.10.013>

50. Fappa E, Yannakoulia M, Ioannidou M, Skoumas Y, Pitsavos C, Stefanadis C. Telephone counseling intervention improves dietary habits and metabolic parameters of patients with the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Rev Diabet Stud.* 2012;9(1):36-45. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.36>
51. Jahangiry L, Montazeri A, Najafi M, Yaseri M, Farhangi MA. An interactive web-based intervention on nutritional status, physical activity and health-related quality of life in patient with metabolic syndrome: a randomized-controlled trial (The Red Ruby Study). *Nutr Diabetes.* 2017;7(1):e240. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.35>
52. Assiri AM, Alamaa T, Elenezi F, Alsagheir A, Alzubaidi L, et al. Unveiling the Clinical Spectrum of Post-COVID-19 Conditions: Assessment and Recommended Strategies. *Cureus.* 2024;16(1):e52827. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.52827>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Авдеева Ксения Сергеевна**, к.м.н. [Ksenia S. Avdeeva]; адрес: Россия, 625026, ул. Мельникайте, д. 111 [address: 111 Melnikaite street, 625026 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>; Researcher ID: J-1751-2017; Scopus Author ID: 57210713674; eLibrary SPIN: 8239-3942; e-mail: avdeeva_03@mail.ru

Петелина Татьяна Ивановна, д.м.н [Tatiana I. Petelina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>; Researcher ID: I-8913-2017; Scopus Author ID: 6507194861; eLibrary SPIN: 5896-5350; e-mail petelina@infarkta.net

Горбачевский Александр Владимирович, м.н.с. [Aleksandr V. Gorbachevskii]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4898-6089>; e-mail: GorbachevskijAV@infarkta.net

Шароян Юлия Андреевна, м.н.с. [Yulia A. Sharoyan]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8155-3779>; eLibrary SPIN: 7785-7911; e-mail: SharoyanUA@infarkta.net

Редькина Ирина Николаевна, м.н.с. [Irina N. Redkina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0466-7059>; eLibrary SPIN: 3002-2913; e-mail: irina.redk@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Авдеева К.С., Петелина Т.И., Горбачевский А.В., Шароян Ю.А., Редькина И.Н. Особенности кардиореабилитации метаболического синдрома в условиях последствий пандемии covid-19 // Ожирение и метаболизм. — 2025. — Т. 22. — №3. — С. 229-236. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13203>

TO CITE THIS ARTICLE:

Avdeeva KS, Petelina TI, Redkina IN, Sharoyan YuA, Gorbachevskii AV. Cardioresuscitation of metabolic syndrome in the aftermath of the COVID-19 pandemic. *Obesity and metabolism.* 2025;22(3):229-236. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13203>

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



© Е.А. Добрева, Е.В. Тарасова*, А.М. Горбачева, Е.Е. Бибик, И.З. Бондаренко, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, г. Москва

Уже длительное время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре общей смертности и заболеваемости. Было показано, что нарушения кальций-fosфорного обмена, в частности первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), могут вносить дополнительный вклад в их развитие и прогрессирование. Несмотря на прослеживаемую связь между ПГПТ и ССЗ, многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными. Состояние сердечно-сосудистой системы имеет решающее значение при оценке смертности пациентов, тем не менее в настоящее время отсутствуют четкие предикторы развития ССЗ при ПГПТ. Сердечно-сосудистая патология не входит в перечень абсолютных показаний к хирургическому лечению заболевания щитовидных желез. Однако, принимая во внимание частоту артериальной гипертензии и других ССЗ, в обновленные отечественные рекомендации по ПГПТ включена консультация врача-кардиолога в целях диагностики сердечно-сосудистой патологии и подготовки к хирургическому лечению всем пациентам. Цель данной статьи — рассмотреть результаты актуальных исследований, посвященных влиянию ПГПТ на сердечно-сосудистую систему, проанализировать патогенетические механизмы и обсудить стратегию диагностики и лечения данной группы пациентов. Комплексная оценка кардиоваскулярных изменений с учетом патогенетических механизмов их развития направлена прежде всего на повышение качества и продолжительности жизни населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; сердечно-сосудистые заболевания; кальций; артериальная гипертензия.

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AND CARDIOVASCULAR DISEASE

© Ekaterina A. Dobreva, Elena V. Tarasova*, Anna M. Gorbacheva, Ekaterina E. Bibik, Irina Z. Bondarenko, Natalia G. Mokrysheva

National Medical Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Cardiovascular diseases (CVDs) have long been the leading cause of mortality and morbidity worldwide. It has been demonstrated that disturbances in calcium-phosphate metabolism, particularly primary hyperparathyroidism (PHPT), may further contribute to their development and progression. Despite the established association between PHPT and CVD, many aspects of this relationship remain insufficiently explored. The state of the cardiovascular system plays a decisive role in assessing patient mortality; however, there are currently no clear predictors of CVD development in PHPT. At present, cardiovascular pathology is not listed among the absolute indications for surgical treatment of parathyroid gland disorders. Nevertheless, given the high prevalence of hypertension and other CVDs, the updated national guidelines on PHPT now include a mandatory cardiology consultation for all patients to assess cardiovascular health and prepare for potential surgery. The aim of this article is to review recent research on the impact of PHPT on the cardiovascular system, analyse the underlying pathogenic mechanisms, and discuss diagnostic and treatment strategies for this patient group. A comprehensive assessment of cardiovascular changes — with an emphasis on their pathogenetic basis — is essential for improving both the quality and longevity of life in the population.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; cardiovascular diseases; calcium; arterial hypertension.

Уже длительное время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре общей смертности и заболеваемости. Было показано, что нарушения кальций-фосфорного обмена, в частности первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), могут вносить дополнительный вклад в их развитие и прогрессирование [1]. ПГПТ — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратгормона (ПТГ) при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии щитовидных желез (ОЩЖ). «Классическими» осложнениями заболе-

вания являются остеопороз, нефропатия, а также эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта. К «неклассическим» проявлениям данного заболевания относятся кардиоваскулярная патология, нервно-мышечные и суставные нарушения, психические расстройства [2, 3]. Первое упоминание о связи ПГПТ с повышенным риском ССЗ появилось еще в 1985 г., но интерес к данной проблеме только растет. Сердечно-сосудистая система при ПГПТ подвержена влиянию хронической гиперкальциемии, кроме того, имеется прямое воздействие ПТГ на сосудистую стенку

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Таблица 1. Данные клинических исследований по изучению смертности и риска сердечно-сосудистых заболеваний среди больных с первичным гиперпаратиреозом

Автор	Кол-во пациентов	Средний возраст (г)	Кальций (ммоль/л)	Время наблюдения (г)	ОР смерти	Риск для ССЗ
Hedback [6]	896	57±	3,03±	12,9±	1,67 (р<0,001)	1,66 (р<0,001) 1,71 95%-й ДИ
Palmer [9]	441	58±	2,87±	7,7	1,06	1,17 (р=0,06) ¹
Hedback [10]	282	59 (16–88)	2,91 (2,44–5,31)	8±	НП	1,18 (НД)
Lundgren [11]	172	59±	2,72±	14	2,21 (р=0,0135)	1,43 (НД)
Wermers [12]	435	57 (16–89)	2,72±	НП	0,69 95%-й ДИ (0,57–0,83) ³	0,60; 95%-й ДИ (0,45–0,79) ^{2,3}
Yu [13]	1683	69±	2,58±	10	2,62; 95%-й ДИ 2,39–2,86	2,68; 95%-й ДИ 2,34–3,05

Примечание: ¹ — хроническая сердечная недостаточность; ² — относительный риск; ³ — значения р не представлены; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; НП — не представлены; НД — не достоверно; ДИ — доверительный интервал; ОР — относительный риск.

и миокард. Высокие концентрации кальция и ПТГ могут приводить к структурным и функциональным изменениям в сердце и сосудах, что в свою очередь может способствовать развитию аритмий, увеличению жесткости артерий и ухудшению коронарного кровотока. Крупные когортные исследования подтверждают большие риски развития артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и сердечной недостаточности у пациентов с ПГПТ.

Несмотря на прослеживаемую связь между ПГПТ и ССЗ, многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными. Цель данной статьи — рассмотреть результаты актуальных исследований, посвященных влиянию ПГПТ на сердечно-сосудистую систему, проанализировать патогенетические механизмы и обсудить стратегию диагностики и лечения данной группы пациентов.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ

В крупных эпидемиологических исследованиях в странах запада было показано, что у пациентов с тяжелым и умеренно тяжелым течением ПГПТ риск летального исхода высокий, и основной причиной смертности являются ССЗ [4]. При этом факторы риска сердечно-сосудистой патологии сравнимы при нормокальциемическом и гиперкальциемическом вариантах заболевания [3, 5].

Хирургическое лечение ПГПТ способствует снижению уровня сердечно-сосудистой смертности, но, несмотря на ремиссию заболевания, риски остаются повышенными в течение длительного времени, что может косвенно указывать на необратимость кардиоваскулярных нарушений [6]. В крупном метаанализе 12 исследований, проведенном в 2013 г., было показано, что более высокая концентрация ПТГ связана с увеличением риска смерти от ССЗ (ОШ 1,45; 95%-й ДИ 1,24–1,71) [7]. Кроме того, Hagstrom и соавт. определили, что у пожилых мужчин даже незначительные изменения уровня ПТГ (превышающие верхнюю границу референсного диапазона), могут быть связаны с повышением сердечно-сосудистой смертности [8].

Данные крупных клинических исследований по изучению смертности и риска ССЗ среди больных с ПГПТ представлены в таблице 1.

По результатам другого метаанализа, также продемонстрирована связь между ПГПТ и более высокими показателями общей смертности, смертности от ССЗ по сравнению с общей популяцией. Паратиреоидэктомия способствовала снижению смертности от ССЗ и риска ССЗ [6, 14]. По данным M. Nana и соавт., смертность среди больных, получавших консервативную терапию, составила 23,4% по сравнению с 13,8% у пациентов после плановой паратиреоидэктомии. Большинство данных, подтверждающих ассоциацию между уровнем ПТГ и ССЗ, получено из обсервационных исследований, что затрудняет оценку степени воздействия ПГПТ на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее, исходя из результатов этих наблюдений, целесообразной представляется клиническая оценка риска сердечно-сосудистой патологии для всех пациентов с ПГПТ. Согласно данным исследований, статистически значимых различий в общей смертности между пациентами с ПГПТ, получавшими консервативное лечение, и теми, кто перенес хирургическое вмешательство, выявлено не было. Однако в группе после паратиреоидэктомии наблюдалось достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, включая ишемическую болезнь сердца и артериальную гипертензию. Влияние ПГПТ на сердечно-сосудистую систему остается недостаточно изученным, поскольку большинство имеющихся данных получено из обсервационных исследований, демонстрирующих корреляцию между повышенным уровнем паратиреоидного гормона и развитием кардиоваскулярной патологии. В связи с этим всем пациентам с ПГПТ рекомендуется проводить тщательную оценку сердечно-сосудистого риска, как на этапе первичной диагностики, так и при динамическом наблюдении. Учитывая относительную безопасность плановой паратиреоидэктомии и прогрессирующее увеличение сердечно-сосудистого риска с возрастом, целесообразно рассмотреть возможность хирургического лечения у большинства бессимптомных пациентов моложе 60 лет для потенциального снижения кардиоваскулярного риска [15].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

По данным многочисленных исследований, подтверждается стойкая ассоциация ПГПТ с повышенной частотой АГ, даже в случае мягкой формы заболевания, которая варьирует в пределах 40–65% [16]. В настоящее время механизмы, лежащие в основе АГ на фоне ПГПТ, недостаточно изучены. Основными из них считаются гиперактивация симпатической нервной системы, повышенная чувствительность сердца и сосудистой стенки к воздействию вазопрессорных агентов, а также эндотелиальная дисфункция, нарушения почечной функции. Особое внимание уделяется взаимодействию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и системы, регулирующей минерально-костный обмен. Существует предположение, что гиперпаратиреоз и гиперальдостеронизм усиливают патологические воздействия друг друга на сердечно-сосудистую систему, на основании чего можно предполагать ключевую теорию объясняющую развитие АГ при ПГПТ [17]. Эссенциальная гипертензия, сопровождающая гиперкальциемический ПГПТ, гемодинамически характеризуется повышением общего периферического сосудистого сопротивления [18, 19]. В ряде клинических исследований выявлена взаимосвязь между эссенциальной гипертензией и уровнями кальция и ПТГ сыворотки крови [20–22]. В одном крупном исследовании с участием более 3000 человек, которое включало только 17 пациентов с известным ПГПТ (<1%), за 9-летний период наблюдения показана прямая взаимосвязь между уровнем ПТГ и риском возникновения гипертонической болезни [23]. Согласно другому исследованию, у пациентов с ПГПТ риск развития АГ может быть вдвое выше по сравнению с людьми без этого заболевания. Анализ данных крупной национальной базы США демонстрирует, что среди стационарных пациентов с ПГПТ уровень АГ достигает 69%, тогда как среди тех, у кого нет первичной патологии ОЩЖ, он не превышает 39% [24]. При исследовании отечественной популяции частота кардиоваскулярной патологии среди пациентов с ПГПТ составила 48%, ожидаемо частота ССЗ увеличивалась с возрастом. Сердечно-сосудистые нарушения были более характерны для симптомного ПГПТ, среди них чаще всего выявлялась АГ — до 93,9% наблюдений [25]. Сходные результаты были получены в крупном одностороннем исследовании на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. Частота АГ при ПГПТ варьировала от 29,7% среди лиц до 50 лет до 94% у пациентов старше 65 лет. Среди всех пациентов с АГ (n=397) 17,6% имели 1-ю степень повышения уровня АД, 55,9% — 2-ю степень, 26,5% — 3-ю степень; I, II и III стадии заболевания имели соответственно 55 (13,8%), 184 (46,3%) и 139 (35,0%) человек. Важно отметить, что пациенты, получающие многокомпонентную антигипертензивную терапию (3 препарата и более), характеризовались более высоким уровнем альбумин-скорректированного кальция [26].

Проспективное несравнительное исследование 35 пациентов с ПГПТ и нормотонией показало отсутствие взаимосвязи между уровнем ПТГ и кальция крови с активностью РААС в дооперационном периоде, однако было установлено значимое уменьшение уровня альдостерона на 3-и сутки после успешной паратиреоидэктомии

($p=0,004$) [17]. Предполагается влияние ПГПТ на тяжесть гипертензии и особенности выбора антигипертензивной терапии для данной группы пациентов. Так, вероятно, гипертензия, частично обусловленная гиперкальциемией, будет более эффективно поддаваться коррекции с помощью блокаторов кальциевых каналов, а также применение ингибиторов РААС может приводить к лучшему контролю гипертензии у больных с ПГПТ [26].

В исследовании Heyliger и соавт., включавшем большую группу пациентов ($n=368$), был продемонстрирован значимый эффект паратиреоидэктомии на уровне систолического и диастолического артериального давления (АД). Данная взаимосвязь прослеживалась только у пациентов с исходной АГ у лиц с нормальным уровнем АД до операции изменений после паратиреоидэктомии не было. Снижение АД наблюдалось как у пациентов, получающих антигипертензивную терапию, так и у лиц без терапии [27]. Небольшие ретроспективные исследования показывают сопоставимую частоту АГ у пациентов с нормокальциемической и с гиперкальциемической формами [28]. В настоящее время повышение АД у пациентов с ПГПТ не является показанием к паратиреоидэктомии, так как обратимость гипертензии после хирургического лечения остается спорной [29]. Однако есть данные, подтверждающие, что после радикальной операции у некоторых пациентов наблюдается улучшение показателей АД. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять механизмы связи между ПГПТ и АГ, а также последствия хирургического лечения для этих больных [24].

ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — важный предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции. Отмечено, что ПТГ может участвовать в процессах, ведущих к развитию ГЛЖ, как одной из наиболее часто выявляемой кардиоваскулярной патологии у пациентов с ПГПТ. Исследования *in vitro* показывают, что данная взаимосвязь может быть обусловлена прямыми эффектами ПТГ на специфические рецепторы РTH1R в кардиомиоцитах. Активация этих рецепторов приводит к увеличению внутриклеточного кальция и последующему повышению активности протеинкиназы С, запускающей гипертрофические процессы в миокарде [30]. Однако до конца патогенетические механизмы развития ГЛЖ при ПГПТ остаются неизвестными.

Гипертрофия миокарда при ПГПТ может быть как симметричной, так и асимметричной. Похожие изменения встречаются при гипертрофической кардиопатии, что позволило ряду авторов данные изменения в сердце при ПГПТ определить как «гиперкальциемическая» кардиопатия и отнести к разряду гипертрофической кардиопатии. Данный термин характеризует комплекс изменений сердца, который, помимо гипертрофии миокарда как таковой, включает также диффузное отложение кальция в миокарде, эндокардиальный фиброз и диастолическую дисфункцию левого желудочка [31]. Piovesan A. и соавт. выявили более высокую распространенность ГЛЖ у пациентов с ПГПТ по сравнению с контрольной группой, сходной по возрасту и показателям АД (65,1% и 34,8% соответственно, $p<0,05$). Кроме того, авторами

было отмечено наличие корреляции между уровнем ПТГ и индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ($0,46; p<0,02$) [32].

Судить о регрессе ГЛЖ после успешного выполнения паратиреоидэктомии достаточно сложно, так как результаты исследований остаются противоречивы. Ряд работ демонстрируют регресс ГЛЖ при достижении ремиссии ПГПТ, что свидетельствует в пользу взаимосвязи между повышенным уровнем ПТГ и гипертрофическими процессами в миокарде. Однако некоторые наблюдательные исследования не подтвердили положительного эффекта операции на ГЛЖ, особенно в случае тяжелого течения заболевания [32–34].

Важно отметить, что процесс уменьшения толщины стенки левого желудочка занимает достаточно продолжительное время, минимум 6–9 месяцев [35]. Исследования, в которых рассматривались изменения степени ГЛЖ через 2–3 месяца после паратиреоидэктомии, не могли достоверно определить статистически значимой динамики ни толщины межжелудочковой перегородки, ни массы миокарда левого желудочка [36, 37]. По результатам исследования Мокрышевой Н.Г., для пациентов с манифестной формой ПГПТ характерно значимое увеличение основных показателей ГЛЖ по сравнению с мягкой формой заболевания и контролем (56% vs 25% и 22% соответственно, $p=0,0093$), независимо от показателей АД. Частота ГЛЖ в группах мягкой формы ПГПТ и контроля была сопоставима (32% vs 28%, $p=1,0$). Регресс имеющейся исходно ГЛЖ (снижение ИММЛЖ \geq на $10 \text{ г}/\text{м}^2$) после паратиреоидэктомии наблюдался в 64% случаев ($n=35$) [38].

КАЛЬЦИФИКАЦИЯ СТРУКТУР СЕРДЦА

Манифестная форма ПГПТ с выраженной гиперкальциемией может быть связана с повышенным риском кальцификации сердечных структур [39]. Длительно сохраняющаяся гиперкальциемия способствует отложению солей кальция в кольце или створках клапанов, комплексе интима-медиа коронарных артерий, мышечных волокнах миокарда, а также межжелудочковой перегородке. В большинстве случаев поражаются аортальный и митральный клапаны [40]. По результатам исследования Stefenelli и соавт. ($n=54$), кальцификация аортального и митрального клапанов у пациентов с ПГПТ выявлена в 69% и 49% случаев соответственно, что значительно превышает частоту в контрольной группе, сходной по возрасту и полу (12% и 15% соответственно). Кальцификация миокарда в группе ПГПТ была также значимо выше, чем в контрольной группе (69% против 17%). Кроме того, наличие кальцинатов в миокарде коррелировало с ГЛЖ [41]. На основании этого можно сделать предположение о том, что данные изменения являются следствием длительно текущего ПГПТ. Кальцинаты в области аортального клапана — начальное проявление атеросклеротического поражения аортального клапана, способствующее формированию его стеноза. Аортальный стеноз в свою очередь представляет собой независимый фактор риска ССЗ и кардиальной смертности [42]. Стоит отметить, не у всех лиц с повышенным уровнем ПТГ и длительным ПГПТ диагностируются кальцинаты, что указывает на многофакторность развития кальцифи-

кации. Предположительно, важным фактором остается генетическая предрасположенность пациента к указанной патологии [43].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В литературе ограничены данные о связи между ПГПТ и сердечной недостаточностью (СН). Но, тем не менее, некоторые популяционные исследования указывают на ассоциации повышенного уровня ПТГ и развития СН, вероятно, обусловленные прямыми эффектами гормона на кардиомиоциты, эндотелиоциты и гладкомышечные клетки сосудов [44]. Крупное исследование Wannamethee и соавт., в котором приняли участие мужчины в возрасте 60–79 лет ($n=3731$) без установленных ранее ССЗ, показало, что уровень $\text{ПТГ} \geq 55,6 \text{ пг}/\text{мл}$ связан с повышенным риском развития СН. Более высокий риск сохранялся и после коррекции на другие сердечно-сосудистые факторы, такие как гипертония, почечная дисфункция и функция легких. Интересно, что эта корреляция не зависела от других маркеров минерального обмена (показателей кальция, фосфора и 25(OH)D [45].

НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ

К наиболее частым нарушениям проводимости, регистрируемым у пациентов с ПГПТ и умеренной/выраженной гиперкальциемией, относится укорочение интервала QT. В ряде случаев оно может сочетаться с удлинением интервала PR и комплекса QRS [3]. Укорочение интервала QT — известный фактор риска возникновения аритмий и внезапной сердечной смерти [46]. У пациентов с манифестной и мягкой формами ПГПТ наблюдаются более короткие интервалы QTc и более длинные PQ по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Значимое влияние на длительность интервала QTc оказывал уровень ионизированного кальция крови ($R=-0,41, p<0,05$). Через 9 месяцев после паратиреоидэктомии было выявлено увеличение длительности QT ($p<0,05$) [47]. Кроме того, Мокрышевой Н.Г. было отмечено, что частота АВ-блокад зависела от степени тяжести ПГПТ: 23,5% пациенток с манифестной формой ПГПТ имели АВ блокаду I степени по данным ЭКГ, что было в три раза выше, чем в группе с мягким течением заболевания (47% vs 17%, $p=0,017$). В группе контроля АВ блокады были у 2,3%. После хирургического лечения в 94% случаев отмечалось улучшение АВ проводимости, а на фоне консервативного лечения регресс нарушений проводимости зависел от уровня кальция крови ($R=0,53; p<0,05$) [47].

В недавнем исследовании 2022 г. было проанализировано влияние ПТГ на длину интервала QT, определяющего длительность потенциала действия. Пациенты с гипер- и нормокальциемической формами ПГПТ имели укороченные интервалы QT, при этом у лиц с нормокальциемией интервалы QT были также короче по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты могут указывать на независимое влияние ПТГ на данный параметр [48]. Укороченный интервал QT свидетельствует о более быстрой деполяризации миокарда, которая может привести к увеличению активности деполяризационных токов или снижению активности деполяризующих токов [49]. Высокое содержание кальция в сыворотке

крови снижает скорость желудочковой проводимости и сокращает эффективный рефрактерный период, что теоретически может приводить к желудочковой аритмии [50]. Occhetta E. и соавт. опубликовали случай развития у пациента с перенесенным инфарктом миокарда и с ПГПТ рецидивирующих желудочковых тахикардий, не поддающихся лекарственной терапии и с переменным успехом купирующихся разрядом кардиовертера-дефибриллятора. Только после диагностирования у пациента ПГПТ и проведения паратиреоидэктомии приступы аритмии прекратились [51].

В крупном исследовании пациентов с фибрillationей предсердий (ФП, n=395000) более чем в 2000 случаев был диагностирован сопутствующий ПГПТ. Авторами была выявлена связь между наличием ПГПТ и повышенным риском ишемического инсульта у пациентов с ФП. Основные потенциальные механизмы данных нарушений могут включать изменения системы гемостаза и сосудистой стенки, определяя ПГПТ как вероятный независимый фактор риска ишемического инсульта при ФП. В связи с этим клиницистам настоятельно рекомендуется проявлять повышенную настороженность при наблюдении пациентов с ПГПТ и ФП [52].

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И СИСТЕМНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз — системное заболевание, связанное с поражением крупных и средних артерий мышечного типа, при котором наблюдаются изменения во всех слоях стенки сосуда. Патогенез атеросклероза представляет собой сложный многокомпонентный процесс, включающий местное воспаление, дисфункцию эндотелия, пролиферацию и изменение сократительной способности гладкомышечных клеток, фиброз ткани с последующим стенозом или окклюзией, приводящими к гемодинамическим нарушениям в области пораженного сегмента сосуда [53]. Эндотелий играет важную роль в поддержании сосудистого тонуса и предотвращении атеросклеротических процессов. По данным некоторых работ, описываются признаки эндотелиальной дисфункции, являющейся наиболее ранней стадией атеросклероза, в группах с манифестным ПГПТ и умеренной гиперкальциемией (средний уровень кальция — около 3 ммоль/л) [54], хотя в других исследованиях эти ассоциации не подтверждалась [55]. Baykan M. и соавт. обнаружили нарушение поток-опосредованной дилатации как одного из маркеров эндотелиальной дисфункции, показатели которой обратно коррелировали с уровнем кальциемии (в среднем 2,8–2,9 ммоль/л) в исследуемой группе ($r=-0,55$; $p=0,002$) [56]. У пациентов с манифестным ПГПТ продемонстрировано значимое увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМСА), что является мощным предиктором системного атеросклеротического процесса и острых цереброваскулярных событий [57, 58]. Атеросклеротические бляшки чаще выявлялись у пациентов с ПГПТ по сравнению с контролем (40% против 10%), но различия не достигли статистической значимости ($p=0,091$). Необходимо отметить, что ТКИМСА не зависела от уровня ПТГ и степени гиперкальциемии [58]. В другом исследовании, среди пациентов с манифестной формой ПГПТ, увеличение значений ТКИМСА определялось только при наличии сопут-

ствующих классических сердечно-сосудистых факторов риска (СД, гиперлипидемия, АГ, ожирение, курение). При этом пациенты с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска имели более высокие средние уровни кальция по сравнению с лицами, у которых они отсутствовали [59].

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Данные о взаимосвязи ПГПТ с атеросклерозом коронарных артерий пока ограничены. В исследовании аутопсийного материала Roberts W. C. и соавт. показали, что выраженная гиперкальциемия и ПГПТ могут быть ассоциированы с атеросклерозом коронарных артерий. Однако в исследуемой группе показатели кальция сыворотки крови значимо превышали 4 ммоль/л, что не позволяет соотнести полученные результаты для ПГПТ с менее выраженной гиперкальциемией [60]. Имеются данные, демонстрирующие увеличение заболеваемости ИБС в когорте пациентов с ПГПТ с умеренным повышением кальция сыворотки (средний уровень — 2,96 ммоль/л [11,8 мг/дл]). В этом исследовании риск инфаркта миокарда был достоверно выше в группе ПГПТ по сравнению с контролем, относительный риск (ОР) составил 2,5 (95%-й ДИ 1,5–4,2). Повышение риска сохранялось в течение года после успешной паратиреоидэктомии (ОР 3,6; 95%-й ДИ 1,7–7,6) с последующим снижением до контрольных значений. Смертность от ССЗ зависела от классических факторов риска, но не коррелировала с показателями ПТГ и кальциемии [1]. Крупное исследование шведской популяции с общим сроком наблюдения 18 лет показало, что уровень сывороточного кальция (даже при сохранении в референсном диапазоне) является независимым фактором риска инфаркта миокарда для мужчин среднего возраста (Ме=50 лет).

Dural C. и соавт. не подтвердили положительного эффекта паратиреоидэктомии на состояние коронарных артерий у пациентов с манифестной формой ПГПТ через 6 месяцев после хирургического лечения [61]. Напротив, Ostro и соавт. выявили регресс микрососудистой обструкции через 6 месяцев после паратиреоидэктомии. Наличие микрососудистой коронарной дисфункции зависело от уровня ПТГ, возраста пациентов и частоты сердечных сокращений ($p=0,04$, $p=0,01$ и $p=0,006$ соответственно) и не коррелировало с продолжительностью ПГПТ. В работе Nilsson и соавт. достоверных отличий в частоте развития депрессии сегмента ST среди пациентов с ПГПТ и умеренной гиперкальциемией (средний кальций — 2,97 ммоль/л) по сравнению с группой контроля не выявлено. Однако депрессия сегмента ST уменьшилась в течение года после паратиреоидэктомии и далее до минимальных значений в течение последующих 5 лет при отсутствии изменений данного параметра в группе контроля [62]. В единственной работе с участием пациентов с мягким течением ПГПТ было зарегистрировано повышение показателей коронарной кальцификации у больных с сопутствующей АГ по сравнению с нормотонической группой и контролем. В контрольной и нормотонической группах показатели коронарной кальцификации были сопоставимы [63]. Данные о состоянии коронарных артерий при нормокальциемической форме ПГПТ в литературе не представлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состояние сердечно-сосудистой системы имеет решающее значение при оценке смертности пациентов, тем не менее, в настоящее время отсутствуют четкие предикторы развития сердечно-сосудистых нарушений при ПГПТ. Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям по ведению пациентов с ПГПТ сердечно-сосудистая патология не входит в перечень абсолютных показаний к хирургическому лечению заболевания. Однако, принимая во внимание частоту артериальной гипертензии и других ССЗ, в обновленные отечественные рекомендации по ПГПТ включена консультация врача-кардиолога в целях диагностики сердечно-сосудистой патологии и подготовки к хирургическому лечению всем пациентам с предварительной оценкой АД на периферических артериях и регистрацией электрокардиограммы [64]. Комплексная оценка кардиоваскулярных изменений с учетом патогенетических механизмов их развития направлена прежде всего на повышение качества и продолжительности жизни населения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гос. задания «Дисфункция миокарда и формирование сердечной недостаточности в исходе морфологических, молекулярно-генетических и биохимических нарушений в сердечной мышце у пациентов с эндокринной патологией» (№ НИОКР 123021000043-0).

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

Участие авторов. Добрева Е.А. — концепция и дизайн, написание статьи; Тарасова Е.В. — сбор и обработка материала, написание статьи; Горбачева А.М. — сбор и обработка материала, написание статьи; Бибик Е.Е. — написание и редактирование статьи; Бондаренко И.З. — редактирование статьи; Мокрышева Н.Г. — редактирование, внесение в рукопись существенных правок.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2003; 27(2):216-222. doi: <https://doi.org/10.1007/S00268-002-6541-Z>
2. Мокрышева Н.Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз / Н.Г. Мокрышева. — М.: Медицинское информационное агентство, 2019. – 448 р. [Mokrysheva NG. Okoloshitovidnye zhelezы. Pervichnyj giperparatireoz / N.G. Mokrysheva. — M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2019. – 448 p. (In Russ.).]
3. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(6):R297-R308. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0485>
4. Øgard CG, Engholm G, Almdal TP, Vestergaard H. Increased mortality in patients hospitalized with primary hyperparathyroidism during the period 1977-1993 in Denmark. *World J Surg.* 2004;28(1):108-111. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7046-0>
5. Clifton-Blyth PB, Nery ML, Supramaniam R, et al. Mortality associated with primary hyperparathyroidism. *Bone.* 2015;74:121-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.12.067>
6. Hedbäck G, Odén A, Tisell LE. The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1991;15(3):399-405; discussion 406-7. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01658740>
7. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Brouwer IA. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J.* 2013;165(5):655-664, 664.e1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.02.014>
8. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009;119(21):2765-2771. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733>
9. Palmér M, Adami HO, Bergström R, Åkerström G, Ljunghall S. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery.* 1987;102(1):1-7
10. Hedbäck G, Odén A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism—an update. *Eur J Clin Invest.* 1998;28(4):271-276. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1998.00289.x>
11. Lundgren E, Lind L, Palmér M, Jakobsson S, Ljunghall S, Rastad J. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery.* 2001;130(6):978-985. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2001.118377>
12. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med.* 1998;104(2):115-22. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00270-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00270-2)
13. Yu N, Donnan PT, Flynn RW V, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(1):30-34. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03766.x>
14. Wang T, Han C, Jiang H, Tian P. The Effect of Obesity on Clinical Outcomes After Minimally Invasive Surgery of the Spine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018;110:e438-e449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.010>
15. Antignani PL, Jezovnik MK, Blinc A, et al. Hyperparathyroidism and Peripheral Arterial Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2024;22(2):88-94. doi: <https://doi.org/10.2174/0115701611280905231227045826>
16. Schiffi H, Lang SM. Hypertension Secondary to PHPT: Cause or Coincidence? *Int J Endocrinol.* 2011;2011:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/974647>
17. Dobreva EA, Bibik EE, Eremina AK, et al. Correlations between parameters of calcium metabolism and renin-angiotensin-aldosterone system in patients with primary hyperparathyroidism in the pre- and early postoperative periods. "Arterial'naya Gipertenzija" ("Arterial Hypertension"). 2020;25(6):630-638. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-6-630-638>
18. Marone C, Beretta-Piccoli C, Weidmann P. Acute hypercalcemic hypertension in man: Role of hemodynamics, catecholamines, and renin. *Kidney Int.* 1981;20(1):92-96. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1981.109>
19. Valvo E, Bedogna V, Gammaro L, Casagrande P, Ortalda V, Maschio G. Systemic hemodynamic pattern in primary hyperparathyroidism and its changes after parathyroidectomy. *Miner Electrolyte Metab.* 1991;17(3):147-152
20. Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Bonaa KH. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. *Hypertension.* 2000;35(5):1154-1159. doi: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.5.1154>
21. Jorde R, Saleh F, Figenschau Y, Kamycheva E, Haug E, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone (PTH) levels in smokers and non-smokers. The fifth Tromsø study. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(1):39-45. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.01816>
22. Young EW, McCarron DA, Morris CD. Calcium regulating hormones in essential hypertension. Importance of gender. *Am J Hypertens.* 1990;3(8Pt2):161S-166S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/3.8.161>

23. van Ballegooijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1214-1222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.012>
24. Iglesias P, Arias J, López G, Romero I, Díez JJ. Primary Hyperparathyroidism and Cardiovascular Disease: An Association Study Using Clinical Natural Language Processing Systems and Big Data Analytics. *J Clin Med.* 2023;12(21). doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12216718>
25. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1203437>
26. Gorbacheva AM, Bibik EE, Dobreva EA, Elfimova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Antihypertensive therapy in patients with primary hyperparathyroidism: a single-center retrospective study. *Profilakticheskaya meditsina.* 2022;25(12):55. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222512155>
27. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2009;146(6):1042-1047. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.09.024>
28. Yener Ozturk F, Erol S, Canat MM, et al. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients. *Endocr J.* 2016;63(2):111-118. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0392>
29. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis International.* 2017;28(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>
30. Halapas A, Diamanti-Kandarakis E, Kremastinos D, Koutsilieris M. The PTHrP/PTH-1.R bioregulation system in cardiac hypertrophy: possible therapeutic implications. *In Vivo.* 2006;20(6B):837-844
31. Langdahl BL, Ralston SH. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism in Europe. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2012;105(6):519-525. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr225>
32. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(3):321-328. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00651.x>
33. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Nissborg A, Smedgård P, Svensson SE. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy. *Surgery.* 2002;132(6):1126-1132. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2002.128692>
34. Nuzzo V, Tauchmanovà L, Fonderico F, Trotta R, Fittipaldi MR, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(4):453-9. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470453>
35. Aurigemma G. Left ventricular mass regression in the LIFE study: effect of previous antihypertensive treatment. *Am J Hypertens.* 2003;16(3):180-186. doi: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)03258-2](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)03258-2)
36. Näppi S, Saha H, Virtanen V, et al. Left Ventricular Structure and Function in Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy. *Cardiology.* 2000;93(4):229-233. doi: <https://doi.org/10.1159/000007031>
37. Sato S, Ohta M, Kawaguchi Y, et al. Effects of parathyroidectomy on left ventricular mass in patients with hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab.* 1995;21(1-3):67-71
38. Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2017;62(6):40-77. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662640-77>
39. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease - A review. *Eur Heart J.* 2004;25(20):1776-1787. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.010>
40. Kiernan TJ, O'Flynn AM, McDermott JH, Kearney P. Primary hyperparathyroidism and the cardiovascular system. *Int J Cardiol.* Published online 2006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.05.033>
41. Stefenelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, Globits S, Woloszczuk W, Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med.* 1993;95(2):197-202. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90260-v](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90260-v)
42. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, Romeo C, Cervesato E, et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2003;91(1):99-101. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03011-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03011-4)
43. Aikawa E, Nahrendorf M, Sosnovik D, Lok VM, Jaffer FA, Aikawa M, Weissleder R. Multimodality molecular imaging identifies proteolytic and osteogenic activities in early aortic valve disease. *Circulation.* 2007;115(3):377-86. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.654913>
44. Bansal N, Zelnick L, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Ix JH, et al. Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001278. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001278>
45. Bansal N, Zelnick L, Robinson-Cohen C, et al. Serum Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Risk of Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6). doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001278>
46. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: Long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation.* 2012;125(16):2027-2034. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055947>
47. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дисс-я д-ра мед. наук. — М., 2011 [Mokrysheva NG. Pervichnyj giperparatireoz. Epidemiologija, klinika, sovremennoye principy diagnostiki i lecheniya: Diss-ya d-ra med. nauk. — M., 2011 (In Russ.)]
48. Stewart LA, Steinl GK, Huang BL, et al. Primary Hyperparathyroidism Is Associated With Shorter QTc Intervals, but Not Arrhythmia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):e1689-e1698. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab820>
49. Tse G, Chan YWF, Keung W, Yan BP. Electrophysiological mechanisms of long and short QT syndromes. *IJC Heart & Vasculature.* 2017;14:8-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2016.11.006>
50. Brown TC, Healy JM, McDonald MJ, Hansson JH, Quinn CE. Heart block and acute kidney injury due to hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis. *Yale J Biol Med.* 2014;87(4):563-567
51. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Vassanelli C. Primary hyperparathyroidism and arrhythmic storm in a patient with an implantable cardioverter defibrillator for primary prevention of sudden death. *Europace.* 2004;6(3):184-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2004.01.005>
52. Khattar G, Asmar S, Sanayeh EB, et al. Unveiling the Hidden Stroke Threat in Patients With Atrial Fibrillation and Primary Hyperparathyroidism. *Am J Cardiol.* 2024;218:94-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.03.003>
53. Navab M, Ananthramaiyah GM, Reddy ST, et al. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res.* 2004. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.r400001-jlr200>
54. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, et al. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovasc Res.* 2000;47(4):813-818. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00130-9)
55. Neunteufel T, Heher S, Prager G, et al. Effects of successful parathyroidectomy on altered arterial reactivity in patients with hypercalcemia: Results of a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(2):229-233. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01076.X>
56. Baykan M, Erem C, Erdoğan T, et al. Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2007;23(3):323-328. doi: <https://doi.org/10.1007/s10554-006-9166-8>
57. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *New England Journal of Medicine.* 1999. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm199901073400103>

58. Nuzzo V, Tauchmanovà L, Fonderico F, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(4):453-459. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE.0.1470453>
59. Fallo F, Camporese G, Capitelli E, Andreozzi GM, Mantero F, Lumachi F. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003; 88(5):2096-2099. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2002-021837>
60. Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy patients. *Am J Med.* 1981. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90156-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90156-x)
61. Dural C, Okoh AK, Seicean A, et al. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery (United States).* 2016;159(1):218-225. doi: <https://doi.org/10.1016/J.SURG.2015.07.037>
62. Nilsson IL, Åberg J, Rastad J, Lind L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2005; 137(6):632-638. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.02.001>
63. Kepez A, Harmancı A, Hazirolan T, et al. Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism patients. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25(2):187-193. doi: <https://doi.org/10.1007/s10554-008-9369-2>
64. Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Antsiferov MB, Beltsevich DG, Bibik EE, Gorbacheva AM, Degtyarev MV, Yeghshatyan LV, Eremkina AK, Karonova TL, Kim IV, Krupinova JA, Kryukova IV, Kuznetsov NS, Lukyanov SV, Mamedova EO, Markina NV, Mirnaya SS, Pigarova EA, Rozhinskaya LYA, Slashchuk KYu, Sleptsov IV, Chagai NB. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in adult patients. *Endocrine Surgery.* 2022;16(4):5-54. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/serg12790>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Тарасова Елена Вячеславовна** [Elena V. Tarasova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6173-2145>; e-mail: tarasova.elena@endocrincentr.ru

Добрева Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Dobreva, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-7346>; eLibrary SPIN: 3405-2467; e-mail: dobrevae@mail.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>;

eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>;

SPIN-код: 9815-7509; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н. [Irina Z. Bondarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5178-6029>;

eLibrary SPIN: 4524-4803; e-mail: iz_bondarenko@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G.

Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875;

e-mail: mokrysheva.natalia@ endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Добрева Е.А., Тарасова Е.В., Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Бондаренко И.З., Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз и сердечно-сосудистые заболевания // Ожирение и метаболизм. — 2025. — Т. 22. — №3. — С. 237-244. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13273>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dobreva EA, Tarasova EV, Gorbacheva AM, Bibik EE, Mokrysheva NG. Primary Hyperparathyroidism and Cardiovascular Disease. *Obesity and metabolism.* 2025;22(3):237-244. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13273>

АДИПОЦИТЫ И РОЛЬ ИХ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ



© В.В. Шишкина, А.А. Глухов, А.А. Андреев, Н.С. Коваленко, М.В. Елисеев, А.Ю. Лаптиёва*, А.П. Остроушко, А.Ю. Фролов

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

В мире более 2 млрд человек (это 30–39% населения планеты) имеют избыточную массу тела. На фоне имеющегося ожирения у пациентов прогрессирует коморбидная патология.

В статье представлена информация о патогенетических основах ожирения. Описаны особенности функционирования и гормональной активности адипоцитов. Рассмотрены механизмы влияния гормонов и метаболически активных веществ, вырабатываемых адипоцитами на организм человека, развитие коморбидной патологии.

На основании проведенного анализа можно предположить, что неизученные метаболиты, выделяемые жировой тканью, могут играть ключевую роль в регуляции метаболизма, воспалительных процессов и даже в развитии различных заболеваний, в том числе ожирения. Низкая эффективность лечения ожирения, несмотря на финансовые затраты, ежегодно превышающие 2 трлн долларов США, актуализирует пересмотр существующих подходов, разработку новых методов лечения и лекарственных препаратов, основанных на более глубоком понимании патогенетических основ ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адипоциты; ожирение; биологически активные вещества; гормоны; метаболизм.

ADIPOCYTES AND THE ROLE OF THEIR HORMONAL ACTIVITY IN THE DEVELOPMENT OF OBESITY

© Viktoria V. Shishkina, Alexandr A. Glukhov, Alexandr A. Andreev, Natalia S. Kovalenko, Maxim V. Eliseev, Anastasia Yu. Laptiyova*, Anton P. Ostroushko, Alexandr Yu. Frolov

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

In the world, more than 2 billion people are overweight, which makes up 30-39% of the world's population. Against the background of existing obesity, comorbid pathology is progressing in patients.

The article provides information on the pathogenetic basis of obesity. The features of functioning and hormonal activity of adipocytes are described. The mechanisms of the effect of hormones and metabolically active substances produced by adipocytes on the human body, the development of comorbid pathology are considered. all of them have been studied in detail.

Based on the analysis, it can be assumed that unexplored metabolites secreted by adipose tissue may play a key role in the regulation of metabolism, inflammatory processes and even in the development of various diseases, including obesity. The low effectiveness of obesity treatment, despite financial costs exceeding 2 trillion US dollars annually, actualizes the revision of existing approaches, the development of new treatment methods and medicines based on a deeper understanding of the pathogenetic foundations of obesity.

KEYWORDS: adipocytes; obesity; biologically active substances; hormones; metabolism.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ожирение — мировая, не только медицинская, но и социальная проблема [1, 9, 29]. В мире более 2 млрд человек (это 30–39% населения планеты) имеют избыточную массу тела, около 300–712 млн из них страдают ожирением [15, 22, 23, 26, 31, 36]. По другим оценкам, людей, страдающих ожирением, в мире около 13%, в США — до 35%; в Восточной и Центральной Азии — до 3,4% и до 24,6%, в Восточной и Западной Европе — до 17% и до 25,7% соответственно [25]. В Российской Федерации данные сильно разнятся. Избыточная масса тела встречается у 46,9% мужчин и 34,7% женщин [40] или у 26,5% людей трудоспособного возраста [13]. Приблизительно

у 30% взрослого населения диагностируется ожирение различной степени [14, 32].

На фоне имеющегося ожирения у пациентов, прогрессирует коморбидная патология: кардиометаболические нарушения (сахарный диабет 2 типа (СД2), гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, гипертоническая болезнь) и неметаболические заболевания (гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь (ГЭРБ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), злокачественные новообразования, повреждение опорно-двигательного аппарата, нарушение режима сна и бодрствования, депрессивные расстройства) и др., — что достоверно приводит к сокращению средней продолжительности жизни [8, 28].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



По оценке статистических данных, у пациентов с избыточной массой тела СД2 встречается в 44–57% случаев, ИБС — в 17–23%, гипертоническая болезнь — в 17% [20]. Избыточная масса тела обеспечивает более тяжелое течение бактериальных и вирусных инфекций [36]. Ожирение способствует развитию гиповитаминоза витамина D за счет повышенного его депонирования в жировой ткани и активации метаболизма с образованием неактивных форм, развития НАЖБП, приводящей к снижению синтеза 25(OH)D в гепатоцитах [17] и т.д.

Доля ежегодных затрат во всем мире на лечение избыточной массы тела и ожирения достигает 2 трлн долларов, в нашей же стране — около 369 млрд руб. [1]. К 2025 г. ожирение будет диагностироваться у каждого пятого трудоспособного пациента [1, 15], к 2030 г. около 58% взрослого населения будет страдать избыточной массой тела или ожирением различной степени [20].

ЦЕЛЬ

Анализ современных представлений о влиянии метаболической и гормональной активности адипоцитов на формирование избыточной массы тела, развитие ожирения и коморбидной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Произведен обзор и анализ данных в PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, eLIBRARY в журналах по тематике «Медицина, здравоохранение» за период с 2020 г. по настоящее время по ключевым словам «адипоциты», «ожирение». Статьи были ранжированы по уровню цитирования. В проведенный анализ из 96 первично выявленных источников включены 43. Исследование проведено инициативной группой авторов без привлечения какого-либо материального обеспечения.

АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Массовая доля жировой ткани в нашем теле может достигать от 3 до 70% (при морбидном ожирении) от исходного веса [18]. В настоящее время она рассматривается не только как энергетический источник, но и как крупнейший эндокринный и иммуноактивный орган, источник секреции противо- и провоспалительных факторов [6, 11, 26, 34, 36].

Жировые отложения состоят из адипоцитов и стромально-васкулярной фракции, которая включает предшественники адипоцитов, клетки иммунной системы, эндотелиоциты, фибробласты и мезенхимальные стволовые клетки [33].

Адипоциты подразделяются на: белые (95%), бурые (1–2%), бежевые, розовые и желтые [10, 13, 18]. Выделяют несколько типов белой жировой ткани: висцеральную (10–20% в жировой ткани у мужчин, 5–10% — у женщин) и невисцеральную (подкожная — 80% жировой ткани; внутрикожная) [10, 18].

Висцеральная белая жировая ткань отличается от подкожной не только по клеточному составу, но также функционально: повышенной продукцией резистина, свободных жирных кислот, скоростью липолиза, низкой

секрецией лептина и низкой чувствительностью к инсулину и др. [10]. Поэтому накопление висцерального жира является предвестником приобретения и прогрессирования метаболического синдрома, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний, НАЖБП [10].

В отдельных анатомических областях нашего организма имеется разный тип жировой ткани. Бурая жировая ткань локализована вокруг щитовидной железы, в области шеи, подмышечных впадин, вдоль позвоночного столба и над ключицами [10]. Ее особенностью является коричневатый оттенок, который обусловлен высоким содержанием цитохрома — железосодержащего пигмента [12].

Желтые адипоциты присутствуют в костном мозге трубчатых костей и позвоночника, в то время как розовые адипоциты образуются в грудных железах в период беременности и во время грудного кормления [18].

Адипоцит белой жировой ткани представляет собой сферу диаметром от 25 до 200 мкм [18]. Пузырек жира в виде цитоплазматической вакуоли занимает до 90% объема клетки и оттесняет серповидное ядро и цитоплазму к периферии [18]. В адипоцитах способность накапливать липиды достигает своего предела, обеспечивая стабильность функционирования организма [1]. Цитоплазма, как основная часть клетки, содержит разнообразные органеллы, такие как митохондрии, гладкий и гранулярный эндоплазматические ретикулумы, комплекс Гольджи, лизосомы, пероксисомы и пиноцитозные везикулы, выполняющие различные функции, необходимые для жизнедеятельности организма [18]. Каждый белый адипоцит обладает уникальной структурой, включающей базальную мембрану, состоящую в основном из коллагена IV типа. Тонкая сеть микрофибрill на внутренней поверхности мембранны и волокна коллагена на внешней создают поддерживающую среду, необходимую для жизнедеятельности клетки [18]. Важно отметить, что структура клетки напрямую влияет на ее функции и способность выполнять различные биологические процессы. В клетке бурой жировой ткани множество жировых пузырьков с ядром округлой формы [12].

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ЖИРОВОЙ ТКАНИ

На сегодня, изучено больше 300 активных веществ и гормонов, продуцируемых жировой тканью, включая цитокины и хемокины, такие как адипоцитокины (лептин, висфатин, адипонектин, резистин и т.д.) и другие: факторы некроза опухоли (TNF- α), роста фибробластов, роста гепатоцитов, роста нервов; инсулиноподобный (IGF-1), сосудистый эндотелиальный (VEGF), трансформирующий (TGF- β) факторы роста; химерин, апелин (AGTR1), оментин, липокалин, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-18), хемокины CCL2, MIP-1 α и т.д. [1, 3, 5, 21, 25, 37]. Адипоцитокины можно разделить на снижающие (например, лептин) и повышающие инсулинорезистентность [41].

Гипертрофия адипоцитов сопровождается снижением уровня адипонектина, повышением содержания С-пептида и С-реактивного белка, активности липолиза, нарушением инсулин-опосредованного захвата

глюкозы, может являться причиной развития низкоинтенсивного воспаления и метаболической дисфункции [39]. Неоспорим факт взаимосвязи между висцеральным ожирением и хроническим воспалением в жировых тканях человека [1, 23]. Рост количества висцерального жира приводит к уменьшению чувствительности периферических тканей к инсулину, из-за чего прогрессирует гиперинсулинемия, и как следствие развивается нарушение углеводного, липидного и пуринового обменов [1]. Метаболиты висцерального жира оказывают негативное влияние на функцию эндотелия сосудов, приводя к развитию атеросклероза артерий, прогрессированию артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [9]. По данным метаанализа, наличие избыточного веса приводит к более низкой летальности, в отличие от ожирения 2-й степени ($\text{ИМТ} > 35 \text{ кг}/\text{м}^2$) [19].

В настоящее время установлены функции лептина, грелина, резистина, влияние других метаболически активных веществ, таких как вистафина, оментина, ретинол-связывающего белка, липокалина-2, химерина и других, требует дополнительного изучения (табл. 1) [3].

ЛЕПТИН

Лептин открыт в 1994 г. [9]. Он представляет полипептидный гормон, противовоспалительный цитокин, снижающий инсулинерезистентность, и состоит из 167 аминокислот. По другим данным, молекула лептина включает 146 аминокислот [41]. Его структура сходна с интерлейкином 6 (ИЛ-6) и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором [41]. Лептин кодируется геном LEP и выполняет функцию регулирования истинного чувства аппетита, влияет на пищевое поведение путем изменения восприятия сладкого вкуса рецепторами языка [8], обеспечивает стабильность внутреннего энергетического баланса, оказывая воздействие через меланокортиз-зависимый и независимый пути [4, 8, 9, 12, 37]. LEP влияет на нейроэндокринную функцию гипоталамуса, связываясь с его рецепторами, что выражается в том числе в подавлении и стимуляции аппетита после насыщения и израсходования энергии [8, 42]. Уменьшает степень положительной обратной связи за счет блокирования дофаминергической передачи нервных импульсов [8].

Он повышает скорость липолиза, тонус симпатической системы, снижает уровень триглицеридов в гепатоцитах, миоцитах скелетных мышц, клетках поджелудочной железы, снижает выработку и экспрессию инсулина; контролирует аппетит [3, 41]; может стимулировать развитие окислительного стресса, активность моноцитов и макрофагов в жировой ткани [24], увеличивает выработку моноцитами ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и резистина [41]. Лептин осуществляет координацию синтеза и выделения в кровь гормонов репродуктивной функции, ускоряет выведение натрия и задерживает калий в организме, замедляет выброс соматостатина в кровь, запускает неоваскулогенез, пролиферацию клеток гематопоэза и β -клеток поджелудочной железы, выработку фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), инсулина, глюкокортикоидов, эстрогенов, интерлейкина-1 (ИЛ-1), снижает выброс катехоламинов, андрогенов, полиненасыщенных жирных кислот,

соматотропного гормона и гормонов щитовидной железы [42]. Лептин способен реализовывать свое действие через инсулиновые рецепторы, компоненты инсулинового каскада, в патологических концентрациях становясь одной из причин инсулинерезистентности [21, 28].

Провоспалительная роль лептина заключается в усиении активации Т-клеток, НК-клеток макрофагов, нейтрофилов, моноцитов, пролиферации, хемотаксиса и окислительного взрыва, высвобождении цитокинов [28]. Его концентрация в плазме крови пропорциональна проценту содержания висцерального жира в теле [4].

Изменения гена лептина приводят к следующим негативным воздействиям на организм: повышенный аппетит, уменьшение тонуса симпатической нервной системы, снижение физической активности, снижение секреторной активности щитовидной железы, повышение инсулинерезистентности, уменьшение уровня половых гормонов, аменорея, нарушению генерации фракций Т-клеток иммунитета, что приводит к прогрессированию морбидного ожирения [8]. У пациентов с генетическими мутациями секреции лептина отмечается непрерывная потребность в еде, энергетическая ценность которой почти в пять раз может превышать требования организма в калориях [8]. Его недостаточная концентрация приводит к развитию стойкой депрессии [8].

Уровень лептина имеет циркадный ритм с максимумом около полуночи и минимумом около полудня [37]. На фоне морбидного ожирения секреция лептина в несколько раз увеличивается, и наоборот, чувствительность рецепторов, отвечающих за формирование правильного пищевого поведения, в разных отделах ЦНС к гормону резко снижается, что приводит к лептинорезистентности [3, 9, 30]. Проведенные метаанализы констатируют о взаимосвязи уровня лептина в формировании возрастной инсулинерезистентности [16].

При назначении аналогов лептина в среднем на 3–4 месяца для снижения голода, увеличения чувства насыщения приводило к терапевтическому эффекту в виде снижения избыточной массы тела [8].

РЕЗИСТИН

Резистин получен в 2001 г. [9, 42]. Он принадлежит к семейству резистиноподобных молекул в виде гормона, богатого цистеином, и состоящего из 108 аминокислотных фрагментов в виде препропептида, и 92 аминокислотных остатков в созревшей циркулирующей форме. По другим данным, резистин принадлежит к семейству цистеин содержащих С-терминальных доменовых белков и включает 114 аминокислотных остатков [42]. Он является противовоспалительным цитокином, кодирующимся геном RETN и повышающим инсулинерезистентность. Резистин ускоряет глюконеогенез в паренхиме печени и индуцирует секрецию ФНО- α и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12) [3, 34, 37, 38, 41].

Исследования показывают, что он играет ключевую роль в различных процессах, таких как активация воспаления, нарушение функций эндотелия, образование тромбов и стимуляция ангиогенеза. Важным фактором является его способность стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и их

Таблица 1. Воздействие гормонов и метаболически активных веществ, вырабатываемых адипоцитами, на организм человека**Table 1.** The effects of hormones and metabolically active substances produced by adipocytes on the human body

Гормоны и метаболически активные вещества	Функции гормонов и метаболически активных веществ, вырабатываемых адипоцитами	
	Снижает / ингибитирует	Повышает / стимулирует
Лептин	инсулинерезистентность; уровень триглицеридов в крови, ткани печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе; выработку и выброс инсулина; высвобождение соматостатина; повышение уровня катехоламинов, андрогенов, ненасыщенных жирных кислот, соматотропного гормона и гормонов щитовидной железы	скорость липолиза, тонус симпатической системы, выработку моноцитами провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), резистина, васкулогенез, формирование клеток гематопоэза и β-клеток поджелудочной железы, выработку фактора некроза опухолей-α (ФНО-α), глюкокортикоидов, эстрогенов, активацию Т-клеток иммунной системы, NK-клеток макрофагов, нейтрофилов, моноцитов, пролиферацию, хемотаксис, перекисное окисление и высвобождение цитокинов
Резистин		инсулинерезистентность, глюконеогенез в печени, секрецию ФНО-α и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке артериальных сосудов и их неоваскулогенез, образование эндотелина-1, выработку липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)
Адипонектин	инсулинерезистентность, адгезию моноцитов и экспрессию С-реактивного белка, экспрессию адгезивных молекул в эндотелиальных клетках и образование цитокинов, продукцию TNF-α, ИЛ-6, IFN-γ, активацию и пролиферацию Т-клеток, лимфопоэз В-клеток, активность моноцитов, секрецию лутенизирующего гормона, выработку глюкозы в печени	уровень ИЛ-10, продукцию глюкозы в печени, синтез прогестерона и эстрадиола, окисление жирных кислот в скелетных мышцах
Оментин	инсулинерезистентность, активность ФНО-α	fosфорилирование протеинкиназ, поглощение глюкозы, выработку эндотелий тропного оксида азота
Висфатин	развитие апоптоза	энергетический обмен, интенсивность окислительно-восстановительных реакций, выработку триглицеридов и их депонирование в предадипоцитах, утилизацию глюкозы миоцитами и гепатоцитами
Апелин	секрецию инсулина и гистамина	высвобождение адренокортикотропного гормона из гипофиза, утилизацию глюкозы
Хемерин	накопление цАМФ	внутриклеточное высвобождение кальция, антигенез, воспаление в атеросклеротических бляшках сосудов
Грелин	синтез стероидных гормонов, секрецию инсулина, снижает термогенез	
Ретинол-связывающий протеин 4 (RBP4)		инсулинерезистентность, экспрессию фермента глюконеогенеза — фосфоенолпирваткарбоксикиназы, воспаление в жировой ткани
Адипсин	апоптоз β-клеток поджелудочной железы, массу жировой ткани.	метаболизм

ремоделирование, а также активировать образование эндотелина-1 и ЛПНП [9]. Эти процессы имеют значительное влияние на здоровье сосудов и общее состояние организма [30]. Повышенная выработка резистина жировой тканью является одним из ведущих факторов в развитии инсулинерезистентности, что приводит к развитию СД2 и прогрессированию морбидного ожирения [30]. Предполагаемые рецепторы резистина — Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) и связанный с аденилатциклазой белок 1 (CAP1) [12]. Активаторами резистина являются тестостерон, пролактин, гормоны роста и глюкокортикоиды; ингибиторами — инсулин, адреналин и соматотропин [12]. Концентрация резистина демонстрирует прямую корреляцию со степенью ожирения [9].

АДИПОНЕКТИН

Адипонектин был открыт в 1995 г. [9, 20]. Относится к группе противовоспалительных цитокинов. Структура этого белка схожа с коллагеном и ФНО- α . Белок является продуктом секреции адипоцитов. Участвует в метаболическом обмене глюкозы и липопротеидов, неоваскулогенезе, остеогенезе [4]. Он кодируется геном ADIPOQ, расположенным в хромосоме 3g26, и включает 4 домена из 244 аминокислотных остатков, а по своей химической структуре похож на ФНО- α [9, 37, 38, 42]. Точка приложения адипонектина расположена в аркуатном ядре гипоталамуса, через стимуляцию рецепторов AdipoR1 и аденоzinмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) он усиливает аппетит [8].

Адипонектин реализует свои эффекты, приводя к уменьшению избыточной массы тела, снижению глюкозы в крови, в отсутствие уменьшения приема пищи и увеличения секреции инсулина соответственно. Участвует в процессе адгезии моноцитов и нормализации С-реактивного белка. Способствует процессу окисления жирных кислот. Ингибирует экспрессию адгезивных молекул в эндотелиоцитах сосудистых стенок и выработку провоспалительных цитокинов [42].

Исследования показали, что адипонектин играет ключевую роль в регуляции метаболизма и иммунной системы. Его действие не ограничивается только снижением инсулинерезистентности. Адипонектин также воздействует на образование воспалительных медиаторов, таких как ФНО- α , ИЛ-6, IFN- γ , оказывая влияние на активацию и пролиферацию различных клеточных фракций иммунной системы. Помимо этого, адипонектин способен ограничивать активность определенных клеток иммунной системы, что влияет на общее функционирование лимфоцитов и моноцитов. Уровень ИЛ-10, который является ключевым иммунным цитокином, также увеличивается под воздействием адипонектина. Этот гормон оказывает влияние не только на клетки иммунной системы, но и на клетки печени, снижая глюконеогенез и тем самым улучшая обмен веществ. Таким образом, адипонектин играет важную роль в регуляции обмена веществ и иммунной системы, что делает его потенциально важным фактором в профилактике и лечении метаболических заболеваний, включая метаболический синдром [11, 28, 41].

Адипонектин оказывает плейотропное, кардио- и нейропротекторное действия, проявляет инсулинсен-

сибилизирующие, противовоспалительные, противодиабетические, противобезогенные, противоатерогенные свойства; снижает риск артериальной гипертензии [11, 28, 37]. Уровень адипонектина у пациентов с ожирением снижается из-за угнетающего действия ФНО- α [25].

Пациенты, которые имели в анамнезе инсулинерезистентность, морбидное ожирение, СД2, сердечно-сосудистые расстройства, имели низкую концентрацию адипонектина в плазме крови, а его повышенная концентрация приводит к усилению противовоспалительной, антиатерогенной, антипролиферативной и противоопухолевой защиты [8, 20]. Считается, что при высоком уровне адипонектина на фоне избыточной массы тела заболевание СД2 является маловероятным [9].

Лечение диабета лекарственными средствами тиазолидинового класса приводит к повышению выработки адипонектина в жировых отложениях и разрешает причину имеющейся инсулинерезистентности [9]. Адипонектин оказывает протективную функцию в отношении эндотелия сосудов, снижает количество клеток, насыщенных холестерином, и блокирует пролиферативные механизмы в гладкомышечных клетках, что в целом сказывается на уменьшении вероятности развития атеросклеротического процесса в организме [9]. Стоит отметить наличие доказанной обратной корреляционной связи между концентрацией адипонектина в плазме крови, наличием факта морбидного ожирения, инсулинерезистентностью, выявлением провоспалительных белков, повышением липопротеидов низкой плотности [9]. Адипонектин регулирует продукцию гормонов гипофиза и ингибирует секрецию лютеинизирующего гормона, увеличивает синтез прогестерона и эстрadiола, подавляет выработку глюкозы в печени и усиливает окисление жирных кислот в скелетных мышцах, также он снижает резистентность к инсулину, предупреждает развитие более грозных метаболических отклонений и прогрессирование морбидного ожирения [3, 4]. Концентрация адипонектина у пациентов, страдающих ожирением, ниже по сравнению с людьми с нормальной массой тела, а также при наличии инсулинерезистентности [3, 4]. Адипонектин вступает во взаимодействие с тремя видами рецепторов: AdipoR1, AdipoR2 и T-cadherin [4]. Следствием связи адипонектина с AdipoR1 и AdipoR2 является сахароснижающий эффект [4]. Следующие лекарственные препараты: метформин, безафибрят, розиглитазон, пиоглитазон, аторвастатин — эффективно повышают концентрацию адипонектина в плазме крови [9].

ОМЕНТИН

Оментин — противовоспалительный адипоцитокин, снижающий инсулинерезистентность, который представляет собой гликопротеин, включающий 313 аминокислотных остатков [41, 42]. Он повышает чувствительность к инсулину, индуцирует фосфорилирование протеинкиназ, стимулирует поглощение глюкозы, уменьшает активность ФНО- α , оказывает противовоспалительное действие на сосудистую стенку [41]. Его снижение приводит к росту рисков развития ожирения [41]. Оментин обладает сосудорасширяющим действием за счет участия в выработке эндотелий-ассоциированного оксида азота [42].

ВИСФАТИН

Висфатин — протеин, изученный с 2005 г., состоящий из 491 аминокислотного остатка, кодирующийся геном NAMPT. Висфатин — аутокринный, параакринный и эндокринный медиатор, участвующий в клеточной пролиферации, метаболизме глюкозы и липидов [37]. Висфатин связывается с рецептором инсулина IR-3, его эффекты обусловлены фосфорилированием субстратов рецепторов инсулина 1 и 2 (IRS 1 и 2) [42]. Висфатин обладает плейотропным действием, выполняя иммунную, провоспалительную и ферментативную функции [21]. При применении ингибитора висфатина выработка провоспалительных цитокинов снижается с 63 до 94% [21]. Висфатин ускоряет энергетический метаболизм, активность окислительно-восстановительных реакций, образование триглицеридов и их депонирование в предадипоцитах, утилизацию глюкозы мышечными клетками и клетками печени, угнетает развитие апоптоза [42].

АПЕЛИН

Апелин — пептид, кодирующийся геном APLN, матрикс которого состоит из 12 аминокислотных остатков [37]. Апелин задействован в антигипертензивном эффекте, в биомеханике работы сердечной мышцы, в регуляции водного баланса, стимулирует выброс адренокортикотропного гормона из гипофиза [37]. Апелин участвует в дифференцировке париетальных клеток слизистой оболочки желудка во время их роста и секреции холецистокинина, снижает выделение инсулина, гистамина, ускоряет утилизацию глюкозы, обладает инотропным и сосудорасширяющим эффектами [42]. Концентрация апелина растет на фоне морбидного ожирения, приводящего к гиперинсулинемии и гиперхолестеринемии [42]. Апелин может стать высокочувствительным диагностическим критерием подтверждения развития метаболического синдрома у несовершеннолетних, чем адипонектин и лептин. Альдостерон тоже вырабатывается клетками жировой ткани и участвует в трансформации предадипоцитов в адипоциты, оказывает преимущественно влияние на развитие висцерального типа ожирения [3].

ХЕМЕРИН

Хемерин — пептид, впервые обнаруженный в 1997 г., включающий остаток из 137 аминокислот, кодирующийся геном RARRES2. По другим данным, молекула хемерина состоит из 143 аминокислотных остатков [42]. Активность пептида связана с ростом внутриклеточного высвобождения кальция, торможением депонирования цАМФ, вступая во взаимодействие с гетеротримерными G-белками, приводит к миграции клеток, участвующих в процессе неоваскулогенеза. Хемерин оказывает участие в дифференцировке жировых клеток, модулирует экспрессию генов, регулирующих гомеостаз глюкозы и липидов разной плотности [42]. Его концентрация растет на фоне высокого артериального давления и гипертриглицеридемии [42]. Хемерин провоцирует каскад воспалительных реакций в атеросклеротических бляшках, стимулируя и поддерживая хемотаксис макрофагов в пораженные слои эндотелия сосудов [42].

ГРЕЛИН

Грелин — гормон, вызывающий чувство голода. Он снижает образование половых гормонов через механизм взаимодействия с рецепторами гонадотропин-рилизинг гормона, предотвращает развитие апоптоза и пролиферативные эффекты [3], регулирует гомеостаз глюкозы, ингибируя секрецию инсулина, предотвращает атрофию мышц, а также контролирует формирование костей, модулируя пролиферацию и дифференцировку остеобластов, снижает термогенез [40].

РЕТИНОЛ-СВЯЗЫВАЮЩИЙ ПРОТЕИН 4

Ретинол-связывающий протеин 4 (RBP4) — адипоцитокин, повышающий инсулинерезистентность, представляющий собой белок, переносящий ретинол. Он вызывает резистентность к инсулину, увеличивает экспрессию фермента глюконеогенеза — фосфоенолпириваткарбоксикиназы, нарушая действие инсулина в скелетных мышцах, усиливает процессы воспаления в жировой ткани [41].

ВАСПИН

Васpin обнаружен в 2005 г. [43]. Он является представителем группы серпинов, ингибирующих расщепляющую активность других белков, и состоит из 415 аминокислот [43]. Васpin кодируется геном SERPINA12, который присутствует на длинном плече хромосомы 14 (14q32.1) и состоит из 1245 нуклеотидов [43]. Он повышает толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, нормализует экспрессию генов инсулинерезистентности [43]. Васpin оказывает благотворное влияние на состояние сосудов, аппетит и липидный профиль, стимулирует секрецию поджелудочной железы, защищает β -клетки от воспаления и снижает выработку глюкозы в печени, генерацию активных форм кислорода и апоптоз мезенхимальных стволовых клеток, интимальную пролиферацию и нестабильность атеросклеротических бляшек, гипертрофию и фиброз сердечной мышцы [43].

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА

Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1). Морбидное ожирение и гиперинсулинемия приводят к росту концентрации IGF-1, в связи с сокращением синтеза IGF-связывающих протеинов, которые блокируют его функцию путем взаимодействия с рецептором [4]. IGF-1 стимулирует сигнальные пути, активизирующие рост митотических реакций, неоваскулогенез и антиапоптотический эффект. Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) обладает анаболическим эффектом [4].

АДИПСИН

Адипсин — адипоцитокин, представляющий собой гомолог сериновой протеазы, который способен замедлять апоптоз β -клеток поджелудочной железы. Повышение уровня адипсина приводит к снижению массы жировой ткани, ускорению метаболизма [38, 42].

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ

ИЛ-1. ИЛ-1 α играет важную роль в активации провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8, ИЛ-6 и ИЛ-1 β . Эти цитокины воздействуют на процесс торможения трансформации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в адипоциты [27]. Недостаточный уровень ИЛ-1 α может спровоцировать остановку процесса расширения эпидидимальных белых жировых отложений, что в свою очередь может привести к уменьшению числа адипоцитов. Важно отметить, что это является лишь одним из множества факторов, влияющих на образование и рост жировых клеток в организме. Исследования в области биохимии показывают, что взаимодействие ИЛ-1 α с другими цитокинами приводит к сложным изменениям в процессах дифференциации клеток жировой ткани. Например, активация провоспалительных цитокинов может оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие на образование адипоцитов. Таким образом, баланс концентрации цитокинов играет ключевую роль в регуляции роста жировых клеток и общем обмене веществ. В контексте здоровья и питания понимание влияния ИЛ-1 α на процессы образования адипоцитов может быть ключом к разработке новых подходов к контролю веса и профилактике ожирения. Дальнейшие исследования в этой области могут пролить свет на механизмы регуляции жировой ткани и открывать новые перспективы для поддержания здоровья и формирования правильного образа жизни. [27]. Механизм воздействия ИЛ-1 β направлен на активацию лимфоцитов и макрофагов, а также относится к одному из медиаторов острой фазы воспаления [27]. ИЛ-1 α и 1 β обладают способностью развики инсулинерезистентности на фоне ожирения [27].

ИЛ-6. ИЛ-6 — один из провоспалительных цитокинов — несет в себе не только функцию участия в росте резистентности к инсулину в крови, но и активирует другие протеины воспаления. Этот цитокин играет важную роль в процессах пролиферации и дифференцировки клеток. Он способствует активации и дифференцировке Т-клеток, стимулирует созревание В-клеток, участвует в синтезе С-реактивного белка в печени и ускоряет гемопоэз. Изучение функций ИЛ-6 в организме позволяет лучше понять взаимосвязи между иммунной и другими системами организма. Помимо своей роли в воспалительных процессах, этот цитокин также может оказывать влияние на метаболические процессы и иммунные реакции [5]. Он активирует работу иммунной системы, участвует в процессе дифференцировки лимфоцитов и выработки протеинов острой фазы воспаления в печени, на фоне эндокринологических нарушений влияет на гормональные колебания, стимулирует рост концентрации свободных жирных кислот [27]. В жировом депо главными источниками ИЛ-6 являются инфильтрирующие макрофаги и стромальные клетки, но около 30% выделяется адипоцитами [4, 38]. Рост ИЛ-6 отмечается у лиц с подтвержденным нарушением липидного обмена и инсулинерезистентностью [27]. Он задействован в процессе развития инсулинерезистентности, усиливает утилизацию глюкозы, оказывает противовоспалительный эффект, снижает индуцированное инсулином фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора-1, усиливает липолиз [4, 41]. Концентрация ИЛ-6 взаимосвязана с ростом массы тела, охватом окружности талии

и количеством свободных жирных кислот в крови [5]. ИЛ-6 за счет липополитического эффекта приводит к снижению избыточного веса, несет ведущую функцию при развитии воспалительной реакции и может запустить формирование периферической инсулинерезистентности в печени и жировой ткани, вызывает окислительный стресс [27]. Уровни ИЛ-6 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) значительно выше в висцеральной, чем в подкожной жировой ткани [4].

ИЛ-7 и ИЛ-15 играют важную роль в регуляции апоптоза и влияют на активацию Т-клеток в иммунной системе. Эти цитокины могут оказывать свое воздействие на клетки через различные сигнальные пути, такие как JAK/STAT и PDK/AKT. Кроме того, они способны поддерживать баланс между противоапоптотическими и антиапоптотическими белками семейства Bcl-2. ИЛ-7 и ИЛ-15 являются ключевыми молекулами, регулирующими жизнеспособность Т-клеток и их способность к продолжительной активации. Эти цитокины обеспечивают необходимые сигналы для выживания и функционирования Т-клеток в условиях стресса или инфекции. Ингибиование апоптоза, активация сигнальных путей и поддержание баланса между противо- и антиапоптотическими белками — все это делает ИЛ-7 и ИЛ-15 важными мишениями для исследований в области иммунологии и терапии различных заболеваний, связанных с нарушением иммунного ответа [5].

ИЛ-18. Рост количества ИЛ-18 обусловлен толерантностью к инсулину, морбидным ожирением и происходит с увеличением показателей ИЛ-6 и С-реактивного белка [27]. Концентрация ИЛ-18 быстро растет в плазме крови на фоне роста уровня глюкозы и эффективно снижается во время активной физической нагрузки [27].

Участие жирового депо и мышечной ткани в регуляции уровня ИЛ-18, а также потенциальная роль резистентности к ИЛ-18 на фоне прогрессирования морбидного ожирения нуждается в активном дальнейшем исследовании [27].

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) — провоспалительный цитокин, который действует как активатор липопротеинлипазы и в эксперименте снижает массу тела на 10–15%, что объясняет его более ранее название — «кахектин» [22]. ФНО- α снижает экспрессию инсулиновозависимого транспортера глюкозы, индуцирует фосфорилирование серина в субстрате инсулинового рецептора-1, ингибитирует действие инсулина, стимулирует липолиз, увеличивает уровень свободных жирных кислот, вызывает дисфункцию эндотелия, лимфоцитарную инфильтрацию жировой ткани, что способствует развитию воспаления [38, 41]. ФНО- α способен ингибировать липопротеиновую липазу, совокупность взаимодействия двух основных механизмов дифференцировки жировых отложений: фактора транскрипции ССАТ и ядерного рецептора PPAR [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение остается серьезной мировой медицинской и социальной проблемой, и ее значение, согласно прогнозам, будет только расти. Жировая ткань

вырабатывает более 300 различных биологически активных веществ, и далеко не все подробно изучены. Неизученные метаболиты, выделяемые жировой тканью, могут играть ключевую роль в регуляции метаболизма, воспалительных процессов и даже в развитии различных заболеваний, в том числе ожирения. Низкая эффективность лечения ожирения, несмотря на финансовые затраты, ежегодно превышающие 2 трлн долларов США, актуализирует пересмотр существующих подходов, разработку новых методов лечения и лекарственных препаратов, основанных на более глубоком понимании патогенетических основ ожирения.

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. Существенный вклад: в концепцию рукописи — Шишкина В.В., Глухов А.А., Андреев А.А.; в получение, анализ данных — Коваленко Н.С., Елисеев М.В., Лаптиёва А.Ю., Остроушко А.П., Фролов А.Ю.; написание статьи, внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи — Шишкина В.В., Глухов А.А., Андреев А.А., Коваленко Н.С., Елисеев М.В., Лаптиёва А.Ю., Остроушко А.П.; одобрение финальной версии рукописи — Шишкина В.В., Глухов А.А., Андреев А.А., Коваленко Н.С., Елисеев М.В., Лаптиёва А.Ю., Остроушко А.П., Фролов А.Ю.

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. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Толл-подобные рецепторы в патофизиологии ожирения. // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 56-63. [Kytikova OYu, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. Toll-like receptors in the pathophysiology of obesity. *Obesity and metabolism*. 2020; 17:1: 56-63. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet10336>
2. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Патогенетическая роль психологического стресса в развитии ожирения. // *International Journal of Medicine and Psychology*. — 2020. — Т. 3. — №4. — С. 128-133. [Kytikova OYu, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. The pathogenetic role of psychological stress in the development of obesity. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2020; 3: 4: 128-133. (in Russ.)]
3. Дворянский С.А., Емельянова Д.И. Ожирение и женское репродуктивное здоровье (обзор литературы). // *Вятский медицинский вестник*. — 2020. — Т. 2. — №66. — С. 83-87. [Dvoryanskii SA, Emel'yanova DI. Obesity and female reproductive health (literature review). *Vyatka Medical Bulletin*. 2020; 2: 66: 83-87. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2202-7880-2020-10089>
4. Пешков М.Н., Пешкова Г.П., Решетов И.В. Взаимосвязь ожирения и рака предстательной железы (обзор). // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 147-155. [Peshkov MN, Peshkova GP, Reshetov IV. The relationship between obesity and prostate cancer (review). *Obesity and metabolism*. 2020; 17: 2: 147-155. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet10301>
5. Ионов С.Н., Сайдов С.С., Абанина О.В., Петров М.Ю., Климова Е.С. Коронавирусная инфекция при ожирении. // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врачи здоровья*. — 2021. — Т. 3. — №51. — С. 13-19. [Ionov SN, Saidov SS, Abanina OV, Petrov MYu, Klimova ES. Coronavirus infection in obesity. *Bulletin of the medical institute «REAVIZ»: rehabilitation, doctors health*. 2021; 3: 51: 13-19. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.3.COVID.2>
6. Кубышкин А.В., Шрамко Ю.И., Зяблицкая Е.Ю., Петренко В.И., Иващенко Н.А., Таримов К.О., Черноусова И.В., Огай Ю.А. Использование продуктов природного происхождения для коррекции абдоминального ожирения при экспериментальном метаболическом синдроме. // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2020. — Т. 15. — № 4. — С. 563-566. [Kubyshkin AV, Shramko Yul, Zyablitksaya EYu, Petrenko VI, Ivashchenko NA, Tarimov KO, Chernousova IV, Ogai YuA. The use of natural products for the correction of abdominal obesity in experimental metabolic syndrome. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2020; 15: 4: 563-566. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15133>
7. Шестopalов А.В., Шатова О.П., Карбышев М.С., Гапонов А.М., Москалева Н.Е. и др. «Кинурениновый переключатель» и ожирение. // *Бюллентень сибирской медицины*. — 2021. — Т. 20. — № 4. — С. 103-111. [Shestopalov AV, Shatova OP, Karbyshev MS, Gaponov AM,
- Moskaleva NE, et al. «Kinurenine switch» and obesity. *Bulletin of Siberian medicine*. 2021; 20: 4: 103-111. (in Russ.) doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-103-111>
8. Тимашева Я.Р., Балхилярова Ж.Р., Кочетова О.В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к covid-19. // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 20-35. [Timasheva YaR, Balkhiyarova ZhR, Kochetova OV. The current state of research in the field of obesity: genetic aspects, the role of the microbiome and predisposition to covid-19. *Problems of endocrinology*. 2021; 67: 4: 20-35. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12775>
9. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можаева И.В., Маргиеva О.И. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения. // *Современные проблемы науки и образования*. — 2020. — № 6. — С. 201. [Dzugkoev SG, Dzugkoeva FS, Mozhaeva IV, Margieva Ol. Adipokines, obesity and metabolic disorders. *Modern problems of science and education*. 2020; 6: 201. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/spno.30321>
10. Шатова О.П., Заболотнева А.А., Шестopalов А.В. Современное понимание молекулярных механизмов адипогенеза и пластичности жировой ткани. // *Успехи современной биологии*. — 2021; 141: 5: 428-442. [Shatova OP, Zabolotneva AA, Shestopalov AV. Modern understanding of the molecular mechanisms of adipogenesis and plasticity of adipose tissue. *Successes of modern biology*. 2021; 141: 5: 428-442. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S0042132421050082>
11. Shklyarev SS, Melnichenko GA, Volevodz NN, Falaleeva NA, Ivanov SA, Kaprin AD, Mokrysheva NG. Adiponectin: a pleiotropic hormone with multifaceted roles. *Problems of Endocrinology*. 2021;67:6:98-112. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12827>
12. Хадартцев А.А., Токарева С.В. Бурый жир в жизнедеятельности человека (обзор литературы). // *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. — 2022. — Т. 16. — № 2. — С. 127-133. [Khadartsev AA, Tokareva SV. Brown fat in human life (literature review). *Bulletin of new Medical Technologies. Electronic edition*. 2022; 16: 2: 127-133. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2022-2-3-4>
13. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Шмурыгина Е.А. Ожирение и воспалительные заболевания кишечника: есть ли взаимосвязь? // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — Т. 10. — №182. — С. 133-141. [Bikbavova GR, Livzan MA, Shmurygina EA. Obesity and inflammatory bowel diseases: is there a relationship? *Experimental and clinical gastroenterology*. 2020; 10: 182: 133-141. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-182-10-133-141>
14. Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Нарушение функции кишечника у пациентов с метаболическим синдромом. // *Лечащий врач*. — 2022. — Т. 25. — № 7-8. — С. 62-70. [Komissarenko IA, Levchenko SV. Intestinal dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Lechashchii vrach*. 2022; 25: 7-8: 62-70. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.010>

15. Дударева В.А., Максимов М.Л., Дядикова И.Г., Звегинцева А.А., Вовк В.О., Шикалева А.А. Эндоканнабиноидная система в патогенезе ожирения. Чем помочь пациенту? От теории к практике // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2020. — Т. 4. — № 6. — С. 382-389. [Dudareva V.A., Maksimov M.L., Dyadikova IG, Zveginseva AA, Vovk VO, Shikalova AA. The endocannabinoid system in the pathogenesis of obesity. How can I help the patient? From theory to practice. *Breast cancer. Medical review.* 2020; 4: 6: 382-389. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-382-389>
16. Нарыжная Н.В., Бирулина Ю.Г., Курбатов Б.К., Сиротина М.С., Маслов Л.Н. Возрастные особенности формирования инсулинерезистентности организма и чувствительности к инсулину adipоцитов у крыс при индуцированном метаболическом синдроме // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. — 2021. — Т. 36. — № 3. — С. 119-126. [Naryzhnaya NV, Birulina YuG, Kurbatov BK, Sirotina MS, Maslov LN. Age-related features of the formation of insulin resistance and insulin sensitivity of adipocytes in rats with induced metabolic syndrome. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021; 36: 3: 119-126. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-119-126>
17. Кузнецова А.Ф., Слободенюк Т.Ф. Взаимосвязь ожирения и дефицита витамина D. // Забайкальский медицинский вестник. — 2020. — № 1. — С. 89-103. [Kuznetsova AF, Slobodenyu TF. The relationship between obesity and vitamin D deficiency. *Zabaikalskiy meditsinicheskiy vestnik.* 2020; 1: 89-103. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-eeg-235-3-191-197>
18. Романтцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 282-301. [Romantcova TI. Adipose tissue: colors, depot and functions. *Obesity and metabolism.* 2021; 18: 3: 282-301. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12748>
19. Владимирский В.Е., Хассабалла Ф.М., Владимирский Е.В., Гуляева Н.И. Экспериментальные (на модели белых крыс) и клинические (у больных артериальной гипертензией и преддиабетом) доказательства эффективности влияния на трофологический и регенераторный статус сульфидной бальнеотерапии: фундаментальное, рандомизированное контролируемое исследование. // Вестник восстановительной медицины. — 2022. — Т. 21. — № 6. — С. 134-144. [Vladimirskii VE, Khassaballa FM, Vladimirska EV, Gulyaeva NI. Experimental (on a model of white rats) and clinical (in patients with hypertension and prediabetes) evidence of the effectiveness of the effect on the trophological and regenerative status of sulfide balneotherapy: a fundamental, randomized controlled trial. // *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny.* 2022; 21: 6: 134-144. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-6-134-144>
20. Михайлов А.А. Адипонектин и его актуальность в диагностике заболеваний. // Известия Российской военно-медицинской академии. — 2021. — Т. 40. — С. 99-102. [Mikhailov AA. Adiponectin and its relevance in the diagnosis of diseases. *Izvestiya Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2021; 40: S1-1: 99-102. (in Russ.)]
21. Порядин Г.В., Захватов А.Н., Тарасова Т.В., Тимошкин В.О. Роль метаболического синдрома в патогенезе гонартроза. Новый взгляд на проблему. // Бюллетень сибирской медицины. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 190-199. [Ordin GV, Grabsatov AN, Tarasova TV, Timoshkin VO. A new perspective on the problem. *Bulletin of Siberian medicine.* 2021; 20: 1: 190-199. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-190-199>
22. Щербаков В.И., Скосырева Г.А., Рябиченко Т.И., Обухова О.О. Цитокины и регуляция метаболизма глюкозы и липидов при ожирении. // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — № 3. — С. 317-323. [Shcherbakov VI, Skosyreve GA, Ryabichenko TI, Obukhova O.O. Cytokines and regulation of glucose and lipid metabolism in obesity. *Obesity and metabolism.* 2022; 19: 3: 317-323. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12863>
23. Абатуров А.Е., Никулина А.А. Терапия антибиотиками как фактор риска развития ожирения у детей. // Педиатрия. Восточная Европа. — 2020. — Т. 8. — № 2. — С. 268-290. [Abaturov AE, Nikulina AA. Antibiotic therapy as a risk factor for obesity in children. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa.* 2020; 8: 2: 268-290. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.8.2.013>
24. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Воронкова О.В. Функциональное состояние системы глутатиона в жировой ткани крыс при метаболическом синдроме. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. — 2023. — Т. 38. — № 1. — С. 99-105. [Birulina YuG, Ivanov VV, Buiko EE, Voronkova OV. Functional state of the glutathione system in rat adipose tissue in metabolic syndrome. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023; 38: 1: 99-105. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-99-105>
25. Таганов А.В., Заславский Д.В., Бондарь О.И., Козлова Д.В., Рождественская О.А. Псориаз и ожирение. Как отдельные нозологии сформировали общую патологическую концепцию и новую проблему в построении терапевтического алгоритма? // Дерматовенерология. Косметология. — 2022. — Т. 8. — № 4. — С. 321-332. [Taganov AV, Zaslavskii DV, Bondar'OI, Kozlova DV, Rozhdestvenskaya OA. Psoriasis and obesity. How did individual nosologies form a common pathological concept and a new problem in the construction of a therapeutic algorithm? *Dermatovenerology. Cosmetology.* 2022; 8: 4: 321-332. (in Russ.)]
26. Плескановская С.А., Тачмухаммадова А.Х., Гельдыев А.А. Бурый жир периваскулярной жировой ткани аорты на ранних стадиях алиментарного ожирения у крыс. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2022. — № 6. — С. 49-53. [Pleskanovskaya SA, Tachmukhammedova AKh, Gel'dyev AA. Brown fat of perivascular adipose tissue of the aorta in the early stages of nutritional obesity in rats. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2022; 6: 49-53. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/mjpf.13396>
27. Рашидова М.А., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Роль некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-22, ФНО-α) в генезе ожирения. // Современные проблемы науки и образования. — 2022. — № 6-2. — С. 42. [Rashidova MA, Dareneskaya MA, Kolesnikova LI. The role of certain cytokines (IL-1, IL-6, IL-18, IL-22, TNF-α) in the genesis of obesity. *Modern problems of science and education.* 2022; 6-2: 42. (in Russ.)]
28. Абдулгани Ш., Ефремова О.А., Чернобай П.Е. Роль адипокинов и кишечной микробиоты в развитии воспаления в желчевыводящих путях при ожирении (обзор литературы). // Актуальные проблемы медицины. — 2021. — Т. 44. — № 1. — С. 28-37. [Abdulgani Sh, Efremova OA, Chernobai PE. The role of adipokines and intestinal microbiota in the development of inflammation in the biliary tract in obesity (literature review). *Actual problems of medicine.* 2021; 44: 1: 28-37. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18413/2687-0940-2021-44-1-28-37>
29. Ряпова Э.И., Абрамова Т.Г. Гипотиреоз и ожирение: современный взгляд на проблему. // Инновации. Наука. Образование. — 2020. — № 11. — С. 503-508. [Ryapova EI, Abramova TG. Hypothyroidism and obesity: a modern view of the problem. *Innovation. Science. Education.* 2020; 11: 503-508. (in Russ.)]
30. Васильевский Д.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. Механизмы развития алиментарного ожирения. // Российские биомедицинские исследования. — 2020. — Т. 5. — № 2. — С. 39-41. [Vasilevsky DI, Balandov SG, Anisimova KA, Davletbaeva LI. Mechanisms of development of alimentary obesity. *Rossiiskie biomeditsinskie issledovaniya.* 2020; 5: 2: 39-41. (in Russ.)]
31. Кравчук Э.С., Мытницкая Ю.С., Смирнова В.Р. Пробиотический подход к лечению ожирения. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2021. — Т. 11. — № 1. — С. 27-28. [Kravchuk ES, Mytnitskaya YuS, Smirnova VR. Probiotic approach to the treatment of obesity. *Bulletin of medical Internet conferences.* 2021; 11: 1: 27-28. (in Russ.)]
32. Марушкина А.И. Надпочечники и ожирение. // Medicus. — 2023. — Т. 3. — № 51. — С. 77-79. [Marushkina AI. Adrenal glands and obesity. *Medicus.* 2023; 3:51: 77-79. (in Russ.)]
33. Пылаев Т.Е., Смышляева И.В., Головченко В.М., Абрамов А.М., Васильев Ю.Ю., и др. Ангиогенез в жировой ткани в условиях физиологической нормы и при ожирении (обзор). // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2022. — Т. 18. — № 4. — С. 618-625. [Pylaev TE, Smyshlyeva IV, Golovchenko VM, Abramov AM, Vasil'ev YuYu, et al. Angiogenesis in adipose tissue under normal physiological conditions and in obesity (review). *Saratov Scientific and Medical Journal.* 2022; 18: 4: 618-625. (in Russ.)]
34. Espinola-Klein C. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci.* 2011;16(1):1663. doi: <https://doi.org/10.2741/3812>

35. Calabro P. Resistin Promotes Smooth Muscle Cell Proliferation Through Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 and Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathways. *Circulation*. 2004;110(21):3335-3340. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000147825.97879.e7>
36. Сквортцова О.В., Мигачева Н.Б., Михайлова Е.Г. Иммунометаболические аспекты хронического неспецифического воспаления на фоне ожирения. // *Медицинский совет*. — 2023. — Т. 17. — № 12. — С. 75-82. [Skvortsova OV, Migacheva NB, Mikhailova EG. Immunometabolic aspects of chronic nonspecific inflammation against the background of obesity. *Meditinskii sovet*. 2023; 17: 12: 75-82. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/ms2023-187>
37. Тимофеев Ю.С., Джиоева О.Н., Драпкина О.М. Циркулирующие биологические маркеры ожирения: на пути к системному подходу. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2023. — Т. 22. — № 4. — С. 85-93. [Timofeev YuS, Dzhioeva ON, Drapkina OM. Circulating biological markers of obesity: towards a systematic approach. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2023; 22: 4: 85-93. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3551>
38. Алферова В.И., Мустафина С.В. Адипоцитокины сквозь призму метаболических фенотипов человека. // *Доктор. Ру*. — 2023. — Т. 22. — № 4. — С. 18-23. [Alferova VI, Mustafina SV. Adipocytokines through the prism of human metabolic phenotypes. *Doktor.Ru*. 2023; 22: 4: 18-23. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-4-18-23>
39. Кошельская О.А., Нарыжная Н.В., Кологривова И.В., Сускова Т.Е., Кравченко Е.С., и др. Взаимосвязь гипертрофии эпикардиальныхадипоцитов с адипокинами, воспалением и метаболизмом глюкозы и липидов. // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. — 2023. — Т. 38. — № 1. — С. 64-74. [Koshel'skaya OA, Naryzhnaya NV, Kologriva I.V., Suskova T.E., Kravchenko E.S., et al. Взаимосвязь гипертрофии эпикардиальныхадипоцитов с адипокинами, воспалением и метаболизмом глюкозы и липидов. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. — 2023. — Т. 38. — № 1. — С. 64-74. [Koshel'skaya OA, Naryzhnaya NV, Kologriva I.V., Suskova T.E., Kravchenko E.S., et al.]] doi: <https://doi.org/10.21518/1728-8800-2023-3551>
40. Шабаева Е.Д. Биохимические аспекты ожирения. В сборнике: Инновационные научные исследования в современном мире. // Сборник трудов по материалам XI Всероссийского конкурса научно-исследовательских работ. В 2 ч. Уфа. — 2023. — С. 15-23. [Shabaeva ED. Biohimicheskie aspekty ozhireniya. V sbornike: Innovatsionnye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire. Sbornik trudov po materialam XI Vserossiiskogo konkursa nauchno-issledovatel'skikh rabot. V 2 ch. Ufa. 2023; 15-23. (in Russ.)]
41. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — № 1. — С. 73-80. [Markova TN, Mishchenko NK, Petina DV. Adipocytokines: a modern view on the definition, classification and role in the body. *Problems of endocrinology*. 2022; 68: 1: 73-80. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12805>
42. Соловьев В.Г., Калашникова С.П., Никонова Л.Г., Гагаро М.А. Эндокринная функция жировой ткани (обзор литературы). // Научный медицинский вестник Югры. — 2021. — Т. 2. — № 28. — С. 18-25. [Soloviev VG, Kalashnikova SP, Nikonova LG, Gagarо MA. Endocrine function of adipose tissue (literature review). *Scientific medical bulletin of Ugra*. 2021; 2: 28:18-25. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25017/2306-1367-2021-28-2-18-25>
43. Алиева А.М., Резник Е.В., Байкова И.Е., Теплова Н.В., Макеева Л.М., и др. Васпин в качестве сердечно-сосудистого биологического маркера. // РМЖ. — 2023. — № 4. — С. 18-21. [Alieva AM, Reznik EV, Baikova IE, Teplova NV, Makeeva LM, et al. Vaspin v kachestve serdechno-sosudistogo biologicheskogo markera. *RMZh*. 2023; 4: 18-21. (in Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Лаптиёва Анастасия Юрьевна**, к.м.н., доцент [**Anastasia Yu. Laptiyova**, PhD, Associate Professor];
адрес: Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10, 394036; [Russia, Voronezh, Studencheskaya str., 10];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-1425>; SPIN: 7626-9016; e-mail: laptievaa@mail.ru

Шишкина Виктория Викторовна, к.м.н., доцент [**Victoria V. Shishkina**, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>; SPIN-код: 9339-7794; e-mail: v.v.4128069@yandex.ru

Глухов Александр Анатольевич, д.м.н., профессор [**Alexander A. Glukhov**, MD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-7611>; SPIN-код: 3821-2175; e-mail: sugery@mail.ru

Андреев Александр Алексеевич, д.м.н., профессор [**Alexander A. Andreev**, MD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8215-7519>; SPIN-код: 1394-5147; e-mail: sugery@mail.ru

Коваленко Наталья Сергеевна, соискатель [**Natalia S. Kovalenko**, applicant];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8688-5594>; e-mail: sugery@mail.ru

Елисеев Максим Викторович, соискатель [**Maxim V. Eliseev**, applicant]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5460-6002>; e-mail: sugery@mail.ru

Остроушко Антон Петрович, к.м.н., доцент [**Anton P. Ostroushko**, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3656-5954>; SPIN: 9811-2385; e-mail: anton@vrngmu.com

Фролов Александр Юрьевич, студент [**Alexandr Yu. Frolov**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7617-7852>; SPIN: 7924-2038; e-mail: fr0low.4@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шишкина В.В., Глухов А.А., Андреев А.А., Коваленко Н.С., Елисеев М.В., Лаптиёва А.Ю., Остроушко А.П., Фролов А.Ю. Адипоциты и роль их гормональной активности в развитии ожирения // Ожирение и метаболизм. — 2025. — Т. 22 — №3. — С. 245-254. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13149>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shishkina VV, Glukhov AA, Andreev AA, Kovalenko NS, Eliseev MV, Laptiyova AYu, Ostroushko AP, Frolov AYu. Adipocytes and the role of their hormonal activity in the development of obesity // *Obesity and metabolism*. 2025;22(3):245-254. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13149>

МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ОЖИРЕНИЯ В РОССИИ И МИРЕ



© В.И. Алфёрова*, С.В. Мустафина

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

В настоящем обзоре проанализирована распространенность детского и подросткового ожирения на территории Российской Федерации. Приводятся данные различных региональных исследований. В отдельных регионах изучена многолетняя динамика ожирения. История изучения эпидемиологии ожирения в России насчитывает более 30 лет. По полученным данным, распространенность детского ожирения на территории всей страны остается высокой, продолжая увеличиваться. Во всех регионах, где удалось оценить многолетние тренды, распространенность ожирения возросла (максимум — 15,8% в Тюменской области). Среди детей ожирение регистрируется среди мальчиков чаще (максимум — 38,3% в Санкт-Петербурге) по сравнению с девочками (максимум — 37,4% в Санкт-Петербурге).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: детство; ожирение; избыточная масса тела; распространенность.

LONG-TERM DYNAMICS OF THE PREVALENCE OF CHILDHOOD AND ADOLESCENT OBESITY IN RUSSIA AND THE WORLD

© Vlada I. Alferova*, Svetlana V. Mustafina

Institution of Internal Medicine in Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

This review analyzes the prevalence of childhood and adolescent obesity in the Russian Federation. Data from various regional studies are provided. In some regions, long-term obesity dynamics were studied. The history of studying the epidemiology of obesity in Russia spans more than thirty years. According to the data obtained, the prevalence of childhood obesity throughout the country remains high and continues to increase. In all regions where long-term trends were assessed, the prevalence of obesity has increased (maximum 15.8% in the Tyumen Region). Among children, obesity is recorded among boys more often (maximum 38.3% in St. Petersburg) compared to girls (maximum 37.4% in St. Petersburg).

KEYWORDS: childhood; obesity; overweight; prevalence.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Детское ожирение является одной из главнейших проблем современного здравоохранения, поскольку связано с развитием многих хронических заболеваний во взрослом возрасте, приводящих к снижению качества жизни и преждевременной смерти.

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. около 37 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточную массу тела, а в возрасте от 5 до 19 лет — более 390 млн детей и подростков во всем мире, из них 160 млн страдали ожирением [1].

В 2010 г. был представлен метаанализ, включавший результаты 450 национальных репрезентативных исследований из 144 стран. По полученным данным, в 2010 г. 43 млн детей (из них 35 млн в развивающихся странах) имели избыточный вес и страдали ожирением. Распространенность избыточного веса и ожирения у детей раннего возраста (0–5 лет) во всем мире увеличилась с 4,2% в 1990 г. до 6,7% в 2010 г. M. de Onis с соавт. прогнозировали, что частота избыточной массы тела и ожирения у детей раннего возраста достигнет 9,1% (около 60 млн человек) в 2020 г. [2].

По отечественным данным, за последние 20 лет распространенность детского ожирения во всем мире возросла среди детей 6–11 лет с 7,0 до 13,0%, 12–19 лет — с 5,0 до 14,0% [3].

Ожирение, как взрослое, так и детское, является тяжким бременем не только для мирового здравоохранения, но и общества в целом: оно негативно влияет на социальное и экономическое развитие общества, снижая производительность труда, увеличивая расходы на здравоохранение и сокращая продолжительность жизни [3].

К сожалению, появляется все больше тревожных сообщений о том, что среди детей и подростков возрастает не только частота избыточной массы тела и ожирения, но и ассоциированных с ожирением хронических неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, бронхиальная астма, синдром обструктивного апноэ сна, нарушения репродуктивной системы и целый ряд других патологий [4]. Помимо этого, доказано, что наличие ожирения оказывает негативное влияние на психологическое благополучие ребенка [4, 5]. Таким образом, изучение эпидемиологии детского ожирения является совершенно необходимым аспектом для разработки

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



и внедрения профилактических мероприятий на территориях с высокими показателями распространенности ожирения.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОЖИРЕНИЯ СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Как уже было сказано, проблема детского и подросткового ожирения в современном мире имеет особое значение. По всему миру активно проводятся эпидемиологические исследования этого вопроса. В 2011 г. сотрудники Научно-исследовательского института питания РАМН сообщили, что в период наблюдения с 1994 по 2005 гг. распространенность ожирения среди детей дошкольного и школьного возраста менялась мало и составляла 7,0–9,0% среди мальчиков и 4,0–6,0% среди девочек [6]. Однако первые исследования эпидемиологии детского ожирения в нашей стране в отдельных регионах начали проводиться еще с 1980-х гг. К примеру, в г. Новосибирске сотрудниками Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН в период с 1989 по 2003 гг. было проведено четыре одномоментных популяционных исследования школьников в возрасте 14–17 лет для оценки распространенности основных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) в условиях бурных социально-экономических преобразований в России. В 2008 г. авторы представили многолетние тренды факторов риска ИБС у подростков. Так, в 1994 и 1999 гг. распространенность избытка массы тела и ожирения среди школьников Новосибирска (7,3% мальчиков, 8,7% девочек в 1994 г., 4,0% мальчиков, 4,3% девочек в 1999 г.) по сравнению с данными 1989 г. (11,5% среди мальчиков, 13,9% среди девочек) значительно снизилась (в 2,7 раза у мальчиков, в 3,2 раза у девочек), что сочеталось со снижением всех показателей физического развития (например, окружностью грудной клетки в сочетании с неизменившимся средним ростом подрост-

ков) [7]. Авторы отмечают, что это явление связано с экономическими и социальными потрясениями, которые послужили фоном для развития подростков. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что уже в 2003 г. распространенность избыточной массы тела и ожирения вновь увеличилась и составила 11,0% среди мальчиков и 5,2% среди девочек. Исследователи обращают внимание, что гендерные различия с 1989 по 1999 г. постепенно снижались, но уже в 2003 г. вновь возросли, причем на этот раз избыточный вес и ожирение чаще регистрировались у мальчиков. Проведя сравнительный анализ с данными США, новосибирские ученые отметили, что в том же временном промежутке среди американских подростков отмечались противоположные тенденции с увеличением распространенности избыточной массы тела и ожирения более чем в 4 раза [7].

В 2019 г. в Новосибирске было проведено еще одно исследование состояния здоровья подростков ($n=609$ человек, из них 40,9% мальчиков, 59,1% девочек). Оказалось, что избыточная масса тела и ожирение встречались у 22,1% мальчиков и 14,4% девочек, причем у мальчиков достоверно чаще ($p=0,03$). При этом отдельно для избытка массы тела (16,8% мальчиков, 11,9% девочек), ожирения I и II степени (3,6% и 1,9% соответственно) и крайней степени ожирения (1,7% и 0,6% соответственно) достоверных гендерных различий выявлено не было [8]. Таким образом, среди новосибирских подростков за период с 2003 по 2019 гг. распространенность избыточной массы тела и ожирения возросла среди мальчиков в 2 раза, среди девочек — в 2,8 раза (рис. 1), причем последующее наблюдение в 2024 г. не выявило значимых изменений в обеих возрастных группах [9]. Вероятно, полученная динамика связана с улучшением и стабилизацией экономической ситуации в стране и повышением уровня жизни в первой четверти XXI века. Это подтверждает вывод новосибирских авторов о значительном влиянии социально-экономической обстановки на распространенность избыточной массы тела и ожирения среди подростков.

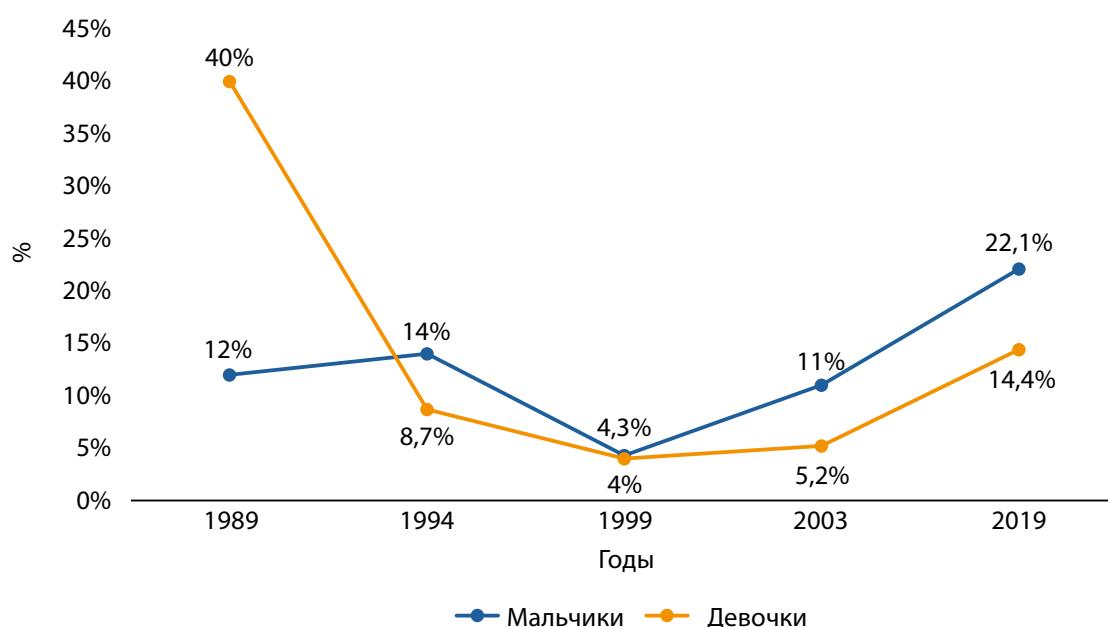


Рисунок 1. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в подростковой популяции г. Новосибирска: 20-летние тренды.

В Санкт-Петербурге эпидемиология ожирения среди детей и подростков изучалась в 2012 и 2015 гг. В ходе этого исследования оценивалась распространенность ожирения среди детей в возрасте 1–17 лет ($n=1030$ человек, из них 512 мальчиков, 518 девочек). Ожирение было зарегистрировано у 36,9% обследованных мальчиков и 37,5% девочек, причем в 2012 г. ожирение I степени отмечено у 7,6% мальчиков и 10,6% девочек (в 2015 г. — 7,2% и 6,9% соответственно), ожирение II степени — у 14,8% мальчиков и 15,4% девочек (в 2015 г. — 7,6% и 16,6% соответственно), ожирение III степени — у 15,9% мальчиков и 11,4% девочек (в 2015 г. — 16,6% и 7,2% соответственно) [10]. Таким образом, среди мальчиков чаще отмечалось ожирение III степени, среди девочек — ожирение II степени. В 2020 г. также была проведена оценка распространенности ожирения в педиатрической популяции Санкт-Петербурга, обследованы возрастные группы 9–12 лет ($n=74$), 13–18 лет ($n=137$). Избыток массы тела выявлен у 6,8% детей 9–12 лет (5,4% — избыточная масса тела, 1,4% — ожирение I степени) и у 14,6% подростков (11,7% — избыточная масса тела и 2,9% — ожирение I степени) [11]. Эти данные, в целом, согласуются с ранее представленными исследованиями из Санкт-Петербурга и свидетельствуют о том, что распространенность избыточной массы тела и ожирения среди петербургских школьников высока.

В г. Перми в 2014 г. были сопоставлены данные двух осмотров школьников в 2005 г. ($n=444$ человека) и 2013 г. ($n=384$ человека). По полученным данным, за прошедшие годы избыточная масса тела и ожирение стали встречаться среди школьников чаще: в 2013 г. избыток массы тела был зафиксирован у 14,8% обследованных (против 9,4% в 2005 г., $p=0,023$), ожирение отмечалось у 5,5% (против 3,1% в 2005 г., $p=0,140$). Авторы делают вывод, что за прошедшие 8 лет распространенность избыточной массы тела и ожирения среди подростков выросла более чем наполовину [12].

По данным исследователей из ХМАО-Югры, распространенность ожирения в совокупной популяции детей и подростков без уточнения возраста ($n=3419$ человек) с 2009 по 2011 гг. увеличилась с 1,6 до 1,8% [13].

Сотрудниками Эндокринологического научного центра Минздрава РФ (ЭНЦ МЗ РФ) в 2007 г. было проведено исследование с участием 11 977 подростков в возрасте 12–17 лет из шести Федеральных округов: Центрального (Москва, Ярославль), Сибирского (Новосибирск, Красноярск), Приволжского (Нижний Новгород, Казань, Самара), Уральского (Тюмень, Екатеринбург), Южного (Краснодар) и Дальневосточного. Наибольшая распространенность избыточной массы тела и ожирения была зафиксирована среди подростков Москвы (избыток массы тела у 11,8%, ожирение — 4,8%), Новосибирска (11,9 и 1,8% соответственно), Самары (10,2 и 3,6%), Красноярска (8,9 и 2,5%) [14].

В Тюмени в 2018 г. оценили десятилетнюю динамику распространенности ожирения среди детей младшего школьного возраста. Всего в исследовании приняли участие 858 человек (390 — в 2008 г., 468 — в 2017 г.). По полученным данным, распространенность избыточной массы тела у детей в Тюменской области увеличилась с 15,1% в 2008 г. до 19,2% в 2017 г., а распространенность ожирения — с 6,7 до 15,8% соответственно. Авторы также

отмечают, что частота избытка массы тела и ожирения среди мальчиков составила в 2017 г. 19,8 и 20,2% против 18,5 и 8,7% в 2008 г., среди девочек — 18,6 и 11,7% против 11,7 и 4,6% соответственно [15]. Таким образом, в Тюменской области за десять лет распространенность избытка массы тела и ожирения среди детей возросла в 2,4 раза, причем чаще эти метаболические нарушения регистрируются среди мальчиков.

В Удмуртской Республике проанализировали статистические показатели за период с 2005 по 2016 гг. ($n=9662$ человек в возрасте 1–17 лет, из них — 49,6% мальчиков, 50,4% девочек). Сообщалось, что в возрастной группе 0–14 лет в 2005 г. ожирение было зарегистрировано у 0,75% детей, в 2016 — 4,54%, в группе 15–17 лет — 0,54 и 1,62% соответственно. Любопытно, что ожирение чаще встречалось у детей, проживающих в сельской местности, чем у горожан (7,3% против 6,2% соответственно). При анализе по полу отмечено, что избыточная масса тела и ожирение чаще встречались у мальчиков (17,2% и 8,7% соответственно), чем у девочек (16,1% и 4,7%) [16].

В 2014 г. в Краснодарском крае было обследовано 6000 детей в возрасте 10–17 лет. Избыток массы тела был отмечен у 6,3% участников (7,0% мальчиков и 5,7% девочек), ожирение — у 5,0% (7,0% и 3,1% соответственно). Таким образом, в Краснодаре ожирение чаще встречается у мальчиков, чем у девочек [17].

В Свердловской области по результатам 15-летнего наблюдения выявлено двукратное увеличение заболеваемости ожирением по данным обращаемости у детей в возрасте 0–14 лет (с 8,3% в 2005 г. до 16,3% в 2019 г., $p<0,001$) и трехкратное увеличение — у подростков 15–17 лет (с 11,8 до 35,5% соответственно, $p<0,001$). При этом в группе молодых людей 15–17 лет ожирение чаще диагностировалось у мальчиков, чем у девочек [18].

По данным официальной статистики Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2022 г., распространенность ожирения в педиатрический популяции РФ составила 15% в возрасте 0–14 лет, 7% — в возрасте 15–17 лет. Наибольшая доля детей 0–14 лет, страдающих ожирением, отмечается в Калужской области (37%), Еврейской автономной области (АО) и Республике Тыва (по 35%), наименьшая — в Тюменской области (7%), Алтайском крае и г. Севастополе (6%). В возрасте 15–17 лет ожирение встречается чаще всего в Еврейской АО (14%), Республике Татарстан (13%) и Пермском крае (12%), реже всего — в Чеченской Республике (2%) и Алтайском крае (3%). В масштабе федеральных округов (ФО) наибольшая распространенность ожирения среди детей 0–14 лет выявлена в Южном и Приволжском ФО (по 18%), наименьшая — в Сибирском ФО (12%); максимальная распространенность ожирения в возрасте 15–17 лет выявлена в Южном ФО (8%), минимальная — в Сибирском ФО (5%) [19].

Многолетняя эпидемиологическая динамика избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков в регионах России свидетельствует о том, что распространенность этих метаболических нарушений из года в год увеличивается по всей стране, что соответствует общемировым тенденциям (табл. 1). Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что в детском и подростковом возрасте избыток массы тела и ожирение чаще регистрируются у мальчиков, чем у девочек (табл. 2).

Таблица 1. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков РФ по данным различных скринингов, %

Субъект РФ	Год про- ведения исследования,	Возраст, лет	ИМТ≥25–29,9 кг/м ²			≥ИМТ 30,0 кг/м ²		
			Всего	Мальчики	Девочки	Всего	Мальчики	Девочки
Новосибирская область	2007	12–17 [14]	11,9			1,8		
Санкт-Петербург	2012	1–17 [9]		0	0,7		38,3	37,4
	2015	1–17 [9]		3,8	5,3		31,4	30,7
	2020	9–12 [10]	5,4			1,4		
		13–18 [10]	11,7			2,9		
Пермский край	2005	13–14 [12]	9,4			3,1		
	2013	13–14 [12]	14,8			5,5		
ХМАО	2009	Не указан [13]				1,6		
	2011	Не указан [13]				1,8		
Москва	2007	12–17 [14]	11,8			4,8		
Самарская область	2007	12–17 [14]	0,2			3,6		
Красноярский край	2007	12–17 [14]	8,9			2,5		
Тюменская область	2008	8–11 [15]	15,1	18,5	11,7	6,7	8,7	4,6
	2017	8–11 [15]	19,2	19,8	18,6	15,8	20,2	11,7
Краснодарский край	2014	10–17 [17]	6,3	7,0	5,7	5,0	7,0	3,1
Удмуртская республика	2005	0–14 [16]		17,2	16,1	0,54	8,7	4,7
	2005	15–17 [16]				0,75		
	2016	0–14 [16]				1,62		
	2016	15–17 [16]				4,54		

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОЖИРЕНИЯ СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: МИРОВЫЕ ДАННЫЕ

Для того, чтобы лучше понимать, отличается ли эпидемиологическая картина детского ожирения в России от мировой, ниже приводятся данные различных зарубежных исследований распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детей разного возраста.

Rodriguez-Martinez A. с соавт. объединили данные 2181 популяционного исследования антропометрических параметров 19-летних молодых людей суммарным количеством более 65 млн участников в 200 странах мира. В 2019 г. самый высокий средний ИМТ (более 28 кг/м²) отмечался у проживающих в тихоокеанских островных странах Океании. Также высокие показатели ИМТ отмечались в странах Ближнего Востока и северной Африки (Кувейт, Бахрейн), на островах Карибского бассейна (Багамские

Таблица 2. Распространенность ИМТ ≥ 25 кг/м² среди детей и подростков РФ по данным различных скринингов, %

Субъект РФ	Год исследования	Возраст, лет	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	
			Мальчики	Девочки
Новосибирская область	1989	14–17 [7]	12,0	40,0
	1994	14–17 [7]	14,0	8,7
	1999	14–17 [7]	4,3	4,0
	2003	14–17 [7]	11,0	5,2
	2019	14–18 [8]	22,1	14,4
Санкт-Петербург	2012	1–17 [9]	38,3	38,4
	2015	1–17 [9]	35,3	36,0

острова), в Чили, США, Новой Зеландии, а также у девочек в Южной Африке. Самые низкие показатели среднего ИМТ ($\leq 21,0$ кг/м²) зафиксированы в странах Южной Азии (Индия, Бангладеш), а также в Восточной и Центральной Африке (Эфиопия, Чад). Авторы отмечают, что разбег между самым высоким и низким показателями распространенности подросткового ожирения в различных странах составляет порядка 10 кг/м², что эквивалентно приблизительно 25 кг лишнего веса [20].

В США в 2010 г. были представлены многолетние тренды распространенности тяжелого ожирения среди детей 2–17 лет. За основу были взяты три этапа крупного Национального обследования здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Surveys — NHANES), проводимого в 1976–1980 (NHANES II, n=7 201), 1988–1994 (NHANES III, n=10 600) и 1999–2006 (NHANES 1999–2006, n=15 980). Согласно представленным данным, стандартизованная по возрасту распространенность тяжелого ожирения увеличилась с 1,1% среди мальчиков и 1,3% среди девочек в NHANES II до 2,9% и 3,1%, соответственно, в NHANES III и 5,1% и 4,7%, соответственно, в NHANES 1999–2006 (p <0,001) [21]. Таким образом, распространенность избыточной массы тела и ожирения в США за прошедшие 30 лет наблюдения возросла в 4,6 раза среди мальчиков и в 3,6 раза среди девочек.

Cunningham S.A. с коллегами в 2014 г. опубликовал данные по эпидемиологии избыточной массы тела и ожирения среди детей в США (n=7738 человек). При среднем возрасте 5,6 года избыточная масса тела встречалась у 14,9%, а ожирение — у 12,4% обследованных. В возрасте 14,1 года избыток массы тела был зафиксирован у 17,0% детей, ожирение — у 20,8%. Обращает на себя внимание, что в более старшем возрасте распространенность ожирения в популяции американских подростков стала преобладать над распространностью избыточной массы тела [22].

В Южной Корее в течение 30 лет (с 1986 по 2017 гг.) проводились наблюдения за эпидемиологией избыточной массы тела и ожирением в молодой популяции. В 2021 г. Suh J. и соавт. опубликовали результаты своей работы, которые показали, что у детей в возрасте 12 лет распространенность избыточной массы тела составила 4,4%, а распространенность ожирения — 2,2%. Показатели распространенности избыточной массы тела и ожирения постоянно увеличивались и составляли к 18 годам 9,5 и 5,4% соответственно. Также авторы

отметили, что в период с младшего школьного до подросткового возраста ожирение чаще регистрировалось у девочек, чем у мальчиков (в возрасте 12 лет — 2,4 и 1,9% соответственно, в возрасте 18 лет — 7,7 и 2,3%, соответственно) [23].

В 2014 г. Sun H. с соавт. представили анализ распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков в Китае. Так, в 2010 г. распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков в возрасте 7–18 лет (девочек — 107 582, мальчиков — 107 621) составила 19,2%, причем среди мальчиков избыток массы тела и ожирение встречались чаще, чем у девочек (23,4% против 14,5%). Было показано, что распространенность избыточной массы тела и ожирения была максимальной в возрастной группе 10–12 лет как среди мальчиков и девочек (29,1 и 20,0% соответственно), так и в популяции в целом (24,9%). Распространенность ожирения во всей обследованной популяции составила 8,1% (10,9% — среди мальчиков, 5,1% — среди девочек), причем максимальной она была также в возрастной группе 10–12 лет как для мальчиков и девочек (14,2 и 7,2% соответственно), так и для всей выборки (11,0%) [24].

Между тем некоторые исследования, проводимые в разных странах в последние годы, свидетельствуют о том, что распространенность детского ожирения и избыточной массы тела неожиданно вышла на плато (и даже снизилась в некоторых регионах) [25]. Например, A. Moss и соавт. в 2012 г. сообщили, что на территории Германии начиная с 2004 г. отмечается постепенное снижение эпидемиологических показателей избыточной массы тела и ожирения. Так, в 2008 г. распространенность избытка массы тела среди детей раннего школьного возраста в разных регионах страны колебалась от 8,4 до 11,9%, ожирения — от 3,3 до 5,4%, а снижение показателей по сравнению с 2004 г. составило 3,0% и 1,8% для избыточной массы тела и ожирения соответственно [25, 26].

Mitchell R.T. с коллегами в 2007 г. сообщил, что на территории Шотландии распространенность ожирения среди детей, обучающихся в начальной школе (n=334 человека, средний возраст — 5,7 года), в 1997 г. составила 14,7%, в 2001 г. — 11,4%, в 2004 г. — 10,2%. Таким образом, распространенность ожирения в стране снизилась на 4,5% за 7 лет наблюдений. Стоит отметить, что в отношении избыточной массы тела подобной закономерности выявлено не было [27].

Во Вьетнаме на протяжении трех лет (с 2013 по 2016 гг.) проводилось наблюдение за 2602 детьми в возрасте 3–6 лет. На старте обследования распространенность избыточной массы тела составляла 9,1%, ожирение — 6,4%. При обследовании в 2016 году выяснилось, что распространенность избытка массы тела возросла, в то время как распространенность ожирения, напротив, снизилась (16,7% и 4,5%, соответственно). Также авторами была проведена оценка количества детей, которые сохранили избыток массы тела или ожирение на протяжении всего периода наблюдения, и количества детей, у которых данные нарушения были впервые зафиксированы в 2016 г. Так, у детей, имевших на старте исследования избыток массы тела, в 2016 г. избыточный вес был повторно зафиксирован у 41,4%. Среди детей, имевших на старте ожирение, при повторном обследовании в 2016 г. оно было отмечено у 30,7%. В группе с нормальной массой тела по данным 2013 г. при обследовании в 2016 г. избыточная масса тела была выявлена у 12,4%, ожирение — у 2,7% [28]. Таким образом, среди детей младшего возраста во Вьетнаме отмечается рост распространенности избытка массы тела, но при этом отмечена некоторая тенденция к уменьшению распространенности ожирения.

Исследователи под руководством K.D. Tambalis в 2010 г. опубликовали десятилетние эпидемиологические тренды для избыточной массы тела и ожирения среди детей в возрасте 8–9 лет в Греции ($n=651\ 582$ человека). Так, распространенность избыточной массы тела в 1997 г. среди девочек составила 20,2%, среди мальчиков — 19,6%, в 2007 г. — 26,7% и 26,5% соответственно. Ожирение в 1997 г. было зафиксировано у 7,2% девочек и 8,1% мальчиков, в 2004 г. — 11,3% и 12,3% соответственно. При этом наблюдалось выравнивание распространенности ожирения с 2004 по 2007 г. как у мальчиков ($-0,04\pm0,03%$, $P=0,368$), так и у девочек ($0,05\pm0,15%$, $P=0,766$). Таким образом, Греция в период с 2004 по 2007 г. вышла на плато по распространенности детского ожирения [29].

Одним из самых крупных исследований, свидетельствующих в пользу уменьшения частоты избыточной массы тела и ожирения в детском и подростковом возрасте, является проводимая в Европе под эгидой ВОЗ Инициатива по надзору за детским ожирением (The Childhood Obesity Surveillance Initiative — COSI). Эта программа проводилась с 2007 по 2017 гг. на территории 11 европейских стран: 5 южных (Греция, Италия, Португалия, Словения, Испания), 4 северных (Ирландия, Латвия, Литва, Норвегия) и 2 восточных (Болгария, Чехия), в исследование включались дети в возрасте 6–9 лет ($n=303\ 155$ человек). Buoncristiano M. с коллегами сообщили, что за весь период наблюдения распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков обоего пола в целом снизилась в странах Южной Европы и осталась стабильной или увеличилась в странах Восточной и Северной Европы [30]. При проведении гендерного анализа выяснилось, что наибольшее снижение избыточной массы тела наблюдалось среди мальчиков в Португалии (с 40,5% в 2007/2008 г. до 28,4% в 2015/2017 г.), ожирения — среди мальчиков в Греции (с 30,5% в 2009/2010 году до 21,7% в 2015/2017 г.). В Литве зафиксирован самый сильный рост доли мальчиков с избыточной массой тела (с 24,8% до 28,5%) и ожирени-

ем (с 9,4% до 12,2%). В большинстве стран не было выявлено гендерных отличий в эпидемиологических трендах избытка массы тела и ожирения [30]. Таким образом, необходимо отметить, что в некоторых странах удалось добиться определенных успехов в борьбе с избыточной массой тела и ожирением у детей, но распространенность избыточного веса среди детей и подростков на территории Европы остается высокой.

На территории Южной Африки Lundein E.A. с коллегами проводили наблюдение за когортой детей обоего пола (566 мальчиков, 606 девочек) в течение 20 лет. В ходе исследования проводилась оценка распространенности избыточной массы и ожирения в разные периоды жизни. Избыток массы тела среди мальчиков наиболее часто встречался в возрасте 1–2 лет (19,1%), а затем этот показатель постепенно снижался и к 16–18 годам был минимальным (5,7%). Среди девочек избыточная масса тела в 1–2 года встречалась практически с такой же частотой, что и у мальчиков (19,0%), однако такой же очевидной положительной динамики по мере взросления девочек этот показатель не продемонстрировал: минимальным он был в возрасте 4–8 лет (12,2%), а к 16–18 годам превысил распространенность избыточной массы тела у мальчиков больше, чем в три раза (19,1%). В отношении ожирения ситуация схожа: среди мальчиков и девочек распространенность ожирения была максимальной в возрасте 1–2 лет (8,8% и 8,1% соответственно), однако если мальчики, в целом, продемонстрировали очевидное снижение распространенности ожирения (2,5% в возрасте 16–18 лет), то среди девочек она осталась без существенных изменений (7,9% в 16–18 лет) [31]. Безусловно, можно (и нужно) долго обсуждать, почему на территории Южной Африки отмечается некоторое снижение (среди мальчиков) или стабилизация (среди девочек) показателей детского ожирения, но более настораживающим является тот факт, что на территории этого региона (все страны, за исключением ЮАР, являются развивающимися) отмечается столь высокие показатели избыточной массы тела и ожирения даже с учетом возрастных изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиология детского ожирения в Российской Федерации изучается уже более 30 лет. За это время накопились данные по различным регионам, что позволяет сделать вывод о том, что распространенность ожирения в России не только остается высокой, но и увеличивается год от года, причем практически по всем регионам. Так, среди детей и подростков чаще всего ожирение фиксировалось в Тюменской области (15,8%), реже всего — в ХМАО (1,6%). В детской популяции ожирение чаще встречается среди мальчиков (максимум — в Санкт-Петербурге (38,3%), минимум — там же в (4,4%)), чем среди девочек (37,4% и 2,9% соответственно, также в Санкт-Петербурге).

Анализ доступных результатов многолетних наблюдений за эпидемиологией ожирения в отдельных регионах демонстрирует, что во всех субъектах РФ, на территории которых проводилось более одного скринингового обследования, отмечается увеличение распространенности ожирения среди детей. Это, в целом, согласуется с мировыми литературными данными, однако на сегодняшний день мы не нашли достоверных сведений о том,

что хотя бы в отдельных субъектах РФ было отмечено снижение эпидемиологических показателей ожирения. Это обуславливает необходимость усиления мер борьбы с избыточной массой тела и детским ожирением по всей стране, например, пропаганда здорового типа питания с детского возраста, создание бесплатных спортивных залов и секций, что поможет популяризировать спорт, особенно среди молодежи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг распространенных

терапевтических заболеваний, их факторов риска и осложнений в Сибири для совершенствования подходов к их профилактике и рискометрии» 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0002).

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

Участие авторов. Алферова В.И. — сбор и обработка материала, написание текста статьи; Мустафина С.В. — концепция и дизайн работы, сбор и обработка материала. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ожирение и избыточный вес. [Интернет]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Дата доступа 05.11.2024)
2. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1257-64. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29786>
3. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю. Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения // РМЖ. — 2015. — № 26. — С. 1534–1537. [[Krysanova VS, Zhuravleva MV, Serebrova SYu. Sotsial'naya i ekonomicheskaya znachimost' izbytochnoi massy tela i ozhireniya v Rossiiskoi Federatsii. Osnovnye podkhody k lecheniyu ozhireniya. RMZh. 2015;(26)1534-1537. (In Russ.)]]
4. Lee J, Kubik MY, Fulkerson JA. Missed Work Among Caregivers of Children With a High Body Mass Index: Child, Parent, and Household Characteristics. *J Sch Nurs.* 2021;37(5):396-403. doi: <https://doi.org/10.1177/1059840519875506>
5. Halfon N, Larson K, Slusser W. Associations between obesity and comorbid mental health, developmental, and physical health conditions in a nationally representative sample of US children aged 10 to 17. *Acad Pediatr.* 2013;13(1):6-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acap.2012.10.007>
6. Конь И.Я., Volkova Yu, Korosteleva MM, et al. Prevalence of obesity in preschool and school-age children in the Russian Federation. *Vopr children's dietetics.* 2011;9(4):5-8. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2011-4-5-8>.
7. Денисова Д.В., Никитин Ю.П., Завьялова Л.Г., Симонова Г.И., Буракова С.В. Предикторы атеросклероза в подростковом возрасте (по данным многолетних популяционных исследований в Новосибирске). // Атеросклероз. — 2008. — №1. — С. 33-48. [Denisova DV, Nikitin YuP, Zavyalova LG, Simonova GI, Burakova SV. Predictors of atherosclerosis in adolescence (according to long-term population studies in Novosibirsk). *Atheroscler.* 2008;4(1):33-48. (In Russ.)]
8. Мустафина С.В., Денисова Д.В., Алферова В.И., Шрамко В.С., Щербакова Л.В. Особенности атерогенных дислипидемий в подростковом возрасте при избыточной массе тела и ожирении. // Атеросклероз. — 2019. — Т.15. — №4. — С.58-65. [Mustafina SV, Denisova DV, Alferova VI, Shramko VS, Shcherbakova LV. Features of atherogenic dyslipidemia in adolescents with overweight and obesity. *Atheroscler.* 2019;15(4):58-65 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15372/ATER20190406>
9. Денисова Д.В., Беляевская Е.А., Щербакова Л.В., Сосновская Е.И., Рагино Ю.И. Многолетние тренды кардиометаболических факторов риска у подростков 14–18 лет г. Новосибирска (1989–2024 гг.). // Атеросклероз. — 2024. — Т.20. — №3. — С.291-307. [Denisova DV, Belyaevskaya EA, Shcherbakova LV, Sosnovskaya EI, Ragino Yul. Long-term trends of cardiometabolic risk factors in adolescents aged 14–18 years in Novosibirsk (1989–2024). *Atheroscler.* 2024;20(3):291-307. (In russ.)] doi: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-3-291-307>
10. Чиркина Т.М., Асланов Б.И., Душенкова Т.А., Рищук С.В. Распространенность ожирения среди детей и подростков Санкт-Петербурга // Профилактическая и клиническая медицина. — 2016. — № 4 (61). — С. 11-17. [Chirkina TM, Aslanov BI, Dushenkova TA, Rischuk SV. The prevalence of obesity among children and adolescents of St. Petersburg // Preventive and clinical medicine. 2016;4(61):11-17. (in Russ.)]
11. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Захаров Д.В., Сарана А.М., Соусова Е.В., Соусова Я.В. Увеличение с возрастом доли лиц с избыточной массой тела у жителей Санкт-Петербурга. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — №2. — С.12-20. [Ivanov DO, Uspenskiy YuP, Baryshnikova NV, Zakharov DV, Sarana AM, Sousova EV, Sousova YaV. The study about prevalence of overweight and obesity among schoolchildren in Saint Petersburg. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(2):12-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-12-20>
12. Ахмедова Р.М., Софонова Л.В., Трефилов Р.Н. Распространенность и гендерные особенности ожирения у подростков Перми // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т.13. — №5. — С.37-41. [Ahmedova RM, Sofronova LV, Trefilov RN. Prevalence and gender characteristics of obesity in adolescents in the city of Perm. *Current pediatrics.* 2014;13(5):37-41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i5.1148>
13. Вернигорова Н.В. Анализ заболеваемости и распространенности ожирения в группе детей и подростков в условиях северных территорий. // Медицина и образование в Сибири. — 2012. — № 4. — С. 3-9. [Vernigorova NV. Analiz zabolевayemosti i rasprostrannennosti ozhireniya v gruppe detey i podrostkov v usloviyah severnykh territoriy. [Analysis of the incidence and prevalence of obesity in a group of children and adolescents in the northern territories]. Meditsina i obrazovaniye v Sibiri. 2012; 4.]
14. Гуррова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе. // Вопросы детской диетологии. — 2014. — Т. 12. — №3. — С.36-45.
15. Суплотова Л.А., Сметанина С.А., Макарова О.Б., Реброва О.Ю., Судницына А.С. Динамика частоты избыточной массы тела и ожирения у детей младшего школьного возраста в Тюменском регионе. // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т.16. — №1. — С.34-38. [Suplotova LA, Smetanina SA, Makarova OB, Rebrova OY, Sudnicina AS. Dynamics of frequency of overweight and obesity children of young school age in the Tyumen region. *Obesity and metabolism.* 2019;16(1):34-38. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9692>
16. 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. Epidemiological features of obesity in children and adolescents in the Udmurt Republic. *Obesity and metabolism.* 2019;16(1):47-54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9612>

17. Шадрин С.А., Статова А.В. Распространенность и характеристика нарушений жирового обмена у детей Краснодарского края. // *Ожирение и метаболизм*. — 2014. — Т.11. — №1. — С.38-41. [Shadrin SA, Statova AV. Prevalence and characteristics of lipid metabolism disorders in children from Krasnodar region of Russia. *Obesity and metabolism*. 2014;11(1):38-41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2014138-41>
18. Ануфриева Е.В., Неупокоева Л.Ю., Ковтун О.П. Тенденции распространенности ожирения у детей и подростков в Свердловской области. // *Российский педиатрический журнал*. — 2020. — Т. 1. — №2. — С. 5-9. [Anufrieva EV, Neupokoeva LYu, Kovtun OP. Trends in the prevalence of obesity among children and adolescents in the Sverdlovsk region. *Rossijskij pediatričeskij zurnal — Russian Pediatric Journal*. 2020;1(2):5-9. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/rpj.v1i2.2087>
19. Савина А.А., Фейгинова С.И. Распространенность ожирения среди населения Российской Федерации: период до пандемии COVID-19. // *Социальные аспекты здоровья населения* [сетевое издание] — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 4. [Savina AA, Feiginova SI. Obesity prevalence in population of Russian Federation: before COVID-19 pandemic. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenija* [serial online] 2022;68(5):4. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-5-4>
20. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants. *Lancet*. 2020;396(10261):1511-1524. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31859-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31859-6)
21. Claire Wang Y, Gortmaker SL, Taveras EM. Trends and racial/ethnic disparities in severe obesity among US children and adolescents, 1976-2006. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6(1):12-20. doi: <https://doi.org/10.3109/17477161003587774>
22. Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med*. 2014;370(5):403-11. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309753>
23. Suh J, Jeon YW, Lee JH, Song K, Choi HS, Kwon A, Chae HW, Kim HC, Kim HS, Suh I. Annual incidence and prevalence of obesity in childhood and young adulthood based on a 30-year longitudinal population-based cohort study in Korea: the Kangwha study. *Ann Epidemiol*. 2021;62:1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anepidem.2021.05.002>
24. Sun H, Ma Y, Han D, Pan CW, Xu Y. Prevalence and trends in obesity among China's children and adolescents, 1985-2010. *PLoS One*. 2014;9(8):e105469. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105469>
25. Wabitsch M, Moss A, Kromeier-Hauschild K. Unexpected plateauing of childhood obesity rates in developed countries. *BMC Med*. 2014;12:17. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-17>
26. Moss A, Klenk J, Simon K, Thaiss H, Reinehr T, Wabitsch M. Declining prevalence rates for overweight and obesity in German children starting school. *Eur J Pediatr*. 2012;171(2):289-99. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1531-5>
27. Mitchell RT, McDougall CM, Crum JE. Decreasing prevalence of obesity in primary schoolchildren. *Arch Dis Child*. 2007;92(2):153-4. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2006.102731>
28. Do LM, Tran TK, Eriksson B, Petzold M, Ascher H. Prevalence and incidence of overweight and obesity among Vietnamese preschool children: a longitudinal cohort study. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):150. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0904-y>
29. Tambalis KD, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Kallistratos AA, Moraiti IP, et al. Eleven-year prevalence trends of obesity in Greek children: first evidence that prevalence of obesity is leveling off. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):161-6. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.188>
30. Buoncristiano M, Spinelli A, Williams J, Nardone P, Rito AI, et al. Childhood overweight and obesity in Europe: Changes from 2007 to 2017. *Obes Rev*. 2021:e13226. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13226>
31. Lundein EA, Norris SA, Adair LS, Richter LM, Stein AD. Sex differences in obesity incidence: 20-year prospective cohort in South Africa. *Pediatr Obes*. 2016;11(1):75-80. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12039>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Алфёрова Влада Игоревна**, к.м.н. [**Vlada I. Alferova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, Borisa Bogatkova street, 630089 Novosibirsk, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>; eLibrary SPIN: 1129-0599; e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Мустафина Светлана Владимировна, д.м.н. [**Svetlana V. Mustafina**, MD, PhD, DSc]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>; eLibrary SPIN: 8395-1395; e-mail: svetlana3548@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Многолетняя динамика распространенности детского и подросткового ожирения в России и мире // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №3. — С. 255-262. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13200>

TO CITE THIS ARTICLE:

Alferova VI, Mustafina SV. Long-term dynamics of the prevalence of childhood and adolescent obesity in Russia and the world. *Obesity and metabolism*. 2022;22(3):255-262. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13200>

ГИПОТИРЕОИДНАЯ МИОПАТИЯ И ЕЕ СВЯЗЬ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *MICU1*: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© М.А. Перепелова^{1*}, В.К. Слоква³, Е.А. Пигарова¹, А.С. Шутова¹, А.А. Колодкина¹, А.В. Перепелов², Л.К. Дзеранова¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, г. Москва, Россия

²ИАТЭ НИЯУ МИФИ, г. Обнинск, Россия

³Поликлиника №220 филиал №5 (КДЦ №4 филиал 1), г. Москва, Россия

Гормоны щитовидной железы участвуют в активации гликогенолиза и митохондриального окислительного фосфорилирования. Синдром Кохера-Дебре-Семелена (СКДС), или по-другому «гипотиреоидная миопатия» характеризуется снижением гликогенолитической активности, что приводит к отложению гликогена в мышцах, запасы которого начинают истощаться по мере достижения euthyreоза.

В основном пациенты предъявляют жалобы на мышечную слабость, преимущественноproxимальных групп мышц, скованность, миалгию и судороги. Отличительной чертой гипотиреоидных миопатий является обратимость клинических проявлений и значительное улучшение самочувствия на фоне медикаментозной компенсации заболевания. Однако отсутствие яркой клинической картины гипотиреоза в сочетании с редкой встречаемостью затрудняет раннюю диагностику и часто требует дифференциального диагноза с другими видами миопатий. Представлен клинический случай сочетания генетически детерминированной миопатии с экстрапирамидными симптомами, ассоциированной с мутацией в гене *MICU1* и гипотиреоидной миопатии на фоне врожденного гипотиреоза у пациента от близкородственного брака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипотиреоидная миопатия; первичный гипотиреоз; миопатия с экстрапирамидными симптомами.

HYPOTHYROID MYOPATHY AND ITS ASSOCIATION WITH *MICU1* GENE MUTATIONS: A CLINICAL CASEAUTHORS

© Margarita A. Perepelova^{1*}, Valeria K. Slokva³, Ekaterina A. Pigarova¹, Aleksandra S. Shutova¹, Anna A. Kolodkina¹, Alexander V. Perepelov², Larisa K. Dzeranova¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²IATE MEPHI, Obninsk, Russia

³Clinical Diagnostic Center № 4, Branch 1, Moscow, Russia

Thyroid hormones are involved in the activation of glycogenolysis and mitochondrial oxidative phosphorylation. Kocher-Debré-Semelaigne Syndrome, also known as hypothyroid myopathy, is characterized by reduced glycogenolytic activity, leading to glycogen deposition in muscles. These reserves begin to deplete as euthyroidism is achieved.

Primarily, patients complain of muscle weakness, mainly in the proximal muscle groups, stiffness, myalgia, and cramps. A distinctive feature of hypothyroid myopathies is the reversibility of clinical manifestations and a significant improvement in well-being with medical compensation of the disease. However, the absence of a pronounced clinical picture of hypothyroidism, combined with its rare occurrence, complicates early diagnosis and often requires differential diagnosis with other types of myopathies. This article presents a clinical case of a combination of genetically determined myopathy with extrapyramidal symptoms, associated with a mutation in the *MICU1* gene, and hypothyroid myopathy associated with congenital hypothyroidism in a patient from a consanguineous marriage.

KEYWORDS: hypothyroid myopathy; primary hypothyroidism; myopathy with extrapyramidal symptoms.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипотиреоз — распространенное эндокринное заболевание щитовидной железы, которым страдают до 5% населения, однако из-за отсутствия специфических симптомов и сходства проявлений со многими психическими и соматическими болезнями его диагностика может представлять значительные трудности и нередко бывает несвоевременной, что ухудшает качество жизни пациентов [1].

Одним из наиболее частых осложнений гипотиреоза является поражение нервно-мышечной системы. Гипотиреоидная миопатия составляет около 5% всех приобретенных миопатий, а среди пациентов с первичным гипотиреозом этот синдром встречается с частотой от 25 до 60% [2]. Мышечные симптомы (скованность, миалгии, судороги, легкая утомляемость) отмечают большинство пациентов с гипотиреозом. Часто недооценивается тот факт, что мышечные симптомы

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



могут быть преобладающим или единственным клиническим проявлением гипотиреоза, что ставит вопрос о дифференциальной диагностике с другими причинами миопатии. Отличительной чертой гипотиреоидной миопатии (включая полимиозитоподобный синдром) является полное клиническое выздоровление и разрешение лабораторных отклонений после назначения заместительной терапии гормонами щитовидной железы [3, 4, 5].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России поступил мужчина 26 лет с жалобами на выраженную общую слабость, сонливость, отсутствие аппетита, хронические запоры до 10 дней. В последние 1,5 года стала беспокоить прогрессирующая боль и слабость в мышцах нижних конечностей, нарушение координации, при поступлении передвигался с поддержкой, были трудности при самостоятельном передвижении.

Из анамнеза известно, что пациент — от близкородственного брака двоюродных брата и сестры. Первый из четырех детей в семье, у сибсов подобных отклонений не наблюдается.

В 13–14 лет (2009–2010 г.) отмечалось замедление темпов роста и развития. В 2014 г. (17 лет) диагностирован гипотиреоз, гипофизарный нанизм, по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена аденома гипофиза. У специалистов не наблюдался. Через два года повторно обследован: пролактин — 402 мМЕ/л (90–350), соматотропный гормон (СТГ) — 6,67 МЕ/л (0,4–4), тиреотропный гормон (ТТГ) — 45,7 мМЕ/л (0,4–6). По результатам МРТ — данных о наличии объемных образований не получено. У затылочных рогов боковых желудочков нерезко выраженные очаги глиозного изменения вероятно воспалительного характера. Умеренно выраженная наружная заместительная гидроцефалия. Симптом «пустого» турецкого седла. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы — гипоплазия правой доли и узловый зоб левой доли (образование с мелкокистозными включениями размером 1,5*1,6 см). Инициирована терапия левотироксином натрия, на фоне которого отмечалась компенсация гипотиреоза ТТГ — 4,52 мМЕ/л (0,4–6). В этот же период проводился курс инъекций гормона роста со слабой положительной динамикой. По данным рентгенографии в 20 лет, зоны роста полностью закрыты, препарат отменен.

В 2019 г. (23 года) обратился к андрологу с целью реализации репродуктивной функции. Назначена заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратами тестостерона, после рождения здорового сына через год прием самостоятельно отменил.

В 26 лет пациент консультирован неврологом в ФГБУ «НЦН», выставлен предварительный диагноз полинейропатии, назначено дообследование. Проведена электронейромиография, на которой выявлены признаки генерализованных сенсорных невритических нарушений аксонального типа, более выраженных в нижних конечностях.

По данным физикального обследования: масса тела — 37,0 кг, рост — 143,5 см, индекс массы тела

(ИМТ) — 18,0 кг/м² (рис. 1), бледность кожных покровов, одутловатость лица, параорбитальный отек, язык увеличен. Телосложение диспропорциональное, пропорции тела хондродистрофического типа, коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент» = 1,3:1 (норма для взрослого 1,1–0,9:1), что, вероятно, связано с нарушением эпифизарного роста костей. Отмечалась псевдогипертрофия мышц пояса верхних и нижних конечностей, мышечная сила диффузно снижена до четырех баллов, тонус симметрично повышен, сухожильно-периостальные рефлексы высокие, с расширением рефлексогенных зон. Движения в крупных суставах ограничены за счет мышечных контрактур. Походка с элементами атаксии, скованная, при передвижении держится за руку. Щитовидная железа не увеличена, безболезненна, узловые образования не пальпируются. У пациента отмечалось скудное оволосение лица, подмышечных впадин, паховой области (Tanner P2), половые органы развиты соответственно возрасту (Tanner G5).

При гормональном анализе крови обнаружено значительное повышение уровня ТТГ — более 500 мМЕ/л (0,25–3,5), при разведении — 836 мМЕ/л, из которого биоактивный ТТГ — 174 мМЕ/л; Т4 свободный (свТ4) — 5,15 пмоль/л (9–19), Т3 свободный (свТ3) — 2,3 пмоль/л (2,6–5,7) — полученные данные расценены как первичный гипотиреоз в стадии длительной декомпенсации. Кроме того, у пациента диагностирован нормогонадотропный гипогонадизм: тестостерон — 5,98 нмоль/л (11–28,2), ЛГ — 3,43 Ед/л (2,5–11), ФСГ — 4,88 Ед/л (1,6–9,7), гиперпролактинемия — 753,9 мЕд/л (66–436), снижение ИФР-1 — 71,77 нг/мл (82–283), вероятнее всего, обусловленные гипотиреозом.

По результатам УЗИ щитовидной железы, где общий V=3,2 см³, структура ложа полностью представлена гиперэхогенной фиброзной тканью, в левой доле визуализируется образование размерами 1,6x1,4x0,9 см (EU-TIRADS 4). Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия, при цитологическом исследовании пункта — доброкачественная фолликулярная гиперплазия щитовидной железы (Bethesda — II); тиреоглобулин со смыва функционной иглы — 0,04 нг/мл. Кальцитонин в крови — в пределах референса. АТ к тиреопероксидазе — отрицательные.

В биохимическом анализе крови — выраженное повышение маркеров миодеструкции креатинфосфокиназы (КФК) — 1467 Ед/л (30–200), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 324 Ед/л (125–220).

Пациент консультирован неврологом, заподозрена миодистрофия с псевдогипертрофией мышц. Выполнена МРТ головного мозга с в/в контрастированием, по результатам которой визуализировалась аденома гипофиза с инфраселлярным распространением (размерами 17x7,5 мм), единичные очаги в глубоком белом веществе лобных и теменных долей, расширение внутренних ликворных пространств. Объемное образование хиазмально-селлярной области расценено как гиперплазия тиреотрофных клеток аденогипофиза на фоне первичного гипотиреоза. Через 6 месяцев рекомендовано контрольное МРТ-исследование с оценкой динамики размеров опухоли на фоне медикаментозной компенсации тиреоидного статуса.



Рисунок 1. Пациент Э., 26 лет.

Учитывая вышеуказанные жалобы, анамнестические данные, результаты физикального и лабораторно-инструментальных обследований, предварительно диагностирован СКДС, включающий в себя миопатию с псевдогипертрофией на фоне длительной декомпенсации первичного гипотиреоза, в отделении инициирована заместительная терапия левотироксином натрия в стартовой дозе 50 мкг/сут, с увеличением до 100 мкг/сут.

Пациент выписался из стационара с улучшением под динамическое наблюдение эндокринолога по месту жительства. Рекомендовано обследование в ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Через 2 месяца от начала терапии — медикаментозная компенсация первичного гипотиреоза: ТТГ — 1,134 мМЕ/л (0,4–4,0), свТ4 — 12,95 пмоль/л (7,0–17,6). Уровни маркеров мышечной деструкции все еще оставались повышенными, хотя и имели положительную динамику в виде снижения ЛДГ до 233 Ед/л (135–225), КФК — 737 Ед/л (норма — менее 190). Пациент отмечал улучшение общего самочувствия, регресс симптомов гипотиреоза, однако сохранялись жалобы на боли и слабость мышц нижних конечностей, сложности с самостоятельным передвижением.

Пациенту выполнена МРТ мышц нижних конечностей — МРТ мышц голени: МР-сигнал на T1 импульсной последовательности не изменен. На T2 dixon water повышен от задней группы мышц. МРТ мышц бедра: МР-сигнал на T1 импульсной последовательности изменен во всех mm. Adductors. На T2 dixon water повышен от mm. Adductors и m. Biceps femoris. Таким образом, МР-картина соответствует проявлениям поясно-конечностной мышечной дистрофии (ПКМД), наиболее вероятные формы — дисферлинопатия. Для подтверждения диагноза и уточнения типа мышечной дистрофии рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования. Пациенту выполнено полное секвенирование экзона методом NGS (массовое параллельное секвенирование). Секвенирование выполнено на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (2x100 п.о.). Средняя глубина покрытия — 217,79x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10x — 99,97%. В результате обнаружены гомозиготные мутации в гене *MCU1* — описаны при миопатии с экстрапирамидными симптомами (OMIM: 615673) с аутосомно-рецессивным типом наследования и в гене *IGSF1* (NM_001555.5) в 8 экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гемизиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене

p.(Lys420Thr). Гемизиготные мутации в гене *IGSF1* описаны при центральном гипотиреозе с увеличением яичек (OMIM: 300888) с X-сцепленным типом наследования. Однако данный дефект нельзя расценивать как клинически значимый, так как у пациента значительно повышен ТТГ, что свидетельствует о первичном гипотиреозе и исключает центральный характер заболевания, при котором уровень ТТГ снижен или неадекватно нормальный при сниженной функции щитовидной железы.

Через 6 месяцев отмечалась медикаментозная компенсация первичного гипотиреоза: ТТГ — 0, 260 мМЕ/л (0,4–4,0), сывT4 — 13,67 пмоль/л (7,0–17,6). Уровни маркеров мышечной деструкции оставались повышенными, хотя и имели положительную динамику в виде снижения ЛДГ до 280 Ед/л (135–225), КФК — 1643 Ед/л (норма — менее 190).

На фоне терапии восстановление половой функции, тестостерон — 22,47 ммоль/л (6,07–27,1), пролактин — 142,17 мМЕ/л (74,2–339,2). Доза левотироксина натрия уменьшена до 50 мкг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патология щитовидной железы является одной из самых часто встречающихся в структуре эндокринных заболеваний [6]. По результатам крупного популяционного исследования, распространенность гипотиреоза составила 4,6%, из которых 0,3% приходится на манифестный (клинически явный), а 4,3% — субклинический [7]. Однако из-за отсутствия специфических симптомов заболевания и сходства проявлений гипотиреоза со многими психическими и соматическими болезнями его диагностика может предоставлять значительные трудности и нередко является несвоевременной, ухудшая качество жизни пациентов. СКДС — одна из разновидностей миопатии, ассоциированная с гипотиреозом, наблюдается в детстве и связана с генерализованной мышечной гипертрофией, микседемой, низкорослостью и кретинизмом [10].

У нашего пациента наблюдалась постепенно прогрессирующая двусторонняя слабость нижних конечностей в сочетании с другими системными проявлениями недостаточности тиреоидных гормонов, такими как общая слабость, восковидный цвет и одутловатость лица, хронические запоры наряду со значительно повышенным уровнем ТТГ, что при поступлении расценено как проявления гипотиреоидной миопатии. Учитывая вышеуказанные жалобы, анамнестические данные, результаты физикального и лабораторно-инструментальных обследований, предварительно диагностирован СКДС, включающий в себя миопатию с псевдогипертрофией на фоне длительной декомпенсации первичного гипотиреоза. Однако сохраняющиеся жалобы на мышечную слабость и повышение уровня маркеров миодеструкции на фоне терапии левотироксином натрия, даже после нормализации ТТГ, привели к поиску других причин разрушения мышечной ткани, не связанных с эндокринопатиями.

Гипотиреоидная миопатия, поражающая 30–80% пациентов с гипотиреозом, часто имитирует полимиозит, что создает трудности в диагностике. Пациентам с мышечной слабостью, миалгией и повышенным уровнем мышечных ферментов, без типичных клинических проявлений гипотиреоза, часто ошибочно ставят диагноз

миопатии другой этиологии. Повышенный уровень КФК и ЛДГ еще больше усложняет клиническую картину, часто приводя к ошибочному диагнозу, как полимиозит или другие миопатии [8].

У нашего пациента также отмечались повышенные уровни КФК и ЛДГ, показатели которых уменьшались по мере компенсации гипотиреоза, что является патогномоничным признаком гипотиреоидной миопатии [3–5]. Однако при динамическом наблюдении, несмотря на улучшение общего самочувствия, у пациента сохранялись жалобы на слабость мышц нижних конечностей, а также отмечалось повышение КФК и ЛДГ.

В связи с чем пациенту выполнено полное секвенирование экзона методом NGS, по результатам которого в гене *MICU1* (NM 001195518.2) в 9 экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr10:72423313dup, c.992dup) в гомозиготном/гемизиготном состоянии, приводящий к вставке 1 нуклеотида и сдвигу рамки считывания p.(Leu332ThrfsTer44) с глубиной покрытия 200x. Вариант, с большой вероятностью, приводит к потере функции соответствующей копии гена и по совокупности сведений расценивается как вероятно патогенный.

Миопатия с экстрапирамидными симптомами (MPXPS; OMIM #615673) представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в результате гомозиготной мутации в гене митохондриального захвата кальция 1 (*MICU1*), расположенному на хромосоме 10q22, которое вызывает очень редкое нейрональное и мышечное расстройство у людей, характеризующееся нарушением когнитивных функций, ранней мышечной слабостью, повышением уровня креатинкиназы в сыворотке и экстрапирамидными двигательными расстройствами [9, 10].

Регуляция кальция в скелетных мышцах и гомеостаз играют ключевую роль в сопряжении возбуждения и сокращения, расслаблении, восстановлении сарколеммы и адаптации к физической нагрузке. На это влияет доставка Ca 2+ в митохондриальный матрикс через митохондриальный Ca 2+ uniporter (*MICU1*). *MICU1* является ключевым регулятором *MICU*, определяя уровень кальция, и действует как активатор или ингибитор поглощения кальция митохондриями. Мутация потери функции в *MICU1* приводит к нервно-мышечному заболеванию с частотой встречаемости менее 1/1000 000 [10–16].

На сегодняшний день в HGMD (базе данных мутаций генов человека) описано 13 патогенных вариантов гена *MICU1*. Доступно клиническое описание 34 пациентов с 8 различными вариантами гена *MICU1* на основе базы данных HGMD. Для остальных 9 пациентов имеется только информация о типе варианта и ограниченная доступная клиническая информация. У большинства пациентов отмечались задержка моторики и речи, затруднения в обучении, повышенный уровень КФК и печеночных трансаминаз, мышечная гиптония, мышечная слабость и прогрессирующие экстрапирамидные симптомы [10, 13–17].

Уникальность представленного нами клинического случая заключается в редком сочетании гипотиреоидной миопатии и миопатии с экстрапирамидными симптомами, вызванной мутацией в гене митохондриального захвата кальция 1 (*MICU1*).

Длительный декомпенсированный гипотиреоз может сопровождаться развитием вторичной гиперплазии тиреотрофов, которая мимикирует под опухоль гипофиза [18–19]. Учитывая нормализацию уровня пролактина и тестостерона, мы предполагаем, что на фоне лечения у пациента уменьшилось образование гипофиза, которое, вероятно, было не аденоидом, а компенсаторной гиперплазией/гипертрофией тиреотрофов на фоне длительно текущего гипотиреоза. У нашего пациента также наблюдался феномен макроТТГ, что может приводить к избыточной терапии левотироксином натрия [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное нами клиническое наблюдение вместе с ранее опубликованными данными усиливает доказательства того, что болезни, связанные с патогенными мутациями в гене *MICU1*, имеют определенную клиническую картину. Идентификация большего числа таких генетических вариантов и более полное описание симптомов заболевания ускоряют процесс молекулярной диагностики. Это, в свою очередь, улучшает качество генетического консультирования для пар, входящих в группу риска, и предоставляет им возможность минимизировать вероятность рождения детей с этим заболеванием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках тематики государственного задания на выполнение НИР (№12302300097-0).

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

Участие авторов. Дзеранова Л.К. — получение, анализ данных, внесение в рукопись важной правки; Колодкина А.А. — внесение в рукопись важной правки, одобрение финальной версии; Пигарова Е.А. — получение, анализ данных, внесение в рукопись важной правки; Шутова А.С. — получение, анализ данных, написание статьи; Перепелова М.А. — получение, анализ данных, написание статьи; Слоква В.К. — получение, анализ данных; внесение в рукопись важной правки; Перепелов А.В. — генетическое консультирование, внесение в рукопись важной 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.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ильченко В.А., Лебедева А.О., Гордиенко Б.В., Болотин Е.В. «Маски» гипотиреоза (описание клинического случая) // Альманах клинической медицины. — 2014. — №35. [Il'chenko VA, Lebedeva AO, Gordienko BV, et al. «Masks» of hypothyroidism. Al'manakh klinicheskoi meditsiny. 2014;(35):116-8. (In Russ.)].
2. Муравьева Г.В., Девликамова Ф.И. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы. // Практическая медицина. — 2013. — №1. — С. 38-41. [Murav'eva GV, Devlikamova FI. Neuromuscular complications of diseases of the thyroid gland. Prakticheskaya meditsina. 2013;(1):38-41. (In Russ.)].
3. Lockshin MD. Endocrine origins of rheumatic disease. Diagnostic clues to interrelated syndromes. *Postgrad Med.* 2002;111(4):87-8, 91-2.
4. Ruff RL, Weissmann J. Endocrine Myopathies. *Neurol Clin.* 1988;6(3):575-592. doi: [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(18\)30862-4](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(18)30862-4)
5. Thyroid myopathy. Effect of treatment with thyroid hormones / A. Del Palacio [et al.] *An Med Interna.* 1990;7(3):120-2
6. Фадеев В.В. Гипотиреоз / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко. — М., РКИ Северо-пресс, 2004. — 286 с. [Fadeev VV, Mel'nichenko GA. Gipotireoz (rukovodstvo dlya vrachei) [Hypothyroidism (manual for doctors)]. Moscow: RKI Severo press; 2004. 286 p.].
7. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>.
8. Qiang F, He Q, Wang L, Sheng J. Polymyositis-like hypothyroid myopathy: diagnostic challenges and therapeutic outcomes in a case series. *Clin Exp Med.* 2025;25(1):286. doi: <https://doi.org/10.1007/s10238-025-01828-3>
9. Logan CV, Szabadkai G, Sharpe JA, Parry DA, Torelli S, Childs AM, et al. Loss-of-function mutations in *MICU1* cause a brain and muscle disorder linked to primary alterations in mitochondrial calcium signaling. *Nat Genet.* 2014;46(2):188-193 doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2851>
10. Debattisti V, Horn A, Singh R, Seifert EL, Hogarth MW, Mazala DA et al (2019) Dysregulation of mitochondrial Ca²⁺ uptake and sarcolemma repair underlie muscle weakness and wasting in patients and mice lacking MICU1. *Cell Rep* 29(5):1274-1286.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.09.063>
11. Tufi R, Gleeson TP, von Stockum S, Hewitt VL, Lee JJ, Terriente-Felix A, et al. Comprehensive genetic characterization of mitochondrial Ca²⁺ uniporter components reveals their different physiological requirements in vivo. *Cell Rep* 2019;27(5):1541-1550.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.033>
12. Llorente-Folch I, Rueda CB, Pardo B, Szabadkai G, Duchen MR, Satrustegui J. The regulation of neuronal mitochondrial metabolism by calcium. *J Physiol.* 2015;593(16):3447-3462. doi: <https://doi.org/10.1113/JPhysiol.2015.270254>
13. Burgoyne RD, Haynes LP. Understanding the physiological roles of the neuronal calcium sensor proteins. *Mol Brain.* 2012;5(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-6606-5-2>
14. Kawamoto EM, Vivar C, Camandola S. Physiology and pathology of calcium signaling in the brain. *Front Pharmacol.* 2012;3 APR(April):1-17. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00061>
15. Ryglewski S, Pflueger HJ, Duch C. Expanding the neuron's calcium signaling repertoire: Intracellular calcium release via voltage-induced PLC and IP3R activation. *PLoS Biol.* 2007;5(4):818-827. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050066>
16. Arvizo RR, Moyano DF, Saha S, Thompson MA, Bhattacharya R, et al. Probing novel roles of the mitochondrial uniporter in ovarian cancer cells using nanoparticles. *J Biol Chem.* 2013;288(24):17610-17618. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.435206>
17. Chaudhuri D, Sancak Y, Mootha VK, Clapham DE. MCU encodes the pore conducting mitochondrial calcium currents. *eLife.* 2013(2):4-11. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.00704>
18. Young M, Kattner K, Gupta K. Pituitary hyperplasia resulting from primary hypothyroidism mimicking macroadenomas. *Br J Neurosurg.* 1999;13(2):138-42. doi: <https://doi.org/10.1080/02688699943880>
19. Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW. Pituitary hyperplasia. *Pituitary.* 1999;1(3-4):169-79. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1009952930425>
20. Сазонова Д.В., Перепелова М.А., Шутова А.С., Колесникова Г.С., Никанкина Л.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Сочетание феноменов макро-ТТГ и макропролактинемии у пациента с аутоиммунным тиреоидитом и витилиго // Проблемы эндокринологии. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 34-39. [Sazonova DV, Perepelova MA, Shutova AS, Nikankina LV, Kolesnikova GS, Pigarova EA, Dzeranova LK. Combination of macro-TSH and macroprolactinemia phenomena in a patient with autoimmune thyroiditis and vitiligo. Problems of Endocrinology. 2024;70(5):34-39. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13390>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Перепелова Маргарита Александровна**, врач-эндокринолог [**Margarita A. Perepelova, MD**];
адрес: 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; eLibrary SPIN: 8950-0673; e-mail: Perepelova.Margarita@endocrincentr.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, врач-эндокринолог, д.м.н. [**Larisa K. Dzeranova, MD, Sc.D.**];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranova@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, врач-эндокринолог, д.м.н. [**Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD**];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Слоква Валерия Константиновна, врач-эндокринолог [**Valeria K. Slokva, MD**];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7796-3873>; e-mail: slokva.valeria@gmail.com

Шутова Александра Сергеевна, врач-эндокринолог, к.м.н. [**Aleksandra S. Shutova, MD, PhD**]; SPIN-код: 4774-0114;
e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

Колодкина Анна Александровна, врач-эндокринолог, к.м.н. [**Anna A. Kolodkina, MD, PhD**];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; SPIN-код: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Перепелов Александр Васильевич, врач-генетик, к.м.н. [**Alexander V. Perepelov, MD, PhD**];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; e-mail: neuroton@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Перепелова М.А., Слоква В.К., Пигарова Е.А., Шутова А.С., Колодкина А.А., Перепелов А.В., Дзеранова Л.К. Гипотиреоидная миопатия и ее связь с мутациями в гене *MICU1*: клинический случай. // Ожирение и метаболизм. — 2025. — Т. 22 — №3. — С. 263-268. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13287>

TO CITE THIS ARTICLE:

Perepelova MA, Slokva VK, Pigarova EA, Shutova AS, Kolodkina AA, Perepelov AV, Dzeranova LK. Hypothyroid myopathy and its association with *MICU1* gene mutations: a clinical caseauthors. *Obesity and metabolism*. 2025;22(3):263-268. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13287>

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 общепринятым 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 (пристатьевом 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 пристатьевых списков литературы должен соответствовать требова-

ниям 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 микросудистых осложнений. Ожирение и метаболизм. 2010;(3):17–22.

- 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>.
- 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.
- 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 подрисунковой подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.
- 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 подрисуночную 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>

