

Можирение и **М**етаболизм

269

*Научные
исследования*

366

*Научный
обзор*

374

*Клинические
случаи*



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 18.12.2025 г.
Подписано в печать 11.02.2026 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:
Эдвард Перси Моран «Портрет женщины в черной шляпке»

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

Ожирение и метаболизм

Том 22, №4 Октябрь-Декабрь 2025

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ДЗЕРАНОВА Л.К., д.м.н., 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)
Полужтков М.Г., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Реброва О.Ю., профессор (Москва, Россия)
Симонова Г.И., профессор (Москва, Россия)
Сыркин А.Л., профессор (Москва, Россия)
Трошина Е.А., член-корр. РАН (Москва, Россия)
Чазова И.Е., академик РАН (Москва, Россия)
Шестакова М.В., академик РАН (Москва, Россия)
Яшков Ю.И., доктор мед. наук (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

FOUNDERS & PUBLISHER

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>
☎18351 - subscription index

DISTRIBUTION

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

APC

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

On the front cover page:
Edward Percy Moran "Portrait of a Woman in a Black Hat"

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

Obesity and metabolism

Vol. 22, Issue 4 October-December 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)
Mkrtyumyan A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Mokrysheva N.G., MD, PhD, Professor, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
Nasonov E.L., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Peterkova V.A., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Pigarova E.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Poluektov M.G., MD, PhD (Moscow, Russia)
Rebrova O.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Shestakova M.V., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Simonova G.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Syrkin A.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Troshina E.A., MD, PhD, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
Vetshev P.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Voznesenskaya T.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Yashkov Yu.I., MD, PhD (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL:

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

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	ORIGINAL STUDIES
<p>О.О. Бредихина, И.В. Аверьянова СОМАТОМЕТРИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ И ПОКАЗАТЕЛИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА КАК КРИТЕРИИ СКРИНИНГА ОЖИРЕНИЯ В ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ НА ПРИМЕРЕ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ МАГАДАНСКОЙ ОБЛАСТИ</p> <p style="text-align: right;">269</p>	<p style="text-align: right;">Bredikhina O.O., Averyanova I.V.</p> <p>SOMATOMETRIC INDICES AND BODY COMPOSITION AS CRITERIA FOR SCREENING OBESITY IN THE ONTOGENETIC ASPECT: CASE STUDY ON MAGADAN REGION FEMALE POPULATION</p>
<p>Е.А. Трошина, Н. Нуралиева, М.У. Юкина, Е.А. Меремыанина, И.Н. Дяков, О.А. Свитич NEW POTENTIAL GENETIC PREDICTORS OF AUTOIMMUNE ADRENAL INSUFFICIENCY</p> <p style="text-align: right;">278</p>	<p>Troshina E.A., Nuralieva N., Yukina M.Y., Meremyanina E.A., Dyakov I.N., Svitich O.A.</p> <p>NEW POTENTIAL GENETIC PREDICTORS OF AUTOIMMUNE ADRENAL INSUFFICIENCY</p>
<p>А.С. Луценко, Д.В. Кутакова, О.К. Викулова, М.А. Исаков, Ж.Е. Белая, Е.Г. Пржиялковская, Л.Я. Рожинская, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, Е.И. Марова, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ДАННЫЕ МОНИТОРИНГА НА ОСНОВЕ ВСЕРОССИЙСКОЙ БАЗЫ ДАННЫХ НА 01.01.2025 Г.</p> <p style="text-align: right;">285</p>	<p>Lutsenko A.S., Kutakova D.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Belaya Z.E., Przhialkovskaya E.G., Rozhinskaya L.Y., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Marova E.I., Troshina E.A., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G.</p> <p>EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS CUSHING DISEASE IN RUSSIAN FEDERATION: MONITORING DATA BASED ON THE RUSSIAN DATABASE FOR 01.01.2025</p>
<p>В.К. Федяева, Т.Т. Князева, А.Л. Калинин, Т.А. Вадина, В.А. Петеркова, О.Ю. Реброва АНАЛИЗ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ 7-ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА В ШКОЛЕ И ДОМА В Г. МОСКВЕ ПО ДАННЫМ ПРОГРАММЫ ВОЗ (COSI)</p> <p style="text-align: right;">292</p>	<p>Fediaeva V.K., Kalinin A.L., Knyazeva T.T., Vadina T.A., Peterkova V.A., Rebrova O.Y.</p> <p>ANALYSIS OF HOME AND SCHOOL NUTRITION AMONG 7-YEAR-OLD CHILDREN IN MOSCOW ACCORDING TO THE WHO RESEARCH PROGRAM (COSI)</p>
<p>И.Г. Красивина, Н.В. Долгов, Л.Н. Долгова, Е.А. Пятковская ВЗАИМОСВЯЗИ ГИПЕРУРИКЕМИИ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И СТАДИЙНОСТИ ОЖИРЕНИЯ</p> <p style="text-align: right;">297</p>	<p>Krasivina I.G., Dolgov N.V., Dolgova L.N., Pyatovskaya E.A.</p> <p>INTERRELATIONSHIPS OF HYPERURICEMIA, INSULIN RESISTANCE, AND STAGES OF OBESITY</p>
<p>Р.В. Роживанов, М.О. Чернова, Е.В. Морозова, Е.Р. Роживанова, К.Е. Гайдайчук, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ НА ВЫРАБОТКУ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН</p> <p style="text-align: right;">306</p>	<p>Rozhivanov R.V., Chernova M.O., Morozova E.V., Rozhivanova E.R., Gaidaichuk K.E., Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G.</p> <p>THE EFFECT OF BARIATRIC SURGERY ON TESTOSTERONE PRODUCTION IN MEN</p>
<p>Г.Т. Иванова РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БРЫЖЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У САМОК КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ВЫСОКОЖИРОВОУ ДИЕТУ</p> <p style="text-align: right;">310</p>	<p style="text-align: right;">Ivanova G.T.</p> <p>DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME AND FUNCTIONAL STATE OF MESENTERIC ARTERIES IN FEMALE RATS FED A HIGH-FAT DIET</p>
<p>И.А. Хрипун, Н.А. Кузьменко, Н.С. Алексеева, С.О. Иващенко, Н.А. Хрипун ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН НА ФОНЕ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА</p> <p style="text-align: right;">319</p>	<p>Khripun I.A., Kuzmenko N.A., Alexeeva N.S., Ivaschenko S.O., Khripun N.A.</p> <p>FEATURES OF ADIPOSE TISSUE FUNCTION AGAINST THE BACKGROUND OF ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS</p>
<p>О.Ю. Спасская, А.М. Горбачева, А.А. Лавренюк, Е.Е. Бибик, И.Н. Тихонов, А.К. Еремкина, А.В. Хайриева, Е.Е. Литвинова, А.Ю. Жуков, Н.Г. Мокрышева ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D И КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ И НЕВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</p> <p style="text-align: right;">326</p>	<p>Spasskaya O.Y., Gorbacheva A.M., Lavrenyuk A.A., Bibik E.E., Tikhonov I.N., Eremkina A.K., Khairieva A.V., Litvinova E.E., Zhukov A.Y., Mokrysheva N.G.</p> <p>VITAMIN D AND BONE METABOLISM IN NON-ALCOHOLIC, NON-VIRAL LIVER CIRRHOSIS: A PILOT STUDY</p>
<p>Н.Н. Мусина, А.П. Зима, С.В. Будеева, Я.С. Славкина, Д.А. Петрухина, О.В. Родионова, Д.Е. Алибиев, О.С. Тонких, Т.В. Саприна К ВОПРОСУ О РОЛИ ГИПЕРФЕРРИТИНЕМИИ И ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ</p> <p style="text-align: right;">335</p>	<p>Musina N.N., Zima A.P., Budeeva S.V., Slavkina Y.S., Petrukhina D.A., Rodionova O.V., Alibiev D.E., Tonkih O.S., Saprina T.V.</p> <p>HYPERFERRITINEMIA AND DYSMETABOLIC IRON OVERLOAD IN THE FORMATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS</p>
<p>Э.Н. Трушина, Н.А. Ригер, О.К. Мустафина, А.Н. Тимонин, И.В. Аксенов, В.А. Тутельян ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ КАПСАИЦИНОИДОВ ПРИ МЕТАВОСПАЛЕНИИ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ</p> <p style="text-align: right;">350</p>	<p>Trushina E.N., Riger N.A., Mustafina O.K., Timonin A.N., Aksenov I.V., Tutelyan V.A.</p> <p>IMMUNOMODULATORY EFFECT OF CAPSAICINOIDS ON METAINFLAMMATION IN WISTAR RATS WITH NUTRITIONAL OBESITY</p>
<p>Н.В. Силина, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, К.А. Комшилова, А.И. Слепцова, А.П. Першина-Милутина ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ: СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА, ПЕПТИДА YY И ГПП-1, СТИМУЛИРОВАННАЯ ПРИЕМОМ ЭРИТРИТОЛА</p> <p style="text-align: right;">359</p>	<p>Silina N.V., Mazurina N.V., Ershova E.V., Komshilova K.A., Sleptsova A.I., Pershina-Milutina A.P.</p> <p>PRIMARY (DIET-INDUCED) OBESITY: INSULIN, PEPTIDE YY, AND GLP-1 SECRETION IN RESPONSE TO ERYTHRITOL INTAKE</p>
ОБЗОР	REVIEW
<p>М.В. Шестакова, К.Э. Захарова, И.М. Юрченкова «ОБЕСОГЕННАЯ ПАМЯТЬ» КАК НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ, ПРЕДОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ</p> <p style="text-align: right;">366</p>	<p style="text-align: right;">Shestakova M.V., Zakharova K.E., Yurchenkova I.M.</p> <p>"OBESOGENIC MEMORY" AS A NEUROBIOLOGICAL MECHANISM PREDICTING THE RECURRENT COURSE OF OBESITY</p>
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	CASE REPORTS
<p>Л.Г. Эбаноидзе, Я.А. Эль-Тарави, З.А. Габараева, Е.А. Пигарова, Д.Г. Бельцевич, Л.К. Дзеранова, Е.Г. Пржиялковская, Л.И. Ибрагимова, С.Ю. Воротникова ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МЭН-1 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРЕОДОЛЕНИЕ СЛОЖНОСТЕЙ ПОСРЕДСТВОМ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА</p> <p style="text-align: right;">374</p>	<p>Ebanoidze L.G., El-Taravi I.A., Gabaraeva Z.A., Pigarova E.A., Beltsevich D.G., Dzeranova L.K., Przhialkovskaya E.G., Ibragimova L.I., Vorotnikova S.Y.</p> <p>MEN-1 MANAGEMENT IN CLINICAL PRACTICE: NAVIGATING COMPLEXITY THROUGH MULTIDISCIPLINARY COLLABORATION</p>
<p>Е.Е. Филькина, Е.Г. Пржиялковская, А.А. Колодкина, Л.С. Урусова, Е.А. Трошина РЕДКИЙ СЛУЧАЙ АКРОГИГАНТИЗМА ВСЛЕДСТВИЕ КАРНИ-КОМПЛЕКСА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ</p> <p style="text-align: right;">383</p>	<p>Filkina E.E., Przhialkovskaya E.G., Kolodkina A.A., Urusova L.S., Troshina E.A.</p> <p>A RARE CASE OF ACROHYGIANTISM CAUSED BY CARNEY'S COMPLEX: DIAGNOSTIC AND TREATMENT CHALLENGES</p>

СОМАТОМЕТРИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ И ПОКАЗАТЕЛИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА КАК КРИТЕРИИ СКРИНИНГА ОЖИРЕНИЯ В ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ НА ПРИМЕРЕ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ МАГАДАНСКОЙ ОБЛАСТИ



© О.О. Бредихина*, И.В. Аверьянова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

Обоснование. Индекс массы тела (ИМТ) — наиболее распространенный метод для диагностики и классификации ожирения, при этом достоверность данного метода в последнее время все чаще ставится под сомнение.

Цель. Анализ возрастной динамики соматометрических индексов, в том числе ИМТ и характеристик компонентного состава тела, а также сопоставление данных показателей на предмет информативности оценки и классификации ожирения у представительниц женского населения Магаданской области.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели оценивали показатели физического развития и характеристики компонентного состава тела с использованием метода биоэлектрического импеданса у 754 женщин различных возрастных групп.

Результаты. Показано, что от группы девушек к группе женщин пожилого возраста отмечается значимое снижение FFMI (мышечная масса) на фоне возрастания FMI (жировая масса), FM/FFM (соотношение жировой массы к мышечной), общего содержания жира и отношения окружности талии к бедрам. Женщины 2-го зрелого и пожилого возраста с нормальным ИМТ характеризуются низким содержанием мышц на фоне ожирения (согласно соотношению FM/FFM). На основании этого авторы считают недостаточной информативность показателя ИМТ как критерия диагностики ожирения и избыточной массы тела в данных возрастных группах. При этом проведенный ROC-анализ зависимости ИМТ от значений FM/FFM > 0,4 усл. ед. позволил определить оптимальное значение нормальной массы тела в группе девушек и представительниц 1-го зрелого возрастов величина которого равна 24 кг/м². В целом, проведенный ROC-анализ в сочетании с корреляционным анализом, результаты которого отражают отсутствие взаимосвязи ИМТ с соотношением FM/FFM в выборках 2-го зрелого и пожилого возрастов также свидетельствует об ограничении по применению в качестве маркера риска ожирения ИМТ в данных периодах онтогенеза.

Заключение. У представительниц женского населения Магаданской области классические диапазоны ИМТ не являются четкими критериями для классификации ожирения в выборках женщин 2-го зрелого и пожилого периодов онтогенеза, в то время как показатель соотношения FM/FFM может представлять собой более подходящий информативный маркер для определения ожирения, а также саркопенических тенденций ввиду учета компонентов состава тела.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИМТ; биоимпедансный анализ; антропометрические индексы; возрастная динамика; физическое развитие; женское население; ожирение; ROC-анализ.

SOMATOMETRIC INDICES AND BODY COMPOSITION AS CRITERIA FOR SCREENING OBESITY IN THE ONTOGENETIC ASPECT: CASE STUDY ON MAGADAN REGION FEMALE POPULATION

© Olga O. Bredikhina*, Inessa V. Averyanova

Scientific Research Center "Arktika", Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (SRC "Arktika" FEB RAS), Magadan, Russia

BACKGROUND: Body mass index is the most common method for diagnosing and classifying obesity. However, the reliability of this method has recently been increasingly questioned.

AIM: The study assessed the age dynamics of somatometric indices, including body mass index and body composition characteristics. A comparative assessment on the informative value of the considered indices and classification of obesity in the female population of Magadan region were also carried out.

MATERIALS AND METHODS: Seven hundred and fifty-four women of different age groups were examined to study the picture of physical development and characteristics of the body component composition using the bioelectric impedance method.

RESULTS: It could be seen that in the line from early adult females to the elderly examinees, a significant decrease in FFMI variables occurred with an increase in FMI, FM/FFM, total fat content, and the ratio of waist to hip ratio. We considered the fact that in the group with the normal BMI range, representatives of the 2nd mature and elderly age had a reduced content of the muscle component, as characteristic of sarcopenic tendencies, and combined with high values of FM/FFM, indicating obesity, and we suggested that it was incorrect to use the BMI indicator as an identifier of the overweight and obesity in older age groups. Meanwhile, the ROC analysis of dependence of BMI on the variables of FM/FFM > 0.4 conv. units

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



allowed us to determine the optimal range of normal body mass in the group of early adult females and representatives of the 1st mature age. It was equal to 24 kg/m². The correlation analysis showed no bonds between BMI and the FM/FFM ratio in the subjects of the 2nd mature and elderly age and, like the ROC analysis, it also indicated a restriction on the use of BMI as a marker of obesity risk in these periods of ontogenesis.

CONCLUSION: The Magadan region female population survey has shown that standard BMI ranges appear to be uncertain criteria for classifying obesity in women of the 2nd mature and elderly periods of ontogenesis, while the FM/FFM ratio indicator can be a more suitable informative marker for identifying obesity and sarcopenic signs, owing to its considering the body composition components.

KEYWORDS: BMI; bio impedance analysis; anthropometric indices; age dynamics; physical development; female population; obesity; ROC-analysis.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение относится к основным факторам риска множественных хронических патологий, является причиной преждевременной смертности от ряда заболеваний и растущей проблемой общественного здравоохранения во всем мире [1]. Избыточная масса тела и ожирение повышают риск развития сердечно-сосудистых, метаболических и нейродегенеративных заболеваний, а также проблем опорно-двигательного аппарата и многих других осложнений для здоровья [2, 3]. Известно, что Россия входит в пятерку стран, на которые приходится треть всех случаев заболеваемости ожирением [4, 5]. Стоит отметить, что процент данного заболевания в нашей стране продолжает расти практически во всех регионах, при этом наиболее часто оно встречается среди женщин [4].

Индекс массы тела (ИМТ) наиболее распространенный метод для диагностики и классификации ожирения, при этом достоверность данного метода в последнее время все чаще ставится под сомнение, так как он не дает возможность оценить количественное соотношение компонентного состава тела, в том числе между жировой и тощей массой тела [6, 7, 8]. На взаимосвязь между ИМТ и составом тела оказывают влияние различные индивидуальные факторы, в том числе такие как возраст, физическая активность, пол и этническая принадлежность, которые данный метод учитывает недостаточно или не учитывает вовсе [9, 10].

Достойной альтернативой ИМТ считается биоимпедансный анализ, являющийся доступным и неинвазивным методом измерения состава тела, позволяющий оценить компонентный состав тела [11]. Так, известно, что жировая масса считается достоверным показателем ожирения из-за ее взаимосвязи с метаболическими осложнениями независимо от массы тела, а избыток процентного содержания жира увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как мышечная обладает протективной функцией относительно хронических неинфекционных заболеваний [12, 13]. Кроме того, рекомендуется использовать антропометрические индексы, такие как соотношение жировой массы тела к тощей, индекс окружности «талия-бедр» и другие, которые позволяют выявлять различные виды ожирения и степень его развития. Использование данных методик и индексов должно привести к установлению новых критериев диагностики ожирения, а измерение содержания жира в организме должно стать общепринятым показателем для его диагностики и скрининга [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таким образом, целью данной работы является оценка информативности индекса массы тела в онтогенетическом аспекте среди женского населения Магаданской области на основе изучения комбинированного сочетания ИМТ и индексов обезжиренной (FFMI) и жировой массы (FMI), а также их соотношения с показателями общего содержания жира в организме и индекса «талия-бедр».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. НИЦ «Арктика» ДВО РАН.

Время исследования. Осенне-зимний период 2021–2022 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Для поставленной цели проанализировано 754 женщины из числа европеоидов, постоянно проживающих на территории Магаданской области, добровольно прошедших обследование в Центре здоровья г. Магадан.

Критерии включения: женский пол, 1–2 группа здоровья, отсутствие жалоб на момент исследования.

Критерии исключения: несоответствие полу и возрасту, наличие хронических заболеваний, отсутствие информированного согласия.

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

Использовался сплошной способ формирования выборки из числа северян, удовлетворяющих критериям включения.

Анализ в подгруппах

Анализируемая выборка была разделена на 4 группы согласно возрастной периодизации 1965 года: 1-я — девушки, 182 человека (16–20 лет), 2-я — женщины 1-го зрелого возраста, 151 человек (21–35 лет), 3-я — женщины 2-го зрелого возраста, 230 человек (36–55 лет) и в 4-ю группу вошли женщины пожилого возраста, 191 человек (56–74 года). В дальнейшем каждая группа была разделена согласно классическим критериям ИМТ, где значение <18,5 кг/м² определялось как дефицит массы тела, 18,5–24,9 кг/м² — нормальная масса тела, 25–29,9 кг/м² — избыточная масса тела и ИМТ>30 кг/м² — ожирение [15].

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное одновыборочное сравнительное исследование.

Методы

В общую базу данных вносились следующие показатели: длина тела (см), масса тела (кг), тощая (кг) и жировая масса тела (кг), процентное содержание жира в организме (%), полученные при помощи анализатора биоимпедансных обменных процессов и состава тела ABC-02 «МЕДАСС», Россия [16], а также индекс соотношения талия-бедро (ОТ/ОБ, усл. ед.). Результаты измерения жировой и тощей массы были использованы для расчета индекса массы жира (FMI = жировая масса тела (кг) / ДТ (м)², кг/м²) и индекса тощей массы (FFMI = тощая масса тела (кг) / ДТ(м)², кг/м²). Результаты FMI ≥ 11,8 усл. ед. были классифицированы как высокая жировая масса, а FFMI ≤ 15 усл. ед. — как низкая мышечная масса [17]. Рассчитано соотношение FM/FFM, которое при значении < 0,4 усл. ед. классифицируется как метаболическое здоровье, 0,4–0,8 усл. ед. — как ожирение, а > 0,8 усл. ед. — как саркопеническое ожирение [17]. При интерпретации индекса «талиа-бедро» (ОТ/ОБ) критерием абдоминального ожирения у женщин принималось значение > 0,85 усл. ед.

Избыточное процентное содержание жира в организме, превышающее рекомендуемый диапазон определялось по следующим критериям: для девушек > 32%, для женщин 1-го и 2-го зрелого возраста > 33% и для женщин пожилого возраста > 35% [18].

Статистический анализ

Результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ «Statistica 7.0». Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро–Уилка. Результаты исследования представлены как среднее значение и его ошибка (M ± m). При множественном сравнении для выборок с нормальным распределением был использован параметрический однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), затем для выявления статистически значимых различий между конкретными группами нами был использован апостериорный анализ с помощью теста для множественных сравнений Scheffe. Проведен ROC-анализ и вычислена площадь под ROC кривой (area under curve, AUC). Анализ кривой характеристик (ROC) использовался для оценки возможности ИМТ и FM/FFM идентифицировать присутствие ожирения в различных возрастных группах. Прогностическая способность определялась количественно через площадь под кривой ROC (AUC), причем большие значения указывали на большую прогностическую способность [19]. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05; 0,01; 0,001.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения науки Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (заключение №002/021

от 26.11.2021 г.). Перед включением в исследование у каждого человека было получено информированное добровольное согласие, работа проводилась с деперсонализированными данными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Репрезентативность выборок

Расчет размера выборки предварительно не проводился.

Изучаемые показатели, расчетные индексы, а также статистические различия внутри возрастных групп представлено в таблице 1, в таблице 2 указаны статистические различия между анализируемыми возрастными группами.

Анализ процентного соотношения обследуемых с различными значениями ИМТ свидетельствует о снижении количества лиц с дефицитом и нормальной МТ от группы девушек к женщинам пожилого возраста на фоне увеличения доли лиц с избыточной массой тела, а также с ожирением у женского населения Магаданской области в онтогенетическом аспекте.

В группе девушек соотношение доли лиц с различными величинами МТ (группа дефицита МТ — нормальные величины МТ — избыточные значения МТ — ожирение) имело следующий вид: 14%-69%-12%-5% с преобладанием в выборке обследуемых с нормальной МТ. В выборке женщин 1-го зрелого возраста данное соотношение изменилось за счет незначительного увеличения процента обследуемых с избытком массы тела и в большей степени с ожирением на фоне уменьшения количества женщин с нормальными значениями МТ (9%-62%-19%-10%). В группе женщин 2-го зрелого возраста мы выявили значительное снижение лиц с дефицитом МТ (до 2%) и нормальными величинами МТ (до 42%) на фоне возрастания лиц с избыточной МТ (до 31%) и ожирением (25%), тогда как среди женщин пожилого возраста лиц с дефицитом МТ зафиксировано не было, а наибольший процент выборки характеризовался ожирением (0%-20%-28%-52%). В целом, группа лиц с избытком МТ преобладает над ожирением в группе девушек, женщин 1-го и 2-го зрелого возраста, тогда как среди женщин пожилого возраста наблюдается значимый рост количества лиц с ожирением.

Анализ тощей массы тела (FFMI) позволил выявить, что девушки с ИМТ < 18,5 кг/м² характеризуются дефицитом мышечной массы. Согласно индексу жировой массы, в данной возрастной категории, как при избыточной МТ, так и при ожирении не выявлено избытка жировой ткани в организме (как по показателю FMI, так и по величине общего содержания жира в организме). При этом следует отметить, что соотношение FM/FFM у девушек при ожирении лишь незначительно превышало нормативный диапазон.

В группе женщин 1-го зрелого возраста при дефиците МТ также было отмечено недостаточное содержание мышечной массы при оптимальных величинах остальных анализируемых характеристик соматометрического статуса. В группе обследуемых с нормальной МТ отклонений по анализируемым показателям выявлено не было, тогда как в группе с избыточной МТ и ожирением этого же возрастного периода числовые величины FM/FFM отражали наличие ожирения, что наблюдалось

Таблица 1. Анализируемые показатели, их расчетные индексы и статистические различия внутри анализируемых групп, (M±m)

Анализируемые показатели	Анализируемая группа				Уровень значимости различий между анализируемыми группами					
	Дефицит МТ (1)	Нормальная МТ (2)	Избыточная МТ (3)	Ожирение (4)	1-2	2-3	3-4	1-3	2-4	1-4
Девушки										
п, чел., %	26 (14%)	125 (69%)	21 (12%)	10 (5%)						
ИМТ, кг/м ²	17,7±0,1	21,5±0,2	26,9±0,3	33,7±0,2	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
FFMI, кг/м ²	14,2±0,2	16,2±0,1	20,0±0,6	22,0±0,2	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001
FMI, кг/м ²	3,4±0,2	5,5±0,1	6,8±0,6	10,0±0,1	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
FMI/ FFMI, кг/м ²	0,25±0,02	0,34±0,01	0,36±0,04	0,46±0,00	p<0,001	p=0,62	p<0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,001
ОТ/ОБ, усл. ед.	0,70±0,01	0,72±0,01	0,78±0,01	0,78±0,01	p=0,16	p<0,001	p=1,00	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Общий жир, %	19,4±1,2	24,9±0,5	25,3±2,3	31,3±0,2	p<0,001	p=0,84	p<0,01	p<0,01	p<0,001	p<0,001
1-й зрелый возраст										
п, чел., %	13 (9%)	94 (62%)	29 (19%)	15 (10%)						
ИМТ, кг/м ²	17,9±0,1	21,7±0,2	27,0±0,3	33,5±0,7	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
FFMI, кг/м ²	14,3±0,3	15,6±0,2	17,6±0,3	21,6±0,6	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
FMI, кг/м ²	3,6±0,3	6,1±0,1	9,4±0,3	12,0±0,5	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
FMI/ FFMI, кг/м ²	0,26±0,03	0,39±0,01	0,55±0,02	0,56±0,03	p<0,001	p<0,001	p=0,69	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ОТ/ОБ, усл. ед.	0,72±0,01	0,73±0,01	0,79±0,01	0,81±0,02	p=0,37	p<0,001	p=0,32	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Общий жир, %	20,3±1,8	28,1±0,6	34,5±1,0	35,6±1,4	p<0,001	p<0,001	p=0,48	p<0,001	p<0,001	p<0,001
2-й зрелый возраст										
п, чел., %	4 (2%)	97 (42%)	71 (31%)	58 (25%)						
ИМТ, кг/м ²	18,1±0,3	22,2±0,2	27,4±0,2	34,5±0,5	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
FFMI, кг/м ²	13,2±0,4	14,9±0,1	17,0±0,2	19,8±0,4	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
FMI, кг/м ²	4,8±0,4	7,3±0,2	10,6±0,3	14,4±0,3	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
FMI/ FFMI, кг/м ²	0,37±0,04	0,50±0,01	0,63±0,02	0,74±0,02	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ОТ/ОБ, усл. ед.	0,73±0,02	0,76±0,01	0,82±0,01	0,87±0,01	p=0,11	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Общий жир, %	26,6±2,0	32,5±0,6	38,7±0,8	41,9±0,7	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Пожилой возраст										
п, чел., %	0 (0%)	37 (20%)	54 (28%)	100 (52%)						
ИМТ, кг/м ²	–	22,6±0,3	27,6±0,2	35,0±0,5	–	p<0,001	p<0,001	–	p<0,001	–
FFMI, кг/м ²	–	14,9±0,3	16,9±0,2	20,4±0,3	–	p<0,05	p<0,001	–	p<0,001	–
FMI, кг/м ²	–	8,5±0,2	11,0±0,2	14,6±0,3	–	p<0,001	p<0,001	–	p<0,001	–
FMI/FFMI, кг/м ²	–	0,59±0,02	0,65±0,02	0,73±0,02	–	p=0,06	p<0,01	–	p<0,001	–
ОТ/ОБ, усл. ед.	–	0,80±0,01	0,84±0,01	0,90±0,01	–	p<0,05	p<0,001	–	p<0,001	–
Общий жир, %	–	36,4±1,0	39,4±0,7	41,4±0,5	–	p<0,01	p<0,05	–	p<0,001	–

Примечание: курсивом выделены показатели, не соответствующие нормативным критериям для данного показателя.

с одновременным возрастанием общего содержания жира в организме и увеличением FMI лишь в группе женщин с ожирением.

Согласно результатам настоящего исследования, рост негативных тенденций в уровне физического развития в группе женщин 2-го зрелого возраста был выявлен уже при ИМТ, соответствующем нормативному диапазону, что проявлялось недостаточностью мышечного компонента, на фоне величин FM/FFM, отражающих наличие ожирения. Лица с избыточной МТ в данной возрастной категории характеризовались ожирением (FM/FFM — 0,63 кг/м²), что сочеталось с избытком процентного содержания жира в организме. В группе женщин с ожирением зафиксировано абдоминальное ожирение, на фоне

избыточного содержания общего жира и высокого значения индексов FMI и FM/FFM. При этом наименьшая информативность ИМТ выявлена среди женщин пожилого возраста, ввиду того, что уже при ИМТ, соответствующем нормативным величинам, для обследуемых было характерно наличие избытка общего содержания жира, высокие цифровые величины FM/FFM, свидетельствующие об ожирении, а также сниженные значения мышечного компонента. При избыточной МТ зафиксированы аналогичные тенденции за исключением оптимального значения содержания мышечной массы, при этом следует указать на выявленное наличие абдоминального ожирения в данной группе, исходя из высоких значений индекса ОТ/ОБ. Для лиц, входящих в группу ожирения, выявлены

Таблица 2. Статистические различия между анализируемыми возрастными группами

	Девушки — 1-й зрелый возраст	1-й зрелый — 2-й зрелый возраст	2-й зрелый — пожилой возраст	Девушки — пожилой возраст
Дефицит МТ				
ИМТ, кг/м ²	p=0,76	p<0,05	–	–
FFMI, кг/м ²	p=0,62	p<0,05	–	–
FMI, кг/м ²	p=0,69	p<0,05	–	–
FMI/FFMI, кг/м ²	p=0,27	p=0,69	–	–
ОТ/ОБ, усл. ед.	p=0,69	p<0,05	–	–
Нормальная МТ				
ИМТ, кг/м ²	p<0,01	p<0,01	p=0,84	p<0,001
FFMI, кг/м ²	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001
FMI, кг/м ²	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
FMI/FFMI, кг/м ²	p=0,55	p<0,01	p<0,01	p<0,001
ОТ/ОБ, усл. ед.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Избыточная МТ				
ИМТ, кг/м ²	p<0,001	p=0,09	p=0,84	p<0,001
FFMI, кг/м ²	p<0,001	p<0,01	p=0,27	p<0,001
FMI, кг/м ²	p<0,001	p<0,01	p=0,62	p<0,001
FMI/FFMI, кг/м ²	p=0,43	p<0,05	p=0,16	p<0,001
ОТ/ОБ, усл. ед.	p<0,001	p<0,01	p=0,49	p<0,001
Ожирение				
ИМТ, кг/м ²	p=0,49	p<0,01	p=0,23	p<0,001
FFMI, кг/м ²	p<0,001	p<0,001	p=0,75	p<0,001
FMI, кг/м ²	p<0,01	p<0,001	p=0,55	p<0,001
FMI/FFMI, кг/м ²	p<0,05	p<0,001	p<0,01	p<0,001
ОТ/ОБ, усл. ед.	p<0,01	p<0,001	p=0,55	p<0,001

наиболее высокие значения показателей FMI, FM/FFM, общего содержания жира на фоне абдоминального ожирения. При этом стоит отметить отсутствие статистически значимых различий практически по всем анализируемым показателям (за исключением FM/FFM в группе ожирения) между женщинами 2-го зрелого и пожилого возраста при избыточной МТ и ожирении.

Анализ полученных данных позволил выявить возрастание показателей FMI, FM/FFM, общего содержания жира, соотношения ОТ/ОБ, на фоне снижения величин FFMI в ряду от девушек к женщинам пожилого возраста в группах с нормальными и избыточными значениями ИМТ, а также ожирением. В каждой возрастной группе нами также выявлена значимая динамика возрастания анализируемых показателей по мере увеличения значений ИМТ. Помимо этого, в возрастном аспекте зафиксировано изменение диапазонов размаха ИМТ от минимального к максимальному: так, в группе девушек данный размах составил 16,5–39,4 кг/м², что вполне сопоставимо с аналогичным показателем в выборке женщин 1-го зрелого возраста, который составил от 17,0 до 38,5 кг/м², при этом в группе 2-го зрелого возраста зафиксировано увеличение верхнего порога ИМТ до 45,0 кг/м² с нижним пределом, равным 17,1 кг/м², тогда как в группе женщин пожилого возраста был выявлен значительный сдвиг ми-

нимального значения до 20,7 кг/м², что свидетельствует об отсутствии лиц с наличием дефицита МТ при максимальном пороге, достигшем значения 51,1 кг/м².

На рисунке 1 представлен график динамики процентного распределения доли лиц с нормальными и избыточными величинами МТ, а также ожирением (процент встречаемости дефицитных проявлений ИМТ исключен ввиду отсутствия данной категории в пожилом возрасте).

Учитывая тот факт, что ИМТ в наших исследованиях недостаточно корректно отражал наличие ожирения, для оценки оптимального порога ИМТ, характеризующего отсутствие ожирения, нами в соответствии с нормативными величинами FM/FFM была построена серия ROC-кривых для обследуемых групп женщин различных возрастных групп (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные достаточно наглядно демонстрируют тот факт, что в группе девушек дефицит МТ был обусловлен недостаточной мышечной массой (по величине FFMI). В группах с нормальной и избыточной МТ все анализируемые антропометрические характеристики и их индексы соответствовали референсным диапазонам, тогда как в выборке «ожирение» на фоне

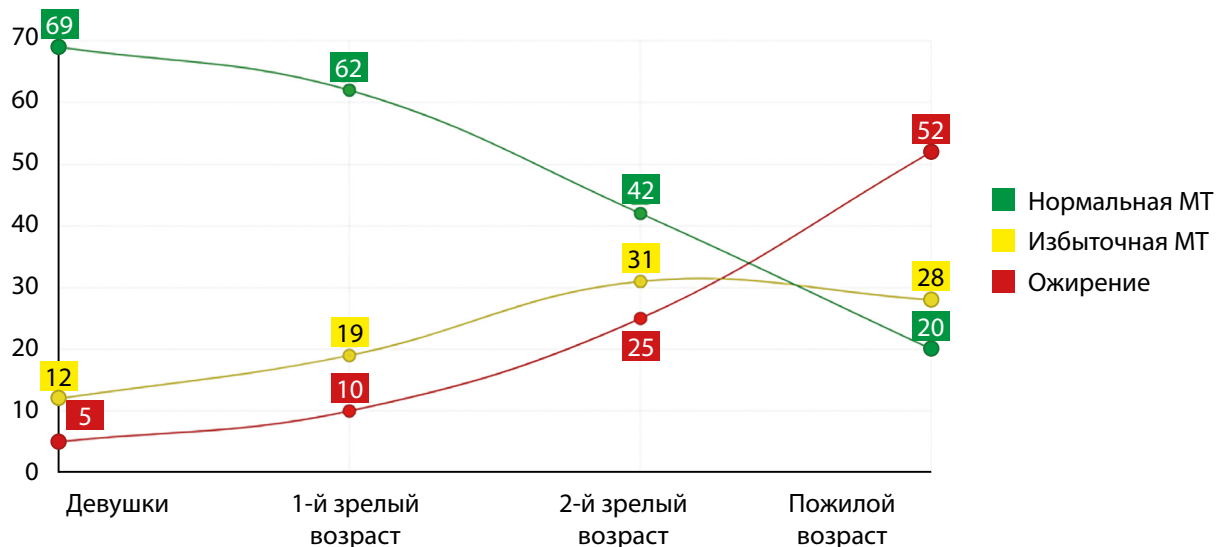


Рисунок 1. Распределение обследуемой выборки (женщины) по частоте встречаемости нормальных величин, избыточной массы тела и ожирения в различных возрастных группах.

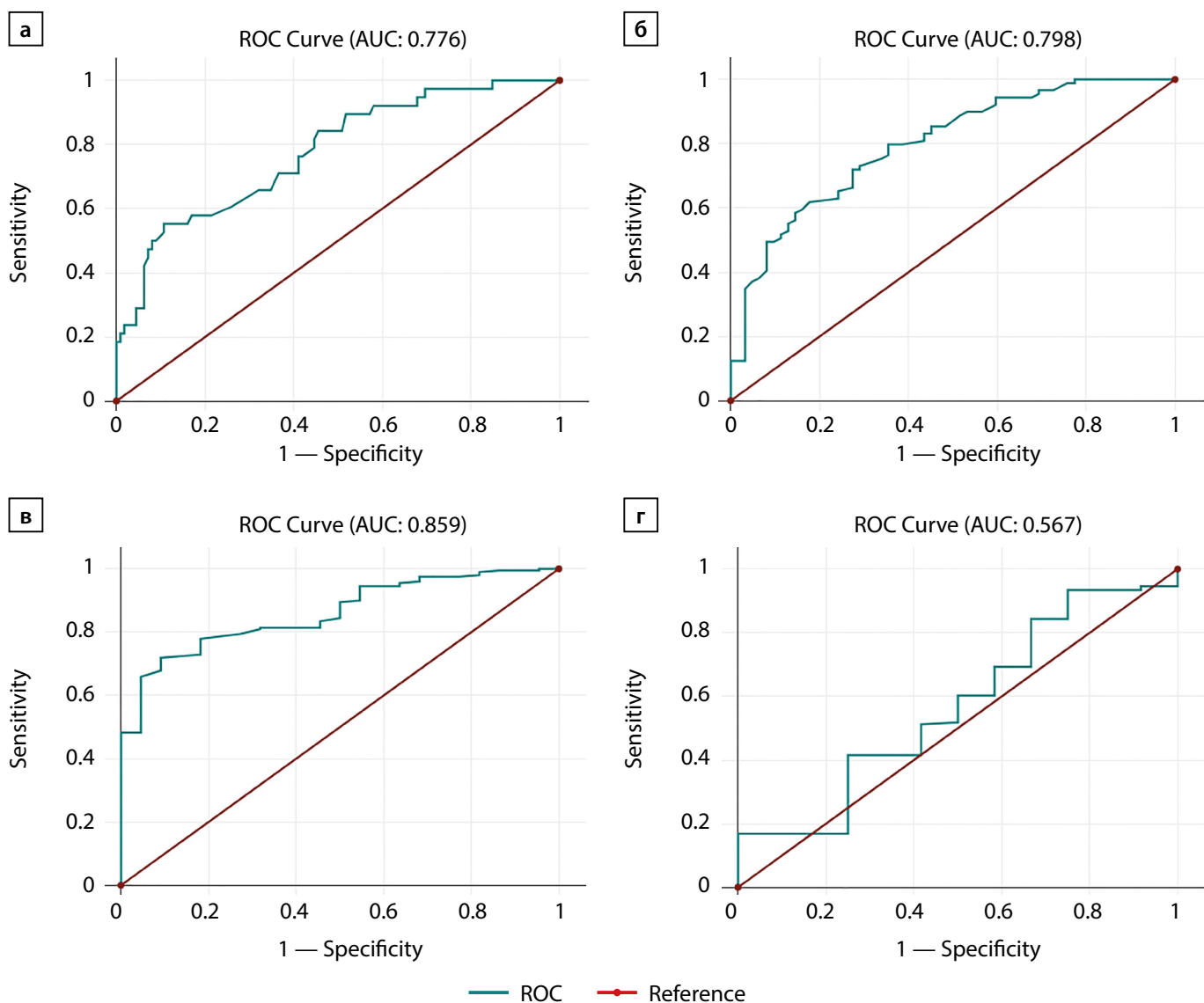


Рисунок 2. ROC-анализ взаимосвязи FM/FFM и ИМТ в группе девушек (а), женщин 1-го зрелого возраста (б), женщин 2-го зрелого возраста (в), женщин пожилого возраста (г).

Примечание: sensitivity — чувствительность, 1-specificity — специфичность, reference — референсный диапазон, ROC — точка контроля.

оптимальных значений мышечного компонента, величины ОТ/ОБ и общего содержания жира в организме были выявлены высокие значения FM/FFM, отражающие наличие ожирения, что определялось величиной FMI, характеризующей наличие «предожирения» в данной группе. Полученные результаты в группе девушек-северян позволяют сделать заключение о допустимом использовании ИМТ для определения, как нормативных диапазонов, так и наличия избыточной массы тела и ожирения.

В группе женщин 1-го зрелого возраста при дефиците МТ также были зафиксированы низкие значения мышечной массы с оптимальными величинами остальных показателей, при этом сравнительный анализ с девушками этой же группы ИМТ не выявил различий по всем анализируемым характеристикам. В этом же возрастном периоде, при ИМТ, советуящем нормативному диапазону, обследуемым женщинам были характерны оптимальные значения всех анализируемых характеристик, при этом следует указать, что величины FFM и FM/FFM максимально приближались к границе допустимых значений. Для группы с избыточными значениями МТ были характерны высокие значения содержания жира в организме и соотношения FM/FFM, а также величины FMI отражающие степень «предожирения». Аналогичные тенденции отмечены в выборке с ожирением, при этом в данной группе величина FMI свидетельствует о наличии ожирения у представительниц данной выборки. По нашему мнению, в данной возрастной группе также возможно применение оценки уровня физического развития на основе расчета ИМТ.

Женщины 2-го зрелого возраста характеризовались недостаточным содержанием мышечного компонента в группе с дефицитом МТ. При величинах ИМТ, соответствующих нормативному диапазону нами также было отмечено снижение мышечной массы с одновременным возрастанием FM/FFM до степени ожирения. При избыточной МТ об ожирении, помимо соотношения FM/FFM, свидетельствовали высокие значения общего содержания жира в организме. В группе «ожирение» сохранялись аналогичные тенденции, но сопровождалась высокими величинами FMI, а также ОТ/ОБ, отражающими наличие абдоминального ожирения в данной группе. По-нашему мнению, применение ИМТ в данной группе имеет определенные ограничения, так как анализируемые показатели при нормативных пределах ИМТ не соответствуют референсным диапазонам.

В группе женщин пожилого возраста высокие значения FM/FFM и общего содержания жира были отмечены в каждой анализируемой группе, при этом при ИМТ, входящим в диапазон «норма», выявлен недостаток мышечной массы, а в группе избыточной МТ данные негативные проявления сочетались с абдоминальным ожирением, с добавлением в выборке с «ожирением» высоких величин FMI. Таким образом, полученные данные ставят под сомнение использование показателя ИМТ для классификации нормальных величин МТ в группах женщин 2-го зрелого и пожилого возраста.

Из рисунка 1 следует, что как для девушек, так и для женщин 1-го зрелого возраста характерно преобладание лиц с нормальными значениями МТ (69% и 62% соответственно) с некоторым возрастанием доли лиц с избытком МТ и ожирением в 1-м зрелом возрасте; во 2-м зрелом возрасте, несмотря на преобладание лиц

с нормальной МТ, отмечается рост числа лиц с избыточной МТ (31%) и ожирением (25%) относительно более ранних периодов онтогенеза. В выборке женщин пожилого возраста зафиксировано значительное снижение количества лиц с нормальной МТ (20%) на фоне преобладания лиц с ожирением (52%). Данные, представленные на рисунке 1, свидетельствуют о достаточно неблагоприятных тенденциях в формировании физического статуса современных женщин-северян в виде возрастного снижения количества лиц с нормальной МТ. В пожилом возрасте нами выявлен перекрест линий кривых, который характеризуется выраженным превалированием доли лиц с ожирением над частотой случаев с нормальными величинами МТ, при этом процент обследуемых с избыточной МТ также превышает процент лиц с нормативными значениями данного параметра.

Следует отметить, что показатель FM/FFM имел сильные значимые корреляционные взаимосвязи с показателями FMI и процентом общего содержания жира, где коэффициенты корреляции между данными показателями в группе девушек составили $r=0,91$ ($p=0,001$) и $r=0,99$ ($p=0,001$), в группе женщин 1-го зрелого возраста $r=0,69$ ($p=0,001$) и $r=0,96$ ($p=0,001$), в выборке обследуемых 2-го зрелого возраста $r=0,97$ ($p=0,001$) и $r=0,91$ ($p=0,001$) и в пожилом возрасте $r=0,74$ ($p=0,001$) и $r=0,91$ ($p=0,001$) соответственно.

При этом проведенный корреляционный анализ между показателем FMI и соотношением FM/FFM во всех возрастных группах выявил наличие слабых отрицательных взаимосвязей, которые в выборке девушек составили $r=-0,14$ ($p=0,82$), у женщин 1-го зрелого и 2-го зрелого возраста: $r=-0,19$ ($p=0,65$) и $r=-0,01$ ($p=0,98$) соответственно, для пожилого населения была характерна несколько более сильная связь данных показателей коэффициент корреляции, которой составил $-0,30$ ($p=0,05$). Подобная тенденция, на наш взгляд, может являться отражением развития саркопенических проявлений, которые в большей степени выражены среди женщин-северян пожилого возраста.

В целом, полученные в нашей работе результаты свидетельствуют о том, что классические диапазоны ИМТ не являются четкими критериями для определения нормальной, избыточной МТ, а также ожирения, особенно для более старших возрастных групп, ввиду того, что данный параметр не представляет достоверной информации о компонентном составе тела, в том числе содержания мышечной и жировой массы тела. Для определения величин ИМТ, которые могут служить маркером оптимального соотношения FM/FFM, исключающего ожирение и саркопенические проявления в анализируемых группах женщин-северян, был проведен анализ на прогностическую значимость с использованием ROC-кривых и расчетом величины AUC.

На рисунке 2 представлены ROC-кривые для определения маркерной величины ИМТ при величине FM/FFM > 0,4 усл. ед., свидетельствующей о наличии ожирения. Так, проведенный ROC-анализ позволил установить, что у девушек (рис. 2а) ИМТ, превышающий 24 кг/м², имеет высокую прогностическую значимость для определения развития ожирения, что подтверждается высоким уровнем значимости исходя из AUC равным 0,78 ($p<0,001$). Полученная высокая значимость

проведенного ROC-анализа сочетается с достаточно высоким уровнем корреляционной взаимосвязи ИМТ и FM/FFM ($r=0,42$, $p<0,001$) с частотой встречаемости обследуемых девушек с FM/FFM $>0,4$ усл. ед. в 25% случаев. В выборке женщин 1-го зрелого возраста (рис. 2б) ИМТ с отсечкой, равной 24 кг/м², также свидетельствовал о прогностической значимости относительно определения ожирения (AUC=0,80, $p<0,001$) с высоким значением коэффициента корреляции между ИМТ и FMI/FFMI, который составил 0,53 ($p<0,001$) при доле обследуемых со значением, превышающим порог метаболического здоровья по значениям FM/FFM равной 59%.

В группе женщин 2-го зрелого возраста (рис. 2в) мы отметили смещение данного порога до величины, которая оставила 25 кг/м² со значимостью, равной 0,84 ($p<0,001$), что наблюдалось на фоне отсутствия взаимосвязи между величинами ИМТ и FM/FFM ($r=0,22$, $p=0,12$) с возрастанием доли лиц с FM/FFM более 0,4 усл. ед. до 90% в выборке.

Для женщин пожилого возраста (рис. 2г) ROC-анализ не показал прогностической значимости (AUC=0,58), что позволяет сделать вывод об ограничении применения ИМТ в качестве маркера риска ожирения в данной возрастной группе. Данный вывод также подтверждается слабой корреляционной взаимосвязью ИМТ и соотношения FM/FFM, которая составила $r=0,33$ ($p=0,15$), а также высоким процентом обследуемых с величинами FM/FFM, превышающими нормативный диапазон (93%).

Полученные данные в нашем исследовании в полной мере соответствуют результатам, в которых указывается на неприменимость использования установленного порогового значения ИМТ в группах лиц пожилого возраста (более 65 лет) ввиду наличия более высокого процента жира в организме у представителей данного периода онтогенеза [20]. Насколько нам известно, это первое исследование лиц женского пола, проживающих в условиях Северо-Востока России, оценивающее применимость антропометрических измерений для оценки ожирения и его типа на основе оценки индекса жировой и безжировой массы тела, а также их соотношения.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет некоторые ограничения, основным является участие в исследованиях лишь лиц женского пола, что не позволяет в полной мере описать популяцию жителей-северян. Также применение наших результатов может быть ограничено только европеоидной этнической принадлежностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ процентного соотношения представительниц женского населения Магаданской области в онтогенетическом аспекте с различными значениями ИМТ свидетельствует о снижении доли лиц с дефицитом и нормальной МТ от группы девушек к женщинам пожилого возраста с одновременным возрастанием частоты встречаемости с избыточной массой тела и ожирением при снижении величин FFMI на фоне возрастания FMI, FMI/FFMI, общего содержания жира в организме и соотношения окружности талии к бедрам.

Следует отметить, что дефицит массы тела, наблюдаемый только в выборках девушек и представительниц 1-го и 2-го зрелого возраста был обусловлен недостаточной мышечной массой, тогда как в более старших возрастных группах нормальные величины ИМТ сочетались со снижением данного компонента массы тела, что является отражением саркопенических тенденций в выборке современных женщин населения Магаданской области.

Интересным оказался факт наличия избыточного содержания жира в организме и снижения мышечного компонента, а также высоких значений FMI/FFMI, свидетельствующих об ожирении в группах женщин 2-го зрелого и пожилого возрастов уже при значениях ИМТ варьирующих от 18,5 до 24,9 кг/м², что на достаточно высоком доказательном уровне ставит под сомнение использование показателя ИМТ как идентификатора наличия избыточной массы тела и ожирения.

Анализ ROC-кривых зависимостей ИМТ от превышающих нормативный диапазон величин FMI/FFMI позволил установить оптимальную отсечку ИМТ, исключающую наличие ожирения в группах девушек и женщин 1-го зрелого возраста, которая составила 24 кг/м². В то время как в группах 2-го зрелого и пожилого возраста ввиду отсутствия корреляционной взаимосвязи ИМТ и FMI/FFMI мы сделали заключение об ограничении по применению в качестве маркера риска ожирения ИМТ в данных периодах онтогенеза.

В целом, полученные в нашей работе результаты свидетельствуют о том, что классические диапазоны ИМТ не являются четкими критериями для классификации нормальной, избыточной МТ, а также ожирения, особенно в выборках более старших возрастных групп, ввиду того, что данный параметр не представляет достоверной информации о компонентном составе тела, в том числе о содержании мышечного и жирового компонентов. В то время как соотношения FM/FFM может представлять собой более подходящий критерий для оценки ожирения, а также саркопенических тенденций особенно во 2-м зрелом и пожилом возрастах онтогенеза, что подтверждается высокосignификантными ассоциациями этого показателя с характеристиками жирового компонента в организме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДВО РАН в рамках выполнения темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека «северного типа» на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер АААА-А21-121010690002-2).

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

Участие авторов. Бредихина О.О. — получение и анализ данных, обработка материала, обзор литературы, написание текста статьи; Аверьянова И.В. — разработка концепции исследования, интерпретация полученных данных, написание 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

- Congdon P, Amugsi D. Editorial: The obesity epidemic: Causes, context, prevention. *Front. Public Health*. 2022;10:1030180. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1030180>
- WHO European Regional Obesity Report 2022 Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. *Licence*. 2022. [cited 2023 July 8]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>
- Groenhof TKJ, Lely AT, Haitjema S, et al. Evaluating a cardiovascular disease risk management care continuum within a learning healthcare system: a prospective cohort study. *BJGP Open*. 2020;4(5):bjgpopen20X101109. doi: <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101109>
- Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм*. 2022. — Т. 19. — № 1 — С. 96-105. [Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
- Weber DR, Leonard MB, Shults J, Zemel BS. A comparison of fat and lean body mass index to BMI for the identification of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3208-16. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1684>
- Gasier HG, Hughes LM, Young C.R, Richardson AM. Comparison of body composition assessed by dual-energy x-ray absorptiometry and BMI in current and former U.S. navy service members. *PLoS ONE*. 2015;10:e0132157. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132157>
- Gažárová M, Galšneiderová M, Mečiarová L. Obesity diagnosis and mortality risk based on a body shape index (ABSI) and other indices and anthropometric parameters in university students. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2019;70(3):267-275. doi: <https://doi.org/10.32394/rpzh.2019.0077>
- Chooi, YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- Shukohifar M, Mozafari Z, Rahmanian M, Mirzaei M. Performance of body mass index and body fat percentage in predicting metabolic syndrome risk factors in diabetic patients of Yazd, Iran. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):216. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01125-0>
- Li Y-C, Li C-I, Lin W-Y, et al. Percentage of body fat assessment using bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry in a weight loss program for obese or overweight Chinese adults. *PLoS One*. 2013;8(4):e58272. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058272>
- Lokpo SY, Ametefe CeY, Osei-Yeboah J, et al. Performance of body adiposity index and relative fat mass in predicting bioelectric impedance analysis-derived body fat percentage: a cross-sectional study among patients with type 2 diabetes in the Ho municipality, Ghana. *Hindawi BioMed Research International*. 2023;1500905. doi: <https://doi.org/10.1155/2023/1500905>
- Lee DH, Keum N, Hu FB, et al. Predicted lean body mass, fat mass, and all cause and cause specific mortality in men: prospective US cohort study. *BMJ*. 2018;362:k2575. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2575>
- Górnicka M, Szewczyk K, Białkowska A, et al. Anthropometric indices as predictive screening tools for obesity in adults; the need to define sex-specific cut-off points for anthropometric indices. *Applied Sciences*. 2022;12:61-65. doi: <https://doi.org/10.3390/app12126165>
- Consultation WHO. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*. 2004;363: 157–163. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)15268-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)15268-3)
- docs.nevacert.ru Анализатор оценки баланса водных секторов организма с программным обеспечением ABC-01 «МЕДАСС» [доступ от 18.09.2023]. Доступ по ссылке: https://docs.nevacert.ru/files/med_reestr_v2/o17628_instruction.pdf
- Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, et al. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: A controlled population study. *Clin. Nutr*. 2005;24:133–142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.08.012>
- Tayefi M, Tayefi B, Darroudi S, et al. There is an association between body fat percentage and metabolic abnormality in normalweight subjects: Iranian large population. *Transl. Metab. Syndr. Res*. 2019;2:11–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmsr.2019.08.001>
- Swets J.A. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988;240: 1285–1293
- Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism*. 2019;92:61–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.006>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Бредихина Ольга Олеговна [Olga O. Bredikhina]; адрес: 685000, г. Магадан, пр. Карла Маркса д. 24 [address: (24 Karl Marx street, 24, Magadan, 685000)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5718-5398>; eLibrary SPIN: 9504-6020; e-mail: oalesina597@gmail.com

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бредихина О.О., Аверьянова И.В. Соматометрические индексы и показатели компонентного состава тела как критерии скрининга ожирения в онтогенетическом аспекте на примере женского населения Магаданской области // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 269-277. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13047>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bredikhina OO, Averyanova IV. Somatometric indices and body component composition as criteria for screening obesity in the ontogenetic aspect: case study on Magadan region female population. *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):269-277. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13047>

NEW POTENTIAL GENETIC PREDICTORS OF AUTOIMMUNE ADRENAL INSUFFICIENCY



© Ekaterina A. Troshina¹, Nurana Nuralieva^{1*}, Marina Yu. Yukina¹, Ekaterina A. Meremyanina², Ilya N. Dyakov², Oksana A. Svitich²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

AIM search for new genetic predictors of autoimmune adrenal insufficiency (AAI).

MATERIALS AND METHODS: In n=54 patients with AAI (isolated and as part of type 2 autoimmune polyglandular syndrome (APS-2; group 1)) and n=32 healthy individuals (group 2) we analyzed polymorphisms in *IL28B* (rs12979860, rs8099917), *TLR9* (rs5743836, rs352140), *TLR2* (rs5743708).

RESULTS: In group 1, compared with group 2, a predominance of CT genotype of rs12979860 polymorphism of *IL28B* (p=0.024), and T allele of rs5743836 polymorphism of *TLR9* (p=0.044) was revealed. The allele C of rs5743836 polymorphism of *TLR9* (p=0.044) was more common in group 2 than in group 1. With respect to other genotypes, alleles and haplotypes, no significant differences (or differences at the level of statistical trend) were found between groups 1 and 2.

CONCLUSION: Thus, it is possible that the CT genotype according to the polymorphic locus rs12979860 of the *IL28B* gene and the allele T of the rs5743836 polymorphism of the *TLR9* gene are prognostic markers that increase the likelihood of developing AAI due to violation the peripheral immune tolerance (IT), whereas the allele C of the rs5743836 polymorphism of the *TLR9* gene performs a protective role in this disease in the Russian population.

KEYWORDS: toll-like receptors; interferon-lambda receptor; Addison's disease; polymorphisms.

INTRODUCTION

The most common (up to 90% or more) cause of the primary adrenal insufficiency (1-AI) is autoimmune destruction of the adrenal cortex – autoimmune adrenal insufficiency (AAI). In about 50% of cases, AAI is combined with autoimmune damage of other (one or more) peripheral endocrine glands and various organ-specific non-endocrine diseases of autoimmune origin in the framework of autoimmune polyglandular syndromes (APS) type 1 or 2 (APS-1 and -2 respectively). APS-1 is a monogenic disease with an autosomal recessive type of inheritance due to a mutation in the gene of the autoimmune regulator AIRE. APS-2 most often manifests in adulthood. The predisposition to isolated AAI and AAI in the framework of APS-2 is determined by variants of the genes of the Human Leukocyte Antigens system encoding Major Histocompatibility Complex class II molecules [1]. However, genetic factors that determine the development of pathology are not fully understood. Identification of new genetic predictors of AAI and APS-2 is required for timely detection and treatment of autoimmune lesions in target organs, predicting the course of the disease, and conducting preventive measures [2]. It is possible that other genetic markers play role in modulating the risk determined by HLA class II genes, in particular, in genes encoding receptors (for example, toll-like receptors (TLR): TLR2 and TLR9) and cytokines (for example, interferon (IFN)-λ: IL28B) involved in the immune response, as well as environmental factors.

TLRs are expressed by innate immune cells and provide protection against bacterial infections through rapid induction of an inflammatory response. The induction of inflammation in adrenal tissue during acute or chronic bacterial or

viral infection is often accompanied by an increase in TLR expression, which may be involved in the pathogenesis of AAI. Thus, TLR2 and TLR9 mediate a pronounced systemic or local cytokine response with the release of such proinflammatory cytokines as interleukin (IL)-1, IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)-α. Also, TLR ligands directly cause apoptosis of adrenocortical cells and contribute to hemorrhages in the adrenal glands in animal models [3].

In addition, the cytokine interferon (IFN)-λ, which belongs to type III IFN and implements a response to viral infections, may be involved in the pathogenesis of AAI. The IFN-λ signaling pathway is carried out through a heterodimeric receptor complex (IFN-λR) consisting of IFN-λR1 (IL-28Ra; expressed by the adrenal cortex) and IFN-λR2 (IL-10RB) chains [4]. IFN-λ is encoded by the *IL28B* gene [5].

Possible immunopathological effects of IFN-λ on adrenal cortex cells have been studied in adrenocortical carcinoma. In particular, IFN has been proven to have a cytotoxic effect on adrenocortical carcinoma cells and enhance IFN-γ-induced chemokine secretion. In addition, IFN-λ is known to mediate an increase in the expression of class I MHC molecules, which enhances the presentation of viral peptides and the destruction of infected cells by cytotoxic T lymphocytes. Such a mechanism may contribute to the development of an autoimmune process in predisposed individuals. Thus, IFN-λ increases the presentation of P450c21 peptides on MHC class I molecules of adrenocortical cells, thereby contributing to the initiation of immune autoaggression reactions [4].

Given the involvement of TLR2, TLR9 and IFN-λ in the pathogenesis of AAI, it seems advisable to study the association of the corresponding genes with the risk of developing the disease.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



AIM

search for new genetic predictors of autoimmune adrenal insufficiency (AAI).

MATERIALS AND METHODS**Study participants**

The active single-stage case-control study included patients with isolated AAI and as part of APS-2 and conditionally healthy individuals. Patients were re-

cruited into groups based on compliance with the inclusion criteria and in the absence of exclusion criteria (Tables 1; 2).

The study included 86 participants who were divided into the groups:

- 1: patients with manifest AAI as part of APS-2 and with isolated AAI (n=54);
- 2: conditionally healthy without AI and AIDs (n=32).

The participants analyzed polymorphic markers in the *IL28B* (rs12979860 and rs8099917), *TLR9* (rs5743836 and rs352140) and *TLR2* (rs5743708) genes.

Table 1. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion and exclusion criteria	Group with AAI	Group of healthy people
Inclusion criteria¹		
Male or female	+	+
Age ≥18	+	+
Elevated levels of antibodies to 21-hydroxylase and	+	-
Verified, in accordance with international clinical guidelines, the diagnosis is 1-AI	+	-
Normal levels of aldosterone, renin, adrenocorticotrophic hormone; cortisol in the morning (06:00-10:00) or during a test with insulin hypoglycemia ≥ 500 nmol/l ²	-	+
Exclusion criteria³		
The presence of a relative with non-autoimmune hereditary 1-AI	-	+
Mutation of the <i>AIRE</i> gene and/or the presence of at least two components of APS-1	+	-
Severe, life-threatening conditions: decompensation of chronic heart failure, chronic kidney disease C3b and more, pulmonary and hepatic insufficiency (according to physical examination and laboratory test results)	+	+
Pathology of the immune system (congenital immunodeficiency conditions; according to the survey data and provided medical documentation)	+	+
The presence of autoimmune diseases, including potential and latent forms (according to the survey data and provided medical documentation, screening examination)	-	+
The presence of malignant oncological diseases, including in the anamnesis (according to the data provided by the medical documentation)	-	+
Type 2 diabetes (according to the survey data and provided medical documentation, screening examination)	-	+
Surgical interventions on the pituitary gland (according to the survey data and provided medical documentation)	-	+
Hypopituitarism (including partial) of any origin (according to the survey data and provided medical documentation)	-	+
Treatment with glucocorticoids, including in the anamnesis (according to the survey data and provided medical documentation)	-	+
Taking enzyme inhibitors (mitotan, ketoconazole, methirapone, etomidate, aminoglutetimide, rifampicin, phenytoin), including in the anamnesis (according to the survey data and provided medical documentation)	-	+
Damage to adrenal tissue, including in the anamnesis (according to the survey data and provided medical documentation): surgical interventions; hemorrhage; against the background of infiltrative diseases (hemochromatosis, amyloidosis, sarcoidosis); infections (tuberculosis, mycoses, histoplasmosis, cytomegalovirus, syphilis, African trypanosomiasis); the presence of adrenal gland formations	-	+

¹ «+» — the presence of a criterion is mandatory for inclusion in the study, «-» — the absence of a criterion is mandatory for inclusion in the study.

² When the morning cortisol level was <500 nmol/L (n=17 participants), an insulin hypoglycemia test was performed.

³ «+» — the presence of the criterion is the basis for being excluded from the study, «-» — the presence of a criterion is not a reason for being excluded from the study.

Notes: AAI — autoimmune adrenal insufficiency; 1-AI — primary adrenal insufficiency; APS-1 — autoimmune polyglandular syndrome type 1.

Table 2. List of studies for laboratory screening

Estimated parameters	Patients with suspected AAI	Persons presumably without AID and AI
Assessment of inclusion criteria		
Determination of the level of antibodies to 21-hydroxylase		
Blood test for antibodies to 21-hydroxylase	+	+
Diagnosis of primary adrenal insufficiency		
Blood test for cortisol, aldosterone, renin, adrenocorticotrophic hormone	-	+
Blood test for sodium, potassium	-	+
Insulin hypoglycemia test (selectively) ¹	-	+
Diagnostics of autoimmune diseases (and predisposition to them): thyroid gland, type 1 diabetes/ latent autoimmune diabetes of adults, hypergonadotropic hypogonadism of autoimmune genesis, hypoparathyroidism		
Blood test for glycosylated hemoglobin, glucose, IAA, ICA, AT to GAD, IA2 and ZnT8	-	+
Blood test for total Ca, ionized Ca, P, parathyroid hormone (if Ca levels change)	-	+
Blood test for thyroid stimulating hormone, antibodies to thyroid peroxidase, thyroglobulin, thyroid stimulating hormone receptor (if thyroid stimulating hormone level decreases)	-	+
Blood test for LH, FSH, testosterone — in men	-	+
Blood test for LH, FSH, estradiol — in women with irregular menstrual cycles	-	+
Evaluation of exclusion criteria		
Exclusion of other immune system disorders		
General clinical blood test	+	+
Exclusion of severe organ pathology		
Blood test for aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total protein, creatinine	+	+

¹If morning cortisol level <500 nmol/L (n=15 participants).

Notes: AAI — autoimmune adrenal insufficiency; GAD — glutamate decarboxylase; ICA — antibodies to pancreatic islet cells; IAA — antibodies to insulin; IA2 — tyrosine phosphatase; ZnT8 — zinc transporter 8; Ca — calcium; P — phosphorus; LH — luteinizing hormone; FSH — follicle-stimulating hormone.

Research methods

Clinical examination

All participants were examined by a physician-researcher for compliance with the inclusion criteria and identification of possible exclusion criteria. The initial examination scheme included collection of anamnestic data, including the presence of acute and chronic diseases. The day, month and year of the start and end of the recruitment period for this study: 10.05.2018-10.02.2021.

Laboratory examination

Blood was collected into vacuum tubes with inert gel and ethylenediaminetetraacetic acid from the cubital vein 08–10 am in a fasting state. The obtained samples were centrifuged using an Eppendorf 5810R centrifuge at 4°C at 3000 rpm for 15 minutes and then put into operation. Biochemical blood testing was performed on an Architect plus C 4000 analyzer (Abbott Diagnostics, USA). Determination of the TSH level (using standard kits (Abbott Diagnostics, USA)) was carried out by the immunochemiluminescence method on the Architect 2000 analyzer. The levels of LH, FSH, estradiol, and testosterone were determined by the chemiluminescent immunoassay method on the Vitros

ECi 3600 automatic analyzer (Ortho-Clinical Diagnostics). Aldosterone and renin levels were measured by the immunochemiluminescent method on the DiaSorin Liaison analyzer (DiaSorin SpA, Italy). ACTH and cortisol in the blood were determined by the immunochemical method on the automated Cobas 6000 system (Roche, Germany). Determination of DHEA-S, PTH, AT to rTSH and TG was carried out on the electrochemiluminescence analyzer Cobas 6000 (Roche, Germany), AB to TPO — by the chemiluminescence immunoassay method on the automatic analyzer Architect i2000 (Abbott). Determination of AB to P450c21, ZnT8, IA-2, GAD, ICA, IAA was carried out by the ELISA method using commercial kits: BioVendor, Czech Republic (AT to P450c21), Medipan, Germany (AT to ZnT8, IA-2, ICA), EUROIMMUN, Germany (AT to GAD), Orgentec Diagnostika, Germany (IAA). The reference intervals (RI) for blood parameters were: glucose — 3.1–6.1 mmol/l, total Ca — 2.15–2.55 mmol/l, ionized Ca — 1.03–1.29 mmol/l, P — 0.74–1.52 mmol/l, aldosterone — 69.8–1085.8 pmol/l, renin — 2.8–39.9 mIU/l, ACTH — 7.2–63.3 pg/ml, DHEA-S — 1.65–11 µmol/l (for women 18–39 years old), 0.26–6.68 µmol/l (for women ≥40 years old), 1.2–13.4 µmol/l (for men 18–54 years old), 0.44–6.76 µmol/l (for men ≥55 years old), TSH — 0.25–3.5 mIU/l, PTH — 15–65 pg/ml, LH — 2.6–12.1 U/l

Table 3. Characteristics of the study participants

Group		Participants				
		n	Age (years)	Gender (female / male)		
				n	%	Ratio
1	Isolated AAI + APS-2	54	19-72	43/11	80/20	3,9:1
2	Conditionally healthy	32	18-60	24/8	75/25	3:1

Notes: AAI – autoimmune adrenal insufficiency; APS-2 – autoimmune polyglandular syndrome type 2.

(for women), 2.5–11 U/L (for men), FSH — 1.9–11.7 U/L (for women), 1.6–9.7 U/L (for men), estradiol — 97–592 pmol/L (for women), testosterone — 11–28.2 mmol/L (for men), AB to P450c21 <0.4 U/ml, TPO — 0–5.6 IU/ml, TG — 0–115 IU/ml, rTSH 0–1.75 IU/l, GAD — 0–10 U/ml, IA2 — 0–10 U/ml, ZnT8 — 0–15 U/ml, ICA — 0–1 U/ml, IAA — 0–10 U/ml, alanine aminotransferase — 0.0–55.0 U/L, aspartate aminotransferase — 5.0–34.0 U/L, creatinine — 50–98 mmol/L, potassium — 3.5–5.1 mmol/L, sodium — 136–145 mmol/L, erythrocytes — 3,8–5,2*10¹² cl/L (for women), 4,3–5,8*10¹² cl/l (for men), white blood cells — 3,4–10,8*10⁹ cl/L (for women), 3,9–10*10⁹ cl/L (for men), hemoglobin — 112–153 g/l (for women), 132–172 g/l (for men), platelets — 152–372*10⁹ cells/l. The laboratory-accepted RI for blood cortisol (outside the insulin hypoglycemia test) was 171–536 nmol/L. Basal blood cortisol level (outside the insulin hypoglycemia test) ≥500 nmol/l excluded manifest AI (both 1- and 2-). Basal cortisol level <140 nmol/l in combination with ACTH >126.6 pg/ml confirmed manifest primary glucocorticoid deficiency. A biochemical blood test was performed on an Architect plus C 4000 analyzer (Abbott Diagnostics, USA), and a general blood test (with mandatory assessment of the level of leukocytes and platelets) was performed on an automatic analyzer Sysmex XE-2100 D, Sysmex, Japan.

Determination of glycated hemoglobin was carried out in capillary blood using an automatic biochemical analyzer D10 (BioRad Laboratories, USA) and a kit from the same manufacturer according to the standard method. The HbA1c level of up to 6% was considered normal.

Analysis of polymorphic markers

DNA was isolated using a commercial Ribosorb kit (InterLabService, Russia). Next, the following polymorphic markers were studied by real-time polymerase chain reaction (PCR-RT): rs12979860 and rs8099917 in the *IL28B* gene, rs5743708 in the *TLR2* gene, rs5743836 and rs352140 in the *TLR9* gene. The analysis of polymorphic markers in the *IL28B* gene was carried out using commercial kits, according to the attached instructions (Syntol, Russia). To evaluate the polymorphic markers rs5743836 in the *TLR9* gene and rs5743708 in the *TLR2* gene, an adapted technique was used with commercial kits from Litech (Russia) and a «Kit for PCR-RT in the presence of the intercalating dye SYBR Green I» (Syntol, Russia). The polymorphic marker rs352140 in the *TLR9* gene was studied using reagents from the «Set of reagents for PCR-RT» (Syntol, Russia) and specially synthesized primers and probes (Syntol, Russia). PCR-RT was performed on devices manufactured by DNA Technology (RF): «DT-96», «DTprime 4» and «DTprime 5».

Statistical analysis of the research results

Data were analyzed with STATISTICA v. 13 (TIBCO Inc., USA). The frequency was calculated for categorical data. We used the chi-square test and the Chi-square test with Yates' correction in the comparison between the presence and absence of polymorphic variants. A two-tailed value of $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. To correct the problem of multiple hypothesis testing, the Bonferroni correction was used. After applying the correction, the p values in the range between the calculated and 0.05 were interpreted as a statistical tendency.

Ethical approval

This study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee of the Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia (protocol No. 8 and date of approval 25 April 2018).

Written informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

RESULTS

The characteristics of those included in the study are presented in Table 3.

Our study revealed a predominance at the level of statistical tendency in group 1 (patients with AAI) compared to group 2 (conditionally healthy) of the CT genotype of the polymorphic marker rs12979860 of the *IL28B* gene, as well as the T allele of the rs5743836 polymorphism of the *TLR9* gene. In contrast, the frequency of the C allele of the rs5743836 polymorphism of the *TLR9* gene was statistically significantly higher in group 2 than in group 1 (Table 4). With respect to other genotypes, alleles and haplotypes, no significant differences (or differences at the level of statistical trend) were found between groups 1 and 2 (Tables 4, 5).

DISCUSSION

In our study in patients of group 1 with AAI, no significant differences in the distribution of genotypes and alleles were found among the markers of the *TLR2* (rs5743708) and *TLR9* (rs352140) genes. Of the two polymorphic loci of the *IL28B* gene studied (rs8099917 and rs12979860), an association with the risk of developing the disease was found only in relation to rs12979860. Thus, at the level of a statistical trend, an increase in the frequency of occurrence of the heterozygous CT genotype for this marker was found in patients with AAI of group 1. In addition, at the level of statistical trend, the predominance

Table 4. Distribution of allele and genotype frequencies in the studied single nucleotide polymorphisms and the result of the analysis of their associations with group 1

Polymorphisms	Alleles/genotypes	Frequencies		p*, χ^2
		Gr. 1	Gr. 2	
		n _{pat} = 54	n _{pat} = 32	
		n _{all} = 108	n _{all} = 64	
<i>IL28B</i> rs12979860	Allele C	0,676	0,766	0,211
	Allele T	0,324	0,234	
	CC	0,444	0,656	0,057
	CT	0,463	0,219	0,024
	TT	0,093	0,125	0,912**
<i>IL28B</i> rs8099917	Allele T	0,787	0,828	0,513
	Allele G	0,213	0,172	
	TT	0,611	0,688	0,621
	TG	0,352	0,281	0,499
	GG	0,037	0,031	0,641**
<i>TLR2</i> s5743708	Allele A	0,120	0,031	0,085**
	Allele G	0,880	0,969	
	AA	0,000	0,000	–
	AG	0,241	0,063	0,070**
	GG	0,759	0,938	0,070**
<i>TLR9</i> rs5743836	Allele T	0,870	0,750	0,044
	Allele C	0,130	0,250	
	TT	0,741	0,563	0,089
	TC	0,259	0,375	0,259
	CC	0,000	0,063	0,263**
<i>TLR9</i> rs352140	Allele G	0,426	0,516	0,254
	Allele A	0,574	0,484	
	GG	0,167	0,250	0,348
	GA	0,519	0,531	0,909
	AA	0,315	0,219	0,337

Notes: Gr. – group; pat. – patients; all. – alleles.

* Threshold $p_0 = 0.003$ (after applying the Bonferroni correction: 19 hypotheses). Differences at the level of statistical tendency are highlighted in bold and italic fonts.

** with Yates correction.

of the allele T of the rs5743836 polymorphism of the *TLR9* gene was revealed in group 1 compared with group 2, whereas in group 2, compared with group 1, the allele C of the same polymorphism. Thus, it is possible that the CT genotype according to the polymorphic locus rs12979860 of the *IL28B* gene and the allele T of the rs5743836 polymorphism of the *TLR9* gene are prognostic markers that increase the likelihood of developing AAI due to violation of the peripheral immune tolerance (IT), whereas the allele C of the rs5743836 polymorphism of the *TLR9* gene performs a protective role in this disease in the Russian population.

The CT genotype of the polymorphic marker rs12979860 of the *IL28B* gene and the allele T of the rs5743836 polymorphism of the *TLR9* gene can be considered as new predictors of the development of AAI due to a violation of peripheral IT.

Hyperactivation of certain TLRs, in particular *TLR9*, has been experimentally proven in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis [3, 6]. *TLR2* and *TLR9* have been shown to cause activation of antigen-presenting cells and induction of TNF- α production by them when binding to the products of apoptosis of beta cells of the pancreas, and thus contributing to the activation of an autoimmune response with the development of DM1 [6].

The well-known association of a number of autoimmune diseases (AIDs), including systemic lupus erythematosus (SLE), DM1, autoimmune thyroiditis (AIT), with viral infections, as well as possible induction of the autoimmune process against the background of IFN therapy, assumes the participation of IFN- λ in these processes. The role of IFN- λ in the autoimmune process in DM1 and AIT has been described earlier [4].

Table 5. Distribution of haplotype frequencies in the *IL28B* and *TLR9* genes and the result of the analysis of their associations with group 1

Polymorphisms	Haplotypes	Frequencies		p*, χ^2
		Gr. 1	Gr. 2	
		n _{pat} = 54	n _{pat} = 32	
<i>IL28B</i> rs12979860-rs8099917	CCTT	0,407	0,625	0,051
	CCTG	0,019	0,031	0,718**
	CCGG	0,019	0,000	0,790**
	CTTT	0,185	0,063	0,206**
	CTTG	0,278	0,156	0,197
	CTGG	0,000	0,000	–
	TTTT	0,019	0,000	0,790**
	TTTG	0,056	0,094	0,815**
	TTGG	0,019	0,031	0,718**
<i>TLR9</i> rs5743836-rs352140	TTGG	0,130	0,063	0,536**
	TTGA	0,333	0,375	0,695
	TTAA	0,278	0,125	0,167**
	TCGG	0,037	0,125	0,267**
	TCGA	0,185	0,156	0,733
	TCAA	0,037	0,094	0,542**
	CCGG	0,000	0,063	0,263**
	CCGA	0,000	0,000	–
	CCAA	0,000	0,000	–

Notes: Gr. – group; pat. – patients.

* Threshold $p_0 = 0.003$ (after applying the Bonferroni correction: 15 hypotheses).

** with Yates correction.

According to the literature, the association of rs352140 polymorphism of the *TLR9* gene with the risk of developing SLE [7] and rs5743708 polymorphism of the *TLR2* gene with atopic dermatitis was found [8]. The role of *IL28B* gene polymorphisms in AIDs has been studied in patients with autoimmune hepatitis (no association was found) [9] and in lupus nephritis (allele T of polymorphism rs8099917, allele C of polymorphism rs12979860 and other genetic markers are associated with the risk of developing the disease) [10]. However, similar studies have not been conducted on AAI before.

Our data suggest involvement of IFN- λ and *TLR9* in the immunopathogenesis of AAI. The results obtained can become the basis for the development of models for predicting the development of AAI. Due to the lack of statistical significance after adjusting for the multiplicity of comparisons (with respect to all genetic markers studied in this study), unambiguous conclusions cannot be drawn in our study. Taking into account the small number of samples, which is a limitation of the study, it is necessary to continue the accumulation and analysis of data on a large cohort of patients with AAI due to violation of peripheral IT in Russian and other populations. It should be noted that the study aimed at analyzing the frequency of genotypes and alleles of polymorphisms of the *TLR2*, *TLR9* and *IL28B* genes was conducted for the first time not only in the Russian population, but also worldwide.

CONCLUSION

The search for new approaches for therapeutic effects and prevention of the development of the primary AI remains relevant.

The frequencies of genotypes and alleles of polymorphisms of the *TLR2*, *TLR9* and *IL28B* genes in a cohort of patients with primary adrenal insufficiency of autoimmune origin were studied for the first time in the world. Based on the data obtained, the CT genotype of the rs12979860 polymorphism of the *IL28B* gene and the allele T of the rs5743836 polymorphism of the *TLR9* gene are proposed as a new possible genetic predictors of hypocorticism due to a violation of peripheral immune tolerance. It is necessary to accumulate data to clarify the identified associations, including in other populations.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Declaration of interest. There is no conflict of interest

Funding. This work was supported by research project 123021300096-3 “New genetic predictors (variants) of tumor and non-tumor endocrine diseases in adults, determined by whole-exome sequencing, including in nuclear families” (2023–2025).

The participation of the authors. Troshina E — The author’s contribution according to criterion 2; Nuralieva N — The author’s contribution according to criterion 1, to criterion 2; Yukina M —

The author's contribution according to criterion 2; Meremyanina E — The author's contribution according to criterion 1; Dyakov I — The author's contribution according to criterion 1; Svitich O — The author's contribution according to criterion 1, to criterion 2.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA. Adrenal insufficiency. Moscow: Medical Information Agency, 2020
2. Yukina M, Erofeeva T, Nuralieva N, Andreeva T, Savvateeva E, Dudko N, Troshina E, Rogaev E, Melnichenko G. Novel Gene Mutations Regulating Immune Responses in Autoimmune Polyglandular Syndrome With an Atypical Course. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(8):1–9. doi: <https://doi.org/10.1210/jeandso/bvab077>
3. Kanczkowski W. Role of toll-like receptors and inflammation in adrenal gland insufficiency / W. Kanczkowski, K. Zacharowski, S.R. Bornstein // *Neuroimmunomodulation*. 2010; 17(3):180-183
4. Hellesen A. The effect of types I and III interferons on adrenocortical cells and its possible implications for autoimmune Addison's disease / A. Hellesen, K. Edvardsen, L. Breivik [et al.]. *Clin Exp Immunol*. 2014;176(3):351-362
5. National Library of Medicine [Electronic resource]. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/282617>
6. Filippi C. M. TLR2 signaling improves immunoregulation to prevent type 1 diabetes / C. M. Filippi, K. Ehrhardt, E. A. Estes [et al.]. *Eur J Immunol*. 2011;41(5):1399-1409
7. Gharbia OM. Toll-like receptor 5 and Toll-like receptor 9 single nucleotide polymorphisms and risk of systemic lupus erythematosus and nephritis in Egyptian patients / O.M. Gharbia, S.A. R Bassiouni, M.E.S Zaki [et al.] *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2021;48. ID 49
8. Zhang Y. Analysis of the association of polymorphisms rs5743708 in TLR2 and rs4986790 in TLR4 with atopic dermatitis risk / Y. Zhang, H.-C. Wang, C. Feng, M. Yan *Immunol Invest*. 2019;48(2):169-180
9. Gatselis NK. Programmed cell death-1 rs11568821 and interleukin-28B rs12979860 polymorphisms in autoimmune hepatitis / N.K. Gatselis, K. Azariadis, A. Lyberopoulou, G.N. Dalekos. *J Transl Autoimmun*. 2021;4. ID 100126
10. Chen J.-Y. Interferon-λ3/4 genetic variants and interferon-λ3 serum levels are biomarkers of lupus nephritis and disease activity in Taiwanese / J.-Y. Chen, C.-M. Wang, T.-D. Chen [et al.]. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1). ID 193

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

***Nurana Nuralieva**, MD, PhD, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; e-mail: Nuralieva.Nurana@endocrincentr.ru

Ekaterina Troshina, MD, PhD, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Science; e-mail: Troshina.Ekaterina@endocrincentr.ru

Marina Yukina, MD, PhD; e-mail: Yukina.Marina@endocrincentr.ru

Meremyanina Ekaterina, MD, PhD; e-mail: ekaterina@meremianina.ru

Ilya Dyakov, PhD; e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

Svitich Oksana, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Science; e-mail: svitichoa@yandex.ru

*Corresponding author.

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina E, Nuralieva N, Yukina M, Meremyanina E, Dyakov I, Svitich O. *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):278-284. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13313>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ДАННЫЕ МОНИТОРИНГА НА ОСНОВЕ ВСЕРОССИЙСКОЙ БАЗЫ ДАННЫХ НА 01.01.2025 Г.



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

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Обоснование. Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) — тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное избыточной секрецией адренокортикотропного гормона аденомой гипофиза, приводящее к гиперкортицизму и системным осложнениям (ожирение, артериальная гипертензия, остеопороз и др.), которые значительно повышают смертность и снижают качество жизни. Эпидемиологические данные по БИК варьируют в зависимости от методов оценки, что затрудняет определение истинной распространенности.

Цель. Провести анализ эпидемиологических и клинико-терапевтических характеристик БИК на основе сведений общероссийской базы данных опухолей гипоталамо-гипофизарной области (БД ОГГО).

Материалы и методы. Объектом исследования является БД клинико-эпидемиологического мониторинга ОГГО на территории РФ, включающая 84 региона, выгрузка данных от 01.01.2025. БД ОГГО существует с 2006 г., с 2013 г. — на электронной платформе.

Результаты. На 01.01.2025 в БД ОГГО включено 986 пациентов с БИК. Средняя распространенность БИК в Российской Федерации составила 0,7 на 100 тыс. населения: максимальная распространенность отмечается в Республике Карелия (2,5/100 тыс.), Чукотском АО (2,1/100 тыс.) и в Тверской области (1,8/100 тыс.). Соотношение по полу (м:ж) 152 (15,4%):834 (84,6%). Медиана возраста — 52 года [42,1; 63,6]. Медиана времени от появления симптомов до постановки диагноза — 22,2 месяца [4,1; 57,0]. На период последнего визита ремиссия достигнута у 58,6% пациентов.

Выводы. База данных ОГГО является ценным инструментом для мониторинга и изучения БИК в России. Результаты подтверждают значительную вариабельность распространенности БИК в РФ и необходимость обучения и повышения осведомленности врачей, что будет способствовать улучшению диагностики, сокращению времени до постановки диагноза и оптимизации лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Иценко-Кушинга; гиперкортицизм; эпидемиология; метаболизм.

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS CUSHING DISEASE IN RUSSIAN FEDERATION: MONITORING DATA BASED ON THE RUSSIAN DATABASE FOR 01.01.2025

© Alexander S. Lutsenko*, Daria V. Kutakova, Olga K. Vikulova, Mikhail A. Isakov, Zhanna E. Belaya, Elena G. Przhivalkovskaya, Liudmila Ya. Rozhinskaya, Larisa K. Dzeranova, Ekaterina A. Pigarova, Evgeniya I. Marova, Ekaterina A. Troshina, Galina A. Melnichenko, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND. Cushing disease (CD) is a severe neuroendocrine disorder caused by excessive secretion of adrenocorticotrophic hormone by a pituitary adenoma. This disorder leads to hypercortisolism and systemic complications (obesity, hypertension, osteoporosis, etc.), which significantly increase mortality and reduce quality of life. Epidemiological data on CD vary depending on the assessment methods, making it difficult to determine the true prevalence.

AIM. To analyze the epidemiological and clinical characteristics of CD using data from the Russian database of hypothalamic and pituitary tumors (OGGO).

MATERIALS AND METHODS. The study was conducted using the OGGO clinical and epidemiological monitoring database in Russian Federation, which includes 84 regions, with date of analysis January 1, 2025. The OGGO database has been created in 2006, and has been available as online resource since 2013.

RESULTS. As of January 1, 2025, the OGGO database included 986 patients with CD. The average prevalence of CD in the Russian Federation was 0.7 per 100,000 population: the highest prevalence was observed in the Republic of Karelia (2.5/100,000), Chukotka Autonomous Okrug (2.1/100,000), and Tver Oblast (1.8/100,000). The sex ratio (m:f) was 152 (15.4%):834 (84.6%). The median age was 52 years [42.1; 63.6]. The median time from symptom onset to diagnosis was 22.2 months [4.1; 57.0]. At the time of the last visit, remission was achieved in 58.6% of patients.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSIONS. The OGGO database is a valuable tool for monitoring and studying CD in Russia. The results confirm significant variability in the prevalence of CD in Russian Federation and the need for training and awareness-raising among physicians, which will contribute to improved diagnostics, reduced time to diagnosis, and optimized treatment.

KEYWORDS: Cushing disease; hypercortisolism; epidemiology; metabolism.

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) — это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза. Увеличение секреции АКТГ, в свою очередь, приводит к повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) [1]. Клинические проявления неспецифичны и включают избыточную массу тела или ожирение, общую и мышечную слабость, «матронизм», яркие широкие стрии, нарушения менструального цикла, снижение либидо, головную боль и др. Заметные изменения внешности, характерные для ЭГ, чаще встречаются у молодых пациентов, с возрастом на первый план клинической картины выходят системные осложнения ЭГ, которые затрагивают различные органы и системы и приводят к выраженным метаболическим нарушениям. Ключевыми осложнениями ЭГ являются ожирение, нарушение углеводного обмена, дислипидемия, артериальная гипертензия, тромбозы и тромбоземболии, инфекционные осложнения, патологические переломы и остеопороз, миопатия, психиатрические осложнения, гипогонадизм, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь. Осложнения БИК во многом определяют высокую смертность и снижение качества жизни пациентов [2, 3] АСТН.

Диагностика БИК проводится в три этапа, которые описаны в соответствующих клинических рекомендациях. Метод выбора для лечения БИК — нейрохирургический, позволяющий достичь ремиссии в 65–90% случаев. При неэффективности нейрохирургического лечения возможно проведение лучевой терапии или назначение медикаментозной терапии (включающая различные препараты-ингибиторы стероидогенеза, агонисты дофаминовых рецепторов, аналоги соматостатина второго поколения). Для спасения жизни пациента при неэффективности лечения или крайне тяжелом течении гиперкортицизма возможно проведение двусторонней адреналэктомии [2].

Оценка распространенности БИК — достаточно сложная задача, поскольку показатели в значительной мере зависят от характеристик исследуемой когорты и применяемых методов оценки: по обращаемости; данным ретроспективного анализа когортных популяций, собранных в специализированных учреждениях, где проводилось нейрохирургическое лечение; с использованием методов активного скрининга в группах риска, к которым относятся пациенты с ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), остеопорозом и сахарным диабетом (СД) [4]. В этой связи выявление эпидемиологических трендов заболеваемости в популяции и определение групп риска, нуждающихся в активном скрининге патологии, является актуальной задачей для оценки истинной распространенности БИК.

Несмотря на длительную историю изучения ЭГ, число исследований, посвященных эпидемиологии БИК, ограничено, и они имеют значительные методологические различия.

В самом масштабном по количеству пациентов систематическом обзоре 2022 г. обобщены результаты 13 работ, посвященных эпидемиологическим характеристикам БИК, выполненных в различных странах Европы, Северной Америки и Азии за более чем 20-летний период — с 1994 г. по 2020 г. Кумулятивная распространенность БИК в мире составила 2,2/100 тыс. населения (95% ДИ 1,1–4,8), с широкой вариабельностью в зависимости от страны и дизайна исследования: 0,3–6,2/100 тыс. населения. Ежегодная заболеваемость БИК (число новых случаев в год) также значительно отличалась от исследования к исследованию, от 0,15 (95% ДИ 0,10–0,20) до 0,62/100 тыс. населения в год (95% ДИ 0,49–0,75); кумулятивная заболеваемость БИК в мире составила 0,24/100 тыс. населения (95% ДИ 0,15–0,33) [5].

Характерным демографическим признаком БИК, который отмечается всеми исследователями, является преобладание женского пола, доля мужчин в различных исследованиях не превышает 21–26% [6, 7]. У мужчин БИК манифестирует в более молодом возрасте, часто сопровождается более выраженными клиническими проявлениями, более агрессивным течением и сложнее поддается как хирургическому, так и медикаментозному лечению [8, 9]. Среди факторов, влияющих на гендерные различия в распространенности БИК, предполагают генетические нарушения, а именно мутации в генах *USP4* и *USP8*, которые чаще выявляются в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза у женщин [9].

Несмотря на «узнаваемость» клинических проявлений БИК, среднее время от начала заболевания до постановки диагноза в рутинной практике составляет не менее 38 месяцев [10]. Отсроченная постановка диагноза может быть обусловлена качеством организации эндокринологической помощи, в том числе отсутствием «эндокринологической настороженности» у терапевтов, врачей общей практики, а также доступности специалистов-эндокринологов.

Большая доля опухолей гипофиза при БИК представлена микроаденомами (85–90%) [11]. Верификация БИК относится к высокотехнологичной области, таким образом на показатели влияет доступность использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) и уровень экспертности специалистов лучевой диагностики. Несмотря на совершенствование методов лучевой диагностики в последние годы, частота не визуализируемых аденом гипофиза на МРТ может достигать 40% [12].

Успех нейрохирургического лечения БИК зависит от опыта нейрохирурга, размера опухоли и степени инвазии [13]. Согласно метаанализу, по данным 6400 пациентов с БИК, частота ремиссии после

первого нейрохирургического вмешательства составляет 42,0–96,5%, частота рецидивов — 0–47,4%. Закономерно более оптимальная частота ремиссий и низкая частота рецидивов отмечалась среди пациентов с микроаденомами [14].

Еще одну значимую клиническую проблему при БИК представляют невизуализируемые аденомы гипофиза. Согласно крупному метаанализу, частота ремиссии, персистенции и рецидива после нейрохирургического лечения таких аденом при БИК составила 72,87%, 27,03% и 12,05% соответственно. При этом, согласно анализу результатов нейрохирургического лечения в высокоспециализированном центре, частота ремиссии БИК составила 82% вне зависимости от визуализации аденомы гипофиза на МРТ, что подчеркивает важность опыта нейрохирурга, в том числе при оперативном лечении невизуализируемых аденом [15].

БИК сопровождается высокой смертностью, особенно при длительном течении активного заболевания. Согласно последнему метаанализу, в котором оценивалась смертность независимо от стадии заболевания, стандартизованный показатель смертности для БИК составил 2,8 (95% ДИ 2,11–3,72). Наиболее частыми причинами смерти были сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, инфекции и злокачественные образования [16]. В выборке национального регистра Швеции также отмечено, что достижение ремиссии снижало смертность, однако она оставалась выше, чем в общей популяции: стандартизованный показатель смертности составил 1,9 (95% ДИ 1,5–2,3). Среди пациентов в ремиссии смертность была выше у пациентов после двусторонней адреналэктомии, получавших заместительную терапию глюкокортикоидами [17]. Факторы, которые определяют повышенную смертность при БИК, от исследования к исследованию определяются по-разному и включают возраст, наличие СД, длительность гиперкортицизма, наличие сердечно-сосудистого риска после достижения ремиссии, применение нескольких методов лечения, а также передозировку глюкокортикоидов при заместительной терапии [18].

Широкая вариабельность эпидемиологических показателей БИК во многом связана с различиями в выявляемости и уровне осведомленности о заболевании. Имеющиеся данные указывают, что для профилактики преждевременной смертности и предупреждения инвалидизации необходима своевременная диагностика и лечение БИК, а также контроль осложнений заболевания. Исследования БИК на основе крупных баз данных являются уникальным инструментом накопления и анализа клинико-терапевтических данных о патологии и одним из наиболее перспективных направлений исследований частоты и клинико-эпидемиологических характеристик, что определило цель нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ эпидемиологических и клинико-терапевтических характеристик болезни Иценко-Кушинга в базе данных опухолей гипоталамо-гипофизарной области (БД ОГГО).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования является БД клинико-эпидемиологического мониторинга ОГГО на территории Российской Федерации, включающая 84 региона, выгрузка данных от 01.01.2025 (правообладатель ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, РУ № 2022620558 от 16.03.2022). БД ОГГО существует с 2006 г., с 2013 г. — на электронной платформе. В первичный анализ включено 13 247 пациентов с различными ОГГО, из них 986 пациентов с БИК.

БД ведется по единому протоколу в онлайн-формате, информация заполняется как в высокоспециализированных эндокринологических учреждениях, так и врачами-эндокринологами первичного звена.

Распространенность — показатель, оценивающий количество всех случаев заболевания, зарегистрированных в текущем календарном году, рассчитывается на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы. При расчете показателей распространенности использовались данные по численности населения субъектов РФ Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [19].

В анализ половозрастных характеристик включены пациенты со статусом «жив» с наличием необходимых параметров: пола, возраста, диагноза; исключались пациенты с ошибками в заполнении демографических характеристик. В анализ структуры терапии и частоты ремиссии включались пациенты с наличием данных в соответствующих полях медикаментозной терапии и хирургического/лучевого лечения.

Количественные параметры представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей [Q25; Q75]. Качественные параметры представлены в виде долей (абс, %).

Этическая экспертиза

Ведение БД ОГГО на электронной платформе одобрено локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Протокол №2 от 21.02.2013. В БД ОГГО включаются пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие и согласие на обработку персональных данных.

Критерии включения

- Установленный диагноз болезни Иценко-Кушинга согласно критериям Российских клинических рекомендаций [2].
- Согласие на использование персональной медицинской информации.

Критерии невключения

- Отказ в использовании персональной медицинской информации.

Критерии исключения

- Отзыв информированного согласия об использовании персональной медицинской информации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 01.01.2025 БД ОГГО включает записи по 986 пациентам с БИК в РФ. Средняя распространенность БИК составляет 0,7 случая на 100 тыс. населения РФ: наибольшие показатели отмечены в Республике Карелия

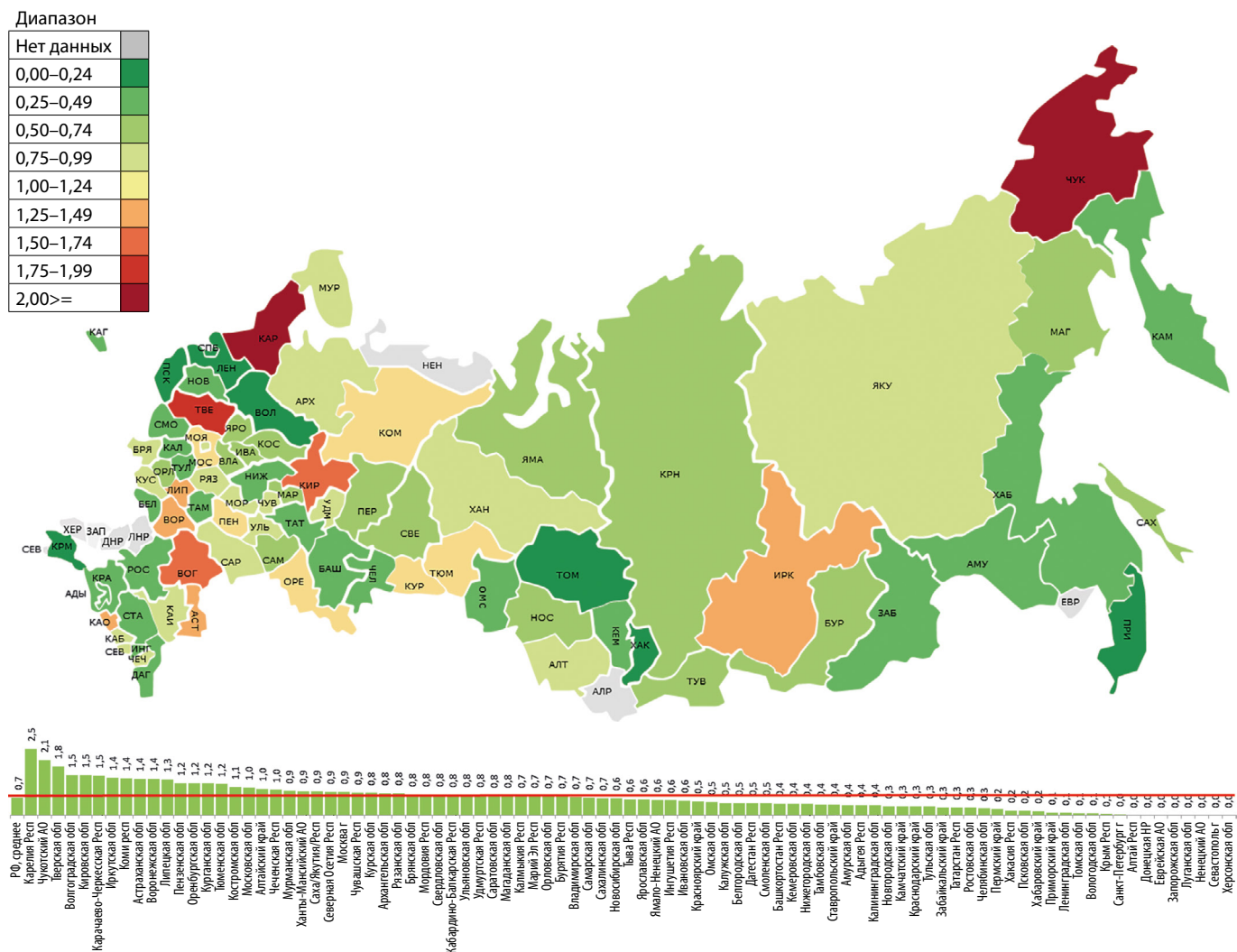


Рисунок 1. Распространенность болезни Иценко-Кушинга в Российской Федерации на 01.01.2025. Средняя распространенность составила 0,7 случая на 100 тыс. населения.

(2,5/100 тыс.), Чукотском АО (2,1/100 тыс.), Тверской области (1,8/100 тыс.), Волгоградской области (1,5/100 тыс.), Кировской области (1,5/100 тыс.), Карачаево-Черкесской Республике (1,5/100 тыс.), данные представлены на рисунке 1.

Медиана возраста составила 52 года [42,1; 63,6], соотношение по полу (м:ж) — 152 (15,4%):834 (84,6%), индекс массы тела (ИМТ) — 28,8 кг/м² [24,8; 33,5]. Возраст на период постановки диагноза — 32,6 года [23,8; 43,7], время от появления симптомов заболевания до постановки диагноза — 22,2 месяца [4,1; 57,0]. Данные о наличии инвалидности доступны у 802 пациентов, доля пациентов с инвалидностью составила 45,1%.

Данные МРТ доступны у 708 пациентов (71,8%): в 171 случае выявлены микроаденомы гипофиза (24,2%), в 240 случаях — макроаденомы (33,9%), в 297 случаях аденома не визуализируется (41,9%). Данные по уровню свободного кортизола суточной мочи доступны у 205 пациентов с активной стадией БИК, медиана составила 589,9 нмоль/сут [237,6; 1181,9].

Среди осложнений БИК наиболее часто отмечалась артериальная гипертензия (61,1%), нарушения менструального цикла (32%) и нарушения углеводного обмена (25,5%). Частота остеопороза в выборке БД ОГГО составила 4,3%.

Нейрохирургическое лечение проводилось 668 пациентам (67,8%), в качестве первой линии данный метод использован у 617 пациентов (62,6%). Адреналэктомия выполнена в 105 случаях (10,7%), у 92 пациентов — в качестве первой линии лечения (9,3%). Лучевая терапия проводилась 191 пациенту (19,4%), в 91 случае — в качестве первой линии (9,2%).

Медикаментозная терапия применялась лишь у 53 пациентов (5,4%): 31 пациент получал кетоконазол, 22 пациента — каберголин.

Ремиссия БИК отмечена у 579 пациентов (58,6%), у 330 — активная стадия заболевания (33,4%), у 80 пациентов нет данных по стадии (8,0%). Надпочечниковая недостаточность после оперативного лечения отмечена у 105, после лучевой терапии — у 9 пациентов. При оценке стадий заболевания отмечается тенденция к увеличению доли пациентов в ремиссии по сравнению с 2015 годом (рис. 2).

Всего в БД отмечено 20 случаев смерти среди пациентов с БИК: 1 — по причине основного заболевания (5%), 1 — другая причина (5%), 1 — заболевание органов дыхания (5%), 1 — заболевание органов ЖКТ (5%), 5 — онкология (25%), 7 — сердечно-сосудистые заболевания (35%), 1 — другие эндокринные заболевания и осложнения (5%), для 3 причина смерти не установлена (15%).

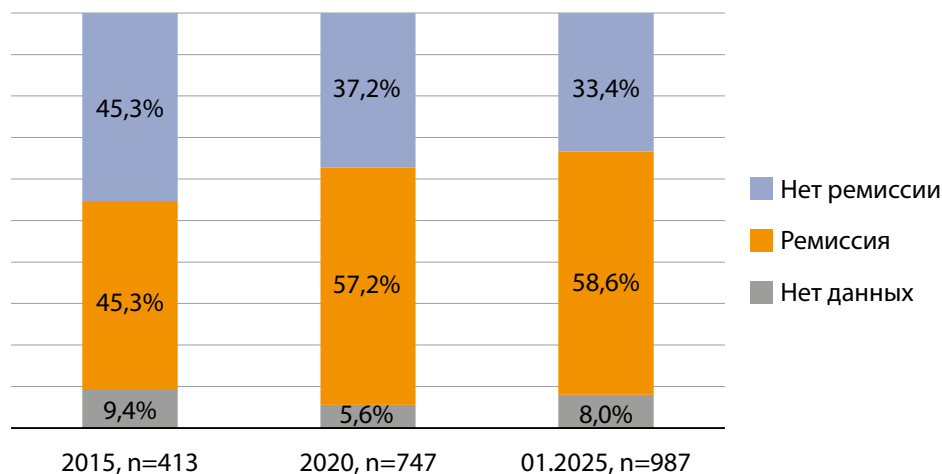


Рисунок 2. Структура стадий болезни Иценко-Кушинга по временным срезам. Каждый срез отражает общее количество накопленных случаев к окончанию года.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет общие ограничения, характерные для баз данных редких заболеваний. Не все регионы Российской Федерации активно вводят данные в БД ОГГО, что не позволяет зафиксировать максимальное количество пациентов. Необходимо привлечь больше ответственных региональных координаторов, проверяющих качество и соответствие вносимых данных в регионах.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе мы проанализировали основные клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с БИК в БД ОГГО — самой крупной когорте пациентов в РФ. Наша база данных сопоставима с наиболее крупным европейским регистром, включающим около 2000 пациентов из 25 европейских центров, что подчеркивает репрезентативность данного анализа.

В метаанализе эпидемиологических исследований по БИК в мире кумулятивная распространенность составила 2,2 на 100 тыс. населения, при высокой гетерогенности исследований от 0,3 (95% ДИ 0,0–2,4) до 6,2/100 тыс. населения [5]. В нашем анализе два региона соответствовали данному показателю (Республика Карелия и Чукотский Автономный округ), при этом средний кумулятивный показатель составил 0,7 на 100 тыс. населения, что маловероятно отражает истинную распространенность БИК на территории Российской Федерации. Разнородность показателей заболеваемости и распространенности БИК в зависимости от региона определяет необходимость адресной работы в регионах с целью повышения выявляемости и регистрации случаев заболевания с учетом конкретной ситуации на местах.

Длительность постановки диагноза при БИК составила 22,2 месяца, что ниже, чем средний показатель по результатам последнего мирового метаанализа — 38 месяцев.

При сопоставимости характеристик БИК в нашем анализе и работах европейского консорциума по БИК (ERCUSYN) [20] в отношении половозрастных данных, в БД ОГГО отмечается меньшая частота выявления

аденом и основных осложнений, что указывает на необходимость внесения данных, улучшения диагностики и повышенного внимания не только к достижению ремиссии, но и к осложнениям БИК. Согласно метаанализу А. Stroud и соавт., частота ремиссии после трансфеноидальной аденомэктомии составляет 80% [77%; 82%] [21]. В исследовании, включавшем 320 пациентов с БИК из 30 стран, частота ремиссии составила 41% [22]. По данным БД ОГГО, общая частота ремиссии БИК составляет 58,6%, что в целом соответствует общемировым данным.

В настоящее время в терапии БИК активно используется осилодростат — селективный блокатор 11 β -гидроксилазы 1 типа (зарегистрирован в РФ) и пасиреотид пролонгированного действия (на момент публикации рукописи в РФ не зарегистрирован). Также доступен кетоконазол, который в когорте регистра, применяется нечасто. Это может объясняться гепатотоксичностью, которая встречается у 10–20% пациентов [23]. Более широкое применение лекарственной терапии современными препаратами, вероятно, позволит повысить шансы на достижение ремиссии среди пациентов, у которых проведение нейрохирургического лечения невозможно или было неэффективным.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти у пациентов с БИК — стандартизованный показатель смертности составляет от 4,1 до 16 у пациентов с активным заболеванием [24]. В ERCUSYN на 1045 случаев БИК зарегистрировано 23 случая смерти: большинство по причине инфекционных заболеваний (6 человек). По данным регистра ОГГО наиболее частой причиной смерти являлись сердечно-сосудистые заболевания (7 случаев из 20), что согласуется с литературными данными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-эпидемиологическая оценка БИК остается актуальной проблемой и использование нозологических БД позволяет получить актуальную информацию о том, как ведутся заболевания в реальной клинической практике. Результаты представленной работы отражают необходимость повышения каче-

ства выявления и терапии БИК, снижения времени до постановки диагноза, а также направленных методов профилактики осложнений, что может быть достигнуто повышением осведомленности и обучением как эндокринологов, так и врачей первичного звена и смежных специальностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Данная работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант №24-15-00283).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Melnichenko GA, Dedov I, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Probl Endocrinol*. 2015;61(2):55-77. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
- Клинические рекомендации "Болезнь Иценко-Кушинга". Российская ассоциация эндокринологов, 2021. [Klinicheskie rekomendacii "Bolezni' Icenko-Kushinga". Rossijskaya associaciya endokrinologov, 2021. (In Russ.)]
- Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, et al. Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening. *Obe Metab*. 2013;10(1):26-31. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5068>
- Aresta C, Soranna D, Giovanelli L, et al. When to Suspect Hidden Hypercortisolism in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Endocr Pract*. 2021;27(12):1216-1224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.07.014>
- Giuffrida G, Crisafulli S, Ferrau F, et al. Global Cushing's disease epidemiology: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(6):1235-1246. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01754-1>
- Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary*. 2019;22(2):179-186. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00951-1>
- Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):655-664. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0189>
- Giraldi FP, Moro M, Cavagnini F. Gender-Related Differences in the Presentation and Course of Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1554-1558. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021518>
- Pecori Giraldi F, Cassarino MF, Sesta A, Terreni M, Lasio G, Losa M. Sexual Dimorphism in Cellular and Molecular Features in Human ACTH-Secreting Pituitary Adenomas. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):669. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12030669>
- Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e12-e22. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz136>
- Марова Е.И., Колесникова Г.С., Арапова С.Д., Григорьев А.Ю., Лапшина А.М., Мельниченко Г.А. Факторы прогноза результатов удаления кортикотропином при болезни Иценко-Кушинга. // *Эндокринная хирургия*. — 2016. — Т.10. — №4. — С.20-30. [Marova EI, Kolesnikova GS, Arapova SD, Grigorjev AU, Lapshina AM, Melnichenko GA. Factors predicting the outcomes of removal of corticotropin in Cushing's disease. *Endocrine Surgery*. 2016;10(4):20-30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg2016420-30>
- Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg*. 2017;126(2):404-417. doi: <https://doi.org/10.3171/2016.1.JNS152119>
- Alexandraki KI, Kalsas GA, Isidori AM, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):639-648. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0921>
- Petersenn S, Beckers A, Ferone D, et al. Therapy of endocrine disease: Outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):R227-R239. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0883>
- Khandaeva PM, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Five years follow up of patients with Cushing's disease with and without visualized pituitary adenoma on MRI, who underwent transsphenoidal adenectomy. *Probl Endocrinol*. 2017;63(5):276-281. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017635276-281>
- Limumpornpetch P, Morgan AW, Tiganescu A, et al. The Effect of Endogenous Cushing Syndrome on All-cause and Cause-specific Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(8):2377-2388. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac265>
- Ragnarsson O, Olsson DS, Papakokkinou E, et al. Overall and Disease-Specific Mortality in Patients With Cushing Disease: A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2375-2384. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02524>
- Nieman LK, Castinetti F, Newell-Price J, et al. Cushing syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2025;11(1):4. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00588-w>
- Федеральная служба государственной статистики. Доступно по: gks.ru. [Russian Federal State Statistics Service. Available from: www.gks.ru. (In Russ.)]
- Valassi E. Clinical presentation and etiology of Cushing's syndrome: Data from (ERCUSYN). *J Neuroendocrinol*. 2022;34(8). doi: <https://doi.org/10.1111/jne.13114>
- Stroud A, Dhaliwal P, Alvarado R, et al. Outcomes of pituitary surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2020;23(5):595-609. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01066-8>
- Valassi E, Chiodini I, Feelders RA, et al. Unmet needs in Cushing's syndrome: the patients' perspective. *Endocr Connect*. 2022;11(7). doi: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0027>
- Young J, Bertherat J, Vantghem MC, et al. Hepatic safety of ketoconazole in Cushing's syndrome: results of a Compassionate Use Programme in France. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):447-458. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0886>
- Ntali G, Hakami O, Wattedgama M, Ahmed S, Karavitaki N. Mortality of Patients with Cushing's Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(03):203-207. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1197-6380>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

Кутакова Дарья Вячеславовна [Daria V. Kutakova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6838-9487>; SPIN-код: 8534-2190; e-mail: sazonomova_dv@mail.ru

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

Исаков Михаил Андреевич, к.б.н. [Mikhail A. Isakov, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9760-1117>; eLibrary SPIN: 5870-8933; e-mail: m.isakov@aston-health.com

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>;
eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

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

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

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

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

Марова Евгения Ивановна, д.м.н., профессор [Evgenia I. Marova, MD, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5130-4157>; e-mail: marova-e@mail.ru

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

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, 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:

Луценко А.С., Кутакова Д.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Белая Ж.Е., Пржиялковская Е.Г., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Марова Е.И., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Эпидемиологические и клинико-терапевтические характеристики болезни Иценко-Кушинга в Российской Федерации: данные мониторинга на основе Всероссийской базы данных на 01.01.2025 // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 285-291. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13298>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lutsenko AS, Kutakova DV, Vikulova OK, Isakov MA, Belaya ZhE, Przhialkovskaya EG, Rozhinskaya LYa, Dzeranova LK, Pigarova EA, Marova EI, Troshina EA, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Epidemiological, clinical and therapeutic aspects Cushing disease in Russian Federation: monitoring data based on the Russian database for 01.01.2025. *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):285-291. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13298>

АНАЛИЗ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ 7-ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА В ШКОЛЕ И ДОМА В Г. МОСКВЕ ПО ДАННЫМ ПРОГРАММЫ ВОЗ (COSI)



© В.К. Федяева^{1*}, Т.Т. Князева², А.Л. Калинин², Т.А. Вадина², В.А. Петеркова², О.Ю. Реброва^{1,2}

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

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

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

Цель. Охарактеризовать питание 7-летних детей г. Москвы дома и в школе.

Материалы и методы. Эпидемиологическое исследование проведено на базе НМИЦ эндокринологии Минздрава России в 2017 г. в рамках программы COSI. Обследованы дети 7 лет, обучающиеся в первых классах 68 случайно отобранных московских школ. Исследование выполнялось в соответствии с протоколом исследования COSI, заполнялись родительская и школьная формы анкет.

Результаты. Обследованы 2166 детей 7 лет (1068 мальчиков и 1098 девочек). Дома ежедневно или 4–6 раз в неделю получают свежие фрукты 82% детей, овощи — 72%, молочные продукты — 64%, мясо — 81%. Никогда не получают дома безалкогольные напитки с добавлением сахара 37% детей, ароматизированное молоко — 62%, диетические или «легкие» безалкогольные напитки — 79%, молоко пониженной жирности — 55%, цельное жирное молоко — 29%. Рыбу 46% детей получают 1–3 раза в неделю. В школе вода бесплатно доступна для 86% детей, чай — для 35%, свежие фрукты — для 67%, овощи — для 55% детей.

Для 61% детей в школе проводится курс обучения рациональному питанию либо эта тема подается в виде отдельного урока, либо интегрирована в другие учебные занятия. Две трети детей в школе свободны от воздействия рекламы и маркетинга.

Заключение. Впервые представлены детальные результаты эпидемиологического исследования 7-летних детей г. Москвы по программе COSI: оценки частоты потребления различных продуктов питания дома и в школе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; родители; школа; питание дома; питание в школе.

ANALYSIS OF HOME AND SCHOOL NUTRITION AMONG 7-YEAR-OLD CHILDREN IN MOSCOW ACCORDING TO THE WHO RESEARCH PROGRAM (COSI)

© Vlada K. Fediaeva^{1*}, Aleksei L. Kalinin², Tila T. Knyazeva², Tatiana A. Vadina², Valentina A. Peterkova², Olga Yu. Rebrova^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²«Endocrinology research center» State funded research facility of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

BACKGROUND: Childhood overweight and obesity are associated with diseases in adulthood: metabolic syndrome, type 2 diabetes, coronary heart disease, hypertension, and some types of cancer. In 2006, WHO initiated the European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI), according to which a survey of Moscow first-graders was conducted in 2017. The publications of the Initiative participants presented general characteristics of the Russian sample along with similar indicators of other countries participating in the Initiative, while the collected Russian data allow for a more detailed analysis.

AIM: To characterize the nutrition of 7-year-old children in Moscow at home and at school.

MATERIALS AND METHODS: The epidemiological study was conducted at the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2017 as part of the COSI program. The study included 7-year-old children studying in one of the first grades of 68 randomly selected Moscow schools. The study was conducted in accordance with the COSI study protocol; parent and school questionnaire forms were filled in.

RESULTS: The study included 2,166 7-year-old children (1,068 boys and 1,098 girls). At home, 82% of children receive fresh fruit daily or 4–6 times a week, 72% receive vegetables, 64% receive dairy products, and 81% receive meat. 37% of children never receive soft drinks with added sugar, 62% — flavored milk, 79% — diet or "light" soft drinks, 55% — low-fat milk,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



and 29% — whole fat milk. 46% of children receive fish 1–3 times a week. At school, water is freely available for 86% of children, tea for 35%, fresh fruit for 67%, and vegetables for 55% of children. For 61% of children, a course on rational nutrition is conducted at school, or this topic is presented as a separate lesson, or is integrated into other educational activities. Two thirds of children at school are free from exposure to advertising and marketing.

CONCLUSION: For the first time, detailed results of an epidemiological study of 7-year-old children in Moscow under the COSI program are presented: assessment of the frequency of consumption of various food products at home and at school.

KEYWORDS: children; parents; meals; home; school.

ОБОСНОВАНИЕ

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

В 2006 г. ВОЗ инициировала Европейскую инициативу по эпиднадзору за детским ожирением (European Childhood Obesity Surveillance Initiative, COSI)¹, однако в этом исследовании принимали участие страны не только Европы, но и Центральной и Средней Азии. В РФ в 2017 г. проведено обследование московских первоклассников. В публикациях участников Инициативы были представлены общие характеристики российской выборки наряду с аналогичными показателями других стран, участвующих в Инициативе [5], в то время как собранные российские данные позволяют выполнить более детальный анализ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: охарактеризовать популяцию 7-летних детей г. Москвы по составу питания дома и в школе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

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

Исследуемая популяция

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

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

Дизайн исследования:

одномоментное наблюдательное исследование.

Методы

Исследование выполнялось в соответствии с протоколом Инициативы COSI. В настоящем исследовании использованы данные, полученные при заполнении следующих документов:

- 1) родительская форма анкеты о частотах употребления различных продуктов детьми 7 лет дома — заполнялась родителями детей;
- 2) школьная форма анкеты о доступности продуктов питания и напитков на территории школы — заполнялась сотрудниками школы.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся в пакете Statistica v. 13 (TIBCO Software, Inc., США). Для относительных частот рассчитывались 95% доверительные интервалы (ДИ) по методу Клоппера-Пирсона.

Этическая экспертиза

Согласие на участие в обследовании детей предоставлялось родителями или законными представителями ребенка. Исследование COSI одобрено ЛЭК ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, выписка из протокола №9 от 10.05.2017. Учитывая отсутствие персональных идентификационных данных субъектов исследования в анализируемой базе данных, специального одобрения этическим комитетом не требуется.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы 2166 детей 7 лет (1068 мальчиков и 1098 девочек), однако на различные вопросы о питании в семье ответили родители 63–68% детей. В таблице 1 представлены результаты опроса о частоте потребления различных продуктов в течение типичной (обычной) недели в семье. Ячейки с преобладающими частотами в каждой строке выделены цветом (сравнивались 95% ДИ для частот в каждой строке (не приведены в таблице)).

Сведения о доступности продуктов питания в школах предоставлены по различным вопросам для 51–97% детей (табл. 2).

Для 96,9% (2033/2098) детей в школе доступна собственная столовая, для 78,7% (1634/2076) — магазин или кафетерий, где можно купить продукты питания или напитки, для 3,1% (66/2098) — торговые автоматы, которыми разрешено пользоваться детям для приобретения продуктов питания или напитков (за исключением воды, фруктов и овощей).

Для 60,6% (1271/2098) детей в школе проводится курс обучения рациональному питанию либо эта тема подается в виде отдельного урока, либо интегрирована в другие учебные занятия.

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

Таблица 1. Частота употребления различных продуктов детьми 7 лет дома

	N	Никогда	Менее 1 раза в неделю	Иногда (1–3 раза в неделю)	Часто (4–6 дней в неделю)	Ежедневно
Свежие фрукты	1475	10 (0,7%)	24 (1,6%)	230 (15,6%)	456 (30,9%)	755 (51,2%)
Овощи (кроме картофеля)	1462	13 (0,9%)	54 (3,7%)	328 (22,4%)	551 (37,7%)	516 (35,3%)
100% фруктовый сок	1447	164 (11,3%)	498 (34,4%)	459 (31,7%)	196 (13,5%)	130 (9%)
Безалкогольные напитки с добавлением сахара	1418	528 (37,2%)	457 (32,2%)	241 (17%)	85 (6%)	107 (7,5%)
Ароматизированное молоко	1398	863 (61,7%)	333 (23,8%)	133 (9,5%)	52 (3,7%)	17 (1,2%)
Диетические или «легкие» безалкогольные напитки	1383	1093 (79%)	191 (13,8%)	64 (4,6%)	23 (1,7%)	12 (0,9%)
Молоко пониженной жирности	1366	745 (54,5%)	191 (14%)	198 (14,5%)	124 (9,1%)	108 (7,9%)
Цельное жирное молоко	1378	403 (29,2%)	190 (13,8%)	315 (22,9%)	269 (19,5%)	201 (14,6%)
Сыр	1427	126 (8,8%)	175 (12,3%)	527 (36,9%)	386 (27%)	213 (14,9%)
Йогурт, молочный пудинг, сливочный сыр или другой молочный продукт	1417	42 (3%)	111 (7,8%)	356 (25,1%)	437 (30,8%)	471 (33,2%)
Мясо	1446	14 (1%)	31 (2,1%)	235 (16,3%)	587 (40,6%)	579 (40%)
Рыба	1446	141 (9,8%)	485 (33,5%)	662 (45,8%)	135 (9,3%)	23 (1,6%)
Пикантные снеки, такие как картофельные чипсы, кукурузные чипсы, попкорн или арахис	1458	475 (32,6%)	854 (58,6%)	114 (7,8%)	13 (0,9%)	2 (0,1%)
Сладкие снеки (батончики, шоколад и т.п.)	1460	29 (2%)	315 (21,6%)	633 (43,4%)	352 (24,1%)	131 (9%)
Печенье, пирожное, пончики или пирог	1455	30 (2,1%)	328 (22,5%)	603 (41,4%)	363 (24,9%)	131 (9%)
Пицца, картофель фри, жареный картофель, гамбургер, сосиска или пирожки с мясом	1458	145 (9,9%)	1020 (70%)	247 (16,9%)	39 (2,7%)	7 (0,5%)

Две трети детей (66,6%, 1383/2076) в школе свободны от воздействия рекламы и маркетинга (например, рекламных плакатов с названиями пищевых компаний или продуктов, нанесенных на торговые автоматы визуальные образы или названий пищевых компаний и/или наличия таких школьных материалов, как книги или спортивный инвентарь с фирменными знаками) любых продуктов питания, обладающих энергетической плотностью, но обедненных по нутриентам (например, пирожные, кондитерские изделия, сладости), и напитков, которые могут мешать поощрению здорового, сбалансированного питания.

ОБСУЖДЕНИЕ

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

Репрезентативность выборки

Исследование проведено в мегаполисе, что ограничивает обобщаемость результатов на другие регионы РФ. При этом школы отобраны случайным образом, число включенных случаев велико — более 2 тысяч детей, что, напротив, повышает репрезентативность, но только по отношению к изучаемому региону (г. Москве) и аналогичным регионам.

Сопоставление с другими публикациями

Полученные результаты соответствуют ранее опубликованным результатам программы COSI [5], однако нами анализировались дети 7 лет, в то время как в [5] — дети 6–9 лет, причем доля 7-летних детей составляла 72,8%. Около половины московских 7-летних детей получают дома свежие фрукты ежедневно, и это наибольшая доля среди стран Восточной Европы и сопоставимо с Турцией, хотя меньше, чем в Италии, Дании, Ирландии, Албании, Туркменистане (всего анализировались 23 страны). Ежедневное потребление свежих овощей примерно в 1,5 раза меньше и сопоставимо с Чехией и Португалией, более высокие уровни — в Дании, Ирландии, Таджикистане и Туркменистане. Пикантные снеки около 90% московских 7-летних детей не получают никогда или получают менее 1 раза в неделю, и это самая высокая доля среди обследованных 23 стран. Что касается сладких снеков, то их не получают или получают редко около четверти детей, что соответствует показателю большинства обследованных стран, за исключением Португалии (68%), Испании (57%), Казахстана (40%). Безалкогольные напитки с добавлением сахара исключаются чаще — примерно у 2/3 московских детей, более высокие цифры есть в небольшом числе стран — Ирландии (88%), Испании (84%), Литве (72%), очень низкие — в Чехии (18%).

Таблица 2. Доступность продуктов питания и напитков для учащихся 7 лет на территории школы

Наименование	N	Бесплатно	Платно	Бесплатно и платно	Нет в наличии
Напитки без сахара или его добавления					
Вода	2098	1788 (85,2%)	33 (1,6%)	277 (13,2%)	0 (0%)
Чай	1993	706 (35,4%)	667 (33,5%)	478 (24%)	142 (7,1%)
100% фруктовые соки без добавления сахара	1724	152 (8,8%)	897 (52%)	241 (14%)	434 (25,2%)
Напитки с добавленным сахаром					
Фруктовые соки или негазированные напитки с добавленным сахаром	1954	0 (0%)	1252 (64,1%)	509 (26%)	193 (9,9%)
Газированные (безалкогольные) напитки с добавленным сахаром	1560	29 (1,9%)	532 (34,1%)	30 (1,9%)	969 (62,1%)
Ароматизированное молоко с добавленным сахаром	1697	35 (2,1%)	1003 (59,1%)	0 (0%)	659 (38,8%)
Горячие напитки (какао, чай, кофе латте)	1802	504 (28%)	427 (23,7%)	444 (24,6%)	427 (23,7%)
Другие продукты					
Молоко, йогурт или айран	1810	408 (22,5%)	441 (24,4%)	258 (14,3%)	703 (38,8%)
Безалкогольные напитки (вкл. плодово-ягодные и ароматизированные молочные напитки)	1096	29 (2,6%)	560 (51,1%)	43 (3,9%)	464 (42,3%)
Энергетические напитки	1392	0 (0%)	41 (2,9%)	0 (0%)	1351 (97,1%)
Свежие фрукты	1958	1304 (66,6%)	151 (7,7%)	356 (18,2%)	147 (7,5%)
Овощи	1958	1084 (55,4%)	121 (6,2%)	506 (25,8%)	247 (12,6%)
Сладкие снеки (напр., шоколад, кондитерские изделия из сахара, пирожные, батончики для завтрака и/или зерновые батончики, сладкое печенье и/или мучные кондитерские изделия)	2004	96 (4,8%)	1508 (75,2%)	135 (6,7%)	265 (13,2%)
Мороженое	1542	0 (0%)	169 (11%)	0 (0%)	1373 (89%)
Острые снеки (напр., картофельные чипсы, подсоленный попкорн, подсоленные орешки, посыпанное солью печенье и/или крендельки)	1618	0 (0%)	304 (18,8%)	0 (0%)	1314 (81,2%)

Аналогичных исследований российской детской популяции нами не найдено, имеется лишь публикация по дошкольникам [6], где выявлено недостаточное потребление овощей, молока, творога, фруктов, круп и бобовых продуктов. Многочисленные другие публикации анализируют режимы питания, распределения макро- и микронутриентов, смешанные возрастные группы детей.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является недостаточная репрезентативность выборки (см. выше). Поскольку исследование выполнялось по единому про-

токолу COSI, другие ограничения вряд ли могут быть существенными.

Направления дальнейших исследований

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые представлены детальные результаты эпидемиологического исследования 7-летних детей г. Москвы по программе COSI: частоты потребления различных продуктов питания дома и в школе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарность. Коллектив авторов выражает благодарность к.м.н. Боговой Елене Ахсарбековне за организационную помощь в сборе материала.

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Llewellyn A, Simmonds M, Owen CG, Woolacott N. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17(1):56-67. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12316>
- Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(7):891-8. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.222>
- Umer A, Kelley GA, Cottrell LE, Giacobbi P Jr, Innes KE, Lilly CL. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: a systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health.* 2017;17(1):683. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4691-z>
- Kim J, Lee I, Lim S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs.* 2017;26(23-24):3869-3880. doi: <https://doi.org/10.1111/jocn.13802>
- Williams J, Buoncristiano M, Nardone P, et al. A Snapshot of European Children's Eating Habits: Results from the Fourth Round of the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). *Nutrients.* 2020;12(8):2481. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12082481>
- Мажаева Т.В., Чугунова О.В., Гращенко Д.В. Некоторые аспекты структуры и организации питания детей в ряде регионов России // *Вопросы питания.* — 2016. — Т. 85. — № 6. — С. 95-102. [Mazhaeva TV, Chugunova OV, Grashchenkov DV. Nekotorye aspekty struktury i organizatsii pitaniya detej v ryade regionov Rossii. *Voprosy pitaniya.* 2016;85(6):95-102 (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

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

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

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

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Федяева В.К., Калинин А.Л., Князева Т.Т., Вадина Т.А., Петеркова В.А., Реброва О.Ю. Анализ питания детей 7-летнего возраста в школе и дома в г. Москва по данным программы ВОЗ (COSI) // *Ожирение и метаболизм.* — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 292-296. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13244>

TO CITE THIS ARTICLE:

Fediaeva VK, Kalinin AL, Knyazeva TT, Vadina TA, Peterkova VA, Rebrova OYu. Analysis of home and school nutrition among 7-year-old children in Moscow according to the WHO research program (COSI). *Obesity and metabolism.* 2025;22(4):292-296. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13244>

ВЗАИМОСВЯЗИ ГИПЕРУРИКЕМИИ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И СТАДИЙНОСТИ ОЖИРЕНИЯ



© И.Г. Красивина¹, Н.В. Долгов², Л.Н. Долгова^{1,2*}, Е.А. Пятовская²

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ярославль, Россия

²Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» город Ярославль», Ярославль, Россия

Обоснование. Ожирение и гиперурикемия (ГУ) как метаболически и генетически сходные состояния с единым перечнем коморбидных заболеваний вызывают серьезную озабоченность мирового научного сообщества.

Цель. Оценка встречаемости ГУ и выраженности инсулинорезистентности при разных вариантах содержания жира в сопоставлении степеней ИМТ и стадийности ожирения у работающих пациентов.

Материалы и методы. В одномоментное одноцентровое поперечное исследование включено 458 работающих пациентов, наблюдающихся в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» город Ярославль. Регистрировались ИМТ, результаты лабораторного исследования крови (уровень глюкозы, мочевой кислоты, триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой плотности), данные о имеющихся хронических заболеваниях, фотоплетизмографический маркер инсулинорезистентности. Стадию ожирения определяли на основании наличия/отсутствия гипергликемии натощак, гипертриглицеридемии, снижения ХСЛПВП, данных о коморбидности. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica13.

Результаты. Оценка ожирения по стадиям ABCD продемонстрировала преобладание метаболически нездорового ожирения (ОЖ 1 и 2 стадии) у 64,8% пациентов (ОЖ1 — у 40,8% испытуемых и ОЖ 2 — 24,0%). ГУ встречается при метаболически нездоровом ожирении чаще при второй стадии, чем при первой у мужчин в 2,2 раза, у женщин в 2,7 раза, а относительно лиц с нормальной массой тела это соотношение составляет 5,6 и 9,04 раза. Фотоплетизмографический маркер инсулинорезистентности увеличивался от группы с нормальной массой тела до ОЖ 2 стадии. Патологический уровень фотоплетизмографического маркера инсулинорезистентности у мужчин с ОЖ 2 стадии обнаруживался чаще в 1,4 раза по сравнению с ОЖ 0 и в 2,25 раза относительно ОЖ1 стадии, у женщин — соответственно в 2,2 и 2,1 раза.

Заключение. Метаболически нейтральное накопление жировой массы (избыточная масса тела и ожирение 0 стадии) в современной популяции амбулаторных работающих пациентов встречается очень редко (5,4–3,35% соответственно). Суррогатные маркеры инсулинорезистентности определяются уже при метаболически нейтральных вариантах накопления избытка жировой ткани и достигают распространенности более 50% при ожирении 2 стадии. ГУ практически не встречается при метаболически нейтральных вариантах избыточного содержания жира в организме и может выступать в качестве дешевого рутинного маркера метаболического неблагополучия и критерия эффективности профилактических вмешательств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперурикемия; ожирение; инсулинорезистентность.

INTERRELATIONSHIPS OF HYPERURICEMIA, INSULIN RESISTANCE, AND STAGES OF OBESITY

© Irina G. Krasivina¹, Nikolai V. Dolgov², Lidiia N. Dolgova^{1,2*}, Ekaterina A. Pyatovskaya²

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

²Private Healthcare Institution "Clinical Hospital "RZD-Medicine" city of Yaroslavl", Yaroslavl, Russia

BACKGROUND: Obesity and hyperuricemia (HU) as metabolically and genetically similar conditions with a single list of comorbid diseases are of serious concern to the global scientific community.

AIM: to assess the incidence of GU and the severity of insulin resistance with different levels of fat content in comparison with BMI levels and obesity stages in working patients.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional, single-center study included 458 working patients observed in the private healthcare institution "KB "RZd-Medicine" in Yaroslavl. BMI, laboratory blood test results (glucose, uric acid, triglycerides, cholesterol, high-density lipoproteins), data on existing chronic diseases, and a photoplethysmographic marker of insulin resistance were recorded. The obesity stage was determined based on the presence/absence of fasting hyperglycemia, hypertriglyceridemia, decreased HDL-C, and comorbidity data. Statistical processing of the results was performed using the Statistica13 program.

RESULTS: Assessment of obesity by ABCD stages demonstrated the prevalence of metabolically unhealthy obesity (OB stages 1 and 2) in 64.8% of patients (OB1 — in 40.8% of subjects and OB 2 — 24.0%). HU occurs in metabolically unhealthy obesity more often at the second stage than at the first in men by 2.2 times, in women by 2.7 times, and relative to individuals with normal body weight, this ratio is 5.6 and 9.04 times. Photoplethysmographic marker of insulin resistance increased from

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



the group with normal body weight to OB stage 2. Pathological level of photoplethysmographic marker of insulin resistance in men with OB stage 2 was detected more often by 1.4 times compared to OB 0 and by 2.25 times relative to OB stage 1, in women — by 2.2 and 2.1 times, respectively.

CONCLUSION: Metabolically neutral accumulation of fat mass (overweight and obesity stage 0) is very rare in the modern population of outpatient working patients (5.4–3.35%, respectively). Surrogate markers of insulin resistance are determined even with metabolically neutral variants of excess adipose tissue accumulation and reach a prevalence of more than 50% in stage 2 obesity. Hyperuricemia is practically not found in metabolically neutral variants of excess body fat and can act as a cheap routine marker of metabolic distress and a criterion for the effectiveness of preventive interventions.

KEYWORDS: hyperuricemia; obesity; insulin resistance.

ОБОСНОВАНИЕ

Широкая распространенность таких метаболически и генетически сходных состояний, как ожирение и гиперурикемия (ГУ), вызывает серьезную озабоченность современного мирового научного сообщества в связи с неуклонным ростом практически единого для них перечня коморбидных заболеваний, прежде всего артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2 типа (СД2), атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Помимо немодифицируемых генетических, гендерных и возрастных причин формирования ожирения и ГУ, существует множество общих модифицируемых факторов, например, малоподвижный образ жизни, стиль питания высококалорийной жирной и сладкой пищей, употребление алкоголя [3]. Высказывается мнение, что для лечения ожирения и ГУ необходима комплексная стратегия, учитывающая их метаболические сходства [4]. В коллективной монографии «Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов» отдельная глава посвящена ГУ и ее коррекции [5]. Одновременно с этим в отношении обеих проблем встречаются публикации противоречивых данных, призывающих к сдержанности в терапии, а применительно к ожирению доходящих до поиска «парадоксов» и «метаболически здорового» варианта данного состояния [6–9].

Разрешение назревших противоречий было принято в 2014 г., когда Американская ассоциация клиницистов эндокринологов (ААСЕ) совместно с Американским колледжем эндокринологии (АСЕ) предложили новую классификацию ожирения, выходящую за рамки привычной оценки индекса массы тела (ИМТ), акцентирующую внимание на наличии и тяжести осложнений [10]. В продолжение модели, ориентированной на осложнения ожирения, в 2017 г. ААСЕ/АСЕ предложили новый термин «хроническое заболевание, ассоциированное с ожирением» (Adiposity-Based Chronic Disease, ABCD), предполагающий по мнению авторов, снижение стигматизации тучности в обществе [11]. Подход, сфокусированный на осложнениях ожирения, стал важным шагом в направлении раннего выявления и мотивации к терапии людей с особо повышенным риском метаболических нарушений, даже если их ИМТ соответствует лишь избыточной массе тела. Данная классификация активно обсуждалась в ряде публикаций для практических врачей [12, 13]. Однако к настоящему времени редко встречаются исследования, использующие эту классификацию и термин ABCD. На сегодняшний день опубликовано всего три таких работы, проведенные в Венесуэле [15], Чехии [16] и Мексике [17]. Вероятно, учет значительного количества нозологических единиц, опасения увеличения длительности приема и сложности кодировки диагноза

в электронных системах вызывают определенные затруднения и предполагают повышенные затраты времени на обследование пациента и формулировку диагноза. В контрольном списке осложнений, влияющих на определение стадии ABCD, в качестве лабораторных маркеров использованы классические критерии метаболического синдрома: гликемия натощак (ГН), триглицериды (ТГ), холестерин в составе липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП). Уровень сывороточной урикемии (СУ) не влияет на определение стадии ожирения. Между тем практически единый для ОЖ и ГУ круг метаболических расстройств патогенетически связывают с инсулинорезистентностью (ИР), признанной ключевым процессом в этой взаимосвязи и предложенной в качестве терапевтической мишени для терапии обоих состояний [18]. Оценка ИР в практической деятельности проводится по суррогатным маркерам, преимущественно опирающимся на результаты лабораторных исследований [19]. В 2016 г. был предложен фотоплетизмографический маркер ИР (PTG TP), который продемонстрировал высокую чувствительность (95,7%) и специфичность (84,4%) в сравнении с эталонным методом эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста [20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проведено с целью оценки встречаемости гиперурикемии и выраженности инсулинорезистентности при разных вариантах содержания жира в сопоставлении степеней ИМТ и стадийности ожирения у работающих пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Место исследования: поликлиники ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» город Ярославль».

Время исследования: включение участников в исследование проводилось с апреля 2022 по июнь 2023 гг.

Дизайн исследования: одномоментное одноцентровое поперечное исследование одной популяции работающих пациентов, наблюдавшихся в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» город Ярославль».

Методы

Фотоплетизмографический маркер инсулинорезистентности (PTG-TP) оценивали при проведении комплексного функционального обследования на аппаратно-программном комплексе Марвел1 (регистрационный номер в Государственном реестре медицинских изделий ФСЗ 2009/04910) со специальным прикладным программным обеспечением ES Teck complex.

Выборка данных из электронных амбулаторных карт проводилась для лиц, прошедших комплексную функциональную диагностику. Регистрировали следующие сведения: ИМТ, результаты лабораторного исследования крови (ГН, СУ, ТГ, ХСЛПВП), данные о имеющихся хронических заболеваниях (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, хронические гастриты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, остеоартриты, подагра, атеросклероз сосудов любого бассейна). На основании наличия/отсутствия гипергликемии натощак ($\geq 6,1$ ммоль/л), гипертриглицеридемии ($\geq 1,7$ ммоль/л), снижения ХСЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л для М и $< 1,2$ ммоль/л для Ж), данных о коморбидности определяли стадию ожирения. Дополнительно вычисляли суррогатный лабораторный маркер ИР — метаболический индекс (МИ) в соответствии с авторской формулой:

$$\text{МИ} = [\text{ТГ натощак (ммоль/л)} \times \text{ГН (ммоль/л)}] / \text{ХСЛПВП}^2 \text{ натощак (ммоль/л)} [21].$$

Статистический анализ данных

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica13. Для оценки характера распределения признаков использовался тест Колмогорова-Смирнова. В связи с ненормальным характером распределения большинства параметров, описательная статистика для непрерывных признаков представлена в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25%; 75%), где 25% — 1-й квартиль; 75% — 3-й квартиль. Гендерные различия оценивались по критерию Mann-Whitney. Для сравнения подгрупп с разными стадиями нарушения массы тела использо-

вался непараметрический критерий для нескольких независимых групп Kruskal-Wallis. Категориальные переменные представлены в виде % от абсолютного числа (n). Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий Pearson χ^2 . Критический уровень значимости (p) для проверки статистических гипотез принимался менее 0,05.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЯГМУ» МЗ РФ, протокол №59 от 27 декабря 2022 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 458 работников ОАО РЖД (возраст 47 (42; 52) лет, ИМТ 28,9 (24,7; 32,2) кг/м², СУ 314 (249; 357) мкмоль/л, ГН 5,1 (4,6; 5,6) ммоль/л), среди которых 203 женщины (возраст 47 (43; 52) лет, ИМТ 26,0 (22,9; 30,5) кг/м², СУ 246 (172; 301) мкмоль/л, ГН 4,8 (4,5; 5,2) ммоль/л), 255 мужчин (возраст 47 (42; 53), ИМТ 30,5 (26,9; 33,1) кг/м², СУ 345 (314; 399) мкмоль/л, ГН 5,3 (4,8; 5,8) ммоль/л). Гендерные различия отсутствовали лишь по возрасту, а все метаболические характеристики у мужчин были менее благоприятными: ИМТ (+17%; $p < 0,0001$), СУ (+40%; $p < 0,0001$), ГН (+10%; $p < 0,0001$).

Распределение мужчин и женщин по группам в зависимости от ИМТ и от стадий нарушения массы тела отличалось (рис. 1). При учете только ИМТ пациенты разделились на следующие группы: нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²) выявлена у 42,9% женщин и 12,9% мужчин, избыточная МТ (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) у 31,5%

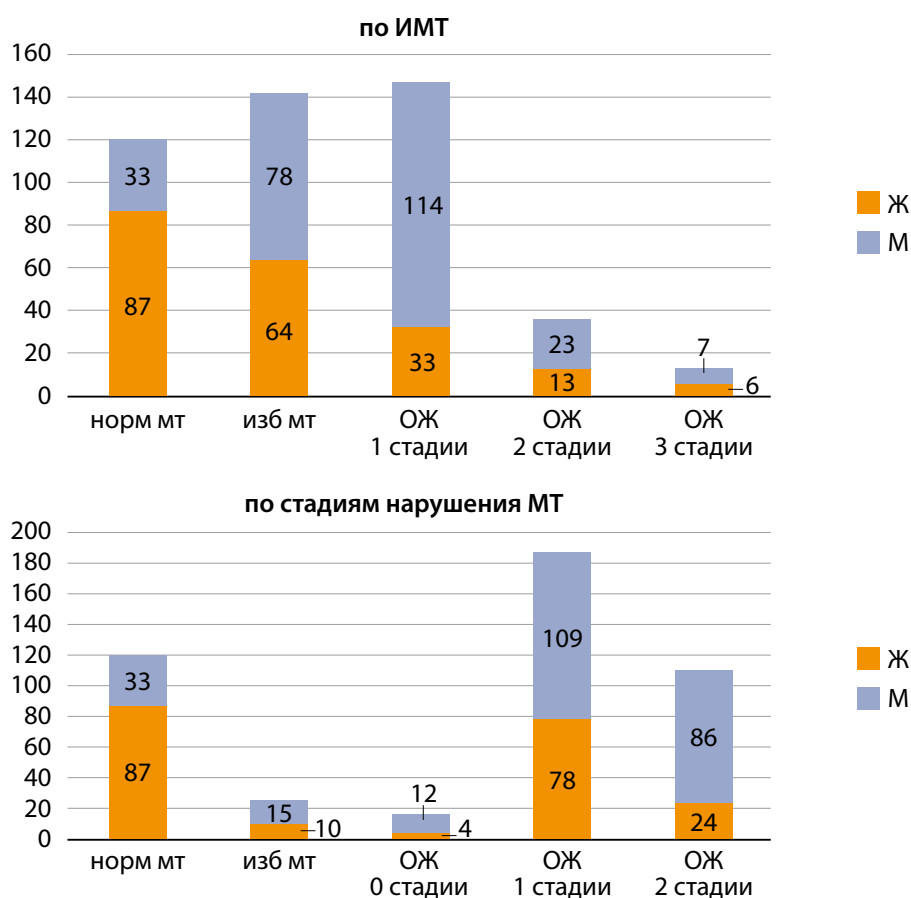


Рисунок 1. Распределение мужчин и женщин в подгруппах по ИМТ и стадиям нарушения массы тела.

женщин и 30,6% мужчин, ожирение 1 степени — у 16,3% женщин и 44,7% мужчин, ожирение 2 степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²) — у 6,4% женщин и 9,0% мужчин, ожирение 3 степени (ИМТ ≥40,0 кг/м²) — у 3,0% женщин и 2,7% мужчин (53,8%). Таким образом, нормальная масса тела у мужчин встречалась в 3,3 раза реже, а ожирение 1 степени 2,7 раза чаще, чем у женщин ($p=0,0000$; Pearson $\chi^2=68,1$).

Оценка ожирения по стадиям ABCD продемонстрировала преобладание метаболически нездорового ожирения (ОЖ 1 и 2 стадии) у 64,8% пациентов (ОЖ1 — у 40,8% испытуемых и ОЖ 2 — 24,0%). Метаболически нейтральный вариант избыточной массы тела был зафиксиро-

ван всего лишь у 4,9% женщин и 5,9% мужчин, а ожирение 0 стадии — у 2,0 и 4,7% соответственно. Ожирение 1 стадии имело место у 38,4% женщин и 42,7% мужчин; 2 стадии — у 11,8 и 33,7% соответственно. Итак, у мужчин в 1,2–2,4 раза чаще встречались метаболически нейтральные варианты избытка жира, но и характеризующееся тяжелыми осложнениями ожирение 2 стадии у них имело место в 2,9 раза чаще, чем у женщин ($p=0,0000$; Pearson $\chi^2=64,3$).

Основные характеристики подгрупп мужчин и женщин с разными стадиями нарушения массы тела представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные характеристики подгрупп мужчин и женщин с разными стадиями нарушения массы тела

	Норм мт (1)	Изб мт (2)	ОЖ 0 стадии (3)	ОЖ 1 стадии (4)	ОЖ 2 стадии (5)	$p<0,05$ между подгруппами
Возраст (лет)						
М	45 (43; 50)	45 (40; 50)	43 (42; 46)	46 (41; 51)	51,5 (44; 59)	1–5; 3–5; 4–5
Ж	45 (41; 49)	46 (43; 49)	46 (39; 48)	49 (44; 53)	52 (47; 56)	1–4; 1–5
ИМТ (кг/м²)						
М	23,3 (22,6; 24,1)	27,1 (25,5; 29,0)	32,1 (31,4; 33,5)	30,6 (27,7; 32,9)	32,2 (29,7; 34,7)	1–2; 1–3; 1–4; 1–5 2–3; 2–4; 2–5
Ж	22,6 (18,6; 24,8)	28,3 (26,8; 29,0)	33,9 (32,5; 34,3)	29,0 (27,2; 31,6)	33,3 (28,7; 37,7)	1–2; 1–3; 1–4; 1–5
Сывороточная урикемия (мкмоль/л)						
М	320 (289; 342)	325 (300; 337)	324 (313; 351)	335 (303; 386)	398 (351; 433)	1–5; 2–5; 3–5; 4–5
Ж	199 (141; 270)	258 (157; 304)	199 (165; 233)	251 (220; 314)	300 (258; 371)	1–4; 1–5
Гликемия натощак (ммоль/л)						
М	4,9 (4,7; 5,5)	4,8 (4,0; 5,2)	5,0 (4,5; 5,8)	5,1 (4,7; 5,5)	6,1 (5,5; 6,4)	1–5; 2–5; 3–5; 4–5
Ж	4,7 (4,3; 5,1)	4,7 (4,2; 5,0)	4,3 (4,1; 4,7)	4,9 (4,6; 5,3)	5,3 (4,9; 6,2)	1–4; 1–5; 2–5; 3–5
Триглицериды (ммоль/л)						
М	1,1 (0,8; 1,5)	1,1 (0,9; 1,5)	1,1 (1,0; 1,4)	1,5 (1,1; 1,9)	1,9 (1,3; 2,3)	1–4; 1–5; 2–5; 3–5
Ж	0,9 (0,7; 1,2)	0,8 (0,7; 0,9)	1,0 (0,9; 1,2)	1,2 (0,9; 1,6)	1,5 (1,2; 2,1)	1–4; 1–5; 2–4; 2–5
ХС ЛПВП (ммоль/л)						
М	1,4 (1,2; 1,7)	1,6 (1,2; 1,7)	1,3 (1,0; 1,4)	1,2 (0,9; 1,6)	1,1 (0,9; 1,4)	1–4; 1–5; 2–4; 2–5
Ж	1,6 (1,3; 1,8)	1,5 (1,3; 2,1)	2,0 (1,7; 2,2)	1,4 (1,1; 1,6)	1,2 (0,9; 1,4)	1–4; 1–5; 3–5
Метаболический индекс						
М	3,5 (2,5; 5,8)	3,9 (2,7; 5,1)	4,5 (3,8; 5,0)	6,0 (3,8; 9,3)	8,9 (6,1; 14,1)	1–4; 1–5; 2–4; 2–5 3–5; 4–5
Ж	2,9 (2,1; 3,9)	2,4 (1,5; 2,9)	2,5 (1,7; 3,3)	4,3 (3,6; 6,6)	7,6 (4,6; 10,1)	1–4; 1–5; 2–4; 2–5; 3–5
Фотоплетизмографический маркер инсулинорезистентности						
М	385 (355; 425)	447 (434; 489)	539 (518; 583)	508 (463; 543)	544 (495; 601)	1–3; 1–4; 1–5; 2–3; 2–5; 4–5
Ж	386 (320; 431)	479 (455; 507)	540 (521; 559)	486 (431; 535)	581 (476; 657)	1–2; 1–3; 1–4; 1–5

Закономерно отмечалось увеличение возраста от метаболически нейтральных до нездоровых вариантов ожирения как у мужчин, так и у женщин. Женщины с нормальной МТ были значимо моложе пациенток с ОЖ 1 стадии на 4 года (-8,2%; $p < 0,05$) и ОЖ 2 стадии на 7 лет (-13,5%; $p < 0,05$), мужчины — соответственно на 1 год (-2,2%; $p < 0,05$) и 6,5 лет (-12,5%, $p < 0,05$).

ИМТ вносил свой вклад в выраженность метаболических расстройств и нарастал от нормальной МТ до 2 стадии ОЖ. У мужчин статистически значимо ИМТ отличался как между нормальной МТ и уже ее избытком (+16,3%, $p < 0,05$), ОЖ 0 стадии (+37,7%, $p < 0,05$), ОЖ 1 стадии (+, $p < 0,05$), ОЖ 2 стадии (+31,3%, $p < 0,05$), так между изб ИМТ и ОЖ 0 стадии (+18,5%, $p < 0,05$), ОЖ 1 стадии (+12,9%, $p < 0,05$) ОЖ 2 стадии (+18,9%, $p < 0,05$). У женщин статистически значимо увеличивался ИМТ от нормальной МТ к изб МТ (+25,2%, $p < 0,05$), ОЖ 0 стадии (+50%, $p < 0,05$), ОЖ 1 стадии (+28,3%, $p < 0,05$), ОЖ 2 стадии (+47,3%, $p < 0,05$).

Уровень СУ у мужчин с ОЖ 2 стадии был статистически значимо выше по сравнению с нормальной МТ (+19,6%, $p < 0,05$), изб МТ (+18,3%, $p < 0,05$), ОЖ 0 стадии (+18,6%, $p < 0,05$), ОЖ 1 стадии (+15,8%, $p < 0,05$) и превышал верхнее значение общепринятой нормы на 9,5%. У женщин статистически значимые различия уровня мочевого кислоты в сыворотке крови определялись между 1 группой (нормальная МТ) и ОЖ 1 стадии (+20,7%, $p < 0,05$) и ОЖ 2 стадии (+33,6%, $p < 0,05$).

Характер изменений ГН у мужчин был аналогичен особенностям СУ, а именно в группе с ОЖ 2 стадии данная характеристика была статистически значимо выше по сравнению с группой нормальной МТ (+19,7%, $p < 0,05$), изб МТ (+21,3%, $p < 0,05$), ОЖ 0 стадии (+18,0%, $p < 0,05$), ОЖ 1 стадии (+16,4%, $p < 0,05$). У женщин статистически значимо ГН была ниже в группе с нормальной МТ по сравнению с ОЖ 1 стадии (-4,1%, $p < 0,05$) и ОЖ 2 стадии (-11,3% $p < 0,05$), а при ОЖ 2 стадии выше по отношению к ОЖ 0 стадии (+23,3%, $p < 0,05$).

Триглицериды сыворотки крови статистически значимо выше зарегистрированы у мужчин с ОЖ 2 стадии — на 42,1% по сравнению с нормальной, избыточной МТ и ОЖ 0 стадии ($p < 0,05$) и на 21,0% по сравнению с ОЖ 1 стадии ($p < 0,05$). У женщин данный лабораторный параметр статистически значимо отличался между пациентками с нормальной МТ и ОЖ 1 стадии (25%, $p < 0,05$) и ОЖ 2 стадии (40%, $p < 0,05$), а также между изб МТ и ОЖ 1 стадии (33,3%, $p < 0,05$) и ОЖ 2 стадии (46,6%, $p < 0,05$).

Уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови у мужчин статистически значимо отличался в группах нормальной МТ и ОЖ 1 стадии (16,6%, $p < 0,05$) и ОЖ 2 стадии (27,3%, $p < 0,05$), а также избыточной МТ и ОЖ 1 стадии (33,3%, $p < 0,05$) и ОЖ 2 стадии (45,5%, $p < 0,05$). У женщин статистически значимая разница зафиксирована между группами с нормальной МТ и ОЖ 1 стадии (14,3%, $p < 0,05$), ОЖ 2 стадии (25%, $p < 0,05$), а также ОЖ 0 стадии и ОЖ 2 стадии (66,7% $p < 0,05$).

Метаболический индекс был самым высоким у мужчин и женщин при ОЖ 2 стадии. У мужчин с ОЖ 2 стадии метаболический индекс статистически значимо превышал аналогичный показатель группы с нормальной массой тела в 2,54 раза ($p < 0,05$), с избыточной МТ в 2,28 раза ($p < 0,05$), с ОЖ 0 стадии в 1,98 раза ($p < 0,05$), ОЖ 1 стадии в 1,48 раза ($p < 0,05$), а при ОЖ 1 стадии соответственно был выше, чем в группах с нормальной МТ в 1,7 раза ($p < 0,05$), с избыточ-

ной МТ в 1,5 раза ($p < 0,05$). У женщин статистически значимая разница определялась между группами с ОЖ 2 стадии и нормальной массой тела (в 2,6 раза, $p < 0,05$), избыточной МТ в 3,2 раза ($p < 0,05$), ОЖ 0 стадии (в 3,0 раза, $p < 0,05$), а также между ОЖ 1 стадии и нормальной (в 1,5 раза, $p < 0,05$) и избыточной массой тела (в 1,8 раза, $p < 0,05$).

Фотоплетизмографический маркер инсулинорезистентности увеличивался от группы с нормальной массой тела до ОЖ 2 стадии. У мужчин с ОЖ 2 стадии данный параметр статистически значимо был выше, чем в группе с нормальной МТ (+41,3%, $p < 0,05$), избыточной МТ (+21,7%, $p < 0,05$), ОЖ 1 стадии (+7,7%, $p < 0,05$); при ОЖ 1 стадии данный параметр был выше по сравнению с нормальной МТ (+31,9%, $p < 0,05$); при метаболически нейтральном ОЖ 0 стадии был выше по сравнению с нормальной (+40%, $p < 0,05$) и избыточной МТ (+20,6%, $p < 0,05$). У женщин с нормальной МТ фотоплетизмографический маркер инсулинорезистентности был статистически значимо ниже по сравнению с избыточной МТ (-19,4%, $p < 0,05$), ОЖ 0 стадии (-28,5%, $p < 0,05$), ОЖ 1 стадии (-20,6%, $p < 0,05$) и ОЖ 2 стадии (-33,6%, $p < 0,05$).

В таблице 2 представлена распространенность основных метаболических дисфункций при разных стадиях нарушения массы тела в подгруппах мужчин и женщин. Наибольшая распространенность сывороточной гиперурикемии (≥ 360 мкмоль/л) зарегистрирована у пациентов с ОЖ 2 стадии и ОЖ 1 стадии у обоих полов. Частота встречаемости ГУ у мужчин при ОЖ 1 стадии оказалась в 2,6 раза, а при ОЖ 2 стадии в 5,6 раза выше по сравнению с нормальной МТ ($p = 0,0000$; Pearson $\chi^2 = 59,9$). У женщин встречаемость ГУ была соответственно в 3,3 и 9,0 раз больше при ОЖ 1 и 2 стадии относительно нормальной МТ ($p = 0,0185$; Pearson $\chi^2 = 11,8$). Гипергликемия натощак ($\geq 6,1$ ммоль/л) выявлялась у обследованных с нормальной МТ и ОЖ 2 стадии, при этом у мужчин разница составила 8,2 раза в пользу ОЖ 2 стадии ($p = 0,0000$; Pearson $\chi^2 = 94,1$), у женщин соответственно в 8,6 раз ($p = 0,0000$; Pearson $\chi^2 = 35,9$). Гипертриглицеридемия у мужчин с нормальной МТ зафиксирована в 2,2 раза реже по сравнению с ОЖ 1 стадии и в 3,1 раза реже по сравнению с ОЖ 2 стадии ($p = 0,0000$; Pearson $\chi^2 = 35,1$), у женщин, соответственно, в 2,8 и 4,7 раза ($p = 0,0018$; Pearson $\chi^2 = 17,2$). Частота снижения ЛПВП в крови обнаружена у мужчин с нормальной МТ реже в 3 раза по сравнению с ОЖ 1 стадии и в 3,6 раза по отношению с ОЖ 2 стадии (32,6%) ($p = 0,0021$; Pearson $\chi^2 = 16,8$), у женщин — аналогично в 1,7 и 2,0 раза ($p = 0,028$; Pearson $\chi^2 = 10,9$). Патологический уровень метаболического индекса у мужчин определялся при всех стадиях ожирения за исключением избыточной МТ. Распространенность отклонений метаболического индекса у мужчин отмечалась в группе нормальной МТ реже по сравнению с группой метаболически нейтрального ожирения — в 1,1 раза, ОЖ 1 стадии — в 2,7 раза, ОЖ 2 стадии — в 4,7 раза ($p = 0,00000$; Pearson $\chi^2 = 52,5$). У женщин патологический МИ встречался при нормальной МТ реже в 2,2 раза относительно ОЖ 1 стадии и 5,4 раза по сравнению с ОЖ 2 стадии ($p = 0,00002$; Pearson $\chi^2 = 26,9$). Патологический уровень фотоплетизмографического маркера инсулинорезистентности у мужчин с ОЖ 2 стадии обнаруживался чаще в 1,4 раза по сравнению с ОЖ 0 и в 2,25 раза относительно ОЖ 1 стадии ($p = 0,0000$; Pearson $\chi^2 = 134,2$), у женщин — соответственно в 2,2 и 2,1 раза ($p = 0,0000$; Pearson $\chi^2 = 82,6$).

Таблица 2. Распространенность основных метаболических дисфункций при разных стадиях нарушения массы тела

	Норм мт	Изб мт	ОЖ 0 стадии	ОЖ 1 стадии	ОЖ 2 стадии	p (Pearson χ^2)
Гиперурикемия (≥ 360 мкмоль/л) — %						
М	12,1	0	0	31,2	67,4	0,0000 (59,9)
Ж	2,3	0	0	7,7	20,8	0,0185 (11,8)
Гипергликемия ($\geq 6,1$ ммоль/л) — %						
М	6,1	0	0	0	50,0	0,0000 (94,1)
Ж	3,4	0	0	0	29,2	0,0000 (35,9)
Гипертриглицеридемия ($\geq 1,7$ ммоль/л) — %						
М	18,2	0	0	39,4	57,0	0,0000 (35,1)
Ж	8,0	0	0	23,1	37,5	0,0018 (17,2)
Снижение ЛПВП (ммоль/л; $<1,0$ для М; $<1,2$ для Ж) — %						
М	9,1	0	0	27,5	32,6	0,0021 (16,8)
Ж	18,4	0	0	32,1	37,5	0,028 (10,9)
МИ (патологический уровень) — %						
М	15,2	0	16,7	40,4	70,9	0,00000 (52,5)
Ж	10,1	0	0	21,8	54,2	0,00002 (26,9)
PTG IR (патологический уровень) — %						
М	0	0	33,3	21,1	47,7	0,0000 (134,2)
Ж	0	0	25,0	26,0	54,2	0,0000 (82,6)

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема гиперурикемии занимает одну из ключевых позиций в контексте оценки риска развития хронических неинфекционных заболеваний. Существующая взаимосвязь между гиперурикемией и ожирением является неоспоримой и широко подтверждается современными эпидемиологическими и клиническими данными. «Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике» обращает внимание на то, что ГУ в 1,9 раза чаще встречается при избыточной массе тела и в 4,3 раза чаще при ожирении 3 степени, чем при нормальной МТ [1]. В группах обследованных нами пациентов ГУ встречалась чаще при ожирении 2 стадии относительно нормальной массы тела в 5,5 раза у мужчин и в 9 раз у женщин, но при нейтральных вариантах — избыточной массе тела и ожирении 0 стадии ее не зафиксировано. Примечательно, что наличие ГУ в отличие от гипергликемии натошак, гипертриглицеридемии, снижения

ХСЛПВП не влияет на определение стадии ожирения. Данный факт свидетельствует о целесообразности дифференцирования вариантов ожирения в зависимости от метаболических нарушений у конкретного пациента. В настоящее время использование исключительно ИМТ для диагностики и классификации ожирения считается недостаточным многими исследователями и научными сообществами [5, 13]. Включение оценки коморбидной патологии при выявлении превышения нормальных значений ИМТ приводит к переклассификации значительной части пациентов с избыточной массой тела, подавляющее большинство которых попадает в категории ожирения, преимущественно метаболически нездорового. Это подтверждается тремя опубликованными к настоящему времени исследованиями [15, 16, 17], обобщенные результаты которых обобщены и сопоставлены с нашими данными в таблице 3.

Классификация ААСЕ/АСЕ была применена в исследовании [15], включившем 1320 взрослых людей. Средний возраст составил $44,8 \pm 0,4$ года, что сопоставимо

Таблица 3. Распространенность стадий ожирения по данным разных исследований

	Ож 0 стадии (%)	Ож 1 стадии (%)	Ож 2 стадии (%)	Суммарно Ож 1 и 2 стадии (%)
Венесуэла, 2018 n=1320 [15]	0,1	26,6	36,4	63
Чехия, 2021 n=2159 [16]	2,3	31,4	29,1	60,5
Мексика, 2023 n= 514 [17]	2,4	33,7	51,3	85
Настоящее исследование n=458	3,9	40,8	23,6	64,4

с нашей когортой, но среди венесуэльских участников 68,5% были женщинами. Распространенность ожирения в соответствии с классификацией AACE/ACE составила 63,1%, а по ИМТ распространенность ОЖ в той же когорте составила лишь 29,3%. В нашем исследовании, в котором доля мужчин была больше, чем женщин суммарно ожирение по ИМТ было диагностировано у 42,7%, а переклассификация по стадиям ABCD определила наличие ожирения у 68,3%, причем метаболически нездорового (первой и второй стадии) — у 64,4%. Исследование KardioVize в Чехии [16], в которое вошли 2159 человек среднего возраста, продемонстрировало аналогичную встречаемость ожирения при использовании стадий ABCD, а именно 62,8% суммарно по всем трем стадиям. Несмотря на то, что мужчин в данном исследовании было меньше, чем женщин (45,2%), у них так же, как и в нашей работе, были зарегистрированы более высокие по сравнению с женщинами значения ИМТ, ГН, ТГ. Сопоставление данных классификации по ИМТ с ABCD-моделью также показало существенные различия: при оценке по ИМТ лиц с избыточной массой тела было 34,0%, а с ожирением всего 18,9%, то есть когорту метаболически нездоровых первой и второй стадий ожирения наполнили участники с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м². В мексиканском исследовании [17] участвовали 514 взрослых пациентов (мексиканских метисов из разных районов страны), среди которых вновь преобладали женщины (74,7%). Несмотря на то, что мексиканская когорта была значительно моложе предыдущих и нашей группы (медиана возраста 37 лет), суммарная распространенность ABCD была наибольшей из всех сравниваемых исследований (87,4%), а метаболические характеристики мужчин были серьезно тяжелее (ожирение 2 стадии у 56,8 % против 49,5% у женщин). В мексиканской когорте дополнительно оценивали выраженность ИР по традиционному индексу HOMA IR. Лица с патологическим уровнем ИР при ожирении 0 — 1–2 стадии составили соответственно 11,1 — 36,0 — 67,5%. В нашем исследовании при использовании фотоплетизмографического маркера ИР частота патологического уровня была иной: 29,2 — 23,6 — 50,9% при ожирении 0 — 1 — 2 стадии соответственно. Такие различия могут быть связаны не только с разными методами оценки, но и с более старшим возрастом нашей группы и с преобладанием в ней мужчин. Важно, что патологические уровни ИР выявляются уже на нулевой стадии ожирения в обеих когортах. Это свидетельствует о целесообразности проведения профилактических мероприятий уже на этапе метаболически нейтрального (но не здорового!) ожирения. Анализ сывороточной урикемии и выявление ГУ в обсуждаемых исследованиях не проводился. Между тем проведенный на основе данных крупного метаанализа полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) для ожирения и гиперурикемии (участники — жители Восточной Азии) менделевский рандомизационный анализ подтвердил причинно-следственную связь между ожирением и гиперурикемией через ключевое звено — резистентность к инсулину [18]. Авторы данного исследования делают вывод о том, что пациенты с ожирением и гиперурикемией могут быть полностью излечены за счет регулирования инсулинорезистентности, что предотвратит прогрессирование гиперурикемии.

Ограничения исследования

Ограничения настоящего исследования имеются следующие: одномоментное поперечное исследование одной популяции, которая может быть нерепрезентативной для населения в целом. Выбранный тип исследования выявляет взаимосвязи, но не выделяет причины и следствия в силу одновременного присутствия как наличия, так и влияния заболевания/состояния на изучаемые параметры. Также имеется выраженная неравночисленность выборок с разными стадиями ожирения, ограничивающая статистическую мощность исследования.

Направление дальнейших исследований

Планируется увеличение мощности исследования путем оценки выборки амбулаторного контингента большего размера с целью возрастания количества редко встречающихся метаболически нейтральных вариантов накопления жировой массы, а также анализ динамики изучаемых параметров за трехлетний период.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболически нейтральное накопление жировой массы (избыточная масса тела и ожирение 0 стадии) в современной популяции амбулаторных работающих пациентов встречается очень редко (5,4–3,35% соответственно). Учет коморбидной метаболической патологии с выделением стадий ожирения (ABCD-модель) позволяет ставить этот диагноз, начиная с ИМТ 25 кг/м², с целью раннего вовлечения пациентов в программы персонализированной профилактики и коррекции хронических неинфекционных заболеваний. Суррогатные маркеры инсулинорезистентности определяются уже при метаболически нейтральных вариантах накопления избытка жировой ткани и достигают распространенности более 50% при ожирении 2 стадии. Гиперурикемия встречается при метаболически нездоровом ожирении чаще при второй стадии, чем при первой у мужчин в 2,2 раза, у женщин в 2,7 раза, а относительно лиц с нормальной массой тела это соотношение составляет 5,6 и 9,04 раза. Гиперурикемия практически не встречается при метаболически нейтральных вариантах избыточного содержания жира в организме и может выступать в качестве дешевого рутинного маркера метаболического неблагополучия и критерия эффективности профилактических вмешательств.

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: Красивина И.Г. — концепция статьи, статистическая обработка, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Долгов Н.В. — обзор литературы, получение и обработка материала, интерпретация результатов, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы; Долгова Л.Н. — написание теста, редактирование, согласие нести ответственность за все аспекты работы; Пятовская Е.А. — обзор литературы, редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2024. — Т.23. — №1. — С.3737. [Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Consensus for physicians on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general therapeutic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3737. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3737>
2. Fan J, Bian C, Wang J, et al. Correlation Between Metabolic Syndrome and Hyperuricemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2025;38(7):485-497. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaf031>
3. Wen ZY, Wei YF, Sun YH, Ji WP. Dietary pattern and risk of hyperuricemia: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Front Nutr*. 2024;11:1218912. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1218912>
4. Li Y, Yi S, Jiang W, Gong M. Exploring the Relationship Between Different Obesity Metabolism Indices and Hyperuricemia in Patients with Hypertension and Coronary Heart Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:3817-3832. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S491255>
5. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Ким О.Т., Неймарк А.Е. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России; ООО "Силицея-Полиграф". 2021. — 174 с. [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Kim OT, Nejmark AE. Ozhirenie: ocenka i taktika vedeniya pacientov. Kollektivnaya monografiya. M.: FGBU "NMIC TPM" Minzdrava Rossii; OOO "Siliceya-Poligraf". 2021. — 174 s. (In Russ.)] <https://org.gnicpm.ru/wp-content/uploads/2023/02/8.5-ozhirenie-taktika-vedeniya-pacientov.pdf>
6. Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Руф Р.Р., Самсонов Н.С. Бессимптомная гиперурикемия: очевидное, спорное, гипотетическое. // *Профилактическая медицина*. — 2023. — Т. 26. — №7. — С. 103-109. [Shabalin VV, Grinstein Yul, Ruf RR, Samsonov NS. Asymptomatic hyperuricemia: obvious, controversial, hypothetical. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(7):103-109. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed202326071103>
7. Donini LM, Pinto A, Giusti AM, et al. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg. *Frontiers in Nutrition*. 2020;7:53. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00053>
8. Волкова Н.И., Ганенко Л.А., Поркшеян М.И. Метаболически здоровое ожирение – что мы о нем? // *Медицинский вестник Юга России*. — 2017. — Т.8. — №3. — С.6-16. [Volkova NI, Ganenko LA, Porksheyen MI. Metabolic healthy obesity, what do we know about it? *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(3):6-16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-3-6-16>
9. Мустафина С.В., Щербаква Л.В., Козупеева Д.А. и др. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45–69 лет г. Новосибирска. // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т.15. — №4. — С. 31-37. [Mustafina SV, Shcherbakova LV, Kozupeeva DA et al. The prevalence of metabolically healthy obesity: data from the epidemiological survey in of Novosibirsk. *Obesity and metabolism*. 2018;15(4):31-37. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9615>
10. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JL, et al. The Aace Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*. 2014;20(9):977-89. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14280.PS>
11. Mechanick JL, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-Based Chronic Disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocr Pract*. 2017;23(3):372-378. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161688.PS>
12. Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. Актуальные вопросы классификации ожирения. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2015. — Т. 14. — №4. — С. 103–110 [Samorodskaya IV, Bolotova EV, Boytsov SA. Current issues of obesity classification. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):103-110. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-103-110>
13. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. // *Вестник ВолгГМУ*. — 2017. — Т. 1. — №61. — С.134-140 [Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS. National Clinical Guidelines on Obesity: Concept and Prospects. *Vestnik VolgGMU*. 2017;1(61):134-140 (In Russ.)]
14. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №2. — С.14-30. [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV, et al. Clinical recommendations «Gestational diabetes mellitus» of the Russian Ministry of Health. Version of the year 2024. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(2):14-30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh12763>
15. Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Ugel E, et al. Application of the AACE/ACE advanced framework for the diagnosis of obesity and cardiometabolic disease staging in a general population from 3 regions of Venezuela: the VEMSOLS STUDY results. *Endocr Pract*. 2018;24(1):6-13. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161644.OR>
16. Gonzalez-Rivas JP, Mechanick JL, Hernandez JP, et al. Prevalence of adiposity-based chronic disease in middle-aged adults from Czech Republic: The KardioVize study. *Obes Sci Pract*. 2021;7(5):535-544. doi: <https://doi.org/10.1002/osp4.496>
17. González-Salazar LE, Serralde-Zúñiga AE, Flores-López A, et al Prevalence of adiposity-based chronic disease and its association with anthropometric and clinical indices: a cross-sectional study. *Br J Nutr*. 2023;130(1):93-102. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114522002963>
18. Panlu K, Zhou Z, Huang L, et al. Associations between obesity and hyperuricemia combing mendelian randomization with network pharmacology. *Heliyon*. 2024;10(6):e27074. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27074>
19. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т.17. — №1. — С.48-55. [Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48-55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9759>
20. De Souza AL, Batista GA, Alegre SM. Assessment of insulin sensitivity by the hyperinsulinemic euglycemic clamp: Comparison with the spectral analysis of photoplethysmography. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):128-133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.018>
21. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О. и др. Возможности применения нового метаболического индекса для оценки инсулинорезистентности в клинической практике. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т.10. — №3. — С.264-274. [Roytberg GE, Dorosh JV, Sharkhun OO, et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):264-274. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Долгова Лидия Николаевна, д.м.н. [Lidiia N. Dolgova, MD]; Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5 [address: 5 Revolyutsionnaya street, 150000, Yaroslavl, Russia]; ORSID: <https://orcid.org/0000-0003-0244-9699>; Researcher ID: PDY-2960-2025; Scopus ID: 23992161700; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н. [Irina G.Krasivina, MD]; ORSID: <https://orcid.org/0000-0002-0592-2616>; Researcher ID: PDY-4929-2025; Scopus ID: 8937644800; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Долгов Николай Владимирович [Nikolai V. Dolgov]; ORSID: <https://orcid.org/0000-0003-21819325>;

Researcher ID: PDY-4132-2025; Scopus ID: 57221997910; e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Пятовская Екатерина Андреевна [Ekaterina A. Pyatovskaya]; Researcher ID: PDY-3690-2025;

e-mail: Sun.shine3@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Красивина И.Г., Долгов Н.В., Долгова Л.Н., Пятовская Е.А. Взаимосвязи гиперурикемии, инсулинорезистентности и стадийности ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 297-305. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13282>

TO CITE THIS ARTICLE:

Krasivina IG, Dolgov NV, Dolgova LN, Pyatovskaya EA. Interrelationships of hyperuricemia, insulin resistance, and stages of obesity. *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):297-305. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13282>

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ НА ВЫРАБОТКУ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН



© P.B. Роживанов¹, М.О. Чернова¹, Е.В. Морозова¹, Е.Р. Роживанова¹, К.Е. Гайдайчук¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

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

Обоснование. Мужской гипогонадизм ассоциирован с ожирением, в связи с этим интересна оценка влияния одного из эффективных методов снижения жировой массы тела — бариатрической хирургии на выработку тестостерона.

Цель. Оценка влияния бариатрической хирургии на выработку тестостерона у мужчин.

Материалы и методы. В сплошное проспективное наблюдательное одноцентровое интервенционное исследование были включены мужчины с ожирением, подвергшиеся бариатрической хирургии в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в период с января 2022 по август 2024 гг. Проводилась динамическая оценка массы тела, индекса массы тела и уровней общего тестостерона. Сравнение групп проведено с помощью непараметрических методов. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

Результаты. Статистически значимое снижение массы тела, которое составило $-30,7 [-32,8; -27,2]\%$ от исходной, сопровождалось статистически значимым увеличением уровней тестостерона на $6,7 [4,2; 11,4]$ нмоль/л. Гипогонадизм был устранен у $56 (95\% \text{ ДИ } 31; 79)\%$ мужчин. Пациенты с достигнутым эугонадизмом имели статистически значимо более высокий исходный уровень общего тестостерона $8,2 [7,3; 8,7]$ нмоль/л по сравнению с мужчинами с персистенцией гипогонадизма — $5,5 [3,7; 6,5]$ нмоль/л, $p = 0,005$. Осложнений от применения бариатрической хирургии не было.

Заключение. Применение бариатрической хирургии приводит к увеличению выработки тестостерона и снижению частоты гипогонадизма у мужчин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; мужчины; тестостерон; ожирение; бариатрическая хирургия.

THE EFFECT OF BARIATRIC SURGERY ON TESTOSTERONE PRODUCTION IN MEN

© Roman V. Rozhivanov¹, Mariia O. Chernova¹, Elena V. Morozova¹, Ekaterina R. Rozhivanova¹, Konstantin E. Gaidaichuk¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²«Endocrinology research center» State funded research facility of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

BACKGROUND: Male hypogonadism is associated with obesity; therefore, it is of interest to evaluate the impact of bariatric surgery – one of the most effective methods for reducing adipose tissue mass on testosterone production.

AIM: Evaluation of the effect of bariatric surgery on testosterone production in men.

MATERIALS AND METHODS: A solid prospective observational single-center interventional study included men with obesity who underwent bariatric surgery at the National Medical Research Center for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation between January 2022 and August 2024. Dynamic assessment of body weight, body mass index, and total testosterone levels was performed. Group comparisons were made using nonparametric methods. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The Bonferroni correction was applied for multiple comparisons.

RESULTS: A statistically significant reduction in body weight, amounting to $-30.7 [-32.8; -27.2]\%$ from baseline, was accompanied by a statistically significant increase in testosterone levels of $6.7 [4.2; 11.4]$ nmol/L. Hypogonadism was resolved in $56\% (95\% \text{ CI } 31; 79)$ of men. Patients who achieved eugonadism had a statistically significantly higher baseline total testosterone level of $8.2 [7.3; 8.7]$ nmol/L compared to men with persistent hypogonadism — $5.5 [3.7; 6.5]$ nmol/L, $p = 0.005$. There were no complications from bariatric surgery.

CONCLUSION: The use of bariatric surgery leads to increased testosterone production and reduced frequency of hypogonadism in men.

KEYWORDS: hypogonadism; men; testosterone; obesity; bariatric surgery.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОБОСНОВАНИЕ

Установлено, что не менее 16% мужчин старше 18 лет страдает ожирением, а избыточный вес имеется у 43% мужчин населения мира, и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, доля таких людей будет расти [1]. Одним из последствий ожирения является синдром гипогонадизма [2]. Синдром гипогонадизма был выявлен у 76,7 (95% ДИ 71,9–81,5)% мужчин с ожирением [3]. Частота гипогонадизма, выявляемого при избытке массы тела составила 63,7 (95% ДИ 53,2–74,3)% случаев, при ожирении 1 степени — 74,8 (95% ДИ 66,8–82,7)%, при ожирении 2 степени — 88,2 (95% ДИ 76,1–95,6)% и при ожирении 3 степени — 88,9 (95% ДИ 77,4–95,8)% [3]. Если у мужчины с ожирением выявляется нормогонадотропный гипогонадизм, то он является потенциально обратимым, при условии снижения жировой массы тела [4, 5]. Одним из эффективных методов снижения жировой массы тела является бариатрическая хирургия, и, в связи с этим, интересна оценка ее влияния на выработку тестостерона.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния бариатрической хирургии на выработку тестостерона у мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

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

Время исследования. Период сбора материала с января 2022 по август 2024 гг.

Исследуемая популяция

Мужчины с ожирением.

Критерии включения: мужской пол, совершеннолетие, индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², уровень общего тестостерона менее 12 нмоль/л.

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

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной.

Дизайн исследования

Сплошное проспективное наблюдательное одноцентровое интервенционное исследование.

Описание медицинского вмешательства

Проводился забор крови для исследования в утреннее время натощак из локтевой вены. 11 пациентам в качестве бариатрической хирургии было проведено гастрощунтирование, а 5 мужчинам — продольная резекция желудка.

Методы

Проводилась одномоментная оценка уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и динамическая оценка массы тела, ИМТ и уровней общего тестостерона (показатели оценивались однократно до применения бариатрической хирургии и однократно в динамике). Определение ЛГ (референсный интервал 2,5–11,0 ЕД/л) и общего тестостерона выполнялось методом иммунохемилюминисцентного анализа на автоматическом анализаторе Vitros Eci 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics). Сравнивались исходные показатели и параметры, полученные через 6 месяцев после бариатрического вмешательства. Кроме того, проводилось сравнение показателей в зависимости от вида бариатрического вмешательства, а также у пациентов с достигнутым эугонадизмом и с персистенцией гипогонадизма. Основным исходом исследования являлся показатель частоты восстановления нормального уровня тестостерона (частота устранения гипогонадизма).

Статистический анализ

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

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 13.0); количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. Сравнение зависимых групп по количественным признакам осуществлялось тестом Вилкоксона. Сравнение зависимых групп по качественным признакам осуществлялось тестом МакНемара. Сравнение независимых групп по количественным признакам проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Расчет доверительного интервала для долей проводился методом Клоппера-Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России «Масс-спектрометрическая диагностика и персонализация лечения синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением» (протокол №20 от 08.11.2023). Представляемая работа является фрагментом интервенционной части исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 16 пациентов в возрасте 45 [42; 50] лет. Гипогонадизм, выявленный у этих мужчин, являлся нормогонадотропным — уровень ЛГ составил 4,3 [2,9; 5,5] ЕД/л. Исходные данные

Таблица 1. Результаты обследования мужчин

Показатель	Исходно	Динамика	p
Масса тела, кг	168 [154; 175]	115 [105; 128]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	51,3 [47,8; 56,7]	35,3 [32,1; 41,0]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	7,1 [5,6; 8,5]	13,2 [10,2; 18,9]	<0,001

Примечания: данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. ИМТ — индекс массы тела; тест Вилкоксона, проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости 0,016.

обследования пациентов и результаты в динамике представлены в таблице 1.

Статистически значимое снижение массы тела, которое составило -30,7 [-32,8; -27,2]% от исходной, сопровождалось статистически значимым увеличением уровней тестостерона на 6,7 [4,2; 11,4] нмоль/л. Более выраженное увеличение уровня тестостерона отмечалось у пациентов, которым проводилось гастрощунтирование — 10,8 [5,9; 12,3] нмоль/л, против 4,0 [3,8; 4,4] нмоль/л у пациентов, которым проводилась продольная резекция желудка, $p=0,019$, тест Манна-Уитни, при том, что исходные данные обследования мужчин (возраст, масса тела, ИМТ и уровни ЛГ и общего тестостерона) статистически значимо не различались. Частота гипогонадизма уменьшилась со 100 (95% ДИ 79; 100)% до 44 (95% ДИ 21; 69)%, $p=0,003$, тест МакНемара. Таким образом, гипогонадизм был устранен у 56 (95% ДИ 31; 79)% мужчин. Пациенты с достигнутым эугонадизмом имели статистически значимо более высокий исходный уровень общего тестостерона 8,2 [7,3; 8,7] нмоль/л, по сравнению с мужчинами с персистенцией гипогонадизма — 5,5 [3,7; 6,5] нмоль/л, $p=0,005$, тест Манна-Уитни. Статистически значимых различий в других исследуемых показателях (возраст, масса тела, ИМТ и величины их изменения, уровни ЛГ) выявлено не было. Осложнений от применения бариатрической хирургии не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

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

Сопоставление с другими публикациями

Установлено, что на фоне снижения жировой массы тела (<15%) отмечается повышение уровня общего тестостерона в среднем на 2 нмоль/л. При большем снижении веса (>15%) уровни общего тестостерона возрастают сильнее — в среднем на 5,7 нмоль/л [4]. Эти результаты сопоставимы с данными, полученными в нашем исследовании. Снижение массы тела наших пациентов составило -30,7 [-32,8; -27,2]% и сопровождалось увеличением уровней тестостерона на 6,7 [4,2; 11,4] нмоль/л. В другом исследовании, оценивающим влияние бариатрической хирургии на выработку тестостерона, было достигнуто в среднем 25% снижение массы тела, что привело к увеличению уровня общего тестостерона в среднем на 7 нмоль/л, при этом гипогонадизм

был устранен у 76% мужчин [6]. Это лучше, чем результат, достигнутый в нашем исследовании, и объясняется тем, что в работе коллег возраст пациентов был значительно меньше — $30,8 \pm 8,1$ года [6]. Таким образом, снижение жировой массы тела можно рассматривать как потенциальный подход к коррекции гипогонадизма, ассоциированного с метаболическими нарушениями [5]. Бариатрическая хирургия в настоящее время является одним из эффективных способов лечения морбидного ожирения (ИМТ ≥ 40 кг/м²) с целью быстрой потери массы тела и улучшения метаболических параметров [7]. В метаанализе было продемонстрировано, что бариатрическая операция более эффективна как с точки зрения снижения веса (-32%), так и восстановления уровня тестостерона (9 нмоль/л) по сравнению с низкокалорийной диетой, которая вызывала меньшее снижение массы тела (-9,8%) и лишь умеренное повышение уровня тестостерона (3 нмоль/л) [8]. Положительный эффект бариатрической хирургии в отношении восстановления уровней половых гормонов обычно отмечался после средне- или долгосрочного наблюдения, но он также может проявляться быстро, уже через 1 месяц после рукавной гастрэктомии или желудочного шунтирования по Ру [8].

Клиническая значимость результатов

Снижение массы тела с помощью бариатрической хирургии позволяет достичь устранения обратимого нормогонадотропного гипогонадизма у мужчин с ожирением.

Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось из пациентов, обратившихся в крупный федеральный медицинский центр, следовательно, результаты бариатрического хирургического лечения в общей популяции мужчин с ожирением могут отличаться.

Направления дальнейших исследований

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение бариатрической хирургии приводит к увеличению выработки тестостерона и снижению частоты гипогонадизма у мужчин.

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. Роживанов Р.В. — разработка концепции исследования, сбор научного материала, написание текста; Чернова М.О. —

сбор научного материала, написание текста; Морозова Е.В. — сбор научного материала, Роживанова Е.Р. — статистическая обработка научного материала; Гайдайчук К.Е. — сбор литературного материала; Андреева Е.Н. — разработка концепции исследования, редактирование текста, Мельниченко Г.А. — редактирование текста; Мокрышева Н.Г. — редактирование текста.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. WHO – World Health organization (2022). Fact sheet: Obesity and overweight. Updated March 2024 Retrieved from Obesity and overweight (who.int)
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. // *Проблемы эндокринологии*. 2016. — Т. 62. — №6. — С.78-80. [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):78-80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>
3. Роживанов Р.В., Морозова Е.В., Иоутси В.А., Анцупова М.А., Савельева Л.В., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Частота встречаемости и особенности синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №1. — С. 19-25. [Rozhivanov RV, Morozova EV, Ioutsy VA, Antsupova MA, Savelyeva LV, Rozhivanova ER, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. The frequency and peculiarities of hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism*. 2025;22(1):19-25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13145>
4. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):445-455. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0890>
5. La Vignera S, Cannarella R, Galvano F, et al. The ketogenic diet corrects metabolic hypogonadism and preserves pancreatic β -cell function in overweight/obese men: a single-arm uncontrolled study. *Endocrine*. 2021;72(2):392-399. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02518-8>
6. Boonchaya-Anant P, Laichuthai N, Suwannasrisuk P, Hounngam N, Udomsawaengsup S, Snaboon T. Changes in Testosterone Levels and Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Extremely Obese Men after Bariatric Surgery. *International Journal of Endocrinology*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/1416503>
7. Capoccia D, Coccia F, Guarisco G, et al. Long-term Metabolic Effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2018;28(8):2289-2296. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3153-8>
8. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):390-408. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx012>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

Чернова Мария Олеговна, аспирант [Mariia O. Chernova, MD, PhD-student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; eLibrary SPIN: 7765-3872; e-mail: maryblack22@mail.ru

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

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

Гайдайчук Константин Евгеньевич [Konstantin E. Gaidaichuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6107-4494>; eLibrary SPIN: 3384-1038; e-mail: Gaidaikon@yandex.ru

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

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

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Роживанов Р.В., Чернова М.О., Морозова Е.В., Роживанова Е.Р., Гайдайчук К.Е., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Влияние бариатрической хирургии на выработку тестостерона у мужчин // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 306-309. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13261>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Chernova MO, Morozova EV, Rozhivanova ER, Gaidaichuk KE, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. The effect of bariatric surgery on testosterone production in men *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):306-309. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13261>

РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БРЫЖЕЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У САМОК КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ВЫСОКОЖИРОВУЮ ДИЕТУ



© Г.Т. Иванова*

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

Обоснование. Изменение профиля питания людей привело к избыточному потреблению жиров и углеводов, что сопровождается развитием метаболического синдрома (МС). Основные исследования механизмов МС выполняются на самцах, особенности МС у самок изучены недостаточно.

Цель. Целью было оценить состояния липидного и углеводного обмена, функционального состояния брыжеечных артерий у интактных и овариоэктомированных самок крыс Wistar при высокожировой диетической нагрузке.

Материалы и методы. Использованы 4 группы самок крыс: группа HFD (high fat diet, n=14), интактные, получавшие 50% жиров в диете, HFD (n=14) — овариоэктомированные, получавшие 50% жиров, CG (n=12) — интактные, получавшие стандартный рацион, OvCG (n=12) — овариоэктомированные, получавшие стандартный рацион. Через 10 недель исследовали реакции предконтрактированных фенилэфрином брыжеечных артерий на ацетилхолин (АХ) в отсутствие и при применении блокатора NO-синтазы (L-NAME), а также на нитропруссид натрия (НП), используя микрофото- и видеорегистрацию диаметра сосудов *in vivo*. Оценивали состояние углеводного и липидного обменов, артериальное давление (АД), уровень висцерального ожирения. Исследование относится к интервенционному одно-выборочному контролируемому исследованию.

Результаты. При отсутствии различий в массе тела у крыс HFD и OvHFD избыточное потребление жиров приводит к висцеральному ожирению, подъему уровня триглицеридов и ЛПНП, повышению АД, инсулинрезистентности по сравнению с CG и OvCG. Оценка дилатации брыжеечных артерий при концентрации АХ 10^{-5} моль/л показала, что у самок HFD амплитуда релаксации была на 19,9% меньше, чем у CG, у OvHFD — на 21,3% меньше, чем у OvCG. По сравнению с величиной дилатации на АХ без блокаторов, предварительная инкубация сосудов с L-NAME привела к снижению амплитуды АХ-индуцированной релаксации сосудов у CG — на $68,0 \pm 3,6\%$, у OvCG — на $70,1 \pm 3,4\%$, у HFD — на $48,4 \pm 2,9\%$, у OvHFD — на $55,1 \pm 3,9\%$. Вызванная НП вазодилатация была снижена у крыс HFD на 32,3%, у OvHFD — на 32,2% по сравнению с CG и OvCG.

Заключение. Избыточное потребление жиров самками крыс сопровождается висцеральным ожирением, подъемом АД, дислипидемией, нарушением углеводного обмена. Развитие МС сопровождается эндотелиальной дисфункцией, проявляющейся снижением АХ-индуцированной дилатации вследствие как угнетения продукции NO эндотелием, так и снижения чувствительности ГМК к NO, при этом у овариоэктомированных самок усиливается висцеральное ожирение без снижения реактивности сосудов по сравнению с интактными животными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: высокожировая диета; метаболический синдром; самки крыс; вазодилатация; брыжеечная артерия; овариоэктомия.

DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME AND FUNCTIONAL STATE OF MESENTERIC ARTERIES IN FEMALE RATS FED A HIGH-FAT DIET

© Galina T. Ivanova*

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences

BACKGROUND. Changes in the human nutrition profile have led to excessive consumption of fats and carbohydrates, which is accompanied by the development of metabolic syndrome (MS). The main studies of the mechanisms of MS are performed on males, the features of MS in females have not been sufficiently studied.

OBJECTIVE. The objective was to assess the state of lipid and carbohydrate metabolism, the functional state of the mesenteric arteries in intact and ovariectomized female Wistar rats under a high-fat dietary load.

MATERIALS AND METHODS. Four groups of female rats were used: HFD (high fat diet, n=14), intact, receiving 50% fat in the diet, HFD (n=14) — ovariectomized, receiving 50% fat, CG (n=12) — intact, receiving a standard diet, OvCG (n=12) — ovariectomized, receiving a standard diet. After 10 weeks, the responses of mesenteric arteries precontracted with phenylephrine to acetylcholine (ACh) in the absence and with the use of an NO synthase blocker (L-NAME), as well as to sodium nitroprusside (NP), were studied using microphoto- and video recording of the vessel diameter *in vivo*. The state of carbohydrate and lipid metabolism, arterial pressure (BP), and the level of visceral obesity were assessed. The study refers to an interventional single-sample controlled study.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS. In the absence of differences in body weight in HFD and OvHFD rats, excess fat intake leads to visceral obesity, increased triglyceride and LDL levels, increased blood pressure, and insulin resistance compared to CG and OvCG. Evaluation of mesenteric artery dilation at an ACh concentration of 10^{-5} mol/L showed that in HFD females the relaxation amplitude was 19.9% lower than in CG, and in OvHFD it was 21.3% lower than in OvCG. Compared with the magnitude of dilation on ACh without blockers, pre-incubation of vessels with L-NAME led to a decrease in the amplitude of ACh-induced vascular relaxation in CG by $68.0 \pm 3.6\%$, in OvCG by $70.1 \pm 3.4\%$, in HFD by $48.4 \pm 2.9\%$, in OvHFD by $55.1 \pm 3.9\%$. NP-induced vasodilation was reduced in HFD rats by 32.3%, in OvHFD by 32.2% compared with CG and OvCG.

CONCLUSION. Excessive fat consumption by female rats is accompanied by visceral obesity, increased blood pressure, dyslipidemia, and impaired carbohydrate metabolism, dyslipidemia. The development of MS is accompanied by endothelial dysfunction, manifested by a decrease in ACh-induced dilation due to both the suppression of NO production by the endothelium and a decrease in the sensitivity of SMC to NO, while in ovariectomized females, visceral obesity without a decrease in vascular reactivity compared to intact animals.

KEYWORDS: high-fat diet; metabolic syndrome; female rats; vasodilation; mesenteric artery; ovariectomy.

ОБОСНОВАНИЕ

Эпидемиологические исследования, проведенные в последнее время, показали рост заболеваемости метаболическим синдромом (МС), одним из частых осложнений которого является сахарный диабет. Термином «МС» принято называть комплекс патогенетических факторов, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинрезистентность, ожирение, сердечно-сосудистые нарушения [1]. Причину развития МС связывают с изменением профиля питания, в частности с избыточным потреблением жиров и углеводов [2]. Оценка гендерной предрасположенности к МС показала, что у людей после 50 лет распространенность МС гораздо выше среди женщин, чем мужчин, и это связывают с изменением гормонального статуса после менопаузы [3].

Для поиска методов лечения или предупреждения негативных последствий изменений качества питания необходимо изучение механизмов развития МС. Клинические исследования показали, что у людей избыточное потребление жиров и углеводов приводит к общему и висцеральному ожирению, повышению уровня триглицеридов, холестерина, ЛПНП в крови, нарушению чувствительности к глюкозе и инсулинрезистентности, артериальной гипертензии, развитию сердечно-сосудистой патологии [4]. Сложность патофизиологических процессов и их взаимовлияние друг на друга обуславливают необходимость проведения экспериментальной оценки механизмов (физиологических, биохимических, эпигенетических) МС, которая позволит разработать методы коррекции состояния систем и органов при данном заболевании. Обычно для моделирования МС на животных используют различные варианты высококалорийных диет (высокожировых, высокоуглеводных или их сочетание) [5, 6].

Наши предыдущие исследования показали, что избыточное потребление жиров самцами крыс приводит к нарушению углеводного и липидного обмена, висцеральному ожирению, эндотелиальной дисфункции [7]. Основное количество исследований проводится на самцах грызунов, тогда как развитие МС у самок имеет свои особенности. Это актуальный вопрос, поскольку на развитие ожирения значительное влияние оказывает гормональный статус, в частности, показано ухудшение показателей при МС у женщин в период менопаузы [8]. Защитное действие эстрогенов на липидный обмен продемонстрировано как у людей [9], так

и у экспериментальных животных, например, у самок мышей [10]. При МС, вызванном высокоуглеводной диетой, наблюдается усиление нарушений липидного обмена и функционального состояния брыжеечных артерий и микрососудистого русла кожи у самок крыс после овариогистерэктомии по сравнению с интактными животными [11]. Моделирование на животных дает возможность получить не только биохимические и морфометрические характеристики, но и оценить функциональное состояние сосудов различного типа, а также уточнить конкретные механизмы наблюдаемых при МС нарушений. Так, было показано, что у самцов крыс при потреблении избыточного количества жиров подавление дилататорной реакции артерий на действие ацетилхолина (АХ) опосредуется снижением эффективности NO-зависимых механизмов [7]. Снижение амплитуды АХ-индуцированной релаксации отмечено и в других исследованиях *in vitro* [12, 13]. Поскольку именно сердечно-сосудистые осложнения, такие как инфаркт и инсульт, являются основными причинами смерти при МС, вопрос о изучении механизмов изменений функции сосудов при ассоциированных с МС состояниях является актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования было оценить изменение липидного, углеводного обмена и функциональное состояние брыжеечных артерий у интактных и овариоэктомизированных самок крыс при избыточном количестве жиров в диете.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург.

Время исследования. Исследование выполнялось с 15 марта 2024 по 15 июля 2024 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Эксперименты проведены на одной популяции, использованы самки крыс стока Wistar, возраст к началу исследования 3 мес.

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

Произвольный.

Дизайн исследования

Проведено одновыборочное сравнительное исследование.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

В исследование включена одна популяция крыс стока Wistar, самки возрастом 3 месяца на начало эксперимента. Все животные были разделены на 4 группы — 2 контрольные и 2 диетные.

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

Выборка формировалась произвольно.

Дизайн исследования

Исследование относится к интервенционному одновыборочному контролируемому исследованию. Рандомизацию животных по четырем группам проводили случайным образом. В первую высокожировую (HFD, high fat diet) группу вошли самки крыс, получавшие диету с избыточным содержанием животных жиров, во вторую высокожировую OvHFD группу вошли овариоэктомированные самки крыс, получавшие диету с избыточным содержанием животных жиров. Третья контрольная CG группа состояла из здоровых интактных самок крыс, четвертая OvCG группа — из самок крыс, подвергнутых овариоэктомии.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Животные высокожировых групп (HFD, OvHFD) получали диету, содержащую 50% животных жиров (по калорийности). Длительность диетического воздействия составляла 10 недель. Контрольные группы (CG и OvCG) содержались на стандартном пищевом рационе (15% животных жиров по калорийности). Кроме того, крысам OvCG и OvHFD групп за 4 недели до начала эксперимента была проведена овариоэктомия. Все животные получали корм и питьевую воду *ad libitum*, содержались в одинаковых условиях вивария по 5 крыс в клетке.

Овариоэктомию проводили под наркозом (Золетил 100, 20 мг/кг), яичники удалялись через два симметричных разреза после перевязки яйцевода нерассасывающейся лигатурой. Животные получали однократно Ветбицин-3 (ОАО Синтез, Россия) из расчета 10 000 ЕД/кг.

Эвтаназию осуществляли декапитацией, крысы оставались под наркозом после исследования реактивности брыжеечных артерий. Сбор крови для биохимического анализа проводили из шейных вен, после чего выделяли и взвешивали органы и ткани.

Методы

Измерение уровня АД проводили манжеточным методом на хвосте на установке для определения АД у грызунов «Систола», Россия.

В конце срока наблюдения проводили инсулинрезистентный тест (ИРТ), при этом крысам, предварительно голодавшим 6 ч, вводили интраперитонеально инсулин из расчета 0,75 ЕД/кг (Инсуман Рапид ГТ, Sanofi Aventis, Germany) и оценивали динамику уровня глюкозы в крови в течение 120 минут. Также проводили глюкозотолерантный тест (ГТТ), для чего животным после 12 ч голодания вводили интраперитонеально раствор глюкозы из расчета 2 г/кг, и оценивали динамику уровня глюкозы в крови в течение 120 минут.

Исследование реактивности брыжеечных артерий *in vivo* проводили у наркотизированных тилетамин/золазепамом (20 мг/кг, Zoletil 100, Vibrac, Франция) крыс согласно описанной ранее методике [7]. Для оценки эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации использовали ацетилхолин (АХ, Sigma-Aldrich, США) 1×10^{-5} моль/л и нитропруссид натрия (НП, ICN Biomedicals, США) 1×10^{-6} моль/л на фоне предварительного сокращения сосуда фенилэфрином (ФЭ, Sigma-Aldrich, США) 1×10^{-5} моль/л. Амплитуду дилатации выражали в процентах от амплитуды констрикции, вызванной ФЭ. Для уточнения влияния различных концентраций АХ на дилатацию брыжеечных артерий проводили оценку амплитуды релаксации при постепенном ступенчатом повышении концентрации АХ (1×10^{-10} – 1×10^{-5} моль/л), оценивали кумулятивный эффект. С целью оценки участия NO-зависимого механизма в АХ-индуцированной вазодилатации использовали блокатор NO-синтазы L-NAME (*N*_ω-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride, ICN Biomedicals) 1×10^{-4} моль/л. Для оценки реакции сосудов проводили фото и видео регистрацию диаметра брыжеечных артерий крыс *in vivo* с использованием микроскопа Биомед MC-1T-ZOOM (Россия) и камеры Basler BASLER acA4600-10uc (Germany), результаты обрабатывались программой MultiMedia Catalog (MMC).

Проводили расчет индекса массы миокарда (ИММ) и индекс массы висцерального жира (ИМВЖ), который равен массе органа/массу крысы (мг/г). Содержание триглицеридов, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина в сыворотке крови определяли на анализаторе ARCHITECT c8000 (США) энзиматическим колориметрическим методом, используя наборы фирмы Abbott (США).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica v.12. Полученные данные представляли в виде среднего с его стандартной ошибкой ($M \pm SE$). Для сравнения показателей с нормальным распределением в исследуемых выборках использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с попарными *post-hoc* сравнениями по критерию Тьюки. В случае распределения вариант в выборке, отличном от нормального, применяли критерий Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении Комиссии по этике Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол №03/13 от 13 марта 2023 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 4 группы самок крыс стока Wistar: контрольные (CG), $n=12$; контрольные овариоэктомированные (OvCG), $n=12$; крысы, получавшие высокожировую диету (HFD), $n=14$; овариоэктомированные крысы, получавшие высокожировую диету (OvHFD), $n=14$. При исследовании брыжеечных артерий были оценены реакции: у CG — 27 артерий, у OvCG — 30 артерий, у HFD — 20 артерий, у OvHFD — 19 артерий.

Проведенные исследования показали, что через 10 недель наблюдения исследованные группы крыс не различались по массе тела (табл. 1). ИМВЖ у OvCG не отличался от CG, у HFD — был на 26,2% больше, чем у CG, у OvHFD — на 58,1% больше, чем у OvCG, и на 19,4% больше, чем у HFD. ИММ не имел межгрупповых различий. Уровень АД у крыс OvCG был на 12,6% больше, чем у CG, у HFD — на 26,2% больше, чем у CG, и не отличался значимо от OvHFD.

Биохимические показатели крови крыс представлены в таблице 2. Уровень глюкозы в крови (натощак) у HFD группы был на 12,3% больше, чем у CG, у OvHFD — на 9,4%

больше, чем у OvCG. У животных HFD и OvHFD групп содержание триглицеридов, холестерина, ЛПНП было значительно выше, чем в соответствующих контрольных группах, уровень ЛПВП у крыс HFD и OvHFD не достигал значимых отличий от соответствующего контроля.

Согласно результатам ИРТ, у крыс HFD и OvHFD групп отмечалось снижение реакции на введение инсулина по сравнению с соответствующими контрольными группами (рис. 1а). ГТТ показал повышенную реактивность на введение глюкозы у HFD и OvHFD групп по сравнению с животными CG и OvCG групп соответственно (рис. 1б). Кроме того, у самок OvCG группы при ГТТ максимальный подъем уровня глюкозы в крови был на 20,0% больше, чем у CG ($p<0,001$).

Исследование брыжеечных артерий *in vivo* при ступенчатом повышении концентрации АХ показало, что у HFD крыс амплитуда АХ-индуцированной релаксации была меньше, чем у CG, начиная с концентрации АХ 1×10^{-6} моль/л, у самок OvHFD по сравнению с OvCG — начиная с концентрации 1×10^{-7} моль/л (рис. 2а). Общая реактивность на АХ, оцениваемая по площади под кривой для АХ, у HFD была в среднем

Таблица 1. Масса тела, индекс массы висцерального жира, индекс массы миокарда и артериальное давление у самок крыс, получавших различную по содержанию жиров диету ($M \pm m$)

Table 1. Body weight, blood pressure, visceral fat mass index, myocardial mass index of rats receiving diets of different fat content ($M \pm m$)

Показатель	CG 1	OvCG 2	HFD 3	OvHFD 4	p
Масса тела, г	315±11	324±16	319±13	327±15	
Индекс массы висцерального жира, мг/г	34,01±3,12	31,07±2,89	53,78±3,85	64,22±5,75	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,021$
Индекс массы миокарда, мг/г	2,81±0,09	2,84±0,11	2,79±0,13	2,92±0,16	
Артериальное давление, мм рт.ст.	103±5	116±6	130±8	121±7	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Таблица 2. Биохимические показатели крови крыс, получавших различную по содержанию жиров диету ($M \pm m$)

Table 2. Biochemical parameters of the blood of rats fed diets with different fat and protein contents ($M \pm m$)

Показатель	CG 1	OvCG 2	HFD 3	OvHFD 4	p
Триглицериды, ммоль/л	0,82±0,21	0,75±0,27	1,6±0,31	1,5±0,28	$p_{1-3}=0,013$ $p_{2-4}<0,001$
Холестерин, ммоль/л	1,5±0,2	1,7±0,3	2,1±0,3	2,0±0,2	$p_{1-3}=0,016$ $p_{2-4}=0,043$
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,92±0,16	1,03±0,21	0,77±0,18	0,84±0,22	
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	0,65±0,08	0,62±0,06	1,15±0,07	1,21±0,81	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-4}=0,036$
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,5±0,2	6,4±0,2	7,3±0,1	7,0±0,2	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-4}<0,001$

на 15,6% меньше, чем у CG, а у OvHFD — на 22,9% меньше, чем у OvCG (рис. 2b).

Оценка дилатации брыжеечных артерий при концентрации АХ 10^{-5} моль/л показала, что у самок HFD амплитуда релаксации была на 19,9% меньше, чем у CG, у OvHFD — на 21,3% меньше, чем у OvCG (табл. 3). По сравнению с величиной дилатации на АХ без блокаторов, предварительная инкубации сосудов с L-NAME привела к снижению амплитуды АХ-индуцированной релаксации

сосудов у CG — на $68,0 \pm 3,6\%$, у OvCG — на $70,1 \pm 3,4\%$, у HFD — на $48,4 \pm 2,9\%$, у OvHFD — на $55,1 \pm 3,9\%$. Вызванная НП вазодилатация была снижена у крыс HFD на 32,3%, у OvHFD — на 32,2% по сравнению с CG и OvCG соответственно.

Нежелательные явления

При проведении исследования нежелательные явления не отмечены.

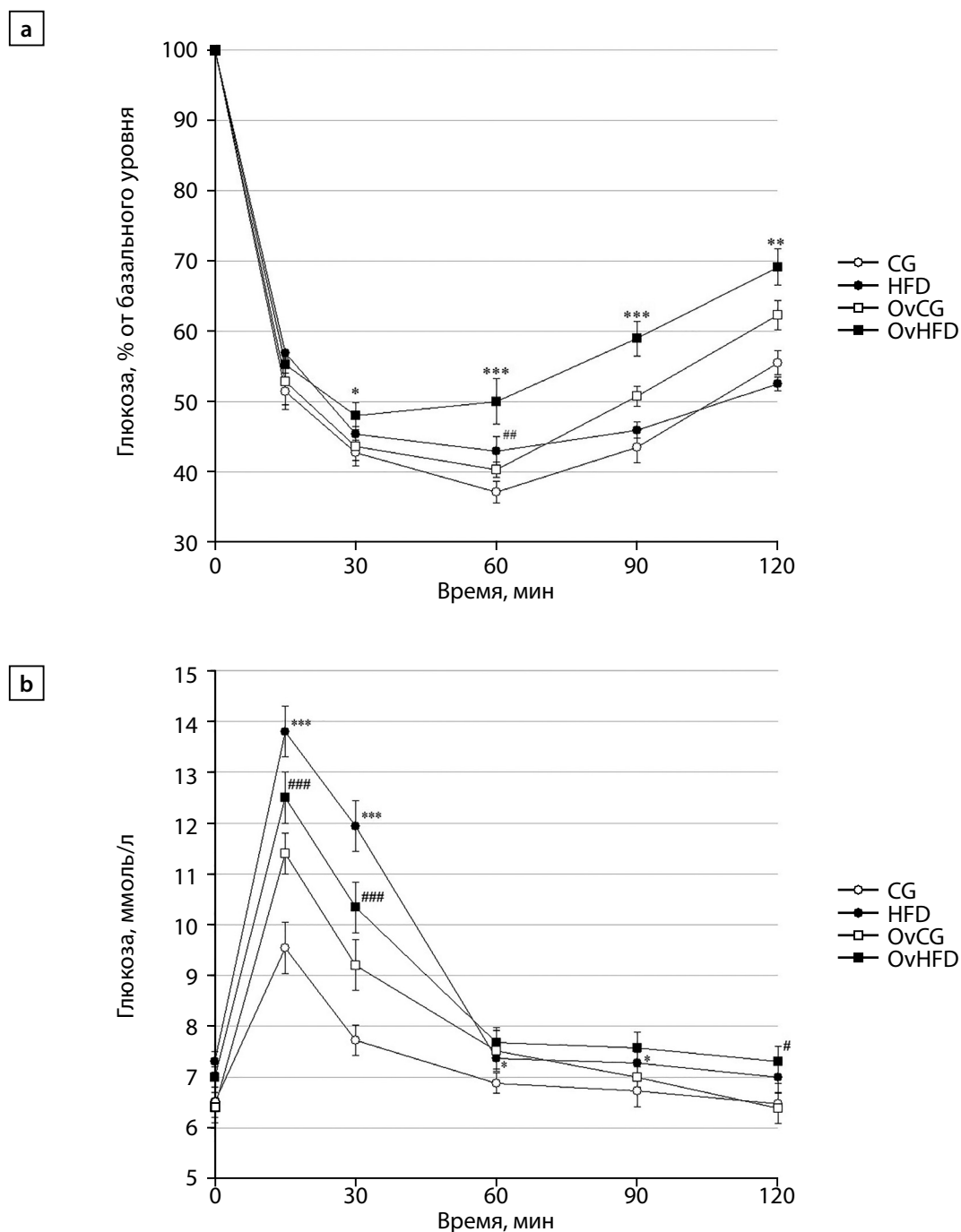


Рисунок 1. Уровень глюкозы в крови при инсулинрезистентном (а) и глюкозотолерантном (б) тестах у самок крыс, получавших различную по содержанию жиров диету.

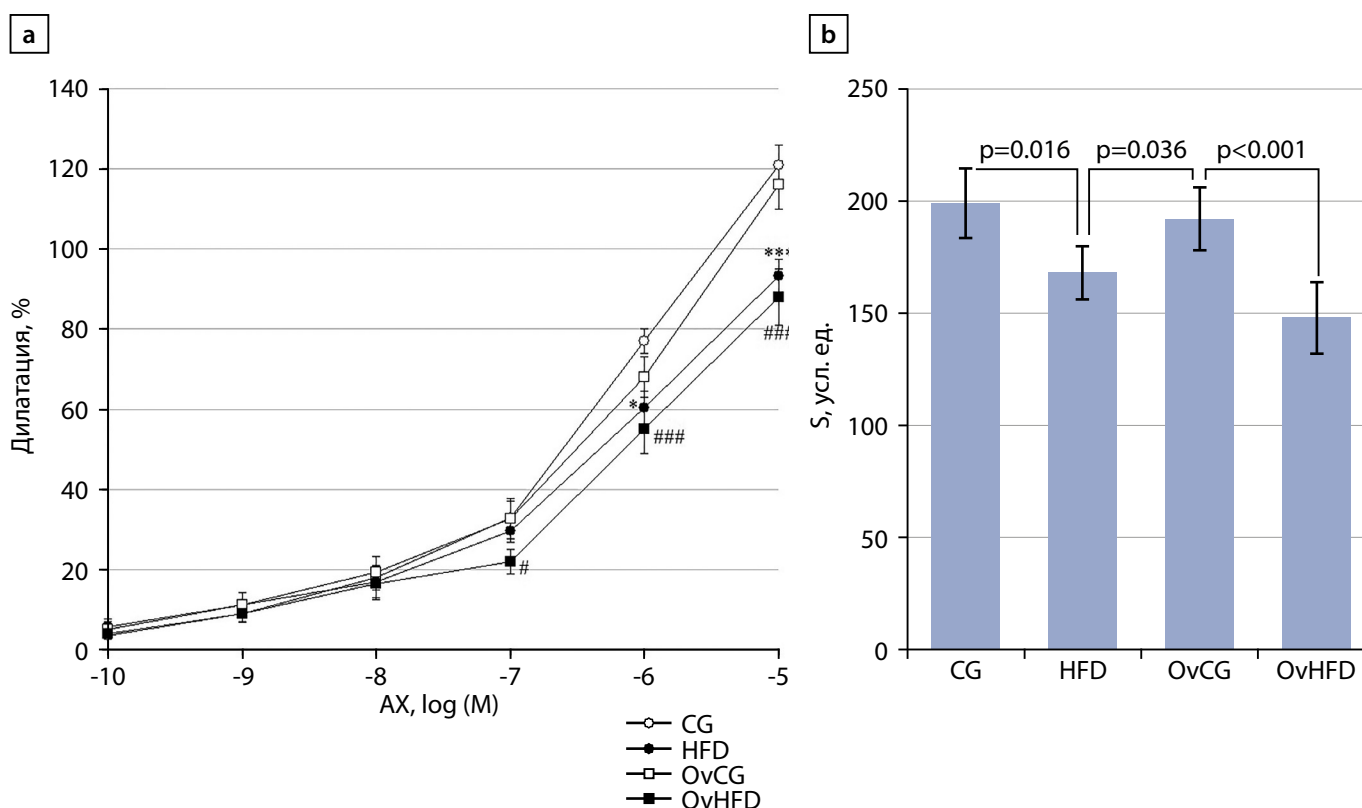
Значимость различий: * — между CG и HFD группами (* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$); # — между OvCG и OvHFD группами (# — $p < 0,05$; ### — $p < 0,001$).

Figure 1. Blood glucose levels in insulin resistance (a) and glucose tolerance (b) tests in female rats fed diets with different fat content. **Significance of differences:** * — between CG and HFD groups (* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$); # — between OvCG and OvHFD groups (# — $p < 0,05$; ### — $p < 0,001$).

Таблица 3. Амплитуда вызванной АХ и НП дилатации брыжеечных артерий самок крыс, получавших различную по содержанию жиров диету**Table 3.** Amplitude of ACh and NP-induced dilation of mesenteric arteries in female rats fed diets with different fat content

	CG 1	OvCG 2	HFD 3	OvHFD 4	P
АХ	114,4±4,5	116,6±4,7	91,6±3,3	91,8±3,7	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
АХ + L-NAME	36,4±4,2	34,9±3,2	47,3±4,1	41,3±3,1	p ₁₋₃ =0,023 p ₂₋₄ =0,045
НП	44,0±5,6	37,6±5,3	29,8±4,4	25,5±3,8	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001

Примечание. Амплитуда дилатации выражена в процентах от амплитуды предконстрикции сосуда на ФЭ. АХ — ацетилхолин, НП — нитропруссид натрия.

**Рисунок 2.** АХ-индуцированная дилатация брыжеечных артерий самок крыс, получавших различную по содержанию жиров диету.

а — амплитуда дилатации брыжеечных артерий при ступенчатом увеличении концентрации АХ, кумулятивный эффект. По оси ординат: амплитуда дилатации, выраженная в % от амплитуды предконстрикции сосудов ФЭ. Значимость различий: * — между CG и HFD группами (* — p<0,05; *** — p<0,001); # — между OvCG и OvHFD группами (# — p<0,05; ### — p<0,001).

б — S — площадь под кривой для АХ, усл. ед.

Figure 2. ACh-induced relaxation of mesenteric arteries in female rats fed diets with different fat content.

а — amplitude of mesenteric artery dilation with a stepwise increase in ACh concentration, cumulative effect. Y-axis: dilatation amplitude expressed as a % of the amplitude of vascular PE precontraction. Significance of differences: * — between CG and HFD groups (* — p<0.05; *** — p<0.001); # — between OvCG and OvHFD groups (# — p<0.05; ### — p<0.001).

б — S — area under the curve for ACh, conventional units.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные эксперименты показали, что овариоэктомированные и интактные крысы, получавшие стандартный рацион, несколько отличались по исследованным показателям. Известно, что после двусторонней овариоэктомии или в менопаузе, когда прекращается продукция половых гормонов, оказывающих защитное действие на сердце и сосуды, заболеваемость МС зна-

чительно возрастает [14]. В наших экспериментах овариоэктомия у крыс при потреблении стандартной диеты не влияла ни на массу тела, и ни на массу висцерального жира, но вызвала рост АД. Потребление избыточного количества жиров самками крыс приводило к развитию симптомов, характерных для МС. Несмотря на отсутствие общего ожирения, у HFD и OvHFD крыс наблюдалось висцеральное ожирение, более выраженное у овариоэктомированных животных. Анализ биохимических

параметров крови не выявил существенного различия в группах между получавшими высокожировую диету овариоэктомированными и интактными крысами, но показатели значительно отличались по сравнению с соответствующим контролем. В HFD и OvHFD группах диета с избыточным потреблением жиров стимулировала образование триглицеридов, ЛПНП, способствовала повышению уровня глюкозы крови, что является показателем развития МС. Интересные результаты показали проведенные ГТТ и ИРТ у контрольных животных, в частности, у OvCG, в сравнении с CG, толерантность к глюкозе оказалась сниженной, а инсулинрезистентность более выраженной при отсутствии различий в уровне гликемии натощак. Считается, что эстрогены, в частности, способствуют сохранению чувствительности тканей к инсулину [15], чем можно объяснить различия показателей углеводного обмена между овариоэктомированными и интактными животными.

Потребление избытка жиров приводило к изменению реакции на введение глюкозы, однако максимальный уровень глюкозы крови при ГТТ повышался в большей степени у крыс с сохраненными яичниками, чем у овариоэктомированных. У получавших высокожировую диету крыс при ИРТ наименьшую реакцию на введение инсулина показали овариоэктомированные животные, что говорит о большей степени инсулинрезистентности у данной группы, несмотря на то, что исходный уровень глюкозы крови у крыс данных групп не различался. Это ожидаемый результат, так как после овариоэктомики прекращается синтез эндогенных эстрадиола и прогестерона, которые, в частности, способствуют сохранению углеводного обмена [10], а при избытке жиров в диете стерилизованных крыс этот протективный механизм не реализуется. Таким образом, у овариоэктомированных животных избыточное потребление жиров приводит к более выраженной степени МС, чем у интактных животных.

У контрольных OvCG и CG крыс отсутствовали различия в степени висцерального ожирения, а высокожировая диета у OvHFD группы вызывала более выраженное висцеральное ожирение, чем у HFD.

Неожиданными оказались результаты оценки реактивности брыжеечных артерий при действии АХ. Несмотря на различия в уровне АД, реактивность брыжеечных артерий на АХ оказалась сходной у контрольных CG и OvCG групп. Это свидетельствует о том, что в условиях наших экспериментов через 14 недель после овариоэктомики и при содержании животных на стандартном рационе сохраняется эндотелийзависимая вазодилатация на уровне интактных животных. Однако реакция на НП имела некоторую тенденцию, хотя и статистически незначимую, к снижению у крыс после овариоэктомики, что говорит о возможном ухудшении чувствительности ГМК к NO. Также не отмечено значимых различий между OvHFD и HFD самками ни при ступенчатом повышении концентрации АХ, ни при максимальной концентрации АХ. Но реактивность артерий на АХ как HFD, так и OvHFD групп была значимо меньше, чем у соответствующего контроля. Это свидетельствует о том, что избыточное потребление жиров вызывает развитие эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в подавлении вазодилаторного ответа. Поскольку АХ-индуцированная

вазодилатация во многом опосредована NO-зависимым механизмом [16], мы оценили эффективность данного пути релаксации, сравнив амплитуду релаксации на АХ до и после предварительной инкубации сосудов с блокатором NO-синтазы L-NAME. У контрольных животных CG и OvCG снижение амплитуды дилатации после ингибирования синтеза NO было сходным. Это свидетельствует о том, что овариоэктомика у получающих стандартный рацион крыс не изменяла биодоступность NO, сохраняя эффективность NO-зависимых механизмов вазодилатации. Высокожировая диета приводила к нарушению продукции NO эндотелием, поскольку амплитуда индуцированного АХ ответа после действия L-NAME была ниже, чем без блокатора, при этом величина снижения была сходной у интактных и овариоэктомированных крыс. Биодоступность NO при вазодилатации зависит как от продукции NO эндотелием, так и от чувствительности гладкомышечных клеток (ГМК) к NO. Для оценки способности ГМК реагировать на NO мы сравнили величину дилатации при действии НП, экзогенного источника NO. У получавших стандартный рацион овариоэктомированных самок величина вызванной НП дилатации значимо не отличалась от интактных. Это означает, что овариоэктомика сама по себе не оказывала существенного влияния на работу сигнальной цепочки NO — растворимая гуанилатциклаза — цГМФ — протеинкиназа G, запускающей процесс расслабления ГМК. Потребление высокожирового рациона приводило к снижению реакции на НП в равной степени у HFD и OvHFD животных. Следовательно, развитие МС у самок снижает чувствительность ГМК к NO, нарушая процессы расслабления ГМК. Таким образом, независимо от эндокринного статуса, высокожировая диетическая нагрузка приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, при этом подавление АХ-индуцированной вазодилатации происходит как за счет нарушения синтеза NO эндотелием, так и вследствие снижения чувствительности ГМК к NO.

Причину снижения реактивности сосудов на вазодилаторные агонисты связывают с системным воспалением, при котором повышается уровень С-реактивного белка в сыворотке крови и провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли (TNF- α) [17]. Все это приводит к повреждению эндотелиоцитов, изменению проницаемости и отеку тканей [18], что усугубляет эндотелиальную дисфункцию. Kim B. и соавторы (2023) показали еще один возможный механизм снижения реактивности сосудов при избыточном потреблении жиров, который связан с локальными изменениями липидного гомеостаза в сосудах, в частности, с накоплением богатых триглицеридами липидных капель в эндотелии, приводящим к снижению продукции NO за счет подавления стабильности мПНК eNOS и активации пути NF- κ B / моноцитарный белок-хемоаттрактант-1 / eNOS, а также с развитием местного воспаления [19].

Отсутствие различий между овариоэктомированными и интактными самками в показателях липидного обмена и реактивности сосудов в наших исследованиях может быть следствием недостаточной длительности высокожировой диеты, поэтому необходимы исследования на данной модели при более длительном применении диетического воздействия, или при сочетании высокожировой и высокоуглеводной диет.

Сопоставление с другими публикациями

Представленные в данной статье результаты анализа биохимических показателей, подтвердившие развитие основных симптомов МС у крыс при потреблении высокожирового рациона, таких как дислипидемия (рост уровня триглицеридов, ЛПНП), соответствуют данным литературы [20]. В наших экспериментах показано, что высокожировая диета приводит к развитию инсулинорезистентности, что согласуется с результатами других исследований, которые выявили, что при избытке жиров в рационе ухудшалась переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину у животных [21].

В нашем исследовании мы не обнаружили значимого влияния овариоэктомии на реактивность брыжеечных артерий у крыс, получавших стандартный рацион, хотя некоторыми авторами отмечено снижение эндотелий-зависимой дилатации сосудов у животных после овариоэктомии, например, у крыс линии SD [22]. Отсутствие снижения реактивности сосудов у самок Wistar по сравнению с SD после овариоэктомии может быть следствием межлинейных различий.

Наши результаты показали, что высокожировая диета у крыс приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, выражающейся в снижении реакции сосудов на дилататорные стимулы, опосредованной, в частности, нарушением NO-зависимых механизмов вазодилатации. Эти результаты согласуются как нашими предыдущими данными, полученными на самцах, содержащихся на высокожировом рационе [7], а также в целом соответствуют результатам других исследователей, оценивающих реактивность сосудов в режиме *in vitro* [12, 13]. Наши исследования показали негативное влияние высокожирового рациона на реактивность брыжеечных артерий у самок крыс в экспериментах *in vivo*, при сохранении кровотока по исследованному сосуду.

Клиническая значимость результатов

Представленные результаты позволили сравнить влияние избыточного потребления жиров у овариоэктомированных и интактных самок крыс. После овариоэктомии развиваются изменения гормонального статуса, сходного с менопаузой, при этом некоторые симптомы МС оказываются более выраженными. Экспериментальное моделирование помогает выявить особенности течения МС не только у интактных, но и у стерильных самок, что позволяет составить более точное представление о механизмах наблюдаемых нарушений как при сохранении гормонального статуса, так и при прекращении синтеза женских половых гормонов. Это имеет особое значение для выработки способов предупреждения или лечения МС у женщин в менопаузе.

Ограничения исследования

Условия наших экспериментов не позволяют оценить существующие индивидуальные различия в количестве потребляемого крысами корма и воды, пищевого поведения, вследствие чего возможен разброс полученных показателей. Исследование проведено на одной линии животных, поэтому нельзя исключать, что полученные результаты в некоторой степени специфичны для линии Wistar. Нельзя исключать и некоторые неточности в интерпретации полученных данных на основе наших теоретических и практических знаний и допущений.

Направления дальнейших исследований

Планируется проведение исследований влияния высокожировой и/или высокоуглеводной диетических нагрузок на состояние липидного, углеводного обмена и функционального состояния сосудов крыс с генетически детерминированной артериальной гипертонией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Избыточное потребление жиров самками крыс сопровождается висцеральным ожирением, подъемом АД, дислипидемией, нарушением углеводного обмена. Развитие МС сопровождается эндотелиальной дисфункцией, проявляющейся снижением АХ-индуцированной дилатации вследствие как угнетения продукции NO эндотелием, так и снижения чувствительности ГМК к NO. У самок при высокожировой диетической нагрузке овариоэктомия усиливает висцеральное ожирение и инсулинорезистентность, но вызванные диетой изменения реактивности сосудов сходны с интактными животными,

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Института физиологии им. И.П.Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8).

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

Участие авторов. Иванова Г.Т. — идея работы, планирование и проведение эксперимента, получение и обработка данных, написание и редактирование манускрипта.

Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил 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. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3):e3502. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3502>
2. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015;16:1–12. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12229>
3. Jaballah A, Soltani I, Bahia W, et al. The Relationship Between Menopause and Metabolic Syndrome: Experimental and Bioinformatics Analysis. *Biochem Genet.* 2021;59(6):1558–1581. doi: <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10066-7>
4. Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites.* 2022;12(10):954. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo12100954>

5. Гилева О.Г., Бутолин Е.Г., Терещенко М.В., Иванов В.Г. Оценка показателей углеводного и липидного обмена у крыс в зависимости от вида высококалорийного питания // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 47-52. [Gileva OG, Butolin EG, Tereshchenko MV, Ivanov VG. Evaluation of indicators of carbohydrate and lipid metabolism in rats depending on the type of high-calorie diet. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):47-52. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12712>
6. Gunawan S, Aulia A, Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: A review. *Vet World*. 2021 Jul;14(7):1774-1783. doi: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.1774-1783>
7. Ivanova GT. Reactivity of mesenteric arteries in the development of metabolic syndrome in rats fed on a high-fat diet. *J Evol Biochem Phys*. 2023;59(1):154-164. doi: <https://doi.org/10.1134/S0022093023010131>
8. Xiao Z, Liu H. The estrogen receptor and metabolism. *Womens Health (Lond)*. 2024;20:17455057241227362. doi: <https://doi.org/10.1177/17455057241227362>
9. Medina-Contreras J, Villalobos-Molina R, Zarain-Herzberg A, Balderas-Villalobos J. Ovariectomized rodents as a menopausal metabolic syndrome model. A minireview. *Mol Cell Biochem*. 2020;475(1-2):261-276. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03879-4>
10. Stubbins RE, Holcomb VB, Hong J, Nunez NP. 2012. Estrogen modulates abdominal adiposity and protects female mice from obesity and impaired glucose tolerance. *Eur J Nutr*. 2012;51(7):861-70 doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0266-4>
11. Царева И. А., Иванова Г. Т., Лобов Г. И. Функциональное состояние артерий и сосудов микроциркуляторного русла на ранней стадии метаболического синдрома у самцов и самок крыс. // *Интегративная физиология*. 2024. — Т.5. — №1. — С. 83–93. [Tsareva IA, Ivanova GT, Lobov GI. Functional state of arteries and microvasculature at the early stage of metabolic syndrome in male and female rats. *Integrative Physiology*. 2024; 5(1):83-93.] doi: <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-83-93>
12. Lozano-Cuenca J, Valencia-Hernández I, López-Canales OA, et al. Possible mechanisms involved in the effect of the subchronic administration of rosuvastatin on endothelial function in rats with metabolic syndrome. *Braz J Med Biol Res*. 2020;53(2):e9304. doi: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20199304>
13. Oishi JC, Castro CA, Silva KA, et al. Endothelial Dysfunction and Inflammation Precedes Elevations in Blood Pressure Induced by a High-Fat Diet. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(6):558-567. doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20180086>
14. Ou YJ, Lee JI, Huang SP, et al. Association between Menopause, Postmenopausal Hormone Therapy and Metabolic Syndrome. *J Clin Med*. 2023;12(13):4435. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12134435>
15. Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease. *Circ. Res*. 2011;109:687-696. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.236687>
16. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):22-96. doi: <https://doi.org/10.1111/apha.12646>
17. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front. Immunol*. 2018;9:754. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
18. Zanolli L, Briet M, Empana JP, et al. Vascular consequences of inflammation: A position statement from the ESH working group on vascular structure and function and the ARTERY Society. *J. Hypertens*. 2020;38:1682-1698. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002508>
19. Kim B, Zhao W, Tang SY, et al. Endothelial lipid droplets suppress eNOS to link high fat consumption to blood pressure elevation. *J Clin Invest*. 2023;133(24):e173160. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI173160>
20. Ramalho L, da Jornada MN, Antunes LC, Hidalgo MP. Metabolic disturbances due to a high-fat diet in a non-insulin-resistant animal model. *Nutr Diabetes*. 2017(3):e245. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.47>
21. Wu Y, Wu T, Wu J, et al. Chronic inflammation exacerbates glucose metabolism disorders in C57BL/6J mice fed with high-fat diet. *J Endocrinol*. 2013;219:195-204. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0160>
22. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med*. 2017;23:804-14. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4350>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Иванова Галина Тажимовна**, к.б.н. [**Galina T. Ivanova**, PhD]; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6 [address: 6 Makarova Emb., 199034, St-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>; ResearcherID: ABD-2457-2020; Scopus Author ID: 27210290363; eLibrary SPIN: 5398-7584; e-mail: ivanovagt@infran.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Иванова Г.Т. Развитие метаболического синдрома и функциональное состояние брыжеечных артерий у самок крыс, получавших высокожировую диету // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 310-318. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13177>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivanova GT. Development of metabolic syndrome and functional state of mesenteric arteries in female rats fed a high-fat diet // *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):310-318. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13177>

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН НА ФОНЕ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© И.А. Хрипун*, Н.А. Кузьменко, Н.С. Алексеева, С.О. Иващенко, Н.А. Хрипун

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Обоснование. Андрогенный дефицит, часто верифицируемый у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), является одним из компонентов метаболического синдрома, которому сопутствует висцеральное ожирение. Патогенетические особенности функционирования жировой ткани пациентов при сочетании таких патологий, как СД2 и гипогонадизм, изучены чрезвычайно мало.

Цель. Оценить влияние андрогенного дефицита на параметры метаболизма и секрецию адипогормонов жировой ткани у мужчин, страдающих СД2.

Материалы и методы. Пациентам с СД2 и гипогонадизмом выполняли ряд общеклинических исследований, изучали степень нарушения обмена углеводов и жиров, в том числе индекс накопления липидов LAP, а также уровни общего тестостерона (Т), глобулина, связывающего половые гормоны, свободного Т, дегидроэпиандростерона, простатического специфического антигена и адипогормонов (адипонектина, резистина и лептина).

Результаты. В исследовании приняли участие 276 пациентов мужского пола с СД2 (в возрасте 54,0 (8,0) года) с сопоставимым стажем СД2 (длительностью 5,0 (6,0) лет), которые были разделены на 2 группы: 1 — больные с подтвержденным гипогонадизмом (n=124); 2 — эугонадные пациенты (n=152).

Наряду с более выраженными инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, дислипидемией и индексом LAP у мужчин, имеющих СД2 в сочетании с гипогонадизмом, нарушения секреторной активности адипозной ткани более значимы, чем у эугонадных пациентов: уменьшенный в 1,7 раза уровень адипонектина (p=0,006), увеличенная концентрация лептина на 18,4% (p=0,03) и резистина в 2 раза (p<0,001).

Заключение. Дефицит Т у мужчин с СД2 усугубляет нарушения обмена жиров и углеводов, а также дисфункцию жировой ткани, являющиеся патофизиологической основой для кардиометаболических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; ожирение; сахарный диабет; тестостерон; жировая ткань; адипонектин; резистин; лептин.

FEATURES OF ADIPOSE TISSUE FUNCTION AGAINST THE BACKGROUND OF ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Irina A. Khripun*, Natalia A. Kuzmenko, Natalya S. Alexeeva, Sofya O. Ivaschenko, Nikita A. Khripun

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

BACKGROUND: Androgen deficiency associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the components of the metabolic syndrome, which is followed by visceral obesity. The pathogenetic features of the functioning of adipose tissue in patients with a combination of pathologies such as T2DM and hypogonadism have been studied extremely little.

AIMS: To measure the effect of testosterone (T) deficiency on metabolic parameters and secretory activity of adipose tissue in men suffering from T2DM.

MATERIALS AND METHODS: Patients with T2DM and hypogonadism were subjected to a series of general clinical studies, studied the degree of disturbance of carbohydrate and lipid metabolism, as well as the lipid accumulation index LAP, and also the level of hormones produced by adipose tissue (resistin, adiponectin and leptin) and sex hormones.

RESULTS: The study involved 276 male patients with T2DM (aged 54.0 (8.0) years), divided into 2 groups: group 1 consisted of patients with hypogonadism (n=124); 2nd — eugonadal patients (n=152).

Along with insulin resistance, men suffering from T2DM in combination with hypogonadism have hyperinsulinemia and dyslipidemia, more significant disturbances in the secretory activity of adipose tissue: an increase in leptin concentration by 18.4% (p=0.03), resistin by 2 times (p<0.001), and a 1.7-fold decrease in the level adiponectin (p=0.006).

This pattern clearly demonstrates the fundamental importance T deficiency in men with T2DM in the formation of metabolic disorders, as well as dysfunction of adipose tissue.

CONCLUSIONS: Decreased T production in patients with T2DM worsens the disturbance of carbohydrate and lipid metabolism, and also the dysfunction of adipose tissue, the main pathophysiological basis for cardiometabolic diseases.

KEYWORDS: hypogonadism; obesity; diabetes mellitus; testosterone; adipose tissue; adiponectin; resistin; leptin.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОБОСНОВАНИЕ

Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением продолжает стремительно увеличиваться в глобальных масштабах, превращая эти патологии в одну из наиболее острых и актуальных проблем современной медицины. Эти состояния, тесно взаимосвязанные между собой, не только снижают качество жизни миллионов людей, но и создают значительную нагрузку на системы здравоохранения по всему миру [1]. Особое беспокойство вызывает СД2, который часто сопровождается гипогонадизмом у мужчин. Согласно исследованиям, более чем у 33,7% мужчин с СД2 наблюдается дефицит тестостерона, что подчеркивает тесную связь между этими состояниями [2]. Ожирение, в свою очередь, выступает неизменным спутником СД2, и среди пациентов с этим диагнозом доля лиц, страдающих предожирением или ожирением, достигает внушительных 90%. Это тревожное сочетание не только усугубляет течение заболевания, но и создает дополнительные риски для здоровья, подчеркивая необходимость комплексного подхода к лечению и профилактике [3, 5]. По данным за 2022 г., около 13% взрослого населения страдают ожирением, и прогнозы неутешительны: к 2025 г. каждый 5-й взрослый может столкнуться с этой проблемой [4].

Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии обратной зависимости между уровнем тестостерона у мужчин и риском развития СД2 [6]. У пациентов, страдающих гипогонадизмом, вероятность возникновения данного заболевания существенно возрастает, особенно на фоне декомпенсации углеводного обмена. Так, при уровне гликированного гемоглобина, превышающем 10%, риск развития гипогонадизма становится особенно выраженным [7]. Андрогенный дефицит и нарушения углеводного обмена взаимно усиливают друг друга, создавая порочный круг, который приводит к более тяжелому течению СД2 и его осложнений. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению данных состояний для улучшения прогноза и качества жизни пациентов [2, 8].

Андрогенный дефицит оказывается тесно связанным не только с СД2, но также с множеством других метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. К числу этих патологий относятся висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и неалкогольная жировая болезнь печени [9]. Каждое из этих состояний в значительной мере негативно сказывается на качестве жизни пациентов, повышая вероятность развития серьезных осложнений и риск преждевременной смерти. Исследования показывают, что смертность среди пациентов, страдающих СД2 в сочетании с дефицитом тестостерона, значительно превышает таковую у людей, у которых уровень этого гормона находится в пределах нормы [10]. Таким образом, серьезные последствия, связанные с дефицитом тестостерона, подчеркивают важность его мониторинга и корректировки в клинической практике для сохранения здоровья и улучшения качества жизни мужчин.

Жировая ткань на сегодняшний день рассматривается не только как энергетическое депо, но и как ак-

тивный эндокринный орган, синтезирующий гормоны и биологически активные вещества. Ее роль выходит далеко за пределы хранения энергии, влияя на множество метаболических процессов и способствуя сложным взаимодействиям в организме. Одним из ключевых ферментов, участвующих в метаболизме жировой ткани, является ароматаза, которая превращает андрогены в эстрогены, и при увеличении массы жировой ткани активность данного фермента неуклонно растет. Таким образом, происходит нарушение гипоталамо-гипофизарной регуляции синтеза тестостерона клетками Лейдига вследствие увеличения секреции эстрогенов в организме мужчин, страдающих ожирением, что подавляет выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ) и усиливает секрецию пролактина [4]. Высокий уровень эстрогенов, кроме того, стимулирует гиперплазию адипоцитов, скорость которой превышает темпы неоангиогенеза для адекватного снабжения новых клеток кислородом, и которая является одним из механизмов, провоцирующих нарушения функциональной активности жировой ткани, на фоне нарастающей гипоксии, наряду с хроническим воспалением, ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса и секрецией адипокинов [4, 12]. Этот процесс усугубляет метаболические нарушения и повышает риск развития СД2. Дисфункция жировой ткани является ключевым звеном между гипогонадизмом и нарушениями углеводного обмена.

В условиях современного мира, когда проблемы с избыточным весом и метаболическими нарушениями приобретают угрожающие масштабы, понимание роли тестостерона в регуляции функций жировой ткани становится особенно актуальным и важным для разработки эффективных методов профилактики и лечения данных состояний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние андрогенного дефицита на параметры метаболизма и секрецию адипогормонов жировой тканью у мужчин, страдающих СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование было проведено на базе отделения эндокринологии клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Время исследования. Включение участников в исследование осуществлялось в период с 2014 по 2018 гг.

Исследуемые популяции

В исследовании приняли участие мужчины с СД2. Ключевым фактором, определяющим распределение участников по двум группам, стало наличие или отсутствие гипогонадизма.

Критерии включения: мужской пол, возраст пациента не менее 40 лет, длительность СД2 более 12 месяцев, сахароснижающая терапия включала только пероральные лекарственные препараты.

Критерии исключения: установленный ранее первичный или вторичный гипогонадизм (классические формы), гиперпролактинемический синдром, установленный прием андрогенсодержащих препаратов или анаболических стероидов, нарушения функции щитовидной железы, онкологические заболевания, тяжелые формы почечной или печеночной недостаточности.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В исследовании была использована выборка пациентов с СД2 и гипогонадизмом, сформированная методом сплошного включения наблюдений. Группа сравнения состояла из эугонадных пациентов с СД2, сопоставимых по полу, возрасту, антропометрическим данным и длительности сахарного диабета. Формирование этой группы осуществлялось случайным образом.

Дизайн исследования

Исследование было одноцентровым, одномоментным, проспективным и сравнительным.

Описание медицинского вмешательства

В рамках исследования осуществляли тщательный анализ анамнеза жизни и истории болезни каждого пациента, фиксировали текущие жалобы, проводили измерения ключевых антропометрических параметров (масса тела, рост, окружность бедер и окружность талии (ОТ)), а также рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). У всех участников натошак производили забор венозной крови в объеме 10 мл. Свежую сыворотку использовали для биохимического анализа, а замороженную ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) — для иммуноферментных исследований. Биохимический анализ включал определение следующих показателей: уровня иммунореактивного инсулина, глюкозы крови, индекса инсулинорезистентности НОМА, а также гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и показателей липидограммы, включая общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). Кроме того, исследовали концентрации следующих гормонов: общего тестостерона (Т), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), расчетного свободного Т, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), простатического специфического антигена (ПСА). Помимо этого, определяли содержание резистина, лептина и адипонектина, которые служат ключевыми маркерами секреторной функции жировой ткани.

Методы

Участники исследования с СД2, включенные в данное исследование, были разделены на две группы в зависимости от наличия гипогонадизма: пациенты с гипогонадизмом составили 1-ю группу, а мужчины с эугонадизмом — 2-ю.

Анализатор «Bayer ADVIA 1650» использовали для проведения оценки параметров гликемии и липидного профиля, в то время как анализатор «Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+» был использован для определения HbA_{1c} . Для оценки выраженности инсулинорезистентности проводили расчет коэффициента НОМА.

Индекс накопления липидов LAP (Lipid Accumulation Product) применяли для комплексной оценки метаболического и кардиоваскулярно-

го рисков, вычисляя его по установленной формуле: $[\text{ОТ (см)} - 65] \times [\text{ТГ (ммоль/л)}]$ [13, 14].

В процессе исследования использовали фотометр «Zenyth 340» для проведения иммуноферментного анализа. Для определения концентрации гормона ДГЭА и ПСА применяли наборы реагентов «Алкор-Био» (Россия). Уровень ГСПГ определяли с помощью тест-системы «DRG Elisa» (Германия). Содержание лептина, резистина и адипонектина определяли с помощью наборов «Mediagnost» (Германия), «Биовендер Лаборатори» (Чешская Республика) и «eBioscience» (Австрия) соответственно.

Этическая экспертиза

Проведение исследования и получение информированного согласия от пациентов были одобрены локальным независимым этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол №13/14 от 11.09.2014). Все пациенты до начала участия в исследовании подписали документы информированного согласия, подтверждая тем самым свое добровольное согласие.

Статистический анализ

Методы статистического анализа данных: для статистической обработки данных использовалось программное обеспечение Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения переменных была проверена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медиан и интерквартильного размаха. Для сопоставления групп по качественным признакам был использован непараметрический метод χ^2 с поправкой Йетса, а для сравнения количественных признаков был применен U-тест Манна-Уитни. Различия при значении $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Основные исходы исследования

За основные показатели исследования были приняты уровни содержания гормонов жировой ткани в крови — резистина, адипонектина и лептина.

Дополнительно были изучены значения показателей метаболизма жиров и углеводов, индекс LAP, а также антропометрические данные.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования, охватившего 276 мужчин с типом 2 сахарного диабета (СД2), средний стаж заболевания составил 5,0 (6,0) года, а медианный возраст участников — 54,0 (8,0) года. Пациенты были разделены на две группы в соответствии с диагностическими критериями гипогонадизма, установленными Европейской ассоциацией урологов (2014) и Российской ассоциацией эндокринологов (2017). Первую группу составили пациенты с выявленными признаками гипогонадизма ($n=124$), вторую — пациенты без таких признаков ($n=152$). Обе группы были сопоставимы по продолжительности СД2, возрасту и основным антропометрическим показателям (табл. 1).

Различия между группами по данным антропометрическим параметрам не являлось статистически значимым ($p > 0,05$).

Таблица 1. Антропометрические параметры

Параметр	группа 1	группа 2	p
Возраст, лет	54,0 (8,0)	53,0 (8,5)	0,661
Длительность СД2, лет	5,0 (6,0)	5,0 (8,0)	0,414
ОТ, см	112 (17,0)	112 (11,0)	0,162
ОБ, см	110 (12,0)	108 (11,0)	0,128
Масса тела, кг	103 (20,0)	101,0 (13,0)	0,143
ИМТ, кг/м ²	32,8 (5,5)	32,7 (3,6)	0,130

Примечания: ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Сывороточные уровни половых гормонов

Параметр	группа 1	группа 2	p
T общий, нмоль/л	10,1 (3,7)	17,3 (5,8)	<0,001
T свободный, нмоль/мл	212 (90,0)	362 (156,0)	<0,001
ГСПГ, нмоль/л	26,1 (19,7)	31,0 (24,5)	0,002
ДГЭА, мкг/мл	2,0 (2,7)	2,0 (1,8)	0,523

Примечания: T — тестостерон, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны, ДГЭА — дегидроэпиандростерон.

Основные результаты исследования

В соответствии с критериями, по которым производилось деление больных на две группы, их значения заметно отличались друг от друга концентрацией общего T и свободного T ($p < 0,001$). Помимо этого, у мужчин второй группы уровень ГСПГ значимо выше, чем в первой ($p = 0,002$) (табл. 2).

Показатели ПСА в каждой из групп пациентов были сопоставимы и находились в диапазоне референсных значений: 0,9 (1,2) нг/мл в группе 1 и 0,9 (1,1) нг/мл в группе 2 ($p = 0,766$).

С результатами анализа состояния липидного обмена можно ознакомиться на рисунке 1.

У пациентов, входящих в группу 1, обнаружено статистически значимое повышение концентрации

ОХС на 11,3% ($p = 0,048$), а также ТГ на 28% ($p < 0,001$). Одновременно у пациентов 1-й группы относительно 2-й наблюдалось повышение следующих показателей: ЛПНП — на 9,5% ($p = 0,02$) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) — в 1,4 раза ($p < 0,001$). Содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в обеих группах пациентов было сопоставимо ($p = 0,74$). Медиана индекса атерогенности в группе 1 составила 2,9 (0,7), что на 9,5% больше, чем в группе 2, — 2,6 (0,5) ($p = 0,007$).

Значение комбинированного показателя метаболического риска (индекса LAP) у мужчин с гипогонадизмом составило 103 (85,8) единицы и было в 1,5 раза больше по сравнению с эугонадными пациентами, у которых индекс LAP составил 71 (44,3) единицу ($p < 0,001$).

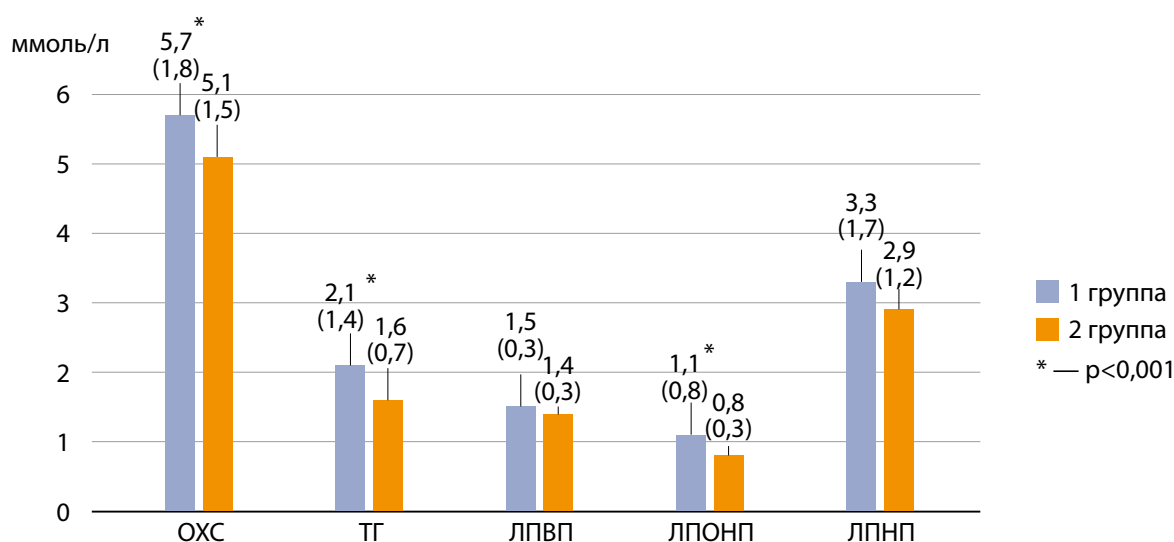


Рисунок 1. Результаты анализа состояния липидного обмена.

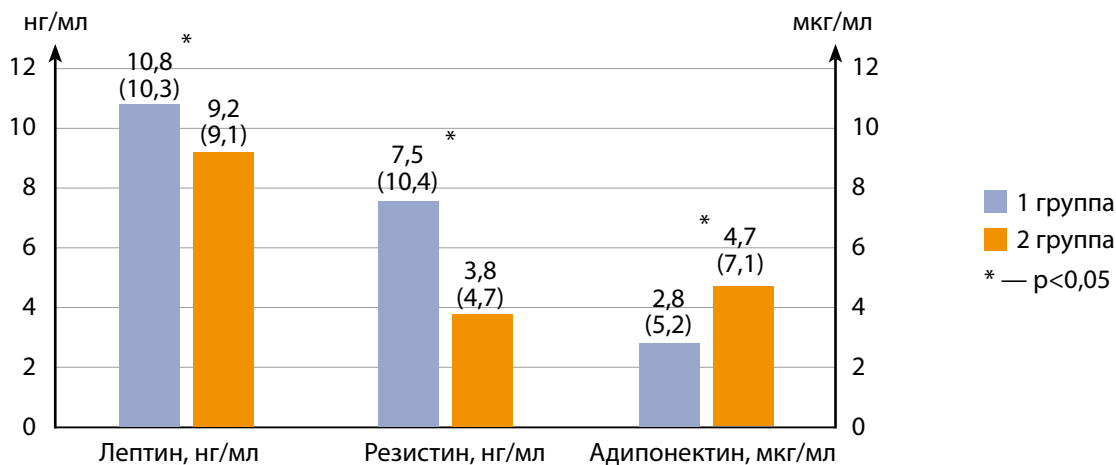


Рисунок 2. Содержание адипогормонов.

С содержанием адипогормонов можно ознакомиться на рисунке 2.

У пациентов с гипогонадизмом уровень адипонектина был меньше в 1,7 раза ($p=0,006$), концентрации лептина и резистина — больше на 18,4% ($p=0,03$) и в 2 раза ($p<0,001$) соответственно по сравнению с эугонадными мужчинами.

Дополнительные результаты исследования

Углеводный обмен в каждой группе оценивали путем анализа уровней следующих показателей: глюкозы натощак (ммоль/л), гликированного гемоглобина (HbA_{1c} , %), иммунореактивного инсулина (ИРИ, мкМЕ/мл) и индекса НОМА (ед.).

Уровень гликемии натощак в обеих группах не имел значимых отличий (группа 1 — 7,8 (4,2) ммоль/л, группа 2 — 7,9 (3,2) ммоль/л, $p=0,661$), показатели HbA_{1c} в каждой группе также оказались сопоставимы (группа 1 — 7,9 (3,5)%, группа 2 — 7,7 (2,5) %, $p=0,198$), хотя медиана и интерквартильный размах уровня HbA_{1c} в группе 1 имеют более высокие значения. Значения ИРИ в 1 и 2 группе составили: 1 — 6,2 (7,2) мкМЕ/мл и 2 — 12,7 (12,6) мкМЕ/мл соответственно. Различия в показателях выраженности гиперинсулинемии между группой 1 и группой 2 составило 27,6% ($p=0,002$). Индекс НОМА в 1 группе — 6,2 (7,2) ед., во 2 группе — 4,6 (4,2) ед., $p<0,001$. У пациентов с гипогонадизмом наблюдается статистически значимое увеличение в 1,3 раза индекса НОМА ($p<0,001$).

Нежелательные явления

В данном научном исследовании нежелательных реакций и явлений зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ данных 276 пациентах мужского пола, имеющих в анамнезе СД2. В ходе исследования удалось установить взаимосвязь между наличием гипогонадизма и нарушением функции жировой ткани. При комплектовании групп исследования особое внимание уделялось антропометрическим параметрам участников, что позволило обеспечить их сопоставимость. Тем не менее полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

и гипогонадизмом наблюдаются более неблагоприятные показатели липидного профиля по сравнению с мужчинами, не имеющими нарушений продукции тестостерона. Эти данные подчеркивают важность учета гормональных факторов при оценке метаболических рисков у данной категории пациентов. Данная тенденция проявляется в повышенном уровне общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Важно отметить, что индекс LAP у пациентов с гипогонадизмом был в 1,5 раза выше по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Т. Ранее проведенные исследования уже продемонстрировали тесную связь данного индекса с показателями ИМТ и концентрацией лептина в крови [13, 14], тогда как его связь с гипогонадизмом у мужчин вне зависимости от выраженности висцерального ожирения продемонстрирована впервые. Поскольку индекс LAP выступает не только в роли предиктора метаболических нарушений, но и является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, его значение нельзя недооценивать [15]. Учитывая его доступность, экономичность и простоту расчета при высокой прогностической значимости, более активное внедрение данного индекса в клиническую практику представляется крайне важным и целесообразным шагом.

Анализ углеводного обмена у пациентов с СД2 выявил следующую закономерность: несмотря на схожие показатели уровня гликемии и HbA_{1c} в исследуемых группах, у мужчин с гипогонадизмом отмечалось выраженное усиление инсулинорезистентности и развитие гиперинсулинемии. Это находит подтверждение в результатах других исследований, которые подчеркивают, что дефицит тестостерона оказывает значительное влияние на развитие и ухудшение инсулинорезистентности у мужчин с СД2. С другой стороны, эти данные указывают на то, что данная проблема продолжает оставаться незамеченной в рамках клинических наблюдений, основанных только на стандартных исследованиях углеводного обмена, таких как уровень гликемии и HbA_{1c} . Подчеркивается необходимость определения уровня иммунореактивного инсулина и индекса НОМА у этой категории больных. Такое воздействие гипогонадизма нарушает компенсаторные механизмы углеводного обмена и выступает в роли важного звена патогенеза, способствующего развитию коморбидных состояний.

Известно, что нарушение функции жировой ткани является непосредственным триггером в развитии инсулинорезистентности [17]. В ходе исследования было выявлено, что при схожей степени выраженности висцерального ожирения в исследуемых группах наблюдались существенные различия в концентрации адипокинов, что подчеркивает их ключевую роль в метаболических процессах. Иными словами, в данном случае гипогонадизм у пациентов мужского пола провоцирует дисфункциональные нарушения секреторной активности адипоцитов, о чем свидетельствует повышение содержания лептина и резистина в сыворотке крови. Недавние исследования показали, что гиперрезистинемия не только приводит к усугублению имеющейся инсулинорезистентности, увеличивая метаболические риски, но и снижает подвижность и жизнеспособность сперматозоидов, что ухудшает фертильность мужчины [18].

Вместе с тем выявлено одновременное уменьшение в 1,7 раза концентрации адипонектина, который, в свою очередь, по результатам последних исследований, существенно влияет на экспрессию генов стероидогенеза в клетках Лейдига [19]. Такое соотношение адипокинов может подавлять синтез Т клетками Лейдига и приводить к усугублению его дефицита в организме. Кроме того, гипoadипонектинемия сопровождается у мужчин с ожирением не только инсулинорезистентностью, но и резистентностью к адипонектину [18], что парадоксально повышает риски кардиоваскулярных заболеваний у данной категории больных [20].

Таким образом, дисбаланс в синтезе гормонов жировой ткани играет важнейшую роль не только в развитии инсулинорезистентности, но и в регуляции выработки половых гормонов, что подчеркивает их взаимосвязь в поддержании метаболического и репродуктивного здоровья.

Результаты нашего исследования доказывают, что у мужчины с СД2 и гипогонадизмом по сравнению с мужчиной без такового, при одинаковом количестве висцерального жира, из-за более выраженной дисфункции жировой ткани будет наблюдаться худший кардиометаболический прогноз.

Ограничения исследования

Данное исследование проводилось на пациентах с уже диагностированным СД2, в связи с чем существует ограничение в невозможности переноса в полной мере полученных результатов на более широкую группу пациентов мужского пола с гипогонадизмом, который не связан с нарушениями углеводного обмена.

Направления дальнейших исследований

Научный интерес представляет дальнейшее изучение эффективности и безопасности заместительной гормональной терапии Т в уменьшении кардиометаболических рисков с учетом нормализации функции жировой ткани у мужчин с гипогонадизмом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаток тестостерона является важным фактором, который значительно влияет на здоровье мужчин, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Необходимо подчеркнуть, насколько критична его роль в формировании различных метаболических расстройств, включая инсулинорезистентность, гиперинсулинемию и дислипидемию, несмотря на сопоставимый объем висцеральной жировой ткани по сравнению с эугонадными пациентами. С другой стороны, гипогонадизм у этих пациентов становится причиной возникновения дисфункциональных нарушений в секреторной активности адипоцитов. Это проявляется, в частности, в более значительном увеличении уровня лептина и резистина в сыворотке крови, что наглядно демонстрирует сложные взаимодействия между гормональным фоном и метаболизмом жировой ткани. Эти изменения подчеркивают негативное влияние дефицита тестостерона, вызывая серьезные отклонения в регуляции обмена веществ и усугубляя существующие проблемы, связанные с сахарным диабетом. В совокупности данные факты указывают на ключевую роль дефицита Т в развитии метаболических расстройств и нарушении функции жировой ткани у мужчин при СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Грант № 14-25-00052 Российского научного фонда (РНФ).

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

Участие авторов. Хрипун И.А. — концепция и разработка исследования, подбор участников, анализ полученных данных, а также составление текста. Кузьменко Н.А. — набор пациентов в исследование, коррекция текста. Алексеева Н.С. — статистический анализ данных, коррекция текста. Иващенко С.О. — анализ полученных данных, написание текста. Хрипун И.А. — статистический анализ данных, написание текста.

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

- Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021
- Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2 в условиях рутинной клинической практики // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 127-130. [Melnichenko GA, Shestakova MV, Rozhivanov RV. The prevalence of hypogonadism in men with diabetes mellitus (DM) type 2 in clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2):127-130. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9944>
- Giagulli VA, Castellana M, Murro I, Pelusi C, Guastamacchia E, Triggiani V, De Pergola G. The Role of Diet and Weight Loss in Improving Secondary Hypogonadism in Men with Obesity with or without Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2019;11(12):2975. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11122975>

4. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, D'Oria R, Palma G, et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8194. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158194>
5. Bays HE, Bindlish S, Clayton TL. Obesity, diabetes mellitus, and cardiometabolic risk: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2023. *Obes Pillars.* 2023;5:100056. doi: <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2023.100056>
6. Chen XJ. Analysis of Sex Hormones, Insulin Dosage, and Risk Factors Associated With Male Diabetic Patients. *Am J Mens Health.* 2024;18(2):15579883241235062. doi: <https://doi.org/10.1177/15579883241235062>
7. Хрипун И.А. Риск развития дефицита тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина аналитические обзоры / И.А. Хрипун, Н.А. Кузьменко, А.С. Ахмедова // *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение.* — 2023. — Т. 12. — № 4(45). — С. 50-54. [Khripun IA, Kuzmenko NA, Akhmedova AS. Risk of developing testosterone deficiency in men with type 2 diabetes mellitus, depending on the level of glycated hemoglobin. *Endocrinology. News. Opinions. Training.* 2023;12(4(45)):50-54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-50-54>
8. Caretta N, Facondo P, Mereu S, Delbarba A, Crepaldi MC, Vedovato M, Avogaro A, Ferlin A. Cardiometabolic indices predict hypogonadism in male patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2023;46(3):599-608. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01941-0>
9. Хрипун И.А. Дефицит тестостерона и неалкогольная жировая болезнь печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа / И.А. Хрипун, С.В. Воробьев, Я.С. Аллахвердиева // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — № 6. — С. 542-549. [Khripun IA, Vorobyov SV, Allahverdiyeva YS. Testosterone deficiency and non-alcoholic fatty liver disease in men with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(6):542-549. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10232>
10. Hackett G, Kirby M, Rees RW, Jones TH, Muneer A, et al. The British Society for Sexual Medicine Guidelines on Male Adult Testosterone Deficiency, with Statements for Practice. *World J Mens Health.* 2023;41(3):508-537. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.221027>
11. Alemany M. The Metabolic Syndrome, a Human Disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2251. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25042251>
12. Funcke JB, Scherer PE. Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *J Lipid Res.* 2019;60(10):1648-1684. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R094060>
13. Ayundini G, Astrella C, Tahapary D, Soewondo P. A Systematic Review on the Association between Lipid Accumulation Product Index and Type 2 Diabetes Mellitus. *JASEAN Fed Endocr Soc.* 2019;34(1):16-20. doi: <https://doi.org/10.15605/jafes.034.01.04>
14. Хрипун И.А. Новый маркер метаболических нарушений у мужчин с сахарным диабетом 2 типа / И.А. Хрипун, С.В. Воробьев, М.И. Коган // *Медицинский вестник Юга России.* — 2016. — №1. — С. 84-86. [Khripun IA, Vorobyov SV, Kogan MI. A new marker of metabolic disorders in men with type 2 diabetes mellitus. *Medical bulletin of the South of Russia.* 2016;(1):84-86. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-1-84-86>
15. Yuan W, Shao Y, Zhao D, Zhang B. Correlation analysis of lipid accumulation index, triglyceride-glucose index and H-type hypertension and coronary artery disease. *PeerJ.* 2023;11:e16069. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.16069>
16. Wittert G, Grossmann M. Obesity, type 2 diabetes, and testosterone in ageing men. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(6):1233-1242. doi: [10.1007/s11154-022-09746-5](https://doi.org/10.1007/s11154-022-09746-5)
17. Liu W. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study / W. Liu, X. Zhou, Y. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore).* 2020;99(6):e19052
18. George BT, Jhancy M, Dube R, Kar SS, Annamma LM. The Molecular Basis of Male Infertility in Obesity: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):179. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25010179>
19. Nguyen HT, Martin LJ. Transcriptomic analysis of MA-10 tumor Leydig cells treated with adipose derived hormones adiponectin and resistin. *Reprod Biol.* 2022;22(1):100598. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2021.100598>
20. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circ Res.* 2021;128(1):136-149. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.314458>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Хрипун Ирина Алексеевна**, д.м.н., доцент [Irina I. Khripun, MD, PhD, associate professor]; адрес: Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29 [address: 29, Nakhichevanski street, 344022 Rostov on Don, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0284-295X>; Scopus ID: 56603164700; Researcher ID: AAF-8950-2019; eLibrary SPIN: 8630-4828; e-mail: khripun.irina@gmail.com

Кузьменко Наталия Александровна, к.м.н. [Natalia A. Kuzmenko, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2767-4959>; eLibrary SPIN: 3202-8648; e-mail: natalia-kuzmenko@yandex.ru

Алексеева Наталья Сергеевна, к.м.н., доцент [Natalya S. Alekseeva, MD, PhD, associate professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5280-6511>; Scopus ID: 56677461800; Researcher ID: AEV-9993-2022;

eLibrary SPIN: 1147-6942; e-mail: alekseeva_NS@rostgmgmu.ru

Иващенко Софья Олеговна [Sofia O. Ivashenko]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4803-3324>;

Researcher ID: PEV-1601-2025; eLibrary SPIN: 3163-3137; e-mail: voso01@mail.ru

Хрипун Никита Алексеевич [Nikita A. Khripun]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6456-298X>;

e-mail: nikitakhripun@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Хрипун И.А., Кузьменко Н.А., Алексеева Н.С., Иващенко С.О., Хрипун И.А. Особенности функционирования жировой ткани у мужчин на фоне андрогенного дефицита при сахарном диабете 2 типа. // *Ожирение и метаболизм.* — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 319-325. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13223>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khripun IA, Kuzmenko NA, Alexeeva NS, Ivashchenko SO, Khripun NA. Features of adipose tissue function against the background of androgen deficiency in men with type 2 diabetes mellitus. *Obesity and metabolism.* 2025;22(4):319-325. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13223>

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D И КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ И НЕВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



© О.Ю. Спасская^{1*}, А.М. Горбачева¹, А.А. Лавренюк¹, Е.Е. Бибики¹, И.Н. Тихонов², А.К. Еремкина¹, А.В. Хайриева¹, Е.Е. Литвинова¹, А.Ю. Жуков¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

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

Обоснование. Хроническая печеночная недостаточность (ХПН) и цирроз печени (ЦП) являются одной из классических причин различных минеральных нарушений: так, распространенность остеопороза среди пациентов с ЦП достигает 12–55%; у 40% пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) происходят переломы различных локализаций. На сегодняшний день данные о нарушениях минерального обмена и костной патологии (таких как печеночная остеодистрофия, остеопороз, дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз, гипокальциемия) у пациентов с хроническими заболеваниями печени остаются ограниченными, что затрудняет своевременную диагностику и подбор оптимальной патогенетически-обусловленной терапии.

Цель. Изучить особенности минерального обмена у пациентов с ЦП различной этиологии, в частности обмена витамина D, выявить диагностически значимые маркеры нарушений минерального и костного метаболизма в данной популяции.

Материалы и методы. Все участники исследования (пациенты с ЦП и здоровые добровольцы) прошли анкетирование, антропометрию, лабораторное обследование для оценки состояния минерального и костного обмена (включая гормональные и биохимические параметры, метаболиты витамина D, чья концентрация измерялась методом tandem-ной масс-спектрометрии). Для оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводилась рентгеновская остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела лучевой кости, рассчитывались значения трабекулярного костного индекса (TBS), также проводился скрининг компрессионных переломов тел позвонков методом рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции.

Результаты. В исследование были включены 45 пациентов с ЦП и 20 добровольцев, составивших группу сравнения (СР), сопоставимые по полу и возрасту. В группе ЦП выявлены статистически значимые отклонения ключевых показателей минерального обмена относительно СР: снижение уровня общего кальция крови (2,27 vs. 2,38 ммоль/л, $p < 0,001$), ионизированного кальция (1,07 vs. 1,10 ммоль/л, $p = 0,007$), паратиреоидного гормона (26,0 vs. 36,4 пг/мл, $p = 0,009$) и инсулиноподобного фактора роста-1 (91 vs. 152 нг/мл, $p < 0,001$). Отмечен выраженный дефицит 25(OH)D (12,4 vs. 25,9 нг/мл, $p < 0,001$) и снижение уровня 24,25(OH)₂D₃ (0,6 vs. 1,5 нг/мл, $p = 0,001$). При оценке состояния костной ткани обнаружен значимо более низкий трабекулярный костный индекс (TBS) в группе ЦП (1,370 vs. 1,498, $p = 0,001$) при отсутствии различий абсолютных показателей минеральной плотности кости (МПК).

Заключение. Результаты исследования подтверждают наличие особенностей минерального обмена у пациентов с ЦП: изменения метаболизма витамина D, гипокальциемию, снижение концентрации ПТГ, ухудшение микроархитектоники костной ткани (снижение TBS) при сохраненной МПК, что подчеркивает необходимость комплексного обследования пациентов с ЦП, а также дальнейших исследований настоящей проблемы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические заболевания печени; цирроз печени; печеночная остеодистрофия; минеральные нарушения; остеопороз; витамин D.

VITAMIN D AND BONE METABOLISM IN NON-ALCOHOLIC, NON-VIRAL LIVER CIRRHOSIS: A PILOT STUDY

© Olga Yu. Spasskaya^{1*}, Anna M. Gorbacheva¹, Anastasiya A. Lavrenyuk¹, Ekaterina E. Bibik¹, Igor N. Tikhonov², Anna K. Eremkina¹, Angelina V. Khairieva¹, Elena E. Litvinova¹, Artem Y. Zhukov¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

BACKGROUND: Chronic hepatic insufficiency and liver cirrhosis (LC) are among the classic causes of various mineral disorders. For instance, the prevalence of osteoporosis in patients with LC reaches 12–55%, and up to 40% of patients with chronic liver disease (CLD) experience fractures of various locations. To date, data on mineral metabolism disorders and bone pathology (such as hepatic osteodystrophy, osteoporosis, vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism, and hypocalcemia)

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



in patients with chronic liver diseases remain limited, which complicates timely diagnosis and the selection of optimal pathogenetically targeted therapy.

AIM: To investigate the characteristics of mineral metabolism, particularly vitamin D metabolism, in patients with liver cirrhosis of various etiologies, and to identify diagnostically significant markers of mineral and bone metabolism disorders in this population.

MATERIALS AND METHODS: All study participants (patients with LC and healthy volunteers) underwent questionnaires, anthropometric measurements, and laboratory testing to assess mineral and bone metabolism status (including hormonal and biochemical parameters, and vitamin D metabolites, the concentrations of which were measured by tandem mass spectrometry). Bone mineral density (BMD) was assessed using X-ray osteodensitometry of the lumbar spine, proximal femur, and distal radius. Trabecular Bone Score (TBS) values were calculated, and screening for vertebral compression fractures was performed using X-ray imaging of the thoracic and lumbar spine in a lateral projection.

RESULTS: The study included 45 patients with LC and 20 volunteers who formed a comparison group (CG), matched by sex and age. In the LC group, statistically significant deviations in key mineral metabolism parameters were observed compared to the CG: decreased levels of total blood calcium (2.27 vs. 2.38 mmol/L, $p < 0.001$), ionized calcium (1.07 vs. 1.10 mmol/L, $p = 0.007$), parathyroid hormone (26.0 vs. 36.4 pg/mL, $p = 0.009$), and insulin-like growth factor-1 (91 vs. 152 ng/mL, $p < 0.001$). A pronounced deficiency of 25(OH)D (12.4 vs. 25.9 ng/mL, $p < 0.001$) and a reduced level of 24,25(OH)₂D₃ (0.6 vs. 1.5 ng/mL, $p = 0.001$) were noted. Assessment of bone tissue revealed a significantly lower Trabecular Bone Score (TBS) in the LC group (1.370 vs. 1.498, $p = 0.001$), while no differences in absolute BMD values were observed.

CONCLUSION: The study results confirm the presence of specific features of mineral metabolism in patients with LC: alterations in vitamin D metabolism, hypocalcemia, reduced PTH concentration, and impaired bone microarchitecture (decreased TBS) with preserved BMD. This highlights the need for comprehensive examination of patients with LC and further research on this issue.

KEYWORDS: chronic liver diseases; liver cirrhosis; hepatic osteodystrophy; mineral disorders; osteoporosis; vitamin D.

ОБОСНОВАНИЕ

Хронические заболевания печени (ХЗП) — термин, объединяющий различные нозологии, для которых характерно прогрессирующее снижение функций данного органа. Цирроз печени (ЦП) — крайний вариант ХЗП — является результатом хронического повреждения и воспалительных процессов в печени и проявляется диффузным фиброзом паренхимы и заменой нормальных ацинусов регенеративными узлами. ЦП — социально значимое заболевание, ассоциированное с крайне тяжелыми осложнениями, высокой инвалидизацией и смертностью [1].

Хроническая печеночная недостаточность и ЦП являются одной из классических причин различных минеральных нарушений. Печень играет ключевую роль в поддержании минерального гомеостаза, так как именно в ней происходит первый этап гидроксилирования витамина D с образованием 25-гидроксивитамина D — основной его циркулирующей формы. Кроме того, в печени происходит синтез белков-переносчиков, таких как альбумин и витамин D-связывающий белок. Все это в совокупности с нарушением белково-синтетической функции, снижением экскреции желчных кислот (следовательно, и абсорбции жирорастворимых витаминов и других питательных веществ) создает предпосылки для развития различных минеральных и костных нарушений при ЦП [2].

Независимо от этиологии, наличие ЦП повышает риск переломов в два раза по сравнению с общей популяцией. Так, распространенность остеопороза среди пациентов с ЦП достигает 12–55%; у 40% пациентов с ХЗП происходят переломы различных локализаций [2].

Хотя проблема минерального обмена у пациентов с ЦП различной этиологии давно известна, на сегодняшний день информация о патогенезе этих нарушений (в частности, о состоянии околощитовидных желез, кост-

ной ткани, метаболизме витамина D) крайне лимитирована. Остаются неизвестными предикторы таких нарушений, не разработаны оптимальные подходы к лечению и профилактике минеральных нарушений у больных с ЦП. В рекомендациях ведущих эндокринологических сообществ ХЗП фигурирует в качестве вторичной причины минеральных нарушений, которые, в свою очередь, рассматриваются исключительно сквозь призму остеопороза и мальабсорбции [3, 4]. Такой узкий подход не отражает всей сложности клинической картины.

Данные, касающиеся минеральных и костных нарушений у пациентов с ЦП в российской популяции, также крайне ограничены. В связи с этим целью настоящего исследования являлась комплексная оценка минерального обмена и костного ремоделирования, поиск потенциальных маркеров для ранней диагностики нарушений минерального и костного метаболизма у пациентов с ЦП невирусной/неалкогольной этиологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности минерального обмена у пациентов с ЦП различной этиологии, в частности, обмена витамина D, выявить диагностически значимые маркеры нарушений минерального и костного метаболизма в данной популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Набор пациентов проводился на базе ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Исследование проводилось на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Время исследования. Исследование проходило с февраля 2024 по ноябрь 2025 гг.

Исследуемые популяции

Популяция: было сформировано 2 группы: группа пациентов с ЦП и группа сравнения, состоящая из относительно здоровых добровольцев (СР).

Критерии включения пациентов в группу ЦП: мужчины от 18 до 50 лет, женщины от 18 лет и старше при условии сохранной менструальной функции; наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании; установленный на основании клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических признаков диагноз ЦП холестатической, аутоиммунной или иной этиологии, не включая алкогольную и вирусную; наличие сведений о состоянии структуры и функции печени (АЛТ, АСТ, общ. билирубин, общ. белок, УЗИ печени и желчного пузыря, липидограмма), давностью не более 1 месяца.

Критерии включения для группы СР: мужчины от 18 до 50 лет, женщины от 18 лет и старше при условии сохранной менструальной функции; наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании; отсутствие на основании клинических и лабораторно-инструментальных признаков ХЗП любой этиологии; наличие сведений о состоянии структуры и функции печени и почек (АЛТ, АСТ, общий билирубин, общий белок, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, креатинин) УЗИ печени и желчного пузыря), давностью не более 1 месяца.

Критерии невключения для обеих групп: ЦП алкогольной этиологии и/или употребление 3 и более единиц алкоголя в день (1 единица=8–10 г чистого алкоголя); вирусные гепатиты в активной стадии заболевания или в анамнезе; снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ; прием препаратов, влияющих на костно-минеральный обмен: гормональной заместительной терапии препаратами эстрогенов, тестостерона, прогестерона; антиостеопоротических препаратов (бисфосфонатов, деносумаба, терипаратида); активных метаболитов витамина D (альфакальцидола, кальцитриола), тенофовира дизопроксил фумарата, тиазидных диуретиков, глюкокортикостероидов; сахарный диабет любого типа; индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²; наличие в анамнезе злокачественных опухолей, ПТГ-независимой гиперкальциемии, саркоидоза и иных гранулематозных заболеваний, врожденной недостаточности лактазы; наличие в анамнезе хирургических вмешательств на органах шеи; иммобилизация; некомпенсированная надпочечниковая недостаточность; некомпенсированный тиреотоксикоз; наличие в анамнезе известного первичного гиперпаратиреоза, гипопаратиреоза, гиперкортицизма любой этиологии; беременность и лактация; отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции: группа 1 — сплошной способ формирования; группа 2 — формирование выборки методом подбора пар.

Дизайн исследования: поперечное исследование.

Методы

Исследование было одномоментным и подразумевало 1 визит. В ходе визита проводились антропометрия, взятие крови, рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника (Optima RF420, GE Healthcare, Япо-

ния) и рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей (Lunar iDXA, GE Healthcare, Япония). Все лабораторные исследования проводились в экспертной клинико-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. В образцах крови исследовались сывороточные концентрации метаболитов витамина D (25(OH)D₃, 25(OH)D₂, 3-epi 25(OH)D₃, 24,25(OH)₂D₃, 1,25(OH)₂D₃) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией; ПТГ, остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена I типа методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Cobas, Roche, Швейцария); кальция ионизированного (Ca ион.), кальция общего (Ca общ.), альбумина, фосфора, магния, щелочной фосфатазы (ARCHITECT c8000, Abbott, США); ТТГ методом иммунохемилюминесцентного анализа (ARCHITECT, Abbott, США); ИФР-1 методом иммунохемилюминесцентного анализа (Liaison, Diasorin, Италия). Альбумин-скорректированный кальций (Ca скорр.) рассчитывался по формуле Пейна.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился в программном пакете Statistica 13 (TIBCO Software Inc., США). Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3]. Описательная статистика качественных показателей представлена в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение независимых групп для количественных данных выполняли с помощью критерия Манна-Уитни, качественных — с помощью двустороннего критерия Фишера. Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости устанавливался равным 0,05.

Этическая экспертиза

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (протокол №3 от 14.02.2024 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу ЦП были включены 45 пациентов (21 мужчина и 24 женщины, возраст 37 [25; 44] лет), в группу СР вошли 20 добровольцев (9 мужчин и 11 женщин, возраст 33 [25; 41] года). Группы были сопоставимы по полу ($p=1,000$, двусторонний критерий Фишера) и возрасту ($p=0,649$, U-test). Медиана ИМТ в группе ЦП достигала 23,3 [21,2; 28,1] кг/м², как и в группе СР — 23,3 [20,3; 27,3] кг/м² ($p=0,607$, U-test).

В группе ЦП причиной развития основного заболевания у 11 (24%) пациентов был первичный склерозирующий холангит (ПСХ), у 8 (18%) — первичный билиарный цирроз, у 5 (11%) — болезнь Вильсона-Коновалова, у 3 (7%) — аутоиммунный гепатит, у 2 (4%) — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), по 1 (2%) пациенту имели сочетание аутоиммунного гепатита с первичным склерозирующим холангитом,

врожденный фиброз печени, дефицит лизосомальной кислой липазы, сочетание МАЖБП и ПСХ. У 12 (27%) пациентов диагностирован криптогенный цирроз печени.

Медианы концентраций АЛТ в группе ЦП составили 54 [25; 104] Ед/л, АСТ 65 [35; 105] Ед/л, билирубина общего 26 [20; 45] мкмоль/л, билирубина прямого 8 [5; 17] мкмоль/л, общего белка 74 [68; 78] г/л, общего холестерина 4,3 [3,7; 5,2] ммоль/л, ЛПНП 2,8 [2,2; 3,4] ммоль/л, креатинина 70 [64; 80] мкмоль/л, рСКФ по СКД-ЕР1 105 [95; 117] мл/мин/1,73 м².

Сравнительная характеристика двух групп по основным оцениваемым показателям минерального обмена представлена в таблице 1. У 1 пациента группы ЦП был диагностирован первичный гиперпаратиреоз, в группе СР первичное опухолевое поражение ОЩЖ не выявлялось.

В группе СР ни один пациент не имел в анамнезе переломов, также не было выявлено компрессионных переломов тел позвонков и/или начальных компрессий. В группе ЦП у 6 пациентов ранее были переломы костей предплечья, еще 2 пациента имели переломы костей голени. В то же время все эти переломы были высокоэнергетическими. При рентгенографии у одного пациента диагностированы компрессионные переломы тел 2 поясничных позвонков (снижение высоты тел позвонков

на 27–29%); признаки начальных компрессий позвонков имели 5 пациентов. Однако отличия в частотах компрессионных переломов не являлись статистически значимыми ($p=0,541$; двусторонний критерий Фишера). Отдельно оценивалось состояние минеральной плотности костной ткани (МПК). Снижение МПК ниже ожидаемых возрастных значений (т.е. $\leq -2,0$ SD по Z-критерию) в группе ЦП в L1–L4 имели 5 (11%), в шейке бедренной кости — 2 (4%), в бедренной кости в целом — 3 (7%), в дистальной трети лучевой кости — 4 (9%) и в лучевой кости в целом — 5 (11%) пациентов. В группе СР такие изменения были зафиксированы только у 1 (5%) пациента и только в лучевой кости в целом ($-2,7$ SD). Подробно результаты представлены в таблице 2.

Был проведен корреляционный анализ. В объединенной группе обнаружены статистически значимые умеренные отрицательные корреляции между концентрацией ПТГ и 3-ері 25(OH)D₃ ($r=-0,253$, $p<0,001$). Ожидается с показателем TBS положительно коррелировали концентрации 25(OH)D ($r=0,498$, $p<0,001$), 24,25(OH)₂D₃ ($r=0,463$; $p<0,001$), 3-ері 25(OH)D₃ ($r=0,284$; $p=0,028$), 1,25(OH)₂D₃ ($r=0,306$, $p=0,018$). Корреляций между параметрами, характеризующими МПК, и сывороточной концентрацией ПТГ выявлено не было.

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей минерального обмена в группах цирроза печени (ЦП) и сравнения (СР)

Table 1. Comparative characteristics of mineral metabolism parameters in the P and HV groups

Параметр, единицы измерения	Референсный диапазон	Группа ЦП (n=45), Me [Q1; Q3]	Группа СР (n=20), Me [Q1; Q3]	p, U-test
Са общ., ммоль/л	2,15–2,55	2,27 [2,21; 2,33]	2,38 [2,32; 2,42]	<0,001
Альбумин, г/л	35–30	41 [37;44]	47 [46; 49]	<0,001
Са скорр., ммоль/л	2,15–2,55	2,25 [2,22; 2,32]	2,21 [2,17; 2,29]	0,110
Са ион., ммоль/л	1,03–1,29	1,07 [1,04; 1,10]	1,10 [1,07; 1,14]	0,007
Фосфор, ммоль/л	0,74–1,52	1,10 [1,02; 1,23]	1,10 [0,98; 1,28]	0,881
Магний, ммоль/л	0,94	0,79 [0,75; 0,85]	0,81 [0,78; 0,83]	0,531
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40–150	136 [91; 238]	58 [48; 72]	<0,001
Остеокальцин, нг/мл	14,0–46,0	20,6 [16,9; 25,0]	23,8 [18,7; 26,9]	0,238
СТХ, нг/мл	0,10–0,85	0,48 [0,36; 0,62]	0,48 [0,44; 0,59]	0,685
ТТГ, мМЕ/л	0,25–3,50	1,35 [1,10; 2,43]	1,50 [1,23; 1,87]	0,815
ПТГ, пг/мл	15,0–65,0	26,0 [20,2; 38,0]	36,4 [30,6; 50,9]	0,009
ИФР-1, нг/мл	-	91 [60; 146]	152 [125; 219]	<0,001
ИФР-1, нг/мл / верхняя граница референсного интервала для ИФР-1 в конкретном образце, нг/мл	-	0,3 [0,2; 0,5]	0,5 [0,5; 0,6]	<0,001
25(OH)D ₃ , нг/мл	20,0–60,0	12,4 [7,2; 20,2]	25,9 [20,5; 33,7]	<0,001
25(OH)D ₂ , нг/мл	20,0–60,0	0,5 [0,2; 0,5]	0,3 [0,2; 0,4]	0,376
25(OH)D, нг/мл	20,0–60,0	12,8 [7,7; 20,8]	26,2 [20,9; 33,9]	0,001
3-ері 25(OH)D ₃ , нг/мл	1,0–10,0	1,1 [0,7; 1,7]	0,9 [0,7; 1,4]	0,323
24,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	0,5–5,6	0,6 [0,3; 1,2]	1,5 [0,8; 2,3]	0,001
25(OH)D ₃ /24,25(OH) ₂ D ₃	7,0–25,0	23,1 [16,5; 30,4]	17,1 [13,5; 18,3]	0,026
1,25(OH) ₂ D ₃ , пг/мл	18,0–64,0	21,4 [16,0; 28,4]	28,5 [18,8; 43,0]	0,051
25(OH)D ₃ /1,25(OH) ₂ D ₃	-	0,64 [0,44; 0,84]	0,87 [0,60; 1,26]	0,036

Таблица 2. Сравнительная характеристика минеральной плотности костной ткани в группах цирроза печени (ЦП) и сравнения (СР)**Table 2.** Comparative characteristics of bone mineral density in the P and HV groups

Параметр	Группа ЦП (n=45), Ме [Q1; Q3]	Группа СР (n=20), Ме [Q1; Q3]	p, U-test
Z-критерий, L1-L4, SD	-0,8 [-1,5; -0,2]	-0,2 [-1,1; 0,7]	0,062
МПК L1-L4, г/см ²	1,088 [1,028; 1,190]	1,194 [1,105; 1,225]	0,091
Z-критерий, L1, SD	-0,8 [-1,8; -0,3]	-0,4 [-1,5; 0,2]	0,198
МПК L1, г/см ²	1,034 [0,946; 1,127]	1,089 [0,972; 1,123]	0,328
Z-критерий, L2, SD	-0,8 [-1,7; -0,3]	-0,3 [-1,0; 0,4]	0,040
МПК L2, г/см ²	1,112 [1,016; 1,225]	1,199 [1,118; 1,239]	0,073
Z-критерий, L3, SD	-0,8 [-1,2; 0,1]	0,1 [-0,8; 1,0]	0,034
МПК L3, г/см ²	1,132 [1,058; 1,247]	1,235 [1,157; 1,287]	0,038
Z-критерий, L4, SD	-0,9 [-1,8; 0,0]	-0,1 [-1,4; 0,6]	0,112
МПК L4, г/см ²	1,111 [1,025; 1,231]	1,214 [1,076; 1,267]	0,225
Z-критерий, femur neck, SD	-0,3 [-1,0; 0,4]	-0,3 [-0,7; 0,1]	0,971
МПК, femur neck, г/см ²	0,986 [0,861; 1,073]	0,984 [0,927; 1,065]	0,883
Z-критерий, femur total, SD	-0,3 [-1,0; 0,4]	-0,2 [-0,7; 0,6]	0,503
МПК, femur total, г/см ²	0,984 [0,901; 1,104]	1,008 [0,957; 1,066]	0,527
Z-критерий, radius 33%, SD	-0,3 [-0,7; 0,3]	-0,6 [-0,8; 0,0]	0,255
МПК, radius 33%, г/см ²	0,894 [0,842; 0,949]	0,893 [0,821; 0,918]	0,524
Z-критерий, radius total	-0,5 [-1,0; 0,3]	-0,4 [-0,9; 0,1]	0,904
МПК, radius total, г/см ²	0,686 [0,620; 0,729]	0,690 [0,647; 0,711]	0,846
TBS L1-L4	1,370 [1,325; 1,458]	1,498 [1,442; 1,519]	0,001

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании молодые пациенты с неалкогольным и невирусным ЦП отличались от сопоставимых по полу и возрасту здоровых пациентов по ряду параметров, характеризующих минеральный обмен.

Ключевыми находками явились статистически значимо более низкие концентрации Са общ. и Са ион. в группе ЦП, при этом концентрации Са скорр. были сопоставимы в обеих группах. При интерпретации этих результатов необходимо учитывать методологические аспекты оценки кальциемии. Согласно современным представлениям, золотым стандартом является измерение именно Са ион., поскольку данная фракция представляет собой биологически активную форму минерала, непосредственно участвующую в физиологических процессах. В то же время для правильного определения Са ион. важно соблюдение многих преаналитических условий, что зачастую недостижимо в реальной клинической практике [5, 6]. Альтернативой является оценка концентрации Са общ., однако на его значения сильно влияет концентрация различных белков в плазме, что ограничивает его диагностическую ценность при гипо- и гиперпротеинемии [7, 8]. Для нивелирования влияния уровня альбумина был разработан ряд корректировочных формул, среди которых — формула Пейна, применявшаяся в настоящем исследовании и обозначенная в ряде актуальных клинических рекомендаций [9, 10]. Тем не менее возможность применения таких формул в условиях выраженной гипопропротеинемии,

характерной для ЦП, остается дискуссионной. Наши данные демонстрируют отличие групп ЦП и СР по концентрации Са ион., в то время как альбумин-скорректированные концентрации Са общ. между группами не различаются. Это требует дальнейшей верификации, в т.ч. с помощью более точных методов оценки кальциемии, т.к. результаты диагностики могут оказать влияние на тактику ведения пациентов.

Помимо отклонений в кальциевом гомеостазе, обращают на себя внимание более низкие концентрации ИФР-1 у пациентов с ЦП. ИФР-1 синтезируется в печени [11], в связи с чем снижение его сывороточной концентрации у пациентов с ХЗП вполне объяснимо. В то же время стоит учитывать, что этот фактор обладает важным анаболическим действием на костную ткань, его дефицит может выступать одним из ключевых патогенетических факторов развития остеопороза при ЦП [12].

Ожидаемо в группе ЦП было отмечено повышение концентрации ЩФ, обусловленное развитием внутрипеченочного холестаза [13], однако ЩФ также продуцируется костной тканью и является маркером активного костного ремоделирования [14]. Для уточнения вклада костной ткани в сывороточную концентрацию ЩФ необходимо оценивать ее костеспецифичные фракции. Это позволит дифференцировать вклад печеночного и костного компонентов.

Обнаруженное снижение уровня ПТГ представляет собой более сложную для интерпретации находку. Синтез ПТГ происходит исключительно в околотитовидных

железах; при этом существует ограниченный пул данных о его метаболизме в печени [15, 16]. Однако снижение его деградации в печени при ЦП, напротив, должно было бы привести к его более высоким концентрациям в плазме.

Группа ЦП ожидаемо характеризовалась существенно более низкими концентрациями 25(OH)D, что может быть обусловлено характерными для заболевания мальнутрицией и мальабсорбцией, а также нарушением процесса 25-гидроксилирования, который происходит преимущественно в печени [17]. Это делает актуальным предположение ряда экспертов о целесообразности использования препаратов кальцитриола (непосредственно 25(OH)D) для данной когорты пациентов [18, 19]. Кроме того, исследуемая группа характеризовалась более низкой концентрацией 24,25(OH)₂D₃, что свидетельствует о замедлении процесса инактивации витамина D. Наиболее очевидным объяснением этого наблюдения является компенсаторная реакция в условиях дефицита субстрата (ранее упомянутые низкие концентрации 25(OH)D с целью поддержания гомеостаза кальцитриола (1,25(OH)₂D₃). Сопоставимые уровни 1,25(OH)₂D₃ в группах в сочетании с различиями в соотношениях метаболитов позволяют предположить, что активность ключевых ферментов метаболизма витамина D была схожей. Таким образом, нами не были получены убедительные данные о нарушении процессов активации и инактивации витамина D при ЦП.

Любопытным наблюдением является отсутствие различий между группами в концентрации эпимера основного циркулирующего метаболита — 3-ε-25(OH)D₃, — отличающегося наличием 3α, а не 3β гидроксильной группы. Фермент, обеспечивающий эпимеризацию, не был определен; о регуляции этого процесса также мало известно. Считается, что 3-ε-1α,25(OH)₂D₃ обладает более низким сродством к рецептору витамина D и, следовательно, характеризуется меньшей биологической активностью [20, 21]. В то же время в культуре клеток окоцитовидных желез 3-ε-1α,25(OH)₂D₃ сопоставимо или даже более выражено подавляет секрецию ПТГ [22], что может объяснить более низкие концентрации ПТГ в исследуемой группе.

Метаболиты витамина D циркулируют в кровотоке преимущественно в связанной форме со специфическим витамин D-связывающим белком (vitamin D binding protein, VDBP) и альбумином, синтезируемыми в печени. Считается, что именно свободные формы метаболитов играют основную роль в обеспечении биологической функции витамина D в некоторых тканях [23]. При ЦП стоит ожидать снижения синтеза VDBP наряду со снижением альбумина, что позволяет предположить более высокие концентрации биологически активных форм метаболитов, что также потенциально может объяснить имеющуюся разницу в концентрации ПТГ.

Интересным результатом являются более низкие значения TBS в группе ЦП, несмотря на сопоставимые параметры МПК и Z-критерия. TBS позволяет оценить качество трабекулярной (губчатой) костной ткани на основе стандартных рентгеновских снимков, полученных при денситометрии. В отличие от DEXA, он отражает не степень минерализации костной ткани, а качество ее микроархитектоники [24]. Полученные в настоящем исследовании данные могут свидетельствовать в пользу структурных нарушений костной ткани даже у молодых

пациентов с ЦП без иных факторов риска, что подчеркивает значимость углубленной диагностики для выделения групп риска. Результаты корреляционного анализа подтверждают значимость восполнения дефицита витамина D у данных пациентов для формирования нормальной костной ткани [25].

Репрезентативность выборок

Настоящее исследование характеризуется небольшим размером выборок при большом числе анализируемых параметров, что снижает уровень статистической достоверности результатов.

В то же время сильной стороной настоящей работы является исключение основных факторов, самостоятельно влияющих на МПК (прием противовирусных препаратов, злоупотребление алкоголем, длительная терапия глюкокортикоидами, менопауза и др.), что позволяет оценивать преимущественно вклад ЦП в состояние минерального обмена.

Сопоставление с другими публикациями

Анализ отечественной научной литературы подтверждает актуальность проблемы нарушений минерального обмена и костного ремоделирования у пациентов с ХЗП. Однако, как следует из немногочисленных работ, данный вопрос изучается преимущественно в рамках снижения МПК без углубленного анализа патогенетических механизмов. Так, в исследовании Топчевой О.Н. и соавт., включившем 75 пациентов с ЦП различной этиологии, снижение МПК было диагностировано у 72% больных, с преобладанием среди женщин. Важно отметить, большинство выборки составляли именно женщины, в свою очередь, большинство из которых находилось в менопаузе [26, 27]. В качестве значимых предикторов развития остеопороза авторы выделили класс цирроза по Чайлд-Пью, а также выявили ассоциацию с нарушениями минерального обмена, в частности с гипомагнемией. Схожие данные о высокой распространенности остеопении (56%) и остеопороза (17%) среди мужчин с ЦП были получены Киргуевой О.И. и соавт. [28].

Ключевым методологическим ограничением проведенных работ является фрагментарность обследования — отсутствие комплексной оценки звеньев минерального обмена, в частности метаболизма витамина D и функции окоцитовидных желез, нарушения которых оказывают существенное влияние на состояние костной ткани. Во многих исследованиях показана высокая распространенность дефицита/недостаточности витамина D (его нативной формы) среди пациентов с ХЗП, однако, данные о концентрациях различных метаболитов витамина D у пациентов с ЦП в литературе отсутствуют. Таким образом, несмотря на то, что проблема минерального обмена у пациентов с ЦП различной этиологии давно известна, на сегодняшний день информация о патогенезе этих нарушений (в частности, о состоянии окоцитовидных желез, костной ткани, метаболизме витамина D) крайне лимитирована.

На международном уровне проблема минеральных нарушений при ЦП также не была всесторонне изучена. В руководствах ведущих эндокринологических ассоциаций ХЗП фигурируют как вторичная причина остеопороза, патогенез которого сводится преимущественно к синдрому мальабсорбции [29, 30].

Клиническая значимость результатов

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют, что стандартный расчет Ca скорр. по формуле Пейна может быть недостаточно точным для пациентов с ЦП, маскируя истинную гипокальциемию, которая выявляется при измерении Ca ион. Это диктует необходимость пересмотра рутинных диагностических протоколов. Показано, что наиболее чувствительным маркером нарушений костной ткани при ЦП является TBS (то есть характеристика ее микроархитектоники, а не просто минеральной плотности). Описан комплекс нарушений (дефицит ИФР-1, неадекватно низкий уровень ПТГ, дефицит витамина D), указывающий на многокомпонентный характер поражения костной ткани у больных с ЦП.

Ограничения исследования

Настоящее исследование характеризуется рядом ограничений, во многом связанных с его пилотным характером. Основным ограничением является небольшой размер выборки при большом числе анализируемых параметров, что снижает уровень статистической достоверности результатов (в связи с этим, в том числе, не применялись поправки на множественные сравнения).

Направления дальнейших исследований

На следующем этапе работы планируется расширение групп исследования, определение концентраций костеспецифичных фракций ЦФ (TRAP5b), концентрации витамин D-связывающего белка (VDBP) для более полной характеристики изменений метаболизма витамина D. Кроме того, планируется оценка микроархитектоники костной ткани с помощью других методов, в частности, 3D-визуализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало комплексные нарушения минерального обмена у молодых пациентов с неалкогольным и невирусным

циррозом печени. Ключевыми находками являются гипокальциемия, маскируемая при стандартной коррекции по формуле Пейна, и ухудшение микроархитектоники костной ткани (снижение трабекулярного костного индекса, TBS) при сопоставимой со здоровыми добровольцами минеральной плотности костей (МПК), что потенциально указывает на повышенный риск переломов. Также выявлены изменения метаболизма витамина D при неадекватно низкой концентрации паратиреоидного гормона. Полученные данные подчеркивают необходимость расширенной диагностики, включающей оценку ионизированного кальция и TBS, для своевременного выявления и коррекции костно-минеральных нарушений у данной категории пациентов, а также определяют направления для дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Горбачева А.М. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание рукописи; Спасская О.Ю. — концепция и дизайн исследования, написание рукописи; Лаврениук А.А. — редактирование рукописи; Бибик Е.Е. — редактирование рукописи; Еремкина А.К. — написание рукописи; Тихонов И.Н. — внесение существенных правок в рукопись; Хайриева А.В. — проведение рентгенологических исследований, редактирование рукописи; Литвинова Е.Е. — проведение рентгенологических исследований, редактирование рукописи; Жуков А.Ю. — внесение существенных правок в рукопись; Мокрышева Н.Г. — внесение существенных правок в рукопись.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8)
2. Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Лаврениук А.А. и соавт. Минеральные нарушения у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Часть 1: эпидемиология и патофизиология // *Ожирение и метаболизм.* — 2024. — Т. 21. — № 4. — С. 373–381. [Gorbacheva AM, Bibik EE, Lavreniuk AA, et al. Mineral disorders in patients with chronic liver disease. Part 1: epidemiology and pathophysiology. *Obes Metab.* 2024;21:373–81. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13124>
3. Chazouilleres O, Beuers J, Bergquist A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022;77:761–806. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.011>
4. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019;69:394–419. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.30145>
5. Boink ABTJ, Buckley BM, Christiansen TF, et al. IFCC recommendation on sampling, transport and storage for the determination of the concentration of ionized calcium in whole blood, plasma and serum. *J Anal Methods Chem.* 1991;13:235–9. doi: <https://doi.org/10.1155/S1463924691000391>
6. Grzych G, Roland E, Beauvais D, et al. Leukocytosis interference in clinical chemistry: shall we still interpret test results without hematological data? *J Med Biochem.* 2020;10;39(1):66–71. doi: <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0005>
7. Orrell DH. Albumin as an aid to the interpretation of serum calcium. *Clin Chim Acta.* 1971;35:483–9. doi: [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(71\)90224-5](https://doi.org/10.1016/0009-8981(71)90224-5)
8. Мамедова Е.О., Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Коррекция общего кальция в крови на альбумин: есть ли целесообразность? // *Проблемы Эндокринологии.* — 2024. — Т. 70. — №6. — С. 45–61. [Mamedova EO, Golounina OO, Belaya ZE. Albumin adjustment of total serum calcium – is it worth doing? *Probl Endocrinol.* 2024;70:45–61 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13503>

9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов. // *Эндокринная хирургия*. — 2022. — Т. 16. — №4. — С.5-54. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in adult patients. *Endocr Surg*. 2023;16:5–54 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12790>
10. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2020;37:2293–314. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4677>
11. Adamek A, Kasprzak A. Insulin-like growth factor (IGF) system in liver diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19(5):1308. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19051308>
12. Fang J, Zhang X, Chen X, et al. The role of insulin-like growth factor-1 in bone remodeling: A review. *Int J Biol Macromol*. 2023;238:124125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124125>
13. Lammers WJ, Van Buuren HR, Hirschfeld GM, et al. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. *Gastroenterology*. 2014;147:1338-1349.e5. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.029>
14. Chen R, Gong K, Chen W, et al. Association of serum alkaline phosphatase levels with bone mineral density, osteoporosis prevalence, and mortality in US adults with osteoporosis: evidence from NHANES 2005–2018. *Osteoporos Int*. 2025;36:283–97. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-024-07324-w>
15. Corvilain J, Manderlier T, Struyven J, et al. Metabolism of Human PTH by the Kidney and the Liver. *Horm Metab Res*. 1977;9:239–42. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1093545>
16. Martin K, Hruska K, Greenwalt A, et al. Selective uptake of intact parathyroid hormone by the liver: differences between hepatic and renal uptake. *J Clin Invest*. 1976;58:781–8. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI108529>
17. Klein GL, Soriano H, Shulman RJ, et al. Hepatic osteodystrophy in chronic cholestasis: evidence for a multifactorial etiology. *Pediatr Transplant*. 2002;6:136–40. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3046.2002.01060.x>
18. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
19. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22:1201–18. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09693-7>
20. Kamao M, Tatematsu S, Hatakeyama S, et al. C-3 Epimerization of Vitamin D3 Metabolites and Further Metabolism of C-3 Epimers. *J Biol Chem*. 2004;279:15897–907. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M311473200>
21. Nakagawa K, Sowa Y, Kurobe M, et al. Differential activities of 1 α ,25-dihydroxy-16-ene-vitamin D3 analogs and their 3-epimers on human promyelocytic leukemia (HL-60) cell differentiation and apoptosis. *Steroids*. 2001;66:327–37. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(00\)00142-2](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(00)00142-2)
22. Brown AJ, Ritter C, Slatopolsky E, et al. 1 α ,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3, is a potent suppressor of parathyroid hormone secretion. *J Cell Biochem*. 1999;73:106–13
23. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, et al. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144:132–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.012>
24. Al-Hashimi L, Klotsche J, Ohrndorf S, et al. Trabecular Bone Score Significantly Influences Treatment Decisions in Secondary Osteoporosis. *J Clin Med*. 2023;12:4147. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12124147>
25. Yang S-W, Lin Y-J, Cheng Y-W, et al. Unravelling the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and trabecular bone score in U.S. adults. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132(10):16311. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.16311>
26. Топчиева О.Н., Дроздов В.Н., Эмбутниекс Ю.В., Вяжевич Ю.В. Минеральная плотность костной ткани у больных циррозом печени // *Терапевтическая гастроэнтерология*. — 2009. — №8. — С. 51-55. [Topcheeva ON, Drozdov VN, Embutnieks YV, Vyazhevich YV. Mineral'naya plotnost' kostnoj tkani u bol'nyh cirrozom pecheni. *Terapevticheskaya gastroenterologiya*. 2009;8:51-55 (In Russ.)]
27. Топчиева О.Н. Особенности нарушения минеральной плотности костной ткани у больных циррозом печени различной этиологии: Дисс. ... мед. наук. — М., 2010. — 115с. [Topcheeva ON. Osobennosti narusheniya mineral'noj plotnosti kostnoj tkani u bol'nyh cirrozom pecheni razlichnoj etiologii: Diss. ... med. nauk. M. 2010:115 (In Russ.)]
28. Киргуева О.И. Состояние костной ткани у мужчин, страдающих циррозом печени: Дисс. ... мед. наук. — Волгоград, 2017. — 124 с. [Kirgueva OI. Sostoyanie kostnoj tkani u muzhchin, stradayushchih cirrozom pecheni: Diss. ... med. nauk. Volgograd. 2017:124 (In Russ.)]
29. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2020;26:1–46. doi: <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>
30. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1595–622. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00221>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Спасская Ольга Юрьевна [Olga Yu. Spasskaya, MD]**; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address:11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6630-5871>; Scopus ID: 57226518518; e-mail: ospasskaa@gmail

Горбачева Анна Максимовна, к.м.н. [Anna M. Gorbacheva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; Researcher ID: HKO-2637-2023; Scopus Author ID: 57190977461; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Лавренюк Анастасия Андреевна [Anastasiia A. Lavreniuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>; Scopus ID: 58910243000; SPIN-код: 3864-2217; e-mail: lavrenyuk.anastasiya@endocrincentr.ru

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

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

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; Researcher ID: R-8848-2019; Scopus Author ID: 57197775339; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Хайриева Ангелина Владимировна [Angelina V. Khairieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6758-5918>; eLibrary SPIN: 4516-8297; e-mail: hayrieva.angelina@endocrincentr.ru

Литвинова Елена Евгеньевна [Elena E. Litvinova, MD]; e-mail litvinova.elena@endocrincentr.ru

Жуков Артем Юрьевич, к.м.н. [Artem Y. Zhukov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2729-9386>;

eLibrary SPIN: 8513-7785; e-mail: jukov.artem@endocrincentr.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Спасская О.Ю., Горбачева А.М., Лавренюк А.А., Бибик Е.Е., Тихонов И.Н., Еремкина А.К., Хайриева А.В., Литвинова Е.Е., Жуков А.Ю., Мокрышева Н.Г. Особенности метаболизма витамина D и костной ткани у пациентов с циррозом печени неалкогольной и невирусной этиологии: результаты пилотного исследования // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 326-334. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13306>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gorbacheva AM, Spasskaya OYu, Lavrenyuk AA, Bibik EE, Tikhonov IN, Eremkina AK, Khairieva AV, Litvinova EE, Zhukov AY, Mokrysheva NG. Vitamin D and Bone Metabolism in Non-Alcoholic, Non-Viral Liver Cirrhosis: A Pilot Study. *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):326-334. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13306>

К ВОПРОСУ О РОЛИ ГИПЕРФЕРРИТЕМИИ И ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ



© Н.Н. Мусина*, А.П. Зима, С.В. Будеева, Я.С. Славкина, Д.А. Петрухина, О.В. Родионова, Д.Е. Алибиев, О.С. Тонких, Т.В. Саприна

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Обоснование. Заболевания, в основе которых лежит перегрузка железом, — наследственный гемохроматоз, β -талассемия, поздняя кожная порфирия, — ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа (СД2), что позволяет предположить роль избытка железа в формировании нарушений углеводного обмена (НУО). Остается дискуссионным вопрос применимости и информативности использования традиционных параметров феррокинетики в качестве предикторов и маркеров диагностики различных НУО.

Цель. Установить взаимосвязи между маркерами феррокинетики и показателями углеводного обмена у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Научная гипотеза: нарушение феррокинетики по типу дисметаболической перегрузки железом влияет на риск индукции и прогрессирования НУО независимо от индекса массы тела (ИМТ).

Материалы и методы. Пациентам выполнялись антропометрия, забор крови с определением развернутого биохимического анализа, анализа липидного спектра, развернутого общего анализа крови и биохимических показателей обмена железа. С учетом технических возможностей аппарата, ряду вошедших в исследование пациентов выполнена T2*-магнитно-резонансная релаксометрия для количественной оценки содержания железа в печени.

Результаты. В исследование включено 108 пациентов. В ходе исследования проводилась стратификация пациентов в группы в зависимости от наличия НУО (без НУО, с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и с СД2), а также в зависимости от состояния обмена железа (с относительно высоким и относительно низким уровнем ферритина). Уровень ферритина был значимо выше у пациентов с СД2, чем у пациентов с НТГ (298,10 [145,80–336,95] и 124,00 [58,30–170,55] нг/мл соответственно, $p=0,029$) и лиц без НУО (59,80 [24,10–108,85] нг/мл, $p=0,002$), и значимо выше у лиц с НТГ в сравнении с пациентами без НУО ($p=0,035$). Пациенты с содержанием ферритина, превышающим значения 75 перцентиля, имели более высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (5,8 [5,3–6,6] и 5,4 [5,2–5,7]%) соответственно, $p=0,016$). Уровень ферритина обладает высокой информативностью в диагностике СД2: чувствительность 77,8%, специфичность 91% при диагностическом пороге 208,1 нг/мл (площадь под кривой = 0,813; $p=0,002$). В диагностике НТГ у лиц с избыточной массой тела и ожирением ферритин обладает также высокой чувствительностью 75%, и специфичностью 84,4%, но при более низком диагностическом пороге — 126,65 нг/мл (площадь под кривой = 0,738; $p=0,016$).

Заключение. Уровень гиперферритинемии нарастает по мере прогрессирования дисгликемии. Ферритин является перспективным маркером, обладающим высокой информативностью в диагностике различных нарушений углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; нарушение толерантности к глюкозе; ожирение; перегрузка железом; ферритин; метаболический синдром.

HYPERFERRITINEMIA AND DYSMETABOLIC IRON OVERLOAD IN THE FORMATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS

© Nadezhda N. Musina*, Anastasiia P. Zima, Svetlana V. Budeeva, Yana S. Slavkina, Daria A. Petrukhina, Oksana V. Rodionova, Duman E. Alibiev, Olga S. Tonkih, Tatiana V. Saprina

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

BACKGROUND: Diseases, which pathogenesis is based on iron overload - hereditary hemochromatosis, β -thalassemia, porphyria cutanea tarda - are associated with type 2 diabetes mellitus; this suggests the role of excess iron in the formation of carbohydrate metabolism disorders (CMD). The question of the possibility and informative content of using traditional ferrokinetics parameters as predictors and markers for diagnosing various CMD remains debatable.

AIM: To establish relationships between ferrokinetics markers and indicators of carbohydrate metabolism in overweight and obese individuals. The scientific hypothesis is that disturbances in ferrokinetics, such as dysmetabolic iron overload, influence the risk of induction and progression of CMD, regardless of body mass index.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS: Patients underwent anthropometry, blood sampling with the determination of a detailed biochemical analysis, lipid spectrum analysis, a detailed general blood test and biochemical indicators of iron metabolism. Taking into account the technical capabilities of the device, a number of patients included in the study underwent T2*-magnetic resonance relaxometry of the liver.

RESULTS: The study included 108 patients, stratified into groups depending on the presence of CMD (without CMD, with impaired glucose tolerance (IGT) and with T2DM), as well as depending on the iron metabolism (with relatively high and relatively low ferritin levels). Ferritin levels were significantly higher in patients with T2DM than in patients with IGT (298.10 [145.80–336.95] and 124.00 [58.30–170.55] ng/ml, respectively, $p=0.029$) and persons without CMD (59.80 [24.10–108.85] ng/ml, $p=0.002$), and significantly higher in persons with IGT compared to patients without CMD ($p=0.035$). Patients with ferritin levels above the 75th percentile had higher glycosylated hemoglobin levels (HbA_{1c}) (5.8 [5.3–6.6] and 5.4 [5.2–5.7]%, respectively, $p=0.016$). Ferritin was highly informative in the diagnosis of T2DM: sensitivity 77.8%, specificity 91% with a diagnostic threshold of 208.1 ng/ml (area under the curve = 0.813; $p=0.002$). In diagnosing IGT ferritin had a high sensitivity of 75% and specificity of 84.4%, but with a lower diagnostic threshold of 126.65 ng/ml (area under the curve = 0.738; $p=0.016$).

CONCLUSION: The level of hyperferritinemia increases as dysglycemia progresses. Ferritin is a promising marker that is highly informative in the diagnosis of various carbohydrate metabolism disorders.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; impaired glucose tolerance; obesity; iron overload; ferritin; metabolic syndrome.

ОБОСНОВАНИЕ

Железо является сильным биологическим прооксидантом, способным вызывать нарушение внутриклеточных процессов за счет образования свободных радикалов кислорода. Тот факт, что заболевания, в основе которых лежит перегрузка железом, — наследственный гемохроматоз, β -талассемия, поздняя кожная порфирия, — ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа (СД2), позволяет предположить роль избытка железа в формировании нарушений углеводного обмена (НУО). Связь перегрузки железом, главным лабораторным маркером которой традиционно считается гиперферритинемия, с СД2 неоднократно показана как в продольных, так и в поперечных исследованиях [1–4]. Исследований, подтверждающих наличие аналогичной взаимосвязи между перегрузкой железом и предиабетом, опубликовано меньше [4, 5]. Несмотря на то, что механизмы диабетогенного влияния железа активно изучаются и описаны в литературе [6], остается дискуссионным вопрос возможности и информативности использования традиционных параметров феррокинетики, а именно, железа сыворотки, ферритина сыворотки и насыщения трансферрина железом, в качестве предикторов и маркеров диагностики различных НУО. Роль ферритина как белка острой фазы, с одной стороны требует установления специальных диагностических отрезных значений данного параметра для дисметаболической перегрузки железом у лиц с патологией углеводного обмена и ожирением, с другой стороны предполагает необходимость оценки других, менее подверженных влиянию воспаления маркеров перегрузки железом, например, концентрации железа в печени (liver iron concentration (LIC)).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить взаимосвязи между маркерами феррокинетики и показателями углеводного обмена у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Научная гипотеза исследования заключается в том, что нарушение феррокинетики по типу дисметаболической перегрузки железом влияет на риск индукции и прогрессирования НУО независимо от индекса массы тела (ИМТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 108 пациентов. На момент включения в исследования все пациенты проходили плановую госпитализацию в эндокринологической клинике. В ходе исследования проводилась стратификация пациентов в группы в зависимости от наличия НУО, а также в зависимости от состояния обмена железа.

Место и время проведения исследования

Место проведения. Эндокринологическая клиника ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Время исследования. Набор пациентов, выполнение лабораторных и инструментальных исследований осуществлялись в период с 01 марта 2023 до 30 января 2024 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция «без НУО»: группа 1

Критерии включения: мужской и женский пол; возраст от 18 до 55 лет; избыточная масса тела или ожирение на момент включения в исследование (ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² и $< 45,0$ кг/м²); отсутствие НУО по результатам оценки гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы (глюкоза венозной плазмы натощак $< 6,1$ ммоль/л, глюкоза венозной плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой $< 7,8$ ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина $< 6,0\%$); отсутствие приема в анамнезе любых препаратов, влияющих на чувствительность к инсулину и углеводный обмен (сахароснижающих препаратов); подписание информированного согласия.

Популяция «НТГ»: группа 2

Критерии включения: мужской и женский пол; возраст от 18 до 55 лет; избыточная масса тела или ожирение на момент включения в исследование (ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² и $< 45,0$ кг/м²); наличие нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) (глюкоза венозной плазмы натощак $< 7,0$ ммоль/л, глюкоза венозной плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л) или нарушенной гликемии натощак (НГН) (глюкоза

венозной плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л, глюкоза венозной плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой $< 7,8$ ммоль/л) по данным исследования HbA_{1c} и/или проведения ПГТТ с 75 г; уровень HbA_{1c} $< 6,5\%$; отсутствие приема в анамнезе любых препаратов, влияющих на чувствительность к инсулину и углеводный обмен (сахароснижающих препаратов); подписание информированного согласия.

Популяция «СД2»: группа 3

Критерии включения: мужской и женский пол; возраст от 18 до 55 лет; избыточная масса тела или ожирение на момент включения в исследование (ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² и $< 45,0$ кг/м²); наличие СД2, выявленного впервые на момент включения в исследование по данным исследования HbA_{1c} и/или проведения ПГТТ с 75 г глюкозы (глюкоза венозной плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, глюкоза венозной плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л); уровень HbA_{1c} $< 7,5\%$; отсутствие приема в анамнезе любых препаратов, влияющих на чувствительность к инсулину и углеводный обмен (сахароснижающих препаратов); подписание информированного согласия.

Критерии исключения: постоперационный период; бариатрические оперативные вмешательства в анамнезе; гемотрансфузии и/или прием пероральных и/или парентеральных препаратов железа в период 1 месяца до включения в исследование и в момент включения; онкологические заболевания; наличие у пациента обострения инфекционных заболеваний, наличие специфических инфекционных заболеваний (ВИЧ / СПИД, вирусные гепатиты, туберкулез); цирроз печени; острая печеночная и сердечная недостаточность, почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин по формуле СКД-ЕРІ; острые и хронические в стадии обострения заболевания желудочно-кишечного тракта; не подписанное информированное согласие или отказ пациента от участия в исследовании.

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

Способ формирования выборки истинно-случайный.

Дизайн исследования

Исследование: одноцентровое, наблюдательное, одномоментное, одновыборочное, сравнительное (при сравнении подгрупп).

Методы

В рамках данного исследования всем пациентам выполнялись антропометрия, забор крови с определением развернутого биохимического анализа, анализа липидного спектра, развернутого общего анализа крови и биохимических показателей обмена железа. С учетом технических возможностей аппарата, ряду вошедших в исследование пациентов выполнена T2*-магнитно-резонансная релаксометрия печени для количественной оценки содержания в ней железа.

Материал исследования — сыворотка и плазма венозной крови, взятой из локтевой вены утром на голод-

ный желудок, а также — в ходе ПГТТ с 75 г глюкозы. Забор крови выполнялся в количестве 30 мл в вакуумные пробирки, соответствующие типам исследования.

Оценка антропометрических данных включала: измерение роста (см), веса (кг), расчет ИМТ по формуле: ИМТ = вес в кг / рост в м², измерение окружности талии (ОТ, см), окружности бедер (ОБ, см) и расчет индекса ОТ/ОБ.

Оценка состояния углеводного обмена проводилась по результатам исследования HbA_{1c} — с использованием анализатора D10 ("BIORAD", США), а также — проведения ПГТТ с 75 г глюкозы.

Биохимический анализ крови (анализатор ARCHITECT i2000SR, "Abbott", США) включал определение аспартатаминотрансферазы (АСТ, Ед/л; референс 5–34 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ, Ед/л; референс 0–55 Ед/л), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП, ммоль/л), мочевины (ммоль/л), мочевой кислоты (ммоль/л), и показателей липидного спектра: общего холестерина (ммоль/л), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л).

Общий анализ крови выполнялся с применением гематологического анализатора XN1000 ("Sysmex", Япония). Биохимические показатели обмена железа — концентрация сывороточного железа (ммоль/л), трансферрина (мг/дл) и ферритина (нг/мл) — определялись анализатором ARCHITECT i2000SR ("Abbott", США).

T2*-магнитно-резонансная релаксометрия печени проводилась на томографе — GE 1.5T SIGNA CREATOR. Режим выполнения исследования для оценки тканевой перегрузки печени железом — T2*-ВИ с использованием серии GRE-последовательностей. По полученным показателям величины T2* и обратной для нее R2* вычисляется концентрация железа в печени по формуле LIC = 0,032 × R2* – 0,14 [7,8].

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета программ SPSS STATISTICS 23. Для проверки нормальности распределения признаков использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Все количественные показатели представлены медианой и интерквартильным диапазоном, Me [Q1–Q3]. Значимость различий показателей между независимыми группами сравнения оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни с пороговым уровнем значимости $p < 0,05$. Корреляционные связи между признаками определялись с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Сравнение частот бинарного признака в двух независимых группах осуществлялось с помощью двустороннего точного критерия Фишера или критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Пороговый уровень статистической значимости составлял $\alpha = 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования №9388 одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России 27.02.2023 г. Все включенные пациенты дали добровольное информированное согласие на включение в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 108 пациентов с избыточной массой тела или ожирением: 38 (35,9%) мужчин и 70 (64,1%) женщин. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от наличия и типа НУО: группа 1 — пациенты без НУО (n=52), группа 2 — пациенты с НТГ (n=27), группа 3 — пациенты с СД2, выявленным впервые на момент включения в исследование (n=29). Структура ожирения в общей выборке и в указанных группах представлена в таблице 1.

Значимых различий в структуре ожирения между группами исследования выявлено не было (точный критерий Фишера = 11,149, p=0,058).

Был проведен сравнительный анализ антропометрических данных, параметров метаболического контроля, липидного обмена и обмена железа в зависимости от наличия и типа НУО. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, пациенты с НТГ и СД2 были значимо старше лиц без НУО, однако между собой по возрасту — сопоставимы. Хотя группы исследования были сопоставимы по ИМТ и соотношению ОТ/ОБ, отмечалась очевидная тенденция к нарастанию ИМТ и индекса ОТ/ОБ по мере прогрессирования НУО.

Интересно отметить, что HbA_{1c} значимо не различался в группах 1 и 2, однако был ожидаемо выше у больных СД2 в сравнении как с лицами без НУО, так и с пациентами с НТГ с высоким уровнем достоверности. Несмотря на отсутствие различий в содержании инсулина между исследуемыми группами, у пациентов с СД2 был получен значимо более высокий индекс НОМА, но только относительно лиц без НУО.

Концентрация креатинина у пациентов с НТГ была значимо ниже в сравнении с лицами без патологии углеводного обмена, при этом СКФ в соответствующих группах (группа 2 и 1) значимо не различалась. Значимые различия в концентрации креатинина и СКФ были получены между группами 2 и 3: уровень креатинина у больных СД2 был выше, а СКФ — ниже, чем у пациентов с предиабетом. Учитывая критерии включения в группы (небольшая длительность сахарного диабета), различия в концентрации креатинина, более вероятно, обусловлены не истинно функцией почек, а различиями в композиционном составе тела.

У пациентов с СД2 в сравнении с лицами без НУО также был значимо выше уровень мочевой кислоты, тогда как у пациентов с НТГ и лиц без патологии углеводного обмена урикемия значимо не отличалась.

И у больных СД2, и у пациентов с НТГ содержание общего холестерина было ожидаемо выше, чем у лиц без НУО. Концентрация ЛПВП в нашей выборке была ниже при СД2, чем в отсутствие патологии углеводного обмена, а содержание триглицеридов — значимо выше в группе НТГ, чем у лиц без НУО.

Содержание ферритина нарастало по мере прогрессирования НУО: было значимо выше у пациентов с СД2, чем у пациентов с НТГ и лиц без НУО, а также значимо выше у пациентов с предиабетом, чем при отсутствии патологии углеводного обмена. Концентрация трансферрина, напротив, была минимальной в группе СД2, но не различалась у пациентов с НТГ и без НУО.

Поскольку ферритин не только отражает депо железа в организме, но и является белком острой фазы, его различия у пациентов в зависимости от наличия и выраженности НУО могли быть обусловлены именно состоянием хронического низкоинтенсивного воспаления на фоне дисгликемии. В связи с этим мы дополнительно проанализировали другие параметры воспаления, доступные для определения в рутинной клинической практике (таблица 3).

Среди исследованных маркеров воспаления значимо различалась только скорость оседания эритроцитов (СОЭ): она была выше у пациентов с НТГ в сравнении с лицами без НУО и у больных СД2 — также в сравнении с лицами без патологии углеводного обмена, но не различалась между группами 2 и 3.

В сравнительном аспекте нами также было проанализировано накопление железа в печени по данным МРТ-релаксометрии. МРТ-релаксометрия выполнена у 77 из 108 вошедших в исследование пациентов ввиду технических ограничений томографа по допустимой массе тела и ОТ пациента, а также в 4 случаях — нежелании пациентов проходить МРТ исследование. Результаты оценки содержания железа в ткани печени представлены в таблице 4.

Стоит отметить, что признаки печеночной перегрузки железом (LIC \geq 2,0 мг/м) были выявлены только у одного из 77 пациентов: не имевшего НУО, с ИМТ=34,0 кг/м², ОТ/ОБ=1,10 и содержанием ферритина и железа сыворотки в пределах нормальных значений. Тем не менее средние значения LIC у пациентов с НТГ и СД2 были выше, чем у лиц без НУО.

Структура состояния обмена железа в общей выборке и отдельных группах исследования представлена ниже в таблице 5.

Группы исследования были сопоставимы по структуре феррокинетики (Хи-квадрат Пирсона=5,151, p=0,272). Случаев дисметаболической перегрузки железом,

Таблица 1. Структура ожирения в общей выборке и отдельных группах

Группы	Общая выборка (n=108)	Группа 1 нет НУО (n=52)	Группа 2 НТГ (n=27)	Группа 3 СД2 (n=29)
Избыточная масса тела, n (%)	25 (23,1)	16 (30,8)	4 (14,9)	5 (17,3)
Ожирение 1-й степени, n (%)	32 (29,6)	12 (23,0)	10 (37,0)	10 (34,5)
Ожирение 2-й степени, n (%)	37 (34,3)	20 (38,5)	10 (37,0)	7 (24,1)
Ожирение 3-й степени, n (%)	14 (13,0)	4 (7,7)	3 (11,1)	7 (24,1)

Таблица 2. Клиническая и лабораторная характеристика групп исследования

Параметры	Группа 1 (без НУО) (n=52)	Группа 2 (НТГ) (n=27)	Группа 3 (СД2) (n=29)	<i>p</i> между группами 1 и 2*	<i>p</i> между группами 1 и 3#	<i>p</i> между группами 2 и 3"
Возраст, лет	31,00 [22,0–40,00]	40,00 [35,50–47,50]*	48,00 [41,50–53,00]#	0,007	<0,0001	0,055
Индекс массы тела, кг/м ²	33,71 [29,00–37,00]	34,00 [30,65–38,05]	38,00 [30,50–44,34]	0,268	0,151	0,450
ОТ/ОБ	0,85 [0,78–0,95]	0,89 [0,83–0,95]	0,93 [0,89–0,99]	0,376	0,094	0,223
HbA _{1c} , %	5,40 [5,20–5,60]	5,60 [5,25–6,10]	6,60 [6,25–7,35]##	0,084	<0,0001	0,001
Инсулин крови натощак, мкМЕ/мл	13,60 [8,90–20,20]	14,85 [12,00–17,33]	15,20 [10,70–25,75]	0,467	0,528	0,843
Индекс НОМА	2,92 [2,03–4,32]	3,29 [2,89–3,89]	4,90 [2,94–8,25]#	0,398	0,049	0,203
Креатинин, мкмоль/л	75,00 [68,28–82,85]	65,00 [63,20–71,00]*	79,40 [70,45–98,65]"	0,005	0,170	0,014
СКФ, мл/мин, СКД-EPI	105,00 [90,25–116,75]	101,00 [94,00–106,87]	81,00 [75,40–90,50]##	0,358	0,003	0,006
Мочевина, ммоль/л	4,40 [3,80–4,70]	4,40 [3,45–5,05]	4,80 [3,90–6,05]	0,701	0,071	0,305
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,34 [0,29–0,41]	0,37 [0,29–0,48]	0,43 [0,36–0,53]#	0,402	0,042	0,247
Аланинамино- трансфераза, Ед/л	25,00 [16,00–34,00]	28,00 [19,50–43,50]	25,00 [16,00–37,50]	0,119	0,745	0,589
Аспартатамино- трансфераза, Ед/л	20,00 [16,00–26,75]	22,00 [16,50–33,00]	21,00 [18,00–27,00]	0,395	0,596	0,850
Липидный обмен						
Общий холестерин, ммоль/л	4,85 [4,20–5,45]	5,40 [5,05–5,78]*	5,90 [4,68–6,73]#	0,030	0,046	0,283
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,98 [2,21–3,28]	2,93 [2,10–3,28]	3,17 [2,04–4,81]	0,902	0,322	0,342
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,40 [1,09–1,75]	1,53 [1,34–1,80]	1,25 [1,01–1,36]"	0,281	0,139	0,009
Триглицериды, ммоль/л	1,20 [0,80–1,78]	1,90 [1,50–2,65]*	1,65 [1,23–3,13]	0,003	0,057	0,668
Обмен железа						
Гемоглобин, г/л	142,00 [133,00–156,00]	140,00 [136,00–146,00]	143,00 [138,50–156,50]	0,810	0,521	0,450
Гематокрит, %	41,80 [39,00–45,30]	41,60 [39,40–43,50]	41,70 [40,60–44,95]	0,585	0,634	0,374
Железо сыворотки, мкмоль/л	15,00 [11,00–23,00]	18,00 [14,00–26,00]	19,00 [15,00–21,00]	0,338	0,329	0,770
Ферритин, нг/мл	59,80 [24,10–108,85]	124,00 [58,30–170,55]*	298,10 [145,80–336,95]##	0,035	0,002	0,029
Трансферрин, мг/дл	304,00 [281,50–334,75]	299,00 [274,00–371,50]	251,00 [238,00–293,50]##	0,759	0,005	0,029
Насыщение трансферрина железом, %	20,07 [13,72–30,52]	25,05 [15,84–34,55]	29,04 [24,24–33,11]	0,399	0,092	0,449

Примечание: *p* — уровень статистической значимости, принят $p < 0,017$; НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа; * — статистически значимые различия между группами 1 и 2; # — статистически значимые различия между группами 1 и 3; " — статистически значимые различия между группами 2 и 3.

Таблица 3. Маркеры воспаления в исследуемых группах

Параметры	Группа 1 (без НУО) (n=52)	Группа 2 (НТГ) (n=27)	Группа 3 (СД2) (n=29)	p между группами 1 и 2*	p между группами 1 и 3#	p между группами 2 и 3"
Лейкоциты, $\times 10^9/n$	6,79 [5,29–8,34]	7,10 [5,79–8,60]	6,08 [5,64–7,47]	0,403	0,756	0,332
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	1,83 [1,38–2,31]	1,63 [1,33–2,34]	1,35 [1,17–2,15]	0,872	0,182	0,270
Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс	129,05 [102,90–168,66]	111,30 [99,12–168,42]	120,69 [104,00–134,45]	0,506	0,438	0,929
СОЭ, мм/час	8,0 [5,00–13,25]	14,00 [10,00–18,00]*	15,00 [10,50–20,50]#	0,019	0,013	0,568
Тромбоциты, $\times 10^9/n$	265,00 [240,00–323,00]	289,00 [240,00–318,00]	256,00 [243,00–303,50]	0,859	0,612	0,374

Примечание: p — уровень статистической значимости, принят $p < 0,017$; НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа; * — статистически значимые различия между группами 1 и 2; # — статистически значимые различия между группами 1 и 3; " — статистически значимые различия между группами 2 и 3.

Таблица 4. Содержание железа в печени по данным МР-релаксометрии в исследуемых группах

Параметры	Группа 1 (без НУО) (n=38)	Группа 2 (НТГ) (n=24)	Группа 3 (СД2) (n=15)	p между группами 1 и 2*	p между группами 1 и 3#	p между группами 2 и 3"
LIC, правая доля, мг/г	1,61 [1,55–1,70]	1,70 [1,63–1,77]*	1,85 [1,49–1,98]#	0,019	0,278	0,015
LIC, левая доля, мг/г	1,61 [1,49–1,72]	1,70 [1,55–1,80]*	1,88 [1,49–1,96]#	0,049	0,156	0,015

Примечание: p — уровень статистической значимости, принят $p < 0,017$; НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа; * — статистически значимые различия между группами 1 и 2; # — статистически значимые различия между группами 1 и 3; " — статистически значимые различия между группами 2 и 3.

Таблица 5. Структура феррокинетики в исследуемых группах

Обмен железа	Общая выборка (n=108)	Группа 1 (без НУО) (n=52)	Группа 2 (НТГ) (n=27)	Группа 3 (СД2) (n=29)
Нет нарушений обмена железа	88 (81,5%)	40 (76,9%)	19 (70,4%)	29 (100,0%)
ЛДЖ	17 (15,7%)	11 (21,2%)	6 (22,2%)	0 (0%)
ЖДА	3 (2,8%)	1 (1,9%)	2 (7,4%)	0 (0%)

полностью соответствующих критериям Европейского общества по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), а именно: повышение содержания ферритина более 300 мкг/л у мужчин и женщин в менопаузе и более 200 мкг/л у женщин детородного возраста, повышение содержания сывороточного железа, снижение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и повышение НТЖ более 45%, — в набранной нами выборке пациентов выявлено не было. При этом отдельные критерии дисметаболической перегрузки (превышение пороговых значений изолированно ферритина, железа сыворотки и/или НТЖ) — встречались в каждой из групп (рисунки 1, 2 и 3).

Как видно из представленных на рисунке 1 данных, наибольшее количество пациентов с содержанием ферритина, превышающим нормальные значения, отмечалось в группе пациентов с СД2 (13 из 29 человек), аналогичных тенденций в отношении содержания железа сыворотки и НТЖ выявлено не было.

Мы дополнительно разделили всех включенных в исследование пациентов в зависимости от среднего содержания ферритина в выборке: 1) группа 1 — пациенты с условно высоким содержанием ферритина (выше 75 перцентиля — $\geq 160,85$ нг/мл; $n=20$) и 2) группа 2 — пациенты с условно нормальным содержанием ферритина (ниже 75 перцентиля — $< 160,85$ нг/мл; $n=58$). Во вновь

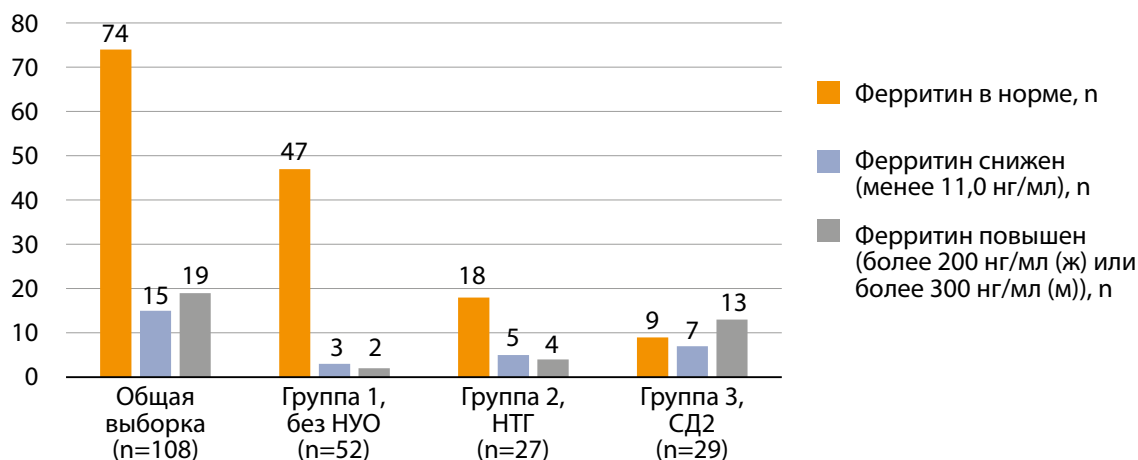


Рисунок 1. Содержание ферритина в исследуемых группах.

Примечание: НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Figure 1. Ferritin concentration in the study groups.

Note: CMD — carbohydrate metabolism disorders; IGT — impaired glucose tolerance; T2DM — type 2 diabetes mellitus.

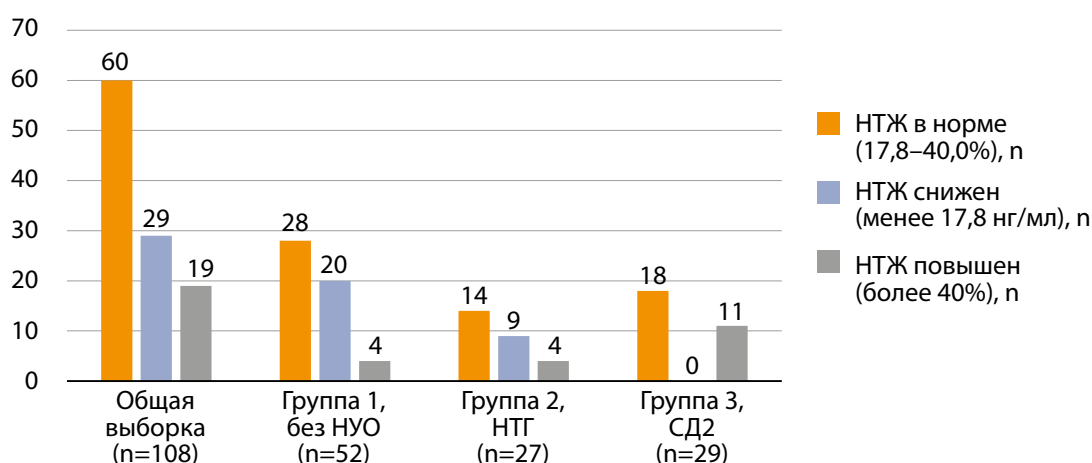


Рисунок 2. Уровни НТЖ в исследуемых группах.

Примечание: НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Figure 2. TSAT (transferrin saturation with iron) levels in the study groups.

Note: CMD — carbohydrate metabolism disorders; IGT — impaired glucose tolerance; T2DM — type 2 diabetes mellitus.

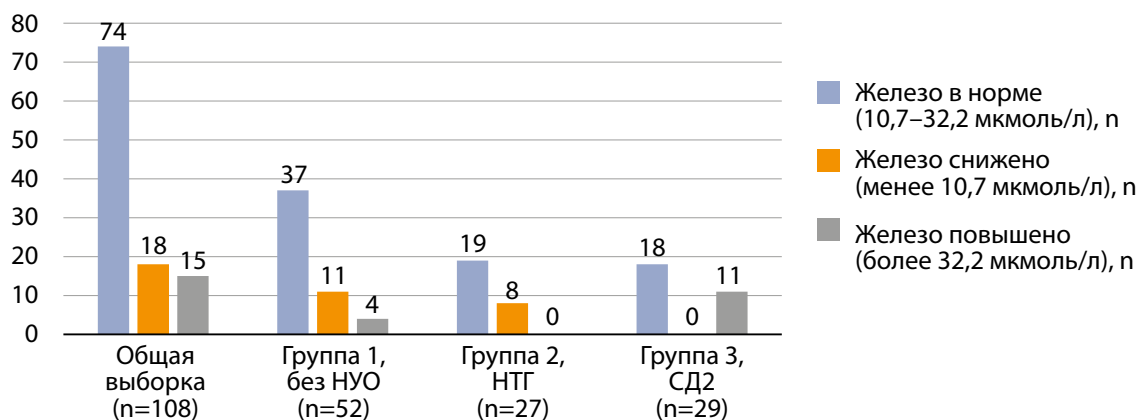


Рисунок 3. Содержание железа сыворотки в исследуемых группах.

Примечание: НУО — нарушения углеводного обмена; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Figure 3. Iron concentrations in the study groups.

Note: CMD — carbohydrate metabolism disorders; IGT — impaired glucose tolerance; T2DM — type 2 diabetes mellitus.

сформированных группах проводилась сравнительная оценка параметров метаболического контроля, углеводного и липидного обменов. Результаты анализа представлены в таблице 6.

Пациенты с относительно высоким содержанием ферритина имели значимо более высокий индекс ОТ/ОБ и более высокий индекс НОМА, чем пациенты с содержанием ферритина в пределах 75 перцентиля. Интересно, что уровень достоверности различий в концентрации инсулина между группами 1 и 2 достигнут не был.

Пациенты с высоким содержанием ферритина отличались более высоким уровнем HbA_{1c} в сравнении с пациентами, имевшими содержание ферритина в пределах 75 перцентиля. В группе пациентов с высоким ферритином был также значимо выше уровень мочевой кислоты,

при этом значения урикемии с 25 перцентиля превышали нормальные. Уровень трансаминаз в группе 1 был также значимо выше, чем в группе 2.

В группе 1 были значимо ниже содержание ЛПВП-холестерина и значимо выше уровень триглицеридов, чем в группе 2.

Интересно, что такие параметры воспаления, как нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс были выше у пациентов с более низким содержанием ферритина (группа 2).

Для установления информативности отдельных параметров обмена железа в диагностике нарушений углеводного обмена мы провели ROC-анализ.

В диагностике СД2 высокую информативность имел ферритин: чувствительность 77,8%, специфичность 91%

Таблица 6. Показатели метаболического контроля, углеводного и липидного обменов у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от уровня ферритина

Параметры	Группа 1 Ферритин >75 перцентиля (n=35)	Группа 2 Ферритин <75 перцентиля (n=73)	p
Возраст, лет	28,00 [23,00–49,00]	38,00 [22,00–43,50]	0,769
Индекс массы тела, кг/м ²	35,60 [30,00–40,00]	34,00 [30,00–37,07]	0,365
ОТ/ОБ	0,93 [0,90–0,97]	0,85 [0,80–0,95]	0,005
Параметры метаболического контроля			
HbA_{1c} , %	5,8 [5,3–6,6]	5,4 [5,2–5,7]*	0,016
Инсулин крови натощак, мкМЕ/мл	19,50 [10,50–28,10]	13,80 [9,30–16,90]	0,079
Индекс НОМА	4,32 [2,30–7,28]	3,00 [2,17–3,84]*	0,024
Креатинин, мкмоль/л	75,60 [70,40–96,00]	70,10 [65,55–80,15]	0,032
СКФ	105,20 [84,70–121,00]	100,00 [90,00–109,00]	0,714
Мочевина, ммоль/л	4,60 [3,90–5,70]	4,30 [3,65–4,80]	0,190
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,47 [0,40–0,53]	0,34 [0,28–0,38]*	0,0001
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	33,00 [24,00–50,00]	24,00 [16,00–32,00]*	0,004
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	23,00 [19,00–38,00]	20,00 [16,00–26,50]*	0,024
Липидный обмен			
Общий холестерин, ммоль/л	5,50 [4,90–5,85]	4,90 [4,25–5,65]	0,104
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,98 [1,94–3,63]	2,83 [2,21–3,30]	0,537
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,24 [1,02–1,38]	1,44 [1,14–1,80]*	0,031
Триглицериды, ммоль/л	1,60 [1,35–2,45]	1,40 [0,85–2,00]*	0,024
Параметры воспаления			
Лейкоциты, $\times 10^9/n$	7,39 [6,08–8,26]	6,37 [5,47–8,29]	0,199
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	1,36 [1,17–1,93]	1,89 [1,43–2,38]*	0,003
Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс	105,07 [93,94–125,38]	132,14 [108,45–174,04]*	0,010
СОЭ, мм/час	8,0 [5,50–15,00]	10,00 [7,00–16,00]	0,273
Тромбоциты, $\times 10^9/n$	262,00 [241,00–322,00]	268,00 [244,50–318,00]	0,600

Примечание: p — уровень статистической значимости, принят $p < 0,05$.

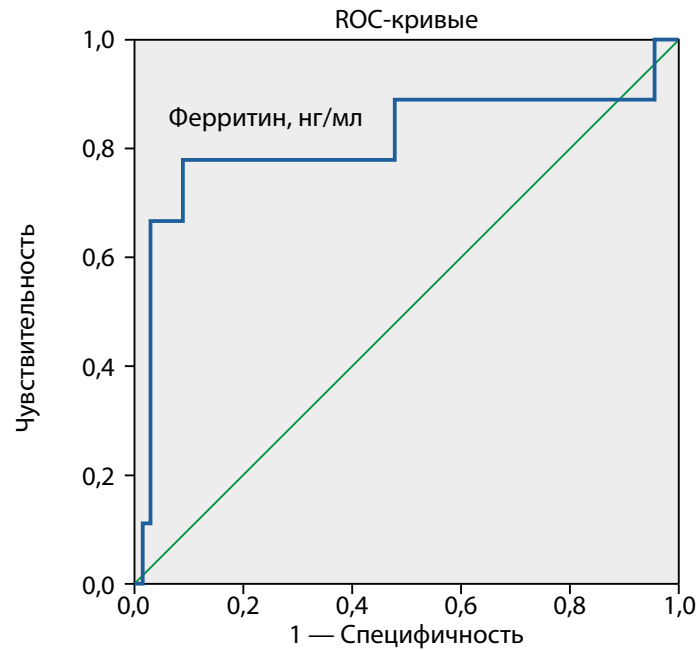


Рисунок 4. Информативность исследования ферритина в диагностике сахарного диабета 2 типа у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Figure 4. Ferritin information content in diabetes mellitus type 2 diagnostics in obese and overweight patients.

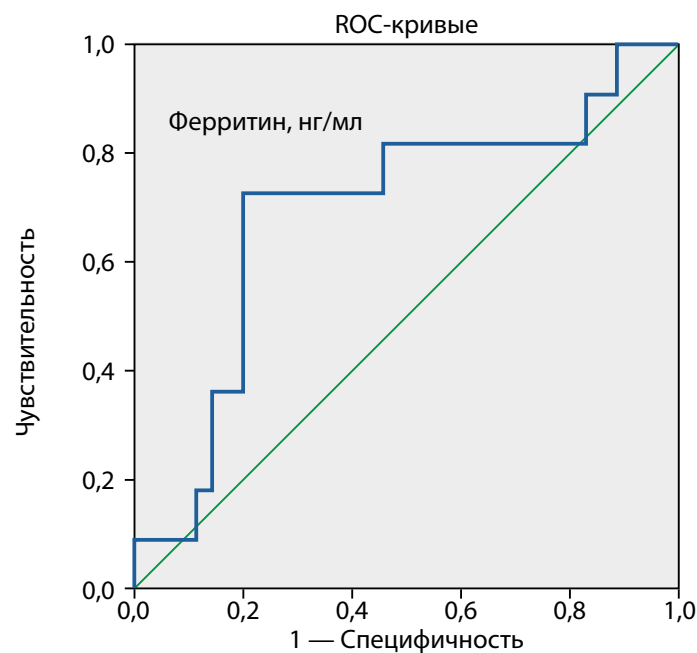


Рисунок 5. Информативность исследования ферритина в диагностике НТЖ у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Figure 5. Ferritin information content in impaired glucose tolerance diagnostics in obese and overweight patients.

при диагностическом пороге 208,1 нг/мл (площадь под кривой = 0,813; $p=0,002$) (рис. 4). При этом железо сыворотки, НТЖ, а также содержание железа в печени (LIC) в диагностике СД2 были не информативны.

В диагностике НТЖ у лиц с избыточной массой тела и ожирением ферритин также обладал высокой чувствительностью — 75%, и специфичностью — 84,4%, но при более низком диагностическом пороге — 126,65 нг/мл (площадь под кривой = 0,738; $p=0,016$) (рис. 5). Другие биохимические маркеры обмена железа — содержание железа сыворотки и НТЖ в диагностике НТЖ были не информативны.

Стоит отметить, что в установлении НТЖ, согласно ROC-анализу, информативным также оказался параметр LIC правой доли печени: чувствительность 71,4%, специфичность 68,3% при пороге = 1,655 мг/л (площадь под кривой = 0,684; $p=0,042$) (рис. 6).

Интересно отметить, что в созданной нами выборке пациентов с избыточной массой тела и ожирением традиционно используемый в диагностике НУО, HbA_{1c} был высоко информативен только в отношении СД2 — чувствительность 88,9%, специфичность 92,5% при пороге = 6,05% (площадь под кривой = 0,977; $p<0,0001$), но не в отношении НТЖ (площадь под кривой = 0,556; $p=0,485$) (рис. 7).

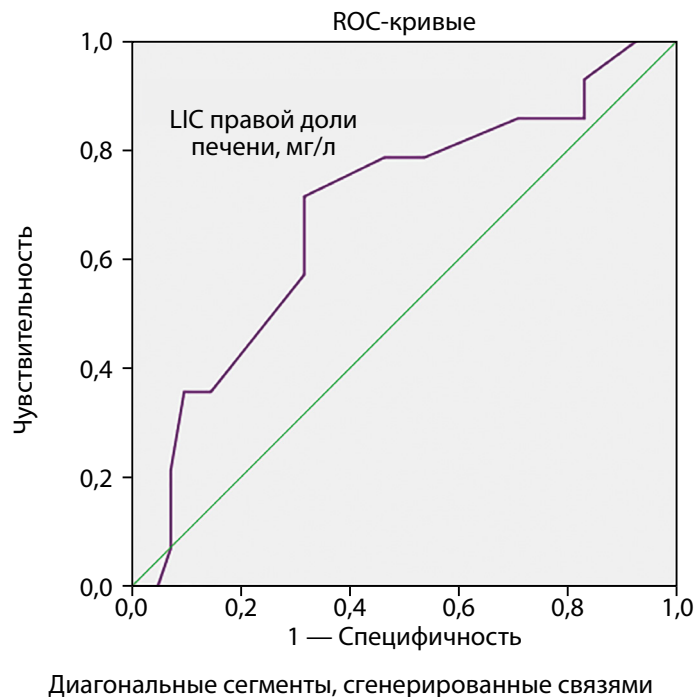


Рисунок 6. Информативность исследования концентрации железа в печени в диагностике НТГ у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Figure 6. Serum iron information content in impaired glucose tolerance diagnostics in obese and overweight patients.

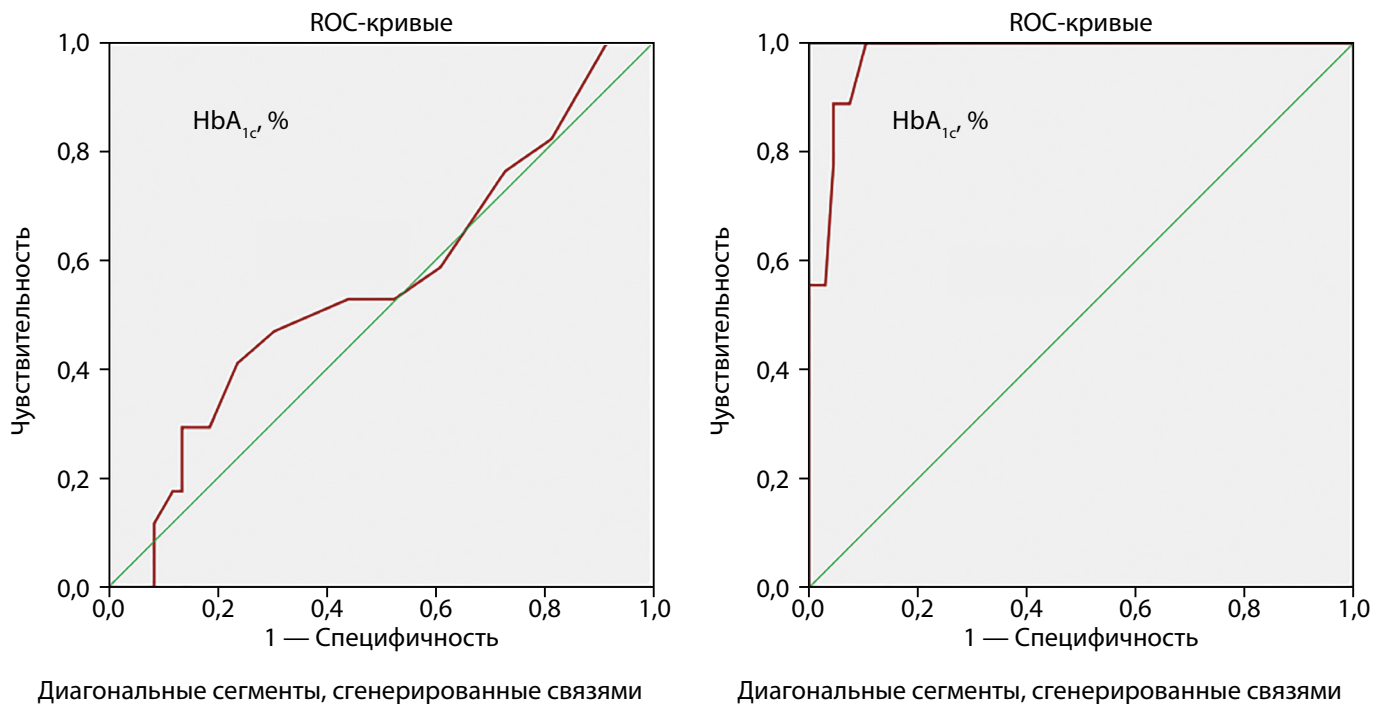


Рисунок 7. Информативность исследования гликированного гемоглобина в диагностике НТГ и сахарного диабета 2 типа у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Примечание: слева — информативность гликированного гемоглобина в диагностике НТГ, справа — информативность гликированного гемоглобина в диагностике СД2.

Figure 7. Glycated hemoglobin information content in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus type 2 diagnostics in obese and overweight patients.

Note: on the left — glycated hemoglobin information content in impaired glucose tolerance diagnostics, on the right — glycated hemoglobin information content in diabetes mellitus type 2 diagnostics.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Для установления объема выборки были использованы несколько стратегий.

Согласно табличному методу К.А. Отдельновой [9], необходимый объем выборки для проведения исследования средней точности с учетом уровня значимости $p=0,05$, составил 100 человек. Для повышения точности исследования продолжается набор пациентов в группы исследования.

Согласно также табличной методике В.И. Паниотто [10], необходимый объем выборки с учетом уровня значимости $p=0,05$ и объема генеральной совокупности >100 тысяч человек, составил от 400 человек. Размер генеральной совокупности выбран с учетом частоты встречаемости предиабета в Российской Федерации — 19,3% [11], а также численности населения Томской области.

С целью установления объема выборки мы также использовали калькулятор расчета выборки, при выборе доверительной вероятности равной 95%, а доверительного интервала равному 5%, необходимый размер репрезентативной выборки составил от 383 человек.

Дополнительно в ходе исследования была использована последовательная стратегия расчета объема выборки с учетом коэффициента вариации (среднеквадратичное отклонение от среднеарифметического в процентах), которая показала, что необходимый объем выборки составляет от 71 человека.

Таким образом, выборка исследования представляется репрезентативной, однако для повышения точности результатов ведется работа над ее расширением.

Сопоставление с другими публикациями

Роль избыточного содержания железа в развитии сахарного диабета была впервые изучена и доказана на когорте больных наследственным гемохроматозом, ассоциированным не только с патологией углеводного обмена, но и с формированием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и кардиомиопатии. Позднее высокая частота выявления сахарного диабета была отмечена у лиц с бета-талассемией и посттрансфузионной перегрузкой железом, а также у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга в послеоперационном периоде. Основным механизмом в патогенезе нарушений углеводного обмена в данных когортах больных был признан дефицит инсулина в результате ферроптоза β -клеток поджелудочной железы [12].

Более поздние исследования продемонстрировали повышение риска развития СД2 при перегрузке железом, не связанной с наследственным гемохроматозом — дисметаболической, а также наличие прямой ассоциации между данным риском и уровнем ферритина, в том числе в пределах его нормальных значений [12–15].

Показано, что патогенез гипергликемии у лиц с наследственным гемохроматозом и дисметаболической перегрузкой железом не одинаков. В первом случае имеет место нарушение физиологического механизма обратной связи между содержанием железа и продукцией основного регулятора феррокинетики, гепсидина, низкие значения которого сохраняются даже в условиях супра-физиологической гиперферремии. Нарушение

в системе обратной связи «гепсидин-железо» приводит к выраженной перегрузке железом и ферроптозу. Результатом ферроптоза β -клеток, как уже отмечено выше, становится инсулинопения, при этом резистентность к инсулину формируется позднее. У лиц с дисметаболическим синдромом перегрузки железом (ДСПЖ) механизм взаимной регуляции железа и гепсидина сохранен, перегрузка печени железом не такая тяжелая, как в случае наследственного гемохроматоза, и быстрый апоптоз β -клеток — маловероятен; дефициту инсулина предшествует инсулинорезистентность [6, 16].

Исследование сывороточного ферритина является одним из наиболее удобных с клинической точки зрения и достоверным способом оценки депонированного в организме железа. В то же время авторами многочисленных и преимущественно зарубежных работ данный параметр предлагается в качестве маркера риска развития НУО — преддиабета и СД2. Так, в поперечном исследовании 2011 г. [17] авторами был проведен анализ лабораторных данных 12 090 пациентов, который показал, что при сравнении лиц содержанием ферритина выше четвертого квартиля и лиц с содержанием ферритина ниже первого квартиля отношение шансов (ОШ) для СД2 составило 1,71 (95% доверительный интервал (ДИ), 1,38–2,12) у мужчин и 1,50 (1,05–2,13) у женщин. Еще в одном поперечном исследовании, опубликованном в 2014 году, были проанализированы результаты обследования 8235 пациентов, у 644 из которых был диагностирован СД2 [18]. Было показано, что у лиц с гиперферритинемией ОШ и 95% ДИ для сахарного диабета составили 1,48 (1,31–1,69) у мужчин и 1,43 (1,24–1,65) у женщин. В подгруппе пациентов с сахарным диабетом и повышенным содержанием ферритина ОШ (95% ДИ) для недостаточного контроля диабета ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$) составило 1,58 (1,21–2,05) и 1,37 (1,07–1,77) у мужчин и женщин соответственно. Авторами работы было сделано заключение, что гиперферритинемия ассоциирована с высоким риском развития СД2 и плохо контролируемым течением данного заболевания [18]. В аналогичном исследовании, результаты которого были представлены в 2021 г., многомерный логистический регрессионный анализ показал, что при сравнении лиц содержанием ферритина выше четвертого квартиля и лиц с содержанием ферритина ниже первого квартиля отношение шансов для дислипидемии составило 2,47 (1,68–3,62) у женщин и 2,24 (1,41–3,55) у мужчин. Риск развития инсулинорезистентности и сахарного диабета увеличивался при гиперферремии только у женщин: ОШ для инсулинорезистентности (при индексе $HOMA-IR > 3,58$) составило 1,79 (1,19–2,70) — при сравнении групп женщин с уровнем ферритина выше 75 перцентиля и с содержанием ферритина ниже 25 перцентиля. ОШ для СД2 в той же группе — пациентов женского пола и с высоким содержанием ферритина — составило 2,03 (1,15–3,57) [19]. Авторами работы было сделано заключение, что повышенный уровень ферритина является потенциальным биомаркером риска дислипидемии и метаболического синдрома у мужчин и женщин, а также инсулинорезистентности и СД2 у женщин.

Результаты нашего исследования согласуются с данными зарубежной литературы. В созданной нами выборке пациентов содержание ферритина нарастало

по мере прогрессирования НУО и было значимо выше у лиц с СД2, в сравнении как с лицами без патологии углеводного обмена, так и с пациентами с НТГ. У пациентов с НТГ уровень ферритина был также значимо выше, чем в группе без НУО. При этом все остальные маркеры феррокинетики в указанных группах не различались.

Сопоставимые результаты были получены коллективом авторов из Индии в 2021 г. [20]. В исследование были включены 120 пациентов, разделенные на группы контроля, предиабета и СД2. Такие параметры обмена железа, как уровень гемоглобина, количество эритроцитов, ретикулоцитов, MCV, содержание железа и НТЖ значимо не различались в зависимости от наличия и типа НУО. Концентрация ферритина была достоверно выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (149,5 [101,0–237,3] нг/мл) — в сравнении с группами контроля и НТГ (90,0 [62,3–138,0] и 68,7 [36,2–182,0] нг/мл соответственно). Однако, в отличие от полученных нами данных, в исследовании коллег уровень ферритина у лиц с предиабетом не отличался от такового в группе контроля без НУО [20].

Целью исследования Yao Qin и соавт., опубликованного в 2023 г., стала оценка влияния состояния обмена железа на функционирование β -клеток и чувствительность к инсулину у пациентов с впервые установленным СД2 [21]. В исследование были включены 162 пациента с впервые выявленным СД2 и 162 здоровых добровольца. Содержание ферритина в группе пациентов с сахарным диабетом было значимо выше, чем в группе здорового контроля: 230,8 [94,7–448,7] и 144,90 [85,25–281,78] нг/мл соответственно; при этом уровень гемоглобина и количество эритроцитов в данных группах значимо не различались. В этом же исследовании была выявлена отрицательная корреляционная связь между β -клеточной функцией (оценивались скорректированный инсулиновый ответ и инсулиногенный индекс) и содержанием сывороточного железа, ферритина, а также НТЖ, но только в когорте лиц женского пола [21].

Стоит отметить, что значения ферритина, полученные для лиц с впервые установленным сахарным диабетом 2 типа в нашем исследовании сопоставимы с таковыми в исследовании коллег из Китая [21] и выше, чем в исследовании Venkatesan P. и соавт. [20].

В литературе представлены лишь единичные работы, направленные на установление «отрезных» значений ферритина для диагностики СД и предиабета. Коллегами из Белоруссии в 2013 г. с помощью ROC-анализа была проведена оценка диагностической значимости уровня сывороточного ферритина в установлении сахарного диабета [22]. Стоит отметить, что исследование проводилось в когорте пациентов с хроническими вирусными гепатитами и мутациями в гене гемохроматоза. Авторы показали, что при точке разделения 408,0 (уровень сывороточного ферритина, мкг/л=нг/мл) чувствительность метода составила 60%, специфичность 83%, площадь под кривой — 0,766 ($p=0,04$) [22]. В 2016 г. тем же коллективом авторов было опубликовано исследование, в рамках которого проводилась оценка возможности использования сывороточного железа и сывороточного ферритина в диагностике сахарного диабета [23] у пациентов с хроническими гепатитами

вирусной и неуточненной этиологии, не страдающих наследственным гемохроматозом. Сывороточное железо как маркер СД2 типа не показало высокой информативности по данным ROC-анализа в данной когорте больных. Ферритин при точке разделения 234,0 мкг/л обладал высокой информативностью: чувствительность данного индикатора составила 66,7%, специфичность — 73,9 %, площадь под кривой — 0,735 ($p=0,001$). Авторами было сделано заключение о возможности использовать ферритин сыворотки как дополнительный критерий для выявления НУО при наличии хронической патологии печени [23]. Очевидны значительные различия в установленной точке разделения — диагностическом пороге ферритина для когорты больных, страдающих первичной и вторичной (на фоне стеатогепатита) перегрузкой железом [22, 23]. В 2014 г. были опубликованы результаты метаанализа, показавшие, что значения ферритина сыворотки, ассоциированные с развитием метаболического синдрома, составляют ≥ 147 мкг/л для мужчин, ≥ 212 мкг/л для женщин в постменопаузе и ≥ 89 мкг/л для женщин детородного возраста [24]. Данные значения ниже предложенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для установления перегрузки железом [25], и ниже разработанных Европейским обществом по изучению заболеваний печени (EASL) референтов лабораторной диагностики перегрузки железом [26]. Стоит отметить, что полученные в ходе нашего исследования пороговые значения ферритина для диагностики СД2 (208,1 нг/мл) и предиабета (126,65 нг/мл) сопоставимы с пороговыми значениями, полученными в результате отдельных упомянутых выше работ [23, 24] и ниже значений, традиционно используемых в диагностике перегрузки железом согласно EASL.

Поскольку ферритин является не только маркером обмена железа, но и белком острой фазы, повышение его у пациентов с ожирением, дислипидемией и нарушениями углеводного обмена может отражать наличие хронического низкоинтенсивного воспаления. В связи с этим, большинство авторов работ, изучающих вопрос диагностики ДСПЖ, предлагают использовать дополнительные показатели перегрузки железом и опираться на комплекс критериев [6, 27]: два и более компонента метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, НТГ или НГН); повышение содержания ферритина сыворотки при нормальном или незначительно повышенном НТЖ; стеатоз печени; легкое или умеренное повышение содержания железа в печени по данным МРТ или гепатобиопсии [27]. В последнее время в клинической практике предпочтение отдается неинвазивной оценке концентрации железа в тканях и органах, и используется методика магнитно-резонансной T2*-релаксометрии, основанная на регистрации снижения интенсивности сигнала от участка ткани, насыщенного ионами трехвалентного железа. По полученным показателям величины T2* и обратной для нее R2* вычисляется концентрация железа в печени по формуле $LIC = 0,03 \times R2^* + 0,74$ [7,8]. В нашем исследовании признаки печеночной перегрузки железом ($LIC \geq 2,0$ мг/м) были выявлены только у одного из включенных пациентов, не имевшего НУО, с ожирением первой степени

и содержанием ферритина и железа сыворотки в пределах нормальных значений. В то же время средние значения LIC у пациентов с НТГ и СД2 были выше, чем у лиц без НУО. Сравнить полученные нами результаты с данными отечественной и зарубежной литературы представляется достаточно проблематичным ввиду отсутствия аналогичных работ. Ранее оценка содержания железа в печени и сопоставление лабораторно-инструментальных параметров, отражающих перегрузку организма железом, выполнялись на когортах больных наследственным гемохроматозом [7, 8, 28]. В 2019 г. были опубликованы результаты исследования, направленного на сравнительную оценку содержания железа в печени у пациентов с гиперферритинемией (в исследовании включены пациенты с уровнем ферритина >200 мкг/л у женщин и >300 мкг/л у мужчин) в зависимости от наличия метаболического синдрома [28]. Средние значения LIC в группе пациентов с метаболическим синдромом $37,66 \pm 24,79$ мкмоль/г (ДИ 95%; 33,44–41,88) и без метаболического синдрома $43,39 \pm 36,43$ мкмоль/г (ДИ 95%, 37,32–49,46) значимо не различались ($p=0,12$). Важно отметить, что в данное исследование также вошли пациенты с мутациями в гене гемохроматоза, встречавшимися в 22,2% случаев среди лиц, страдающих метаболическим синдромом и в 33,3% в группе без метаболического синдрома [28]. Несмотря на очевидно более высокие значения ферритина в когорте больных, установленные зарубежными коллегами [28] в сравнении с аналогичными показателями, полученными в ходе нашего исследования, уровни LIC в обеих работах в группе метаболического синдрома и группе сахарного диабета соответственно представляются сопоставимыми ($37,66 \pm 24,79$ мкмоль/г и $1,85$ [1,49–1,98] мг/г = $33,30$ [26,82–34,20] мкмоль/г). Таким образом, LIC является потенциально перспективным маркером дисметаболической перегрузки железом у лиц с избыточной массой тела и нарушениями углеводного обмена, последующие исследования на расширенной когорте больных позволят определить диагностическую ценность данного параметра в установлении предиабета и СД2.

Клиническая значимость результатов

Несомненная значимость проведенного исследования заключается в доступности для определения в рутинной клинической практике ферритина в качестве потенциального маркера НУО и простоте интерпретации результатов. Клиническая значимость подтверждается растущим количеством зарубежных публикаций, посвященных оценке дисметаболической перегрузки железом и изолированной гиперферритинемии как риск-факторов развития сахарного диабета 2 типа.

Ограничения исследования

Основным ограничением данного исследования является объем общей выборки и отдельных групп НУО, в которые были стратифицированы пациенты. Дальнейшее включение пациентов продолжается, планируемый общий объем участников составляет 400 человек с равномерным распределением в группы.

Еще одним ограничением исследования можно считать отсутствие полноценных по количественному

составу подгрупп в зависимости от состояния обмена железа, а именно — групп с истинным дефицитом железа (анемией). Расширение выборки исследования может способствовать снятию и данного ограничения и даст возможность более комплексной оценки взаимного влияния феррокинетики и углеводного обмена, а также уточнения диагностической значимости ферритина как маркера НУО в зависимости от статуса обмена железа.

Направления дальнейших исследований

В продолжении работы на расширенном объеме выборки пациентов планируется изучение значимости различных нарушений обмена железа (латентного дефицита железа, анемии, дисметаболической перегрузки железом и/или изолированной гиперферритинемии) в формировании нарушений углеводного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают научную гипотезу о том, что нарушение феррокинетики по типу дисметаболической перегрузки железом влияет на риск индукции и прогрессирования НУО независимо от ИМТ. Ферритин является перспективным маркером, обладающим высокой информативностью в диагностике различных нарушений углеводного обмена. При этом уровень гиперферритинемии нарастает по мере прогрессирования дисгликемии.

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. Мусина Н.Н. — участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных, написание статьи; Зима А.П. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Будеева С.В. — анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Славкина Я.С. — сбор и анализ полученных данных, написание статьи; Петрухина Д.А. — сбор и анализ полученных данных, написание статьи; Родионова О.В. — анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Алибиев Д.Е. — сбор и анализ полученных данных, написание статьи; Тонких О.С. — анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Саприна Т.В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста.

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

- Akter S, Nanri A, Kuwahara K, et al. Circulating ferritin concentrations and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals. *J Diabetes Investig.* 2017;8(4):462-470. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12617>
- Zhou F, Zhao Z, Tian L, et al. Association of Serum Ferritin Level with Risk of Incident Abnormal Glucose Metabolism in Southwestern China: a Prospective Cohort Study. *Biol Trace Elem Res.* 2016;169(1):27-33. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0393-5>
- Yeap BB, Divitini ML, Gunton JE, et al. Higher ferritin levels, but not serum iron or transferrin saturation, are associated with Type 2 diabetes mellitus in adult men and women free of genetic haemochromatosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(4):525-532. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12529>
- Naeem M, Schipf S, Bülow R, et al. Association between hepatic iron overload assessed by magnetic resonance imaging and glucose intolerance states in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(6):1470-1476. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.02.013>
- Park RJ, Moon JD. Low transferrin saturation is associated with impaired fasting glucose and insulin resistance in the South Korean adults: the 2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabet Med.* 2015;32(5):673-678. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12643>
- Мусина Н.Н., Славкина Я.С., Петрухина Д.А., Зима А.П., Прохоренко Т.С., Саприна Т.В. О роли дисметаболической перегрузки железом в формировании неалкогольной жировой болезни печени и индукции нарушений углеводного обмена. // *Ожирение и метаболизм.* — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 259-268. [Musina NN, Slavkina YaS, Petrukhina DA, Prokhorenko TS, Zima AP, Saprina TV. The role of dysmetabolic iron overload syndrome in non-alcoholic fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders induction. *Obesity and metabolism.* 2023;20(3):259-268. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13013>
- Garbowski MW, Carpenter JP, Smith G, et al. Biopsy-based calibration of T2* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):40. doi: <https://doi.org/10.1186/1532-429X-16-40>
- Титова А.М., Труфанов Г.Е., Фокин В.А. T2* Магнитно-резонансная релаксометрия в количественной неинвазивной оценке перегрузки железом печени и сердца. // *Трансляционная медицина.* — 2017. — Т.4. — №5. — С.37–45. [Titova AM, Trufanov GE, Fokin VA. T2* Magnetic-resonance relaxometry in non-invasive quantitative iron overload assessment of liver and heart. *Translational Medicine.* 2017;4(5):37-45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-5-37-45>
- Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях // *Сб. трудов 2-го ММИ.* 1980. №150(6). С. 18-22. [Otdel'nova KA. Determination of the required number of observations in social and hygienic studies. *Sb. trudov 2-go MMI.* 1980;150(6):18-22. (In Russ.)]
- Паниотто В.И., Максименко В.С. *Количественные методы в социологических исследованиях.* — Киев: Наукова Думка. 1982: С.272. [Paniotto VI, Maksimenko VS. *Quantitative methods in sociological research.* Kiev: Naukova Dumka; 1982:272. (In Russ.)]
- Шестакова М.В., Драпкина О.М., Бакулин И.Г., Галстян Г.Р. и др. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2021. [Shestakova MV, Drapkina OM, Bakulin IG, Galstyan GR et al. Diagnostika, lechenie i dispansernoe nablyudenie patsientov s prediabetom v usloviyakh pervichnoj medikosani tarnoj pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii. M.: FGBU «NMITs TPM» Minzdrava Rossii; 2021. (In Russ.)]
- Harrison AV, Lorenzo FR, McClain DA. Iron and the Pathophysiology of Diabetes. *Annu Rev Physiol.* 2023;85:339-362. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022522-102832>
- Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab.* 2013;17(3):329-341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.02.007>
- Fernández-Real JM, McClain D, Manco M. Mechanisms Linking Glucose Homeostasis and Iron Metabolism Toward the Onset and Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(11):2169-2176. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-3082>
- Liu J, Li Q, Yang Y, Ma L. Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review. *J Diabetes Investig.* 2020;11(4):946-955. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13216>
- Fernández-Real JM, Manco M. Effects of iron overload on chronic metabolic diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(6):513-526. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70174-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70174-8)
- Kim CH, Kim HK, Bae SJ, Park JY, Lee KU. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. *Metabolism.* 2011;60(3):414-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.03.007>
- Zhan Y, Tang Z, Yu J. Serum ferritin, diabetes, diabetes control, and insulin resistance. *Acta Diabetol.* 2014;51(6):991-998. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0656-1>
- Al Akl NS, Khalifa O, Errafii K, Arredouani A. Association of dyslipidemia, diabetes and metabolic syndrome with serum ferritin levels: a middle eastern population-based cross-sectional study. *Sci Rep.* 2021;11(1):24080. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03534-y>
- Venkatesan P, Varghese J, Arthi TS, et al. Evidence of dysregulated iron homeostasis in newly diagnosed diabetics, but not in pre-diabetics. *J Diabetes Complications.* 2021;35(9):107977. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107977>
- Qin Y, Huang Y, Li Y, et al. Association between systemic iron status and β -cell function and insulin sensitivity in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1143919. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1143919>
- Пальцев И.В., Калинин А.Л., Мицура В.М. Нарушения углеводного обмена у больных хроническими вирусными гепатитами с мутациями в гене гемохроматоза // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* — 2013. — № 1 — С.31-33. [Paltsev IV, Kalinin AL, Mitsura VM. Impairments of carbohydrate metabolism in patients with chronic viral hepatitis with mutations in hemochromatosis gene. *Journal of Grodno State Medical University.* 2013;1:31-33. (In Russ.)]
- Пальцев И.В., Калинин А.Л., Сницаренко Е.Н. Сывороточный ферритин - предиктор сахарного диабета 2 типа у пациентов с хроническими гепатитами // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2016. — Т.48. — №2 — С.65-68. [Paltsev IV, Kalinin AL, Snitsarenko EN. Serum ferritin as a predictor of diabetes mellitus type 2 in patients with chronic hepatitis. *Health and Ecology Issues.* 2016;48(2):65-68. (In Russ.)]
- Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Solà-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arijia V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health.* 2014;14:483. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-483>
- World Health Organization: Assessing the Iron Status of Populations. In Geneva: WHO; 2007. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75368/1/9789241596107_eng.pdf
- Root HF. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53(1):3-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.001>
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени // *Лечащий врач.* — 2017. — №12 — С. 60-67. [Mechtiev SN, Mechtieva OA. Iron overload syndrome in chronic hepatic diseases: the focus is on non-alcoholic fat hepatic disease. *Lechaschi Vrach.* 2017;(12):60-67. (In Russ.)]
- Castiella A, Urreta I, Zapata E, et al. Liver iron concentration in dysmetabolic hyperferritinemia: Results from a prospective cohort of 276 patients. *Ann Hepatol.* 2020;19(1):31-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jahep.2019.07.014>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мусина Надежда Нурлановна**, к.м.н. [**Nadezhda N. Musina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2 Moscovski Trakt, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7148-6739>; eLibrary SPIN: 3468-8160; e-mail: nadiezhd-musina@mail.ru

Зима Анастасия Павловна, д.м.н., профессор [Anastasiia P. Zima, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9034-7264>; eLibrary SPIN: 5710-4547; e-mail: zima2302@gmail.com

Будеева Светлана Васильевна [Svetlana V. Budeeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2460-467X>;

eLibrary SPIN: 3545-8576; e-mail: budeeva.svetlana@yandex.ru

Славкина Яна Сергеевна [Yana S. Slavkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4670-5076>;

eLibrary SPIN: 2194-2470; e-mail: yanochka_31104@mail.ru

Петрухина Дарья Андреевна [Daria A. Petrukhina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1887-3782>;

eLibrary SPIN: 2971-6010; e-mail: petrukhina_dasha98@mail.ru

Родионова Оксана Валерьевна, к.м.н. [Oksana V. Rodionova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6994-3950>;

e-mail: rodionova.ov@ssmu.ru

Алибиев Думан Ерланович [Duman E. Alibiev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8775-802X>;

e-mail: aisetyupego777@gmail.com

Тонких Ольга Сергеевна, к.м.н. [Olga S. Tonkih, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0589-0260>;

eLibrary SPIN: 1193-1170; e-mail: ostonkih@mail.ru

Саприна Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatiana V. Saprina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мусина Н.Н., Зима А.П., Будеева С.В., Славкина Я.С., Петрухина Д.А., Родионова О.В., Алибиев Д.Е., Тонких О.С., Саприна Т.В. К вопросу о роли гиперферритинемии и дисметаболической перегрузки железом в формировании нарушений углеводного обмена у лиц с избыточной массой тела и ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 335-349. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13129>

TO CITE THIS ARTICLE:

Musina NN, Zima AP, Budeeva SV, Slavkina YaS, Petrukhina DA, Rodionova OV, Alibiev DE, Tonkih OS, Saprina TV. Hyperferitinemia and dysmetabolic iron overload in the formation of carbohydrate metabolism disorders in overweight and obese patients. *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):335-349. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13129>

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ КАПСАИЦИНОИДОВ ПРИ МЕТАВОСПАЛЕНИИ У КРЫС ЛИНИИ Wistar С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ



© Э.Н. Трушина^{1*}, Н.А. Ригер¹, О.К. Мустафина¹, А.Н. Тимонин¹, И.В. Аксенов¹, В.А. Тутельян^{1,2,3}

¹ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Обоснование. Ожирение и избыточная масса тела занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения всего мира. Особую актуальность приобретает задача разработки эффективных методов лечения данной патологии, в том числе диетотерапии с применением биологически активных веществ, обладающих антиоксидантными и противовоспалительными свойствами.

Цель — изучение влияния капсаициноидов на иммунный статус на модели алиментарного ожирения у крыс.

Материалы и методы. Исследование проводили на самцах крыс линии Wistar, которые были рандомизированы по массе тела на 3 группы (по 10 животных, исходная масса тела — 350 ± 10 г). Крысы получали полусинтетический стандартный рацион (группа 1) и высококалорийный холинодефицитный рацион (ВКХДР) (группы 2 и 3). Животным внутрижелудочно вводили ($3,33$ мл/кг массы тела) 3 раза в неделю подсолнечное масло (группы 1 и 2) или экстракт острого стручкового перца (капсаицин — 59%, дигидрокапсаицин — 31%, нордигидрокапсаицин — 4%) в подсолнечном масле (группа 3) в разовой дозе 15 мг капсаициноидов/кг массы тела. Гематологические исследования выполняли на гематологическом анализаторе Coulter ACT TM 5 diff OV (Beckman Coulter, США). Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США). Содержание цитокинов в плазме крови крыс определяли методом мультиплексного иммуноанализа на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США).

Результаты. У крыс 2-й группы по сравнению с контрольной выявлено наличие нейтрофильного лейкоцитоза ($1,20 \pm 0,13$ vs $0,72 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) и лимфоцитоза ($8,78 \pm 0,95$ vs $7,37 \pm 0,89 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$). Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов у крыс 2-й группы выявило повышение относительного содержания Т-хелперов ($61,41 \pm 1,31$ vs $53,30 \pm 3,25\%$; $p < 0,05$) и величины иммунорегуляторного индекса (ИРИ): ($1,94 \pm 0,15$ vs $1,55 \pm 0,14$; $0,05 < p < 0,10$) по сравнению с показателями контрольной группы. Введение крысам 3-й группы капсаициноидов привело к нормализации данных показателей. У животных 2-й группы обнаружено достоверное повышение в плазме крови уровней цитокинов: IFN- γ , IL-1 β , IL-5, IL-10, IL-17A, и MCP-1 и снижение содержания IL-2 и TNF- α по сравнению с контрольной группой. Капсаициноиды, вводимые крысам 3-й группы, обеспечили возрастание ($p < 0,05$) уровней: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, MIP-1 α и TNF- α и снижение ($p < 0,05$) содержания IL-12(p70) и MIP-2 по сравнению со 2-й и 1-й группами. За счет этого влияния значительно увеличилась медиана соотношения уровня IL-10 к IL-12(p70) ($1,52$ vs $0,29$ и $0,23$), но оставалась достоверно меньше контрольного значения медиана IL-10/17A ($1,54$ vs $3,07$).

Заключение. Установлено противовоспалительное действие капсаициноидов экстракта острого стручкового перца при алиментарном ожирении у крыс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алиментарное ожирение; метавоспаление; капсаициноиды; клеточный иммунитет; цитокины.

IMMUNOMODULATORY EFFECT OF CAPSAICINOIDS ON METAINFLAMMATION IN Wistar RATS WITH NUTRITIONAL OBESITY

© Eleonora N. Trushina^{1*}, Nikolay A. Riger¹, Oksana K. Mustafina¹, Andrey N. Timonin¹, Ilya V. Aksenov¹, Victor A. Tutelyan^{1,2,3}

¹Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

BACKGROUND. Obesity and overweight occupy one of the leading places in the structure of morbidity in the population around the world. Of particular relevance is the task of developing effective methods for treating this pathology, including diet therapy using biologically active substances with antioxidant and anti-inflammatory properties.

AIM was to study the effect of capsaicinoids on the immune status in a model of nutritional obesity in rats.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS. The study was carried out on male Wistar rats, which were randomized by body weight into 3 groups (10 animals each, initial body weight 350 ± 10 g). The rats received a semisynthetic standard diet (group 1) and a high-calorie choline-deficient diet (HCChDD) (groups 2 and 3). Animals were intragastrically administered (3.33 ml/kg body weight) 3 times a week sunflower oil (groups 1 and 2) or hot pepper extract (capsaicin — 59%, dihydrocapsaicin — 31%, nordihydrocapsaicin — 4%) in sunflower oil (group 3) in a single dose of 15 mg capsaicinoids/kg body weight. Hematological studies were performed on a Coulter ACTTM 5 diff OV hematological analyzer (Beckman Coulter, USA). The study of the subpopulation composition of lymphocytes was carried out using a flow cytometer FC-500 (Beckman Coulter, USA). The content of cytokines in the blood plasma of rats was determined by multiplex immunoassay using a Luminex 200 analyzer (Luminex Corporation, USA).

RESULTS. In rats of the 2nd group, compared with the control, the presence of neutrophilic leukocytosis (1.20 ± 0.13 vs $0.72 \pm 0.07 \times 10^9/l$; $p < 0.05$) and lymphocytosis (8.78 ± 0.95 vs $7.37 \pm 0.89 \times 10^9/l$; $p < 0.05$). A study of the subpopulation composition of lymphocytes in rats of the 2nd group revealed an increase in the relative content of T-helpers (61.41 ± 1.31 vs $53.30 \pm 3.25\%$; $p < 0.05$) and the value of the immunoregulatory index (IRI): (1.94 ± 0.15 vs 1.55 ± 0.14 ; $0.05 < p < 0.10$) compared to the control group. Administration of capsaicinoids to rats of the 3rd group led to the normalization of these indicators. In animals of the 2nd group, a significant increase in the blood plasma levels of cytokines was found: IFN- γ , IL-1 β , IL-5, IL-10, IL-17A, and MCP-1 and a decrease in the content of IL-2 and TNF- α according to compared with the control group. Capsaicinoids administered to rats of group 3 provided an increase ($p < 0.05$) in the levels of: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, MIP-1 α and TNF- α and a decrease ($p < 0.05$) in the content of IL-12(p70) and MIP-2 compared to groups 2 and 1. Due to this influence, the median ratio of the level of IL-10 to IL-12(p70) increased significantly (1.52 vs 0.29 and 0.23), but the median IL-10/17A remained significantly lower than the control value (1.54 vs 3.07).

CONCLUSION. The anti-inflammatory effect of capsaicinoids in the extract of hot capsicum on nutritional obesity in rats has been established.

KEYWORDS: *nutritional obesity; metainflammation; capsaicinoids; cellular immunity; cytokines.*

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение и избыточная масса тела занимают одно из ведущих мест в мире и являются серьезной проблемой здравоохранения. Результаты исследований механизмов нарушения метаболизма при ожирении убедительно показывают, что иммунная система принимает активное участие в регуляции обмена веществ [1]. С одной стороны, это сохранение целостности органов и тканей, контролирующих метаболизм, с другой — влияние метаболического статуса организма на эффекторные способности самих иммунных клеток [2]. Взаимосвязь метаболизма и иммунитета на системном и клеточном уровнях в настоящее время активно изучается и определяется как иммунометаболизм [3]. Воспалительный процесс в жировой ткани опосредован как дисфункциональными адипоцитами, которые секретируют провоспалительные адипокины, так и иммунными клетками, экспрессирующими цитокины и хемокины [4]. Установлено, что при ожирении, помимо жировой ткани, активированные иммунные клетки инфильтрируют скелетные мышцы, головной мозг, кишечник, поджелудочную железу [5]. Наличие хронического вялотекущего системного воспаления при ожирении доказывают обнаруженные корреляционные взаимосвязи между субпопуляциями лимфоцитов, метаболическими нарушениями и клиническими проявлениями [6]. Помимо лимфоцитов, существенную роль в поддержании воспалительного процесса (метавоспаления) играет активация макрофагов, дендритных клеток, NK-клеток (естественные киллеры) и других клеток, экспрессирующих медиаторы воспаления [7]. Установлено, что цитокины вносят существенный вклад в развитие нарушений метаболизма глюкозы и липидов. Задействованные механизмы до конца не изучены, но имеются данные, подтверждающие взаимосвязь цитокинового профиля с накоплением липидов в органах и тканях, включая жировую ткань и печень, измене-

ниями в энергетическом обмене и экспрессией провоспалительных сигналов, поступающих от различных типов клеток, включая иммунные. Изменения уровней циркулирующих цитокинов могут служить биомаркерами для раннего выявления метаболических нарушений [8].

В настоящее время особую актуальность приобретают разработка и внедрение новых методов в терапии ожирения, которые должны быть эффективными, безопасными и широко доступными. Применение биологически активных веществ, полученных из растительного сырья, позволяет сформировать комплексный подход в терапии данной патологии [9, 10]. Капсаициноиды, в том числе капсаицин, являются биологически активными веществами, содержащимися в различных видах стручкового перца *Capsicum*. Капсаицин активно применяется в терапии ожирения, сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний в качестве обезболивающего, противовоспалительного, антиоксидантного, антиканцерогенного средства [11–13]. К основным механизмам, лежащим в основе положительного влияния капсаицина в терапии ожирения, относят повышение чувства насыщения и снижение аппетита, регулируемые гипоталамусом, положительное влияние на функцию желудочно-кишечного тракта и кишечный микробиом, усиление термогенеза и активация процессов окисления липидов [14–17]. Подтверждением этого может служить экспериментальное исследование на мышах C57BL/6J, получавших высокожировую рацион [18]. Пероральное введение гранул капсаицина, оказало статистически значимое влияние на биомаркеры ожирения за счет увеличения содержания адипонектина и снижения уровней лептина, свободных жирных кислот и инсулина в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой мышей, потреблявших стандартный рацион. В исследованных группах не было отмечено изменений массы печени, при этом наблюдалось значительное снижение количества белой жировой ткани

у мышей основной группы. Несмотря на большое количество исследований, опубликованных в оригинальных статьях и обзорах, посвященных механизмам протективного влияния капсаициноидов на метаболические процессы при ожирении, вопрос иммуномодулирующего влияния данных биологически активных веществ остается открытым.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияния капсаициноидов на иммунный статус на модели алиментарного ожирения у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Виварий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Время исследования. Эксперимент проведен с 27 сентября по 21 ноября 2023 г.

Исследуемые популяции — изучалась одна популяция.

Критерии включения: для участия в эксперименте были выбраны крысы-самцы линии Wistar с исходной массой тела 350 ± 10 г.

Критерии исключения: не применялись.

Способ формирования выборки — произвольный.

Дизайн исследования

Данное исследование было одноцентровое, экспериментальное, одномоментное, одновыборочное сравнительное, контролируемое, рандомизированное.

Эксперимент проводили в течение 8 недель на 3-х группах крыс самцов линии Wistar (по 10 животных, исходная масса тела 350 ± 10 г), полученных из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА». Животных содержали по 2 особи в пластиковых клетках на подстилке из древесных стружек при искусственном освещении с равной продолжительностью ночного и дневного периодов. Крысы получали полусинтетический стандартный рацион (группа 1) и высококалорийный холинодефицитный рацион (ВКХДР) (группы 2 и 3, *ad libitum*) [19]. Животным внутривенно (3,33 мл/кг массы тела) вводили 3 раза в неделю подсолнечное масло (группы 1 и 2) и экстракт острого стручкового перца (капсаицин — 59%, дигидрокапсаицин — 31%, нордигидрокапсаицин — 4%; Hunan Insen Biotech Co., Ltd., HNP) в подсолнечном масле (группа 3) в разовой дозе 15 мг капсаициноидов/кг массы тела. Данная дозировка в пересчете [20] приближается к верхнему уровню возможного поступления капсаициноидов с рационом человека [21] и находится в диапазоне доз, используемых в экспериментах на животных и клинических исследованиях на добровольцах [22, 23].

Гематологические исследования выполняли на гематологическом анализаторе Coulter ACT TM 5 diff OV (Beckman Coulter, США) с использованием реактивов производства этой же фирмы. Экспрессию рецепторов CD45R, CD3, CD4, CD8a, CD161 на лимфоцитах периферической крови крыс определяли методом прямого иммунофлуоресцентного окрашивания клеток цельной крови с использованием панели моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентными

красителями: APC, FITC, PE («Miltenyi Biotec GmbH», Германия). Измерения проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США). Содержание CD45R+ клеток (В-лимфоциты), CD3+ (Т-лимфоциты) и CD161+ (NK-клетки) выражали в % от общего числа проанализированных клеток; содержание CD3+CD4+ (Т-хелперов) и CD3+CD8+ (Т-цитотоксических лимфоцитов) выражали в % от общего числа CD3+ клеток. Рассчитывали безразмерный иммунорегуляторный индекс (ИРИ), представляющий собой отношение количества CD4+/CD8+ лимфоцитов.

Содержание цитокинов (пг/мл): интерлейкины (IL) — IL-10, IL-17A, IL-12p70, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ (интерферон- γ), MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), MIP-1 α (воспалительный белок макрофагов — 1 α), MIP-2 (воспалительный белок макрофагов — 2) и TNF- α (фактор некроза опухоли- α) в плазме крови крыс определяли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием базового набора Bio-Plex Pro™ Reagent Kit V, дополняемого реагентами Bio-Plex Pro™ производства фирмы "Bio-Rad Laboratories, Inc." (США) на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) по технологии xMAP с программным обеспечением Luminex xPONENT Version 3.1. Относительные показатели IL-10/IL-12(p70) и IL-10/IL-17A вычисляли как отношение уровней IL-10 к абсолютным цифрам в плазме крови IL-12(p70) и IL-17A.

Статистический анализ

При статистической обработке результатов использовали пакеты программ Excel 365 и SPSS 20.0. Значения всех определяемых показателей после статистической обработки были представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$), медианы (Me), максимального (max) и минимального (min) значений. Достоверность различий между группами определяли с использованием двустороннего t-теста Стьюдента. Непараметрический ранговый U-критерий Манна-Уитни использовали для проверки гипотезы о различии распределений. Соответствие распределения изучаемых показателей нормальному закону проверяли согласно непараметрическому критерию Колмогорова-Смирнова. Различия признавались достоверными (нуль-гипотеза отвергалась) на уровне значимости $p < 0,05$.

Соответствие нормам этики

Исследование получило одобрение Этического комитета ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и осуществлялось в соответствии с рекомендациями ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Оценка влияния капсаициноидов на показатели клеточного иммунитета крыс

Результаты общего анализа крови свидетельствуют о наличии лейкоцитоза у крыс 2-й группы, потреблявшей ВКХДР, за счет повышения уровней нейтрофильных лейкоцитов ($1,20 \pm 0,13$ vs $0,72 \pm 0,07 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$) и лимфоцитов ($8,78 \pm 0,95$ vs $7,37 \pm 0,89 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$) по сравнению

Таблица 1. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови крыс

Table 1. Subpopulation composition of rat peripheral blood lymphocytes

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	ВКХДР	ВКХДР+Капсаициноиды
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
CD45RA+ (В-лимфоциты)	27,12±1,49	28,91±2,84	29,96±2,06
CD3+ (Т-лимфоциты)	63,92±4,38	56,55±4,66	57,40±4,05
CD3+CD4+ (Т-хелперы)	53,30±3,25	61,41±1,31*	49,78±2,05**
CD3+CD8+ (Т-цитотоксические лимфоциты)	35,43±2,28	31,79±2,19	31,83±1,88
CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс)	1,55±0,14	1,94±0,15#	1,61±0,13
CD161a+ (NK-клетки)	6,43±1,09	7,37±1,65	5,28±0,44

Примечание. Данные представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$), % от количества наблюдений (n) в группе. ВКХДР — высококалорийный холинодефицитный рацион.

* — статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателя с 1-й гр. (контроль);

** — статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателя со 2-й гр. (ВКХДР);

— различия на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,10$) показателя с 1-й гр. (контроль).

Note: Data are presented as average values and their standard error ($M \pm m$), % of the number of observations (n) in the group. HCChDD — high-calorie choline-deficient diet.

* — statistically significant differences ($p < 0.05$) in the indicator from the 1st group. (control);

** — statistically significant differences ($p < 0.05$) in the indicator from the 2nd group. (HCChDD);

— differences at the trend level ($0.05 < p < 0.10$) of the indicator from the 1st group. (control).

с данными показателями у крыс контрольной группы. Внутрижелудочное введение крысам 3-й группы капсаициноидов привело к снижению уровней нейтрофилов и лимфоцитов, которые не отличались от показателей контрольной группы (нейтрофилы — $0,98 \pm 0,15$ vs $0,72 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты — $7,76 \pm 0,55$ vs $7,37 \pm 0,89$, $\times 10^9/\text{л}$). Данные исследования клеточного иммунитета крыс представлены в таблице 1.

Как следует из представленных в таблице 1 данных, потребление крысами ВКХДР привело к развитию воспалительного процесса, о чем свидетельствует статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение относительного содержания Т-хелперов и величины ИРИ ($0,05 < p < 0,10$) по сравнению с показателями контрольной группы. Внутрижелудочное введение крысам капсаициноидов в 3-й группе инициировало снижение ($p < 0,05$) процента Т-хелперов в периферической крови относительно величины данного показателя у крыс 2-й группы до уровня, не имеющего достоверного различия с показателем крыс 1-й группы. На популяцию В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток потребление крысами ВКХДР и введение капсаициноидов не оказало существенного влияния.

2. Оценка влияния капсаициноидов на цитокиновый профиль плазмы крови крыс

Употребление животными ВКХДР привело к повышению в плазме крови уровней IFN- γ , IL-1 β , IL-5, IL-10, IL-17A, и MCP-1 по сравнению с контрольной группой (рис. 1; $p < 0,05$). Напротив, уровни IL-2 и TNF- α при тех

же условиях содержания животных достоверно снизились (рис. 1; $p < 0,05$). Содержание остальных цитокинов (IL-4, IL-6, IL-12(p70), MIP-1 α и MIP-2) во 2-й группе крыс достоверно не изменились по сравнению с 1-й группой. Кормление животных 2-й группы ВКХДР также не оказало влияния на величину соотношения уровня IL-10 в плазме крови к уровню IL-12(p70) по сравнению со значениями в контрольной группе (табл. 2). Показателем активности регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) является соотношение уровней IL-10/17A, которое у крыс с алиментарным ожирением уменьшилось более чем в два раза по сравнению с контрольной группой (табл. 2; $p < 0,05$).

Внутрижелудочное введение капсаициноидов крысам, потреблявшим ВКХДР (3-я гр.), вызвало изменения уровней цитокинов в плазме крови как по сравнению с контролем, так и со 2-й группой крыс, которых содержали на ВКХДР. Достоверно выросли уровни IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, MIP-1 α и TNF- α (рис. 2a; $p < 0,05$). Напротив, введение крысам капсаициноидов снизило в плазме крови значения IL-12(p70) и MIP-2 по сравнению со 2-й и 1-й группами животных (рис. 2b; $p < 0,05$). За счет этого влияния значительно увеличилось соотношение уровня IL-10 к IL-12(p70), но оставалась достоверно меньше контрольного значения медиана IL-10/17A (табл. 2; $p < 0,05$). Введение животным капсаициноидов не оказало значимого влияния на повышенные уровни IL-1 β , IFN- γ и MCP-1 (рис. 2b), а также на показатель IL-10/17A, которые статистически не отличались от значений во 2-й группе (табл. 2).

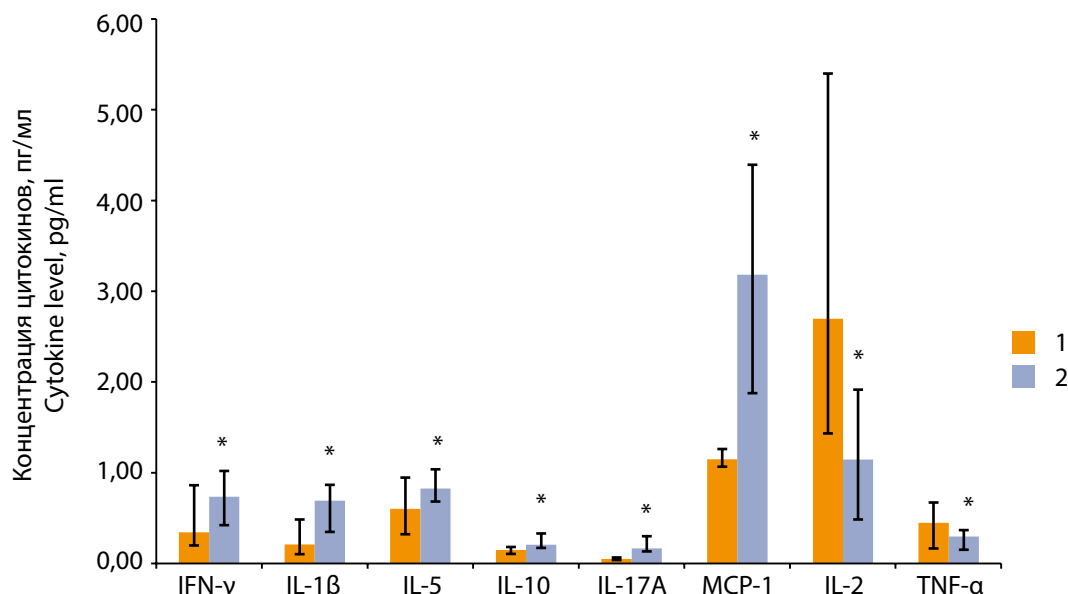


Рисунок 1. Влияние ВКХДР на уровни цитокинов в плазме крови крыс.

Примечание. IFN-γ — интерферон-гамма; IL — интерлейкины; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок — 1; TNF-α — фактор некроза опухолей альфа.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$): * — между 1-й и 2-й группами.

Figure 1. Effect of HCCChDD on plasma cytokine levels in rats.

Note. IFN-γ — interferon-γ; IL — interleukins; MCP-1 — monocyte chemoattractant protein; TNF-α — tumor necrosis factor alpha.

Statistically significant differences ($p < 0,05$): * — between groups 1 and 2.

Таблица 2. Влияние рационов на соотношение иммунорегуляторных цитокинов: IL-10, IL-12(p70) и IL-17A

Table 2. Effect of diets on the ratio of immunoregulatory cytokines: IL-10, IL-12(p70) and IL-17A

Показатели	Группы крыс		
	Контроль	ВКХДР	ВКХДР+Капсаициноиды
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
IL-10, пг/мл	0,15 [0,10;0,19]	0,21 [0,17; 0,33]	0,39 [0,18; 0,67]
IL-12(p70), пг/мл	0,64 [0,42; 0,91]	0,74 [0,63; 1,68]	0,26 [0,19; 0,40]
IL-17A, пг/мл	0,05 [0,04; 0,07]	0,17 [0,13; 0,30]	0,23 [0,19; 0,43]
IL-10/IL-12(p70)	0,23 [0,16; 0,30]	0,29 [0,20; 0,34]	1,52 [0,67; 3,20]**, #
IL-10/IL-17A	3,07 [1,56; 4,18]	1,29 [0,56; 1,99]*	1,54 [0,75; 2,84]**

Примечание. Данные представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений Me [min; max]. ВКХДР — высококалорийный холинодефицитный рацион. Интерлейкины: IL-10, IL-12(p70), IL-17A. Соотношения интерлейкинов: IL-10/IL-12(p70), IL-10/IL-17A.

* — статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателя с 1-й гр. (контроль);

** — статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателя со 2-й гр. (ВКХДР);

— различия на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,10$) показателя с 1-й гр. (контроль).

Note. Data are presented as a median indicating the minimum and maximum values Me [min; max]. HCCChDD — high-calorie choline-deficient diet. Interleukins: IL-10, IL-12(p70), IL-17A. Interleukin ratios: IL-10/IL-12(p70), IL-10/IL-17A.

* — statistically significant differences ($p < 0,05$) in the indicator from the 1st group. (control);

** — statistically significant differences ($p < 0,05$) in the indicator from the 2nd group. (HCCChDD);

— differences at the trend level ($0,05 < p < 0,10$) of the indicator from the 1st group. (control).

ОБСУЖДЕНИЕ

Характерные метаболические нарушения, которые формируются при ожирении, являются патогенетическим фактором развития хронического вялотекущего системного воспаления — метавоспаления, которое является причиной иммунной дисфункции [24]. Наличие выраженного лейкоцитоза за счет повышения содержания нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, рост относительного содержания в периферической крови

T-хелперов с соответствующим повышением величины ИРИ у крыс 2-й группы, потреблявших ВКХДР (табл. 1), свидетельствует о наличии воспалительного процесса [25]. Введение крысам 3-й группы капсаициноидов привело к нормализации данных показателей.

Полученные результаты определения уровней цитокинов (табл. 2, рис. 1, 2) у животных, потреблявших ВКХДР, подтверждают тесную взаимосвязь нарушений метаболического гомеостаза с изменениями в иммунной системе. Иммунная система регулирует механизмы

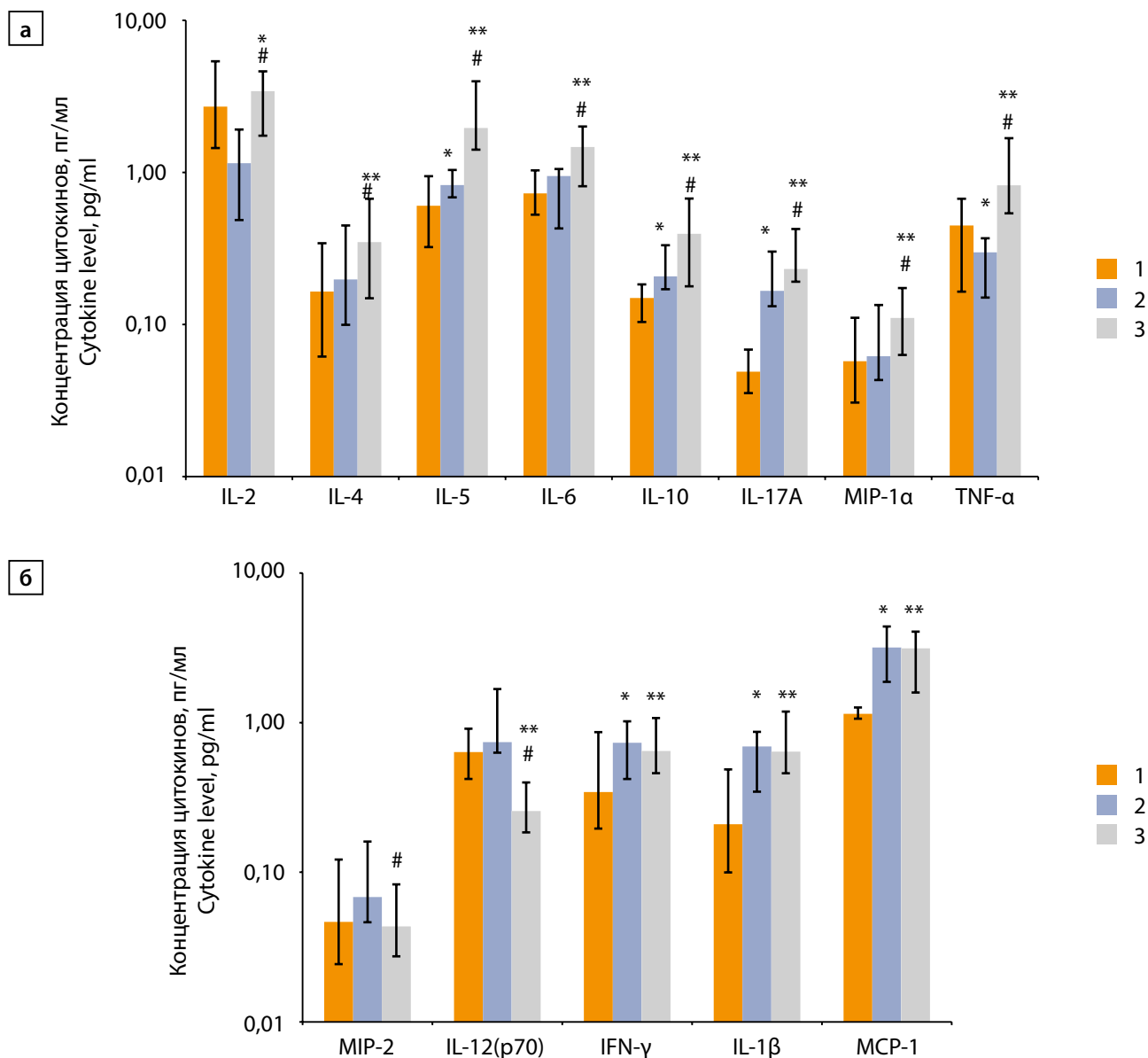


Рисунок 2. Особенности влияния капсаициноидов на цитокиновые профили в плазме крови крыс исследуемых групп.

а) положительное влияние на цитокиновые профили; **б)** отрицательное влияние/отсутствие влияния на цитокиновые профили.

Примечание. IL — интерлейкины; MIP 1α — макрофагальный белок воспаления 1 альфа; TNF-α — фактор некроза опухолей альфа; MIP 2 — макрофагальный белок воспаления 2; IFN-γ — интерферон-гамма; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок — 1.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$)

* — между 1-й и 2-й группами; ** — между 1-й и 3-й группами; # — между 2-й и 3-й группами.

Figure 2. Features of the effect of capsaicinoids on cytokine profiles in the blood plasma of rats of the studied groups.

a) positive effect on cytokine profiles; b) negative effect/no effect on cytokine profiles.

Note. IL — interleukins; MIP 1α — macrophage inflammatory protein 1alpha; TNF-α — tumor necrosis factor alpha; MIP 2 — macrophage inflammatory protein 2; IFN-γ — interferon-gamma; MCP-1 — monocyte chemoattractant protein — 1.

Statistically significant differences ($p < 0.05$)

* — between groups 1 and 2; ** — between the 1st and 3rd groups; # — between the 2nd and 3rd groups.

развития метавоспаления как на системном уровне, так и в очагах полиорганного адипогенеза, и обеспечивает прогрессирование метаболических расстройств [26, 27]. Запуск сигнальных путей провоспалительных цитокинов за счет преобладания активированных Th1 (Т-хелперов 1 типа) и трижды позитивных (F4/80+, CD11b+ и CD11c+) M1 макрофагов, мигрирующих в области избыточного роста жировой ткани, способствует нарастанию экспрессии провоспалительных и супрессорных факторов [28]. Этот процесс является основой для формирования рези-

стентности организма к инсулину. При этом спектр изменений цитокиновых профилей как на тканевом уровне, так и системно во многом зависит от моделей исследования, состава высококалорийных рационов и длительности периода исследований [29, 30]. В частности, уровни многих цитокинов в крови крыс могут как резко возрастать, так и достаточно значительно снижаться, что было продемонстрировано в наших предыдущих исследованиях [19, 31] и отражено в литературных обзорах, отражающих механизмы нарушений иммунорегуляции при

ожирении и метаболическом синдроме [29, 30]. В подтверждение вышеизложенного в нашем исследовании на фоне потребления крысами ВКХДР обнаружен достоверный рост уровней провоспалительных цитокинов: IFN- γ , IL-1 β , IL-17A, и MCP-1 в плазме крови. Несмотря на повышение содержания IL-5 и IL-10, уменьшение Me соотношения IL-10/17A (табл. 2; $p < 0,05$) можно рассценивать как супрессию активности Treg-популяций лимфоцитов и механизмов противовоспалительного потенциала иммунной системы.

Установлено, что основной причиной иммунной дисфункции является прогрессирующее снижение чувствительности клеток, в том числе эффекторов иммунной системы, к инсулину. В клинических исследованиях и работах *in vitro* показано супрессорное влияние гипергликемии на продукцию цитокинов. Так, в культуре мононуклеаров периферической крови, находившихся в среде с повышенным уровнем глюкозы, выделенных у больных с ожирением и лиц без метаболических нарушений, обнаружены значительные различия в их способности к синтезу цитокинов [32, 33]. Основными путями передачи сигналов инсулина являются митогенный и метаболический, которые осуществляются по механизмам обратной связи, которые могут быть как положительными, так и отрицательными. Нарушения в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриальная дисфункция и окислительный стресс являются следствием нарушения передачи сигнала от инсулинового рецептора к его мишеням по механизму отрицательной обратной связи во внутриклеточных инсулинзависимых сигнальных каскадах [26, 27]. Инсулиновый каскад включает рецептор инсулина (INSR), субстрат инсулинового рецептора (белок IRS), PI3-киназный каскад и систему активации глюкозного транспортера Glut-4 [34]. При ожирении большинство цитокинов снижают чувствительность тканей к инсулину путем активации ряда киназ: NF- κ B (транскрипционный ядерный фактор каппа B), IKK (ингибитор κ B киназы), JNK (с-Jun N-терминальная киназа). Указанные киназы используют IRS как один из субстратов, фосфорилируя его по нескольким сериновым остаткам, переводя в неактивное состояние и прерывая передачу сигнала по инсулиновому каскаду [26, 27].

Внутрижелудочное введение крысам с алиментарным ожирением капсаициноидов изменяет цитокиновый профиль с преобладанием регуляторных и противовоспалительных факторов: IL-2, IL-4, IL-5 и IL-10. В первую очередь возрастает до контрольных значений уровень основного регулятора пролиферации и дифференцировки Т-клеток — IL-2 (рис. 2а), секреция которого подавляется при избытке калорий, гиперлипидемии и резистентности к инсулину [32, 33]. О возможной супрессии капсаициноидами механизмов регуляции метавоспаления в собственно жировой ткани и дистрофически измененных неадипозных органах свидетельствует достоверный рост уровня IL-10 с активацией Th2 (Т-хелперы 2 типа)-зависимых реакций и увеличением в плазме крови уровней IL-4 и IL-5 (рис. 2а). Подтверждением этих процессов становится значительное увеличение ($p < 0,05$) соотношения IL-10/IL-12(p70) и положительная динамика показателя IL-10/IL-17A (табл. 2). Эти изменения происходят вследствие выраженного уменьшения в плазме крови животных 3-й группы IL-12(p70) и значительно мень-

шего увеличения уровня IL-17A по сравнению с IL-10. Соотношение медиан показателей у животных 3-й группы ко 2-й группе (Me3/Me2) для IL-10 составило 1,9, а для IL-17A — 1,3. Очевидно, что капсаициноиды, обладая способностью модулировать внутриклеточные киназы, оказывают влияние на активацию и реализацию функций иммунокомпетентных клеток. Это, по-видимому, позволяет капсаициноидам участвовать в контроле над развитием и функционированием T reg, Th1 и Th17 (Т-хелперы17) лимфоцитов [35]. Напротив, у крыс 2-й группы обнаружен более выраженный рост уровня IL-17A (Me2/Me1 — 3,4) по сравнению с IL-10 (Me2/Me1 — 1,4) и, соответственно, достоверно сниженный показатель IL-10/IL-17A (табл. 2).

Иммунорегуляторное влияние капсаицина активно изучается. Установлено, что капсаицин является потенциальным агонистом ваниллоидного рецептора 1 (TRPV1) и может рассматриваться как биологически активное вещество, влияющее на термогенез в терапии ожирения [9, 10]. TRPV1 также играет важную роль в регуляции метаболизма, в том числе углеводного и липидного обмена, что оказывает существенное влияние на массу тела и состояние сердечно-сосудистой системы [36, 37]. Активация TRPV1 капсаициноидами может нормализовать гомеостаз глюкозы за счет стимуляции секреции инсулина и повышения уровня GLP-1 (глюкагоноподобный пептид-1) [38]. Кроме того, на модели алиментарного ожирения у мышей показано, что капсаицин может модулировать функцию адипоцитов и подавлять провоспалительную активность макрофагов жировой ткани путем инактивации ядерного фактора- κ B (NF- κ B) и активацией рецептора, активируемого пролифератором пероксисом- γ (PPAR- γ) [39]. В результате происходит угнетение адипогенеза, уменьшается миграция макрофагов и снижается интенсивность воспалительных реакции в жировой ткани [9, 10]. TRPV1 широко экспрессируется в различных тканях у млекопитающих и обнаружен на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, лимфоцитах, NK-клетках и нейтрофилах. Таким образом, капсаицин потенциально может влиять на все эффекторные звенья метавоспаления при ожирении и, в том числе, на их секреторную активность, модулируя экспрессию цитокинов, хемокинов и способность клеток к фагоцитозу и миграции [35, 40]. Результаты нашего исследования свидетельствуют об изменении в плазме крови крыс 3-й группы уровней как цитокинов: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-12(p70) и TNF- α , так и хемокинов MIP-1 α и MIP-2 (рис. 2а, б). Однако, аналогичного влияния на уровни IL-1 β , IFN- γ и MCP-1 при введении крысам капсаициноидов в проведенном исследовании обнаружено не было (рис. 2б). Уровни перечисленных факторов в 3-й группе животных достоверно не отличались от показателей во 2-й группе, но оставались достоверно выше, чем в контроле. В то же время снизились уровни провоспалительных факторов IL-12(p70) и MIP-2 (рис. 2б; $p < 0,05$). Таким образом, обнаруженное в нашем исследовании индуцированное введением капсаициноидов повышение уровней таких цитокинов, как IL-4, IL-5, IL-10, торможение дальнейшего роста содержания в плазме крови IL-1 β , IFN- γ и MCP-1 и достоверное уменьшение IL-12(p70) и MIP-2 может ослаблять/отменять провоцируемое ожирением комплексное возлействие цитокинов:

IL-1 β , IL-6, IL-12(p70), IFN- γ , TNF- α , MIP-2 и MCP-1, снижающих чувствительность тканей к инсулину в результате нарушений передачи сигналов по инсулиновому каскаду.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные свидетельствуют о перспективе использования капсаициноидов для снижения активности воспалительного процесса при ожирении.

Направления дальнейших исследований

Результаты исследования свидетельствуют о перспективе дальнейшего изучения и научного обоснования применения капсаициноидов в качестве дополнительного средства диетотерапии пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У крыс с алиментарным ожирением установлено наличие метавоспаления, маркерами которого являются нейтрофильный лейкоцитоз и лимфоцитоз с повышением относительного содержания Т-хелперов, повышенный уровень провоспалительных цитокинов и факторов роста. Внутривенное введение крысам капсаициноидов нормализует лейкоцитарные показатели и субпопуляционный уровень Т-лимфоцитов. Капсаициноиды, являясь прямыми активаторами TRPV1, оказывают существенное влияние на цитокиновую сеть, обеспечивая торможение или отмену передачи сигналов по воспали-

тельным каскадам, регулируемым с участием ИКК/NF- κ B и JNK-киназ. Таким образом, установлено противовоспалительное действие исследованных капсаициноидов экстракта острого стручкового перца при алиментарном ожирении у крыс.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема № FGMF-2022-0003).

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

Участие авторов. Существенный вклад: в концепцию или дизайн исследования — Тутьяна В.А., Аксенов И.В., в получение, анализ данных и интерпретацию результатов — Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Тимонин А.Н., в написание статьи или внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи — Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Тутьяна В.А. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»: Гусевой Г.В., Трусову Н.В., Авреньева Л.И. и Балакиной А.С. за помощь в проведении исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(9):553–565. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>
- Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity.* 2017;47(3):406–420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>
- Makowski L, Chaib M, Rathmell JC. Immunometabolism: From basic mechanisms to translation. *Immunity Rev.* 2020;295(1):5–14. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12858>
- Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):375–391. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
- Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020;126(11):1549–1564. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>
- Dunbar CL, Aukema HM, Calder PC, et al. Nutrition and immunity: perspectives on key issues and next steps. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2023;48(7):484–497. doi: <https://doi.org/10.1139/apnm-2022-0276>
- Li Y, Wang F, Imani S, et al. Natural Killer Cells: Friend or Foe in Metabolic Diseases? *Front Immunol.* 2021;12: 614429. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614429>
- Shi J, Fan J, Su Q, et al. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:703. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00703>
- Zheng J, Zheng S, Feng Q, et al. Dietary capsaicin and its anti-obesity potency: from mechanism to clinical implications. *Biosci Rep.* 2017;37(3):BSR20170286. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20170286>
- Li R, Lan Y, Chen C, et al. Anti-obesity effects of capsaicin and the underlying mechanisms: a review. *Food & Function.* 2020;11(9):7356–7370. doi: <https://doi.org/10.1039/D0FO01467B>
- O'Neill J, Brock C, Olesen AE, et al. Unravelling the mystery of capsaicin: a tool to understand and treat pain. *Pharmacol Rev.* 2012;64:939–971. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.112.006163>
- Periferakis AT, Periferakis A, Periferakis K, et al. Antimicrobial Properties of Capsaicin: Available Data and Future Research Perspectives. *Nutrients.* 2023;15(19):4097. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15194097>
- Lu M, Chen C; Lan Y. et al. Capsaicin—the major bioactive ingredient of chili peppers: Bio-efficacy and delivery systems. *Food Funct.* 2020;11:2848–2860. doi: <https://doi.org/10.1039/d0fo00351d>
- Thornton T, Mills D, Bliss E. Capsaicin: A Potential Treatment to Improve Cerebrovascular Function and Cognition in Obesity and Ageing. *Nutrients.* 2023;15(6):1537. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15061537>
- Xiang Y, Xu X, Zhang T, et al. Beneficial effects of dietary capsaicin in gastrointestinal health and disease. *Exp Cell Res.* 2022;417(2):113227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113227>
- Rosca AE, Ilesanu MI, Zahiu CDM, et al. Capsaicin and Gut Microbiota in Health and Disease. *Molecules.* 2020; 25(23):5681. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25235681>
- Gong T, Zhou Y, Zhang L, et al. Capsaicin combined with dietary fiber prevents high-fat diet associated aberrant lipid metabolism by improving the structure of intestinal flora. *Food Sci Nutr.* 2022;11(1):114–125. doi: <https://doi.org/10.1002/fsn3.3043>
- Shanmugham V. and Subban R. Comparison of the Anti-Obesity Effect of Enriched Capsanthin and Capsaicin from *Capsicum annum* L. Fruit in Obesity-Induced C57BL/6J Mouse Model. *Food Technol Biotechnol.* 2022;60(2):202–212. doi: <https://doi.org/10.17113/ftb.60.02.22.7376>
- Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К. и др. Влияние карнозина и α -липоевой кислоты на апоптоз гепатоцитов и цитокиновый профиль при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Вистар. // *Вопросы питания.* — 2020. — Т. 89. — № 5 — С. 6–16. [Trushina EN, Riger NA, Mustafina OK et al. Effect of carnosine and α -lipoic acid on hepatocyte apoptosis and the cytokine profile in induced fatty liver disease in Wistar rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2020;89(5):6–16. (In Russ.)] doi: <https://www.doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10061>
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Под ред. Хабриева Р.У. 2-е издание, перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2005. [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Ed by Khabriev R.U. 2nd edition, revision and supplement. Moscow: JSC «Izdatelstvo «Medicine»; 2005. (In Russ.)]

21. Bley K, Boorman G, Mohammad B, et al. A comprehensive review of the carcinogenic and anticarcinogenic potential of capsaicin. *Toxicol Pathol.* 2012;40(6):847-873. doi: <https://doi.org/10.1177/0192623312444471>
22. Lejeune MP, Kovacs EM, Westerterp-Plantenga MS. Effect of capsaicin on substrate oxidation and weight maintenance after modest body-weight loss in human subjects. *Br J Nutr.* 2003; 90(3):651-659. doi: <https://doi.org/10.1079/bjn2003938>.
23. Szallasi A. Capsaicin for Weight Control: «Exercise in a Pill» (or Just Another Fad)? *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(7):851. doi: <https://doi.org/10.3390/ph15070851>
24. Cable J, Rathmell JC, Pearce EL, et al. Immunometabolism at the crossroads of obesity and cancer—a Keystone Symposia report. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2023;1523(1):38–50. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.14976>
25. Ярец Ю.И. *Интерпретация результатов иммунограммы.* — Гомель: ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; 2020. [Yarets Yu I. *Interpretation of immunogram results.* Gomel: Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology; 2020. (In Russ.)] https://www.rcrm.by/upload/science/posob_doctor/2020-17.pdf
26. Romantsova TI, Sych YP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism.* 2019;16(4):3-17. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12218>
27. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, et al. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(3):236. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9030236>
28. Lee YS, Li P, Huh JY, et al. Inflammation Is Necessary for Long-Term but Not Short-Term High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance. *Diabetes.* 2011;60(10):2474–2483. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-0194>
29. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:786. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>.
30. Shi J, Fan J, Su Q and Yang Z. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front. Endocrinol.* 2019;10:703. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00703>
31. Ригер Н.А., Трушина Э.Н., Мустафина О.К. и др. Патогенетические механизмы развития гематологических нарушений при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Wistar и оценка регуляторного влияния карнозина и α-липовой кислоты. // *Вопросы питания.* — 2021. — Т. 90. — № 3. — С. 6–19. [Rieger NA, Trushina EN, Mustafina OK, et al. Pathogenetic mechanisms of the development of hematological disorders in induced fatty liver dystrophy in Wistar rats and assessment of the regulatory effect of carnosine and α-lipoic acid. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2021;90(3):6–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-6-19>
32. Reinhold D, Ansoorge S, Schleicher ED. Elevated glucose levels stimulate transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1), suppress interleukin IL-2, IL-6 and IL-10 production and DNA synthesis in peripheral blood mononuclear cells. *Horm Metab Res.* 1996;28(6):267–270. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-979789>
33. Richard C, Wadowski M, Goruk S, et al. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2017;5(1):e000379
34. 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>
35. Manolios N, Papaemmanouil J, Adams DJ. The role of ion channels in T cell function and disease. *Front Immunol.* 2023;14:1238171. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1238171>. eCollection 2023
36. Chen J, Li L, Li Y, et al. Activation of TRPV1 channel by dietary capsaicin improves visceral fat remodeling through connexin43-mediated Ca²⁺ influx. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015;14:22. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0183-6>
37. Sun F, Xiong S and Zhu Z. Dietary capsaicin protects cardiometabolic organs from dysfunction. *Nutrients.* 2016; 8(5):174. doi: <https://doi.org/10.3390/nu8050174>
38. Wang P, Yan Z, Zhong J, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 activation enhances gut glucagon-like peptide-1 secretion and improves glucose homeostasis. *Diabetes.* 2012;61(8):2155–2165. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1503>
39. Kang JH, Kim CS, Han IS, et al. Capsaicin, a spicy component of hot peppers, modulates adipokine gene expression and protein release from obese-mouse adipose tissues and isolated adipocytes, and suppresses the inflammatory responses of adipose tissue macrophages. *FEBS Lett.* 2007;581(23):4389–4396. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.07.082>
40. Khalil M, Alliger K, Weidinger C, Yerinde C, Wirtz S, Becker C, Engel MA. Functional Role of Transient Receptor Potential Channels in Immune Cells and Epithelia. *Frontiers in Immunology.* 2018;9:174. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00174>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Трушина Элеонора Николаевна, к.м.н. [Eleonora N. Trushina, PhD]; адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14 [109240, Moscow, Ustinsky proezd, 2/14]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0035-3629>; eLibrary SPIN: 9908-6436; e-mail: trushina@ion.ru

Ригер Николай Александрович, д.м.н., профессор [Nikolay A. Riger MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7149-2485>; eLibrary SPIN: 7906-2070; e-mail: rieger_63@mail.ru

Мустафина Оксана Константиновна, к.м.н. [Oxana K. Mustafina PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7231-9377>; eLibrary SPIN: 6201-5422; e-mail: mustafina@ion.ru

Тимонин Андрей Николаевич, к.б.н. [Andrey N. Timonin PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6087-6918>; eLibrary SPIN: 4405-8120; e-mail: andrey8407@mail.ru

Аксенов Илья Владимирович, к.м.н. [Ilya V. Aksenov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-9347>; eLibrary SPIN: 7089-5525; e-mail: ilyaaksenoff@yandex.ru

Тутельян Виктор Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор [Victor A. Tutelyan, MD, PhD, D.Sc., Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>; eLibrary SPIN: 5789-3980; e-mail: tutelian@ion.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Тимонин А.Н., Аксенов И.В., Тутельян В.А. Иммуномодулирующее влияние капсаициноидов при метавоспалении у крыс линии Wistar с алиментарным ожирением // *Ожирение и метаболизм.* — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 350-358. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13140>

TO CITE THIS ARTICLE:

Trushina EN, Riger NA, Mustafina OK, Timonin AN, Aksenov IV, Tutelyan VA. Immunomodulatory effect of capsaicinoids on metainflammation in Wistar rats with nutritional obesity. *Obesity and metabolism.* 2025;22(4):350-358. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13140>

ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ: СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА, ПЕПТИДА YY И ГПП-1, СТИМУЛИРОВАННАЯ ПРИЕМОМ ЭРИТРИТОЛА



© Н.В. Силина*, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, К.А. Комшилова, А.И. Слепцова, А.П. Першина-Милюткина

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

Цель. Изучить особенности секреции инсулина, PYY и ГПП-1 после приема эритритола в сравнении с инкретиновым ответом после приема сахарозы и совместного приема эритритола и сахарозы у пациентов с ожирением.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты 18–35 лет с ожирением I–II степени (ИМТ 30–40 кг/м²) без нарушений углеводного обмена. Каждый испытуемый получил 75 г сахарозы, 75 г эритритола или комбинацию сахарозы (75 г) с эритритолом (25 г) в виде раствора (3 теста проводились последовательно, с временным интервалом между тестами не менее 48 часов). Концентрации глюкозы, инсулина, PYY и ГПП-1 определялись в базальной точке и через 30, 60, 90 и 120 минут после приема раствора. Методика полностью повторяла протокол предыдущего исследования, проведенного на здоровых добровольцах, что обеспечило возможность сопоставить результаты.

Результаты. Прием эритритола не вызывал повышения уровня глюкозы крови. Уровень инсулина после приема эритритола оставался неизменным. Максимальная концентрация глюкозы после употребления сахарозы составила 7,55 [6,59; 8,07] ммоль/л, после приема смеси (эритритол + сахароза) — 7,20 [7,05; 7,66] ммоль/л ($p=0,598$). Повышения PYY не зафиксировано ни в одной из проб. Концентрация ГПП-1 на 120-й минуте была достоверно выше после приема эритритола по сравнению с сахарозой ($p=0,0017$).

Заключение. У пациентов с ожирением прием эритритола не сопровождается повышением уровня глюкозы и инсулина, но вызывает увеличение секреции ГПП-1, что может способствовать усилению чувства насыщения и замедлению опорожнения желудка. Эритритол может рассматриваться как безопасный и физиологически оправданный сахарозаменитель у лиц с ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эритритол; инсулин; глюкоза; пептид YY; ГПП-1; сахарозаменители; ожирение.

PRIMARY (DIET-INDUCED) OBESITY: INSULIN, PEPTIDE YY, AND GLP-1 SECRETION IN RESPONSE TO ERYTHRITOL INTAKE

© Natalia V. Silina*, Natalya V. Mazurina, Ekaterina V. Ershova, Kseniya A. Komshilova, Arina I. Sleptsova, Anastasiia P. Pershina-Milutina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

OBJECTIVE. To investigate postprandial secretion of insulin, peptide YY (PYY), and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) following erythritol ingestion in patients with obesity, and to compare these responses with hormonal changes after sucrose intake and combined erythritol–sucrose administration.

MATERIALS AND METHODS. Adults aged 18–35 years with class I–II obesity (BMI 30–40 kg/m²) and without carbohydrate metabolism disorders were enrolled. Each participant completed three oral tests on separate days, receiving solutions containing either 75 g sucrose, 75 g erythritol, or 75 g sucrose plus 25 g erythritol, with washout intervals ≥ 48 hours. Plasma glucose, insulin, PYY, and GLP-1 were measured at baseline and at 30-, 60-, 90-, and 120-minutes post-ingestion. The protocol duplicated our prior study in healthy volunteers, enabling direct comparison of metabolic and incretin responses between the two populations.

RESULTS. Erythritol ingestion did not increase plasma glucose or insulin concentrations. Peak glucose after sucrose intake reached 7.55 [6.59; 8.07] mmol/L, compared with 7.20 [7.05; 7.66] mmol/L after the erythritol–sucrose mixture ($p = 0.598$). No increase in PYY was observed under any test condition. GLP-1 levels at 120 minutes were significantly higher after erythritol ingestion compared with sucrose ($p=0.0017$).

CONCLUSION. In patients with obesity, erythritol does not elevate plasma glucose or insulin levels but enhances GLP-1 secretion, which may contribute to improved satiety signaling and delayed gastric emptying. These data support erythritol as a safe and physiologically appropriate sugar substitute for individuals with obesity.

KEYWORDS: erythritol; insulin; glucose; peptide YY; GLP-1; sugar substitutes; obesity.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВВЕДЕНИЕ

Миллионы лет эволюции сформировали гедонистическую реакцию мозга в ответ на поступление сладкой пищи, имеющей высокую нутритивную плотность, которая способствовала выживанию в условиях голода [1]. Рост распространенности ожирения в последние десятилетия во многом связан с избыточным потреблением рафинированных углеводов и напитков, содержащих сахар [2]. Одним из подходов к снижению калорийности рациона является использование низкоэнергетических подсластителей, среди которых эритритол занимает особое место. Эритритол представляет собой четырехатомный спирт, естественным образом содержащийся во фруктах и овощах. Он полностью всасывается в тонкой кишке и выводится почками в неизменном виде, не вызывая повышения уровня глюкозы и инсулина в плазме крови [3, 4]. По данным проведенных ранее исследований, прием эритритола может стимулировать продукцию инкретинов и замедлять опорожнение желудка [5–7].

Ожирение сопровождается нарушениями гормональной регуляции аппетита, в том числе, изменяется инкретиновый ответ, включая снижение уровней PYY и ГПП-1 [8, 9]. В ходе исследования, в котором участвовали лица с нормальной массой тела, мы подтвердили, что эритритол не влияет на постпрандиальный уровень глюкозы и инсулина, но стимулирует секрецию PYY [10]. Наибольший практический интерес представляет применение некалорийных сахарозаменителей при ожирении, поэтому настоящая работа, являющаяся продолжением предыдущей, направлена на изучение эффектов эритритола в группе с пациентами, страдающих экзогенно-конституциональным ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор пациентов молодого возраста (диапазон 18–35 лет) обусловлен необходимостью сформировать выборку с относительно стабильными гормональными и метаболическими показателями, исключить влияние хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, частота которых значительно увеличивается с возрастом. Объем выборки (16 человек) определен расчетным методом с учетом мощности исследования и данных предыдущей фазы, что позволило обеспечить статистическую достоверность при межгрупповом сравнении.

Дизайн исследования

Проведенное исследование включало три последовательных визита с интервалом не менее 48 часов между ними. В ходе каждого визита проводился один из 3 тестов (с сахарозой, эритритолом, смесью эритритола и сахарозы).

Таким образом, проведенное исследование можно охарактеризовать как одноцентровое последовательное.

Характеристика участников исследования

В исследование вошли 16 пациентов с ожирением I–II степени (ИМТ 30–40 кг/м²) в возрасте от 18 до 35 лет. Критерии исключения: нарушения углеводного обмена, в том числе диагностированные ранее, прием сахароснижающих препаратов, заболевания желудочно-кишечного тракта, психические расстройства, курение, а также любые отклонения, выявленные при клиническом осмотре. Ни у одного из испытуемых не наблюдалось хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, пищевой аллергии или ограничений в питании. Характеристики пациентов обследованной группы представлены в таблице 1.

Протокол исследования

Каждый участник получил поочередно: сахарозу 75 г, эритритол 75 г и смесь сахарозы 75 г с эритритолом 25 г в виде раствора, приготовленного непосредственно перед употреблением. Кровь из кубитальной вены забирали натощак и через 30, 60, 90 и 120 минут после приема раствора. Исследуемые показатели включали концентрации глюкозы, иммунореактивного инсулина, PYY и ГПП-1.

Лабораторные методы

Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли с помощью стандартных наборов на анализаторе Architect 8000 (Abbot Diagnostics, США). Определение уровня инсулина проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas (Roche Diagnostics). Пептиды PYY и ГПП-1 измеряли иммуноферментным методом с использованием сертифицированных наборов (RayBiotech, Yanaihara Institute, Япония).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 13.3.0 (TIBCO Software Inc., США) и Microsoft Excel. Количественные данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха — Me [Q1; Q3], а также в некоторых случаях минимального и максимального значений (Min, Max). Сравнение количественных данных в двух независимых группах выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-test). Сравнение количественных данных при последовательных измерениях выполнялось с помощью критерия Вилкоксона (Wilcoxon). Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 0,05. Для нивелирования проблем множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. После применения поправки, значения p в диапазоне между рассчитанными и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

Таблица 1. Клинические и лабораторные показатели выборки пациентов, включенных в исследование

Параметр	Me [Q1; Q3]	Min–Max
Возраст, годы	29 [26,5; 31,5]	22–35
ИМТ, кг/м ²	36,3 [32,5; 39,8]	30,1–40
HbA _{1c} , %	5,4 [5,2; 5,7]	4,9–5,7
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5 [4,7; 5,3]	4,5–5,6

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Этические аспекты

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №6 от 23.03.2022). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение с результатами, ранее полученными на группе здоровых добровольцев с нормальной массой тела, показало, что у пациентов с ожирением, несмотря на то, что сохраняется метаболическая нейтральность эритритола в отношении постпрандиального ответа глюкозы и инсулина, динамика секреции кишечных гормонов имеет ряд особенностей. У пациентов с ожирением стимулированный подъем РУУ был менее выражен, тогда как влияние эритритола на продукцию ГПП-1 сохранялось или даже усиливалось.

Изменение уровня глюкозы, инсулина, РУУ и ГПП-1 в плазме крови при приеме сахарозы

После приема сахарозы у пациентов с ожирением наблюдалось повышение уровня глюкозы плазмы крови

с достижением пиковой концентрации на 30-й минуте пробы. Секреция инсулина (ИРИ) была наиболее выражена на 30-й минуте пробы. Сахароза не оказала выраженного влияния на увеличение уровня РУУ. Пиковая концентрация ГПП-1 наблюдалась на 30-й минуте после приема сахарозы (рис. 1).

Изменение уровня глюкозы, инсулина, РУУ и ГПП-1 в плазме крови при приеме смеси сахарозы и эритритола

Комбинация эритритола и сахарозы закономерно повышала концентрацию глюкозы плазмы, однако повышение было менее выраженным, нежели при приеме чистой сахарозы. Уровень инсулина во всех точках в ходе пробы был более низким, чем при приеме раствора сахарозы в таком же количестве (рис. 2). Как после приема сахарозы, так и после приема ее смеси с эритритолом, не наблюдалось значимого изменения секреции РУУ. Максимальное значение ГПП-1 было выявлено на 30-й минуте после приема смеси сахарозы и эритрита ($p=0,003$), между 60-й и 90-й минутой теста отмечалось статистически значимое снижение его концентрации ($p<0,001$).

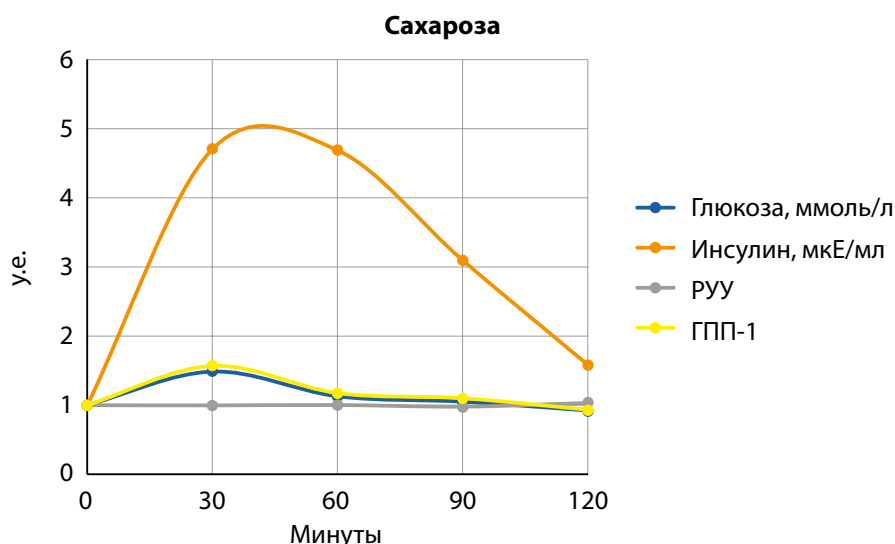


Рисунок 1. Изменение концентрации глюкозы, инсулина, ГПП-1 и РУУ после приема сахарозы.

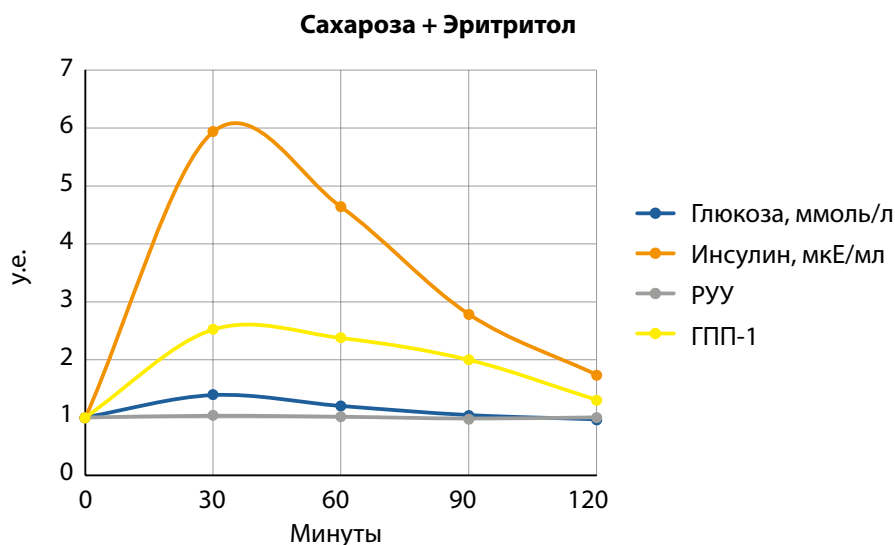


Рисунок 2. Изменение концентрации глюкозы, инсулина, ГПП-1 и РУУ после приема смеси сахарозы и эритритола.

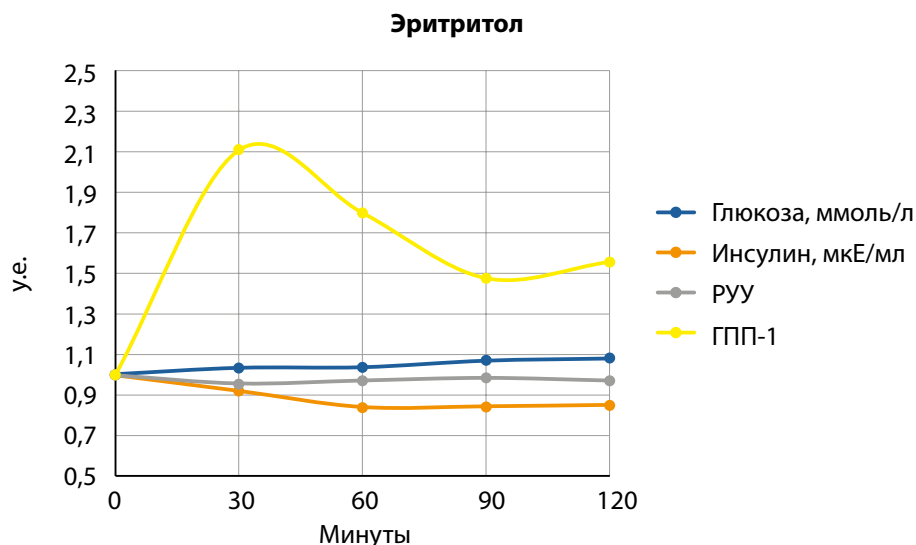


Рисунок 3. Изменение концентрации глюкозы, инсулина, ГПП-1 и РУУ после приема эритритола.

Изменение уровня глюкозы, инсулина, РУУ и ГПП-1 в плазме крови при приеме эритритола

Прием эритритола не оказывал влияния на концентрацию инсулина и глюкозы плазмы. Интересно, что в ответ на пероральный прием эритритола, в группе с ожирением секреция РУУ не изменялась (рис. 3). После приема эритритола концентрация ГПП-1 на 120-й минуте пробы была достоверно выше по сравнению с уровнем ГПП-1, стимулированным сахарозой ($p=0,0017$), пиковая концентрация ГПП-1 отмечалась на 30-й минуте теста (табл. 2).

При приеме эритритола в дозе 75 г у 25% испытуемых наблюдались диспепсические явления (тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея).

Значения изучаемых показателей в ходе проведенных проб представлены в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование некалорийных подсластителей особенно актуально при лечении пациентов с ожирением. Полученные результаты подтверждают, что эритритол является метаболически нейтральным сахарозаменителем, что соответствует данным литературы о его безопасности и отсутствии влияния на гликемический и инсулиновый ответы [5–7, 15]. Сравнение результатов, полученных в выборке пациентов с ожирением, с уже имеющимися собственными данными, подтвердило гипотезу об изменении постпрандиального ответа со стороны желудочно-кишечного тракта при ожирении. У пациентов с ожирением наблюдается ослабленный ответ РУУ, что согласуется с известными данными о инкретиновой дисфункции при ожирении [8, 9]. При этом выявленное повышение уровня ГПП-1 после приема эритритола может свидетельствовать о сохранении чувствительности инкретиновой системы к физиологическим стимулам, что имеет потенциальное клиническое значение.

Замедление моторики желудка, продемонстрированное Wölnerhanssen B. и соавт. [5] может рассматриваться как дополнительный механизм влияния эритритола на формирование чувства насыщения. Отмеченная хо-

рошая переносимость делает возможным его использование в качестве одного из компонентов диетотерапии при ожирении.

В систематическом обзоре и метаанализе Aukan и соавт., посвященном оценке продукции гормонов ЖКТ при ожирении, показано, что по сравнению со здоровыми лицами у людей с ожирением отмечается более низкий базальный и стимулированный уровень грелина, а также снижена постпрандиальная секреция РУУ, что согласуется с нашими данными. Следует обратить внимание, что в рамках вышеуказанного метаанализа оценивался также уровень секреции ГПП-1 и холецистокинина, при этом не было выявлено достоверных различий между группой с ожирением и контрольной группой. Нельзя исключить, что дискордантность при оценке продукции ГПП-1 связана с высокой методологической и статистической гетерогенностью исследований, включенных в анализ [9].

Ранее при изучении секреции ГПП-1 в ходе глюкозотолерантного теста у пациентов с морбидным ожирением мы выявили не только снижение базального уровня, но и отсутствие адекватного пикового повышения ГПП-1. Следует отметить, что особенностью этой выборки пациентов с морбидным ожирением, была высокая частота нарушений углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе были диагностированы в 68,2% случаев) [11].

Wilbrink J. и соавт. изучили концентрацию РУУ и ГПП-1 в плазме крови и их экспрессию биопсийном материале, полученном при колоноскопии у лиц с ожирением и нормальной массой тела. Различий в постпрандиальной реакции РУУ и ГПП-1 между группой с ожирением и контрольной обнаружено не было [12]. При исследовании биоптатов ободочной кишки и подвздошной кишки ни концентрации ГПП-1 и РУУ в тканях, ни содержание мРНК также достоверно не отличались. Сами исследователи при обсуждении полученных результатов предположили, что отсутствие различий в стимулированной секреции кишечных гормонов может быть связано с меньшим количеством углеводов в составе пробного завтрака, который получали пациенты и его меньшей калорийностью.

Таблица 2. Уровни глюкозы, инсулина, PYY и ГПП-1 в ходе пробы

Признак	Сахар N=16	Сахар + Эритритол N=16	Эритритол N=16	Сахар VS Сахар + Эритритол	Сахар VS Эритритол	Сахар + Эритритол VS Эритритол
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	p, U-test	p, U-test	p, U-test
Глюкоза, ммоль/л 0 мин	5,05 [4,685; 5,30]	5,145 [4,855; 5,295]	4,775 [4,685; 5,20]	0,821	0,429	0,152
Глюкоза, ммоль/л 30 мин	7,55 [6,585; 8,065]	7,20 [7,05; 7,655]	4,935 [4,665; 5,40]	0,598	<0,001	<0,001
Глюкоза, ммоль/л 60 мин	5,70 [4,695; 6,80]	6,19 [5,065; 6,935]	4,95 [4,80; 5,19]	0,651	0,060	0,009
Глюкоза, ммоль/л 90 мин	5,295 [4,255; 6,10]	5,345 [4,695; 5,875]	5,115 [4,90; 5,415]	0,665	1,000	0,559
Глюкоза, ммоль/л 120 мин	4,635 [3,77; 5,06]	4,95 [4,61; 5,525]	5,17 [4,95; 5,265]	0,137	0,016	0,407
Инсулин, мкЕ/мл 0 мин	17,53 [13,35; 35,395]	17,21 [12,645; 26,865]	20,44 [10,835; 25,30]	0,638	0,749	0,836
Инсулин, мкЕ/мл 30 мин	82,55 [61,725; 152,65]	102,21 [66,985; 152,45]	18,81 [15,975; 30,19]	0,895	<0,001	<0,001
Инсулин, мкЕ/мл 60 мин	82,25 [55,45; 147,65]	79,85 [47,40; 137,05]	17,135 [10,70; 28,27]	0,865	<0,001	<0,001
Инсулин, мкЕ/мл 90 мин	54,315 [26,61; 103,40]	47,92 [35,90; 85,115]	17,21 [12,00; 27,92]	0,985	0,0018	<0,001
Инсулин, мкЕ/мл 120 мин	27,75 [12,395; 51,68]	29,865 [17,505; 57,77]	17,355 [11,45; 27,415]	0,510	0,266	0,057
PYY, 0 мин	65,140 [58,8545; 69,292]	71,493 [65,714; 79,1225]	15,180 [12,914; 16,586]	0,055	<0,001	<0,001
PYY, 30 мин	64,9065 [61,8495; 69,2125]	74,6185 [67,1195; 80,5205]	14,484 [12,648; 16,3495]	0,027	<0,001	<0,001
PYY, 60 мин	65,361 [59,3775; 67,659]	72,8295 [67,2425; 80,164]	14,739 [10,8515; 17,5545]	0,011	<0,001	<0,001
PYY, 90 мин	63,4235 [61,3225; 68,0025]	69,7445 [64,7715; 84,886]	14,9605 [12,7005; 15,991]	0,033	<0,001	<0,001
PYY, 120 мин	67,8495 [61,32; 73,819]	71,78 [67,0905; 80,2245]	14,735 [11,0655; 17,4265]	0,163	<0,001	<0,001
ГПП-1, 0 мин	5,8785 [4,7755; 8,084]	4,684 [3,088; 10,035]	6,2255 [5,107; 8,8675]	0,418	0,836	0,318
ГПП-1, 30 мин	9,272 [7,225; 15,030]	11,8465 [5,7285; 18,4895]	13,1335 [9,517; 16,011]	0,777	0,137	0,611
ГПП-1, 60 мин	6,908 [5,572; 10,4885]	11,1515 [6,1705; 14,993]	11,196 [7,8165; 15,4495]	0,194	0,014	0,665
ГПП-1, 90 мин	6,461 [4,821; 7,9845]	9,3685 [5,255; 10,951]	9,1845 [7,491; 13,506]	0,181	0,012	0,376
ГПП-1, 120 мин	5,462 [4,413; 6,945]	6,1045 [4,978; 9,8125]	9,6835 [7,1605; 12,6165]	0,418	0,0017	0,044

F. Teysseire и соавт. также показали, что прием эритритола не влияет на концентрацию глюкозы и инсулина крови, что совпадает с результатами наших исследований. При этом авторами были получены интересные данные о влиянии приема эритритола на уровень грелина. Через 30 минут после приема эритритола, концентрация грелина значительно снижалась, что может свидетельствовать о дополнительном механизме влияния эритритола на чувство насыщения [12]. Влияние эритритола на регуляцию аппетита, по всей видимости, еще предстоит изучить в будущих исследованиях.

По сравнению с другими сахарозаменителями из группы полиолов (ксилитол, сорбитол) эритритол в меньшей степени вызывает нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Употребление эритритола в дозе 20–70 г в сутки хорошо переносится и не сопровождается слабительным эффектом [15]. В то же время однократный прием более 35 г эритритола в виде раствора может провоцировать диарею и метеоризм [14]. Именно в этой связи эритритол не нашел применения при производстве сладких напитков.

В рамках данного исследования при приеме эритритола у лиц с ожирением диспепсические явления возникли в 25% случаев. Следует отметить, что по нашим предыдущим наблюдениям в группе лиц с нормальной массой тела диспепсические явления при приеме такого же количества эритритола наблюдались значительно чаще — в 75% случаев [10].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования следует отнести небольшой размер выборки, короткую продолжительность наблюдения и использование растворов вместо

пищевых продуктов. Для уточнения выявленных закономерностей требуется проведение длительных интервенционных исследований с участием пациентов различных возрастных групп и степеней ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением приём эритритола не оказывает влияния на уровень глюкозы и инсулина, однако способствует повышению секреции ГПП-1. Этот эффект может рассматриваться как благоприятный с точки зрения регуляции аппетита и постпрандиальной гомеостатической реакции. Полученные результаты позволяют рекомендовать эритритол в качестве безопасного сахарозаменителя для пациентов с ожирением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Силина Н.В. — проведение исследования, написание текста; Мазурина Н.В. — разработка концепции, редактирование текста статьи, внесение правок; Ершова Е.В. — редактирование текста статьи, внесение правок; Комшилова К.А. — редактирование текста статьи, внесение правок; Слепцова А.И. — проведение лабораторных тестов, внесение правок; Першина-Милюткина А.П. — редактирование и написание текста статьи, статистическая обработка данных, 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

- Energy Requirements / in: *Encyclopedia of Human Nutrition* / Ed. B. Caballero. 3rd ed. Academic Press, 2013. P. 186–192. — ISBN 978-0-12-384885-7. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375083-9.00090-8>
- Obesity and overweight [Internet]. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutr Res Rev*. 2003;16(2):163–191. doi: <https://doi.org/10.1079/NRR200371>
- Bornet FR, Blayo A, Dauchy F, Slama G. Plasma and urine kinetics of erythritol after oral ingestion by healthy humans. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1996;24(2 Pt 2):S280–S285. doi: <https://doi.org/10.1006/rtp.1996.0109>
- Wölnerhanssen BK, Drewe J, Verbeure W, et al. Gastric emptying of solutions containing the natural sweetener erythritol and effects on gut hormone secretion in humans: A pilot dose-ranging study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(6):1311–1321. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14342>
- Wölnerhanssen BK, Cajacob L, Keller N, et al. Gut hormone secretion, gastric emptying, and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(11):E1053–E1061. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00037.2016>
- Ishikawa M, Miyashita M, Kawashima Y, et al. Effects of oral administration of erythritol on patients with diabetes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1996;24(2):S303–S308. doi: <https://doi.org/10.1006/rtp.1996.0112>
- Le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, Patterson M, Borg CM, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology*. 2006;147(1):3–8. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2005-0972>
- Aukan MI, Coutinho S, Pedersen SA, Simpson MR, Martins C. Differences in gastrointestinal hormones and appetite ratings between individuals with and without obesity — A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2023;24(2):e13531. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13531>
- Силина Н.В., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Никанкина Л.В., Першина-Милюткина А.П., Антонова К.В., Трошина Е.А. Постпрандиальная секреция инсулина и пептида YY при приеме эритритола и сахарозы // *Сахарный диабет*. — 2024 — Т. 27. — № 6. — С. 536–542. [Silina NV, Mazurina NV, Ershova EV, Komshilova KA, Nikankina LV, Pershina-Milutina AP, Antonova KV, Troshina EA. Postprandial secretion of insulin and peptide YY when taking erythritol and sucrose. *Diabetes mellitus*. 2024;27(6):536–542. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13232>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Огнева Н.А., Яшков Ю.И., Ильин А.В. Показатели углеводного обмена и продукция инкретинов у больных морбидным ожирением, в том числе перенесших билиопанкреатическое шунтирование // *Ожирение и метаболизм*. — 2014. — Т. 11. — № 1. — С. 24–31. [Dedov II, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ogneva NA, Yashkov YI, Ilin AV. Glucose metabolism and incretins level in morbidly obese patients and in patients after biliopancreatic diversion performed for morbid obesity. *Obesity and metabolism*. 2014;11(1):24–31. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2014124-31>

12. Teyssie F, Bordier V, Budzinska A, Van Oudenhove L, Weltens N, Beglinger C, Wölnerhanssen BK, Meyer-Gerspach AC. Metabolic effects and safety aspects of acute D-allulose and erythritol administration in healthy subjects. *Nutrients*. 2023;15(2):458. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15020458>
13. Wilbrink J, van Avesaat M, Stronkhorst A, Troost F, le Roux CW, Masclee A. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 secretion in obesity. *Gastrointest Disord*. 2025;7(1):3. doi: <https://doi.org/10.3390/gidisord7010003>
14. Mäkinen KK. Gastrointestinal disturbances associated with the consumption of sugar alcohols with special consideration of xylitol: scientific review and instructions for dentists and other health-care professionals. *Int J Dent*. 2016; 2016:1–16. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/5967907>
15. Storey D, Lee A, Bornet F, Brouns F. Gastrointestinal tolerance of erythritol and xylitol ingested in a liquid. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:349–54. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602532>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Силина Наталья Валерьевна [Natalia V. Silina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6170-6603>; e-mail: simlnatav@mail.ru

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

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

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

Слепцова Арина Игоревна [Arina I. Sleptsova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3273-6930>; eLibrary SPIN: 6331-2066; e-mail: sleptsova.arina@endocrincentr.ru

Першина-Милютин Анастасия Павловна [Anastasiia P. Pershina-Miliutina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; SPIN-код: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Силина Н.В., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Слепцова А.И., Першина-Милютин А.П. Экзогенно-конституциональное ожирение: секреция инсулина, пептида YY и ГПП-1, стимулированная приемом эритритола. // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 359-365. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13311>

TO CITE THIS ARTICLE:

Silina NV, Mazurina NV, Ershova EV, Komshilova KA, Sleptsova AI, Pershina-Milutina AP. Primary (diet-induced) obesity: insulin, peptide YY, and GLP-1 secretion in response to erythritol intake. *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):359-365. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13311>

«ОБЕСОГЕННАЯ ПАМЯТЬ» КАК НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ, ПРЕДОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ



© М.В. Шестакова, К.Э. Захарова, И.М. Юрченкова*

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Ожирение является значимой проблемой здравоохранения во всем мире. Оно связано с множеством сопутствующих заболеваний и значительно снижает качество жизни. Успехи в изучении патогенеза метаболических нарушений способствуют разработке и внедрению в клиническую практику инновационных технологий для борьбы с эпидемией ожирения. Однако до сих пор механизмы, вовлеченные в возврат веса, остаются недостаточно исследованными. Поддержание массы тела регулируется взаимодействием множества физиологических процессов. Целью данного литературного обзора является анализ существующих исследований «обесогенной памяти» как нейробиологического механизма, определяющего рецидивирующее течение ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; возврат веса; обесогенная память.

"OBESOGENIC MEMORY" AS A NEUROBIOLOGICAL MECHANISM PREDICTING THE RECURRENT COURSE OF OBESITY

© Marina V. Shestakova, Kristina E. Zakharova, Inna M. Yurchenkova*

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

Obesity is a significant healthcare problem worldwide. It is associated with a multitude of comorbidities and significantly reduces the quality of life. Success in the study of the pathogenesis of metabolic disorders contribute to development and introduction of innovative technologies into the clinical practice to combat the epidemic of obesity. However, so far the mechanisms involved in weight regain remain not fully understood. Maintaining body weight is regulated by the interaction of many physiological processes. The purpose of this review is to analyze existing studies dedicated to the biological mechanisms leading weight regain after successful treatment of obesity.

KEYWORDS: obesity; weight regain; obesogenic memory.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — хроническое заболевание, связанное с ростом инвалидности и смертности по всему миру. Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения приводят к развитию целого ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Из 41 млн случаев смерти взрослого населения от неинфекционных заболеваний ежегодно 5 млн обусловлены высоким индексом массы тела (ИМТ) (≥ 25 кг/м²), 4 млн из которых — это смерть в исходе диабета, инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и рака. Предположительно, к 2035 г. количество взрослого населения с высоким ИМТ будет насчитывать почти 3,3 млрд по сравнению с 2,2 млрд в 2020 г. [2]. Заслуживают внимания также психосоциальные последствия ожирения. В частности, стигматизация и дискриминация людей, страдающих ожирением, могут существенно увеличить риск развития различных психических расстройств и зависимостей [3].

Несмотря на растущее внимание к этой проблеме и внедрение новых подходов к ведению пациентов, сложнейшей задачей является предупреждение возврата веса после успешного лечения ожирения. Лишь малая

часть пациентов способна сохранить достигнутый вес. Так, по результатам метаанализа, выполненного в США, обнаружено, что в среднем более половины веса, сброшенного посредством гипокалорийных диет с физическими упражнениями или без них, возвращается в течение 2 лет после достижения целевых значений, а спустя 5 лет — более чем $\frac{3}{4}$ [4]. Бариатрическая хирургия, считаясь самым эффективным методом лечения ожирения, также не является гарантом удержания веса в долгосрочной перспективе. Установлено, что 76% пациентов имеют значимый возврат веса в течение 6 лет после успешно проведенной продольной резекции желудка — наиболее часто выполняемой бариатрической операции [5].

«Обесогенная память» определяется как феномен повторного набора массы тела после его потери на фоне успешной терапии ожирения. По-видимому, существуют следующие основные механизмы «обесогенной памяти»: 1) дисфункция нейрональных цепей, участвующих в обработке пищевой информации; 2) нарушение в процессах гормональной регуляции пищевого поведения; 2) структурные и функциональные изменения жировой ткани; 3) «адаптивный термогенез», он же процесс метаболической адаптации; 4) «гедонистический голод» или сбой системы «вознаграждения»; 5) дисбиоз кишечной микрофлоры.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ДИСФУНКЦИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ НЕЙРОННЫХ ЦЕПЕЙ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ

Наиболее изученной областью ЦНС, в которой экспрессируется большинство генов, отвечающих за массу тела, является гипоталамус. Важным элементом в регуляции пищевого поведения и энергетического метаболизма является аркуатное ядро [6].

В аркуатном ядре находятся две группы нейронов с взаимопротивоположными метаболическими эффектами. К первой группе относятся орексигенные нейроны, экспрессирующие нейропептид Y (NPY) и агутти-родственный пептид (AgRP), которые способствуют потреблению пищи и снижают расход энергии. Ко второй — анорексигенные нейроны, экспрессирующие нейропептиды проопиомеланокортин (POMC) и кокаин-и-амфетамин-регулируемый транскрипт (CART), которые ингибируют потребление пищи и увеличивают расход энергии [7]. Данная область содержит многочисленные фенестрированные капилляры, что позволяет получать и интегрировать сигналы от циркулирующих метаболитов и периферических гормонов, которые выступают в качестве сигналов обратной связи [6, 8].

Подтверждают метаболическую и энергетическую роль анорексигенных/орексигенных нейронов гипоталамуса исследования, проведенные на мышах. Абляция нейронов, экспрессирующих нейропептид Y (NPY) и агутти-родственный пептид (AgRP), вызывала гипофагию и потерю веса [9]. В другом исследовании вызванная дифтерийным токсином абляция группы нейронов, экспрессирующих нейропептиды проопиомеланокортин (POMC) и кокаин-и-амфетамин-регулируемый транскрипт (CART), способствовала противоположному эффекту, а именно увеличила потребление пищи, снизив расход энергии [10].

Индукция алиментарного ожирения на моделях животных демонстрирует активацию воспалительной реакции в гипоталамусе [11]. Гипоталамическое воспаление инициируется активацией гипоталамической микроглии и астроцитов, вырабатывающих провоспалительные цитокины α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, и способствует повреждению и изменению функций нейронов, преимущественно аркуатного ядра [12, 13].

Даже после успешного снижения массы тела воспалительные процессы в гипоталамусе сохраняются, а поврежденные нейроны сохраняют молекулярную и функциональную устойчивость к анорексигенной сигнализации и, как следствие, нарушенному контролю потребления пищи. Противоположные эффекты можно получить, используя различные фармакологические методы, направленные на ингибирование воспалительных сигналов [11]. Например, известна нейропротекторная роль агонистов рецепторов GPP-1, способных уменьшать воспаление в гипоталамусе [14]. Перспективным направлением является исследование роли ингибиторов инфламмосом NLRP3 (NT-0249/NT-0796), способствующих снижению активности микроглии и астроцитов и уменьшению выработки провоспалительных цитокинов [15].

НАРУШЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Нейроны области аркуатного ядра получают информацию и интегрируют сигналы от периферических нейропептидных гормонов — модуляторов аппетита, включающих лептин, грелин, холецистокинин, пептид YY, инсулин, поджелудочный полипептид и глюкагоноподобный пептид-1 [16]. Лептин, вырабатываемый адипоцитами, глюкагоноподобный пептид 1, пептид YY, холецистокинин, поджелудочный полипептид и амилин, вырабатываемые в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе, активируя анорексигенный путь, снижают аппетит и способствуют сохранению энергии. Грелин и желудочный ингибирующий полипептид, напротив, активируя орексигенный путь, стимулируют аппетит и способствуют накоплению энергии [16].

После снижения массы тела в процессе борьбы с ожирением происходят изменения в уровнях циркулирующих периферических гормонов, участвующих в гомеостатической регуляции массы тела. По результатам исследования в группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением потеря веса привела к значительному снижению уровней гормонов насыщения (лептина, пептида YY, холецистокинина, инсулина и амилина) и, напротив, к повышению уровней гормонов голода (грелина, желудочного ингибирующего полипептида) [16]. При этом было зарегистрировано значительное усиление субъективного чувства голода, что может способствовать гиперфагии и рецидиву ожирения. Причем через год после снижения веса уровни циркулирующих периферических регуляторов аппетита не вернулись к значениям, зафиксированным в начале исследования [16]. Оценка уровней гормонов может быть использована в качестве возможных биомаркеров для прогнозирования результатов лечения ожирения [17].

Однако множество исследований демонстрируют отсутствие связи между концентрацией лептина и возвратом веса [18, 19]. Ожирение ассоциировано с повышенной концентрацией вырабатываемого лептина, поскольку она прямо пропорциональна содержанию жира в организме. Но, несмотря на его анорексигенный эффект, подавления аппетита не происходит. Этот процесс обусловлен возникновением характерного для ожирения феномена лептиновой резистентности, что может объяснять снижение способности лептина подавлять аппетит и увеличивать затраты энергии [20, 21].

Эффект гормона реализуется посредством многоступенчатого процесса, в котором задействованы рецепторы в гипоталамусе, для достижения которых гормон должен пройти через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). У животных с нормальной массой тела циркулирующий лептин проникает через ГЭБ, взаимодействует с лептиновыми рецепторами (LepRb), активируя транспортную систему JAK2-STAT3. Активация JAK2 посредством аутофосфорилирования последовательно запускает ряд внутриклеточных молекул, в том числе STAT3, приводя в действие эффекты лептина [22]. При ожирении гиперпродукция лептина приводит к связыванию всех LepRb рецепторов, последующим уменьшением транспорта адипокина через ГЭБ, и, наконец, возникновению лептиновой резистентности [23].

Антагонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) зарекомендовали себя как эффективные средства в борьбе с ожирением. Рецепторы к ГПП-1, как и рецепторы к лептину, расположены в гипоталамусе. На примере лираглутида продемонстрировано, что экспрессия ингибиторного пути лептинового сигналинга, а именно реализуемого через протеин-тирозин-фосфатазу 1 (PTP1), подавляется арГПП-1 [24]. PTP-1 инактивирует JAK2 путем его дефосфорилирования, являясь физиологическим регулятором эффектов лептина [25].

На крысах были предприняты эксперименты, в которых в комбинации с арГПП-1 и FGF-21 (фактор роста фибробластов-21) использовались антилептинотические моноклональные антитела с целью нормализации повышенного уровня лептина у грызунов с ожирением, что в конечном счете привело к уменьшению потребления пищи и редукции веса. Следует отметить, что изолированное применение арГПП-1 и FGF21R также приводит к редукции лептина, однако совместное применение нейтрализующих антилептинотических антител ведет к лучшим результатам. Достижение физиологического уровня лептина приводит к возрастанию лептинового чувствительности рецепторов гипоталамуса [26]. Эти находки требуют дальнейшего исследования с перспективой применения лептина и факторов, участвующих в реализации его эффектов, для стабилизации массы тела после лечения ожирения.

Также известно, что грелин — это лиганд для рецептора, стимулирующего секрецию гормона роста (GHSR). Установлена многофункциональность этого рецептора — его активация в дугообразном ядре гипоталамуса

стимулирует аппетит. Недавно открытый экспрессируемый печенью антимикробный пептид 2 (LEAP2), являющийся эндогенным антагонистом GHSR и грелина, и, следовательно, снижающий аппетит, может стать перспективным претендентом для лечения ожирения [27].

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Ожирение характеризуется возникновением структурных изменений жировой ткани, а именно образованием огромных гипертрофированных адипоцитов, их гиперплазией [28]. Степень гипертрофии адипоцитов определяется экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ), синтезируемым также жировой тканью. Ремоделирование ЭЦМ — энергозатратный процесс, осуществляемый зрелыми адипоцитами. В условиях дефицита калорий энергии для построения ЭЦМ может оказаться недостаточно, что провоцирует возникновение дисбаланса между размером адипоцитов и их микроокружением [29].

Van Baak MA и соавт. [30], анализируя изменения в адипоцитах при колебаниях веса, выдвинули гипотезу, согласно которой механический стресс жировой ткани, возникающий при снижении веса, ингибирует липолиз в сморщенных адипоцитах. Более того, они предполагают, что эти адипоциты склонны к накоплению жира и стимуляции организма к увеличению энергетических запасов, что в конечном счете приводит к восстановлению прежнего размера клеток и, соответственно, редукции механического стресса — что для человека предзнамует возврат веса (рис. 1).

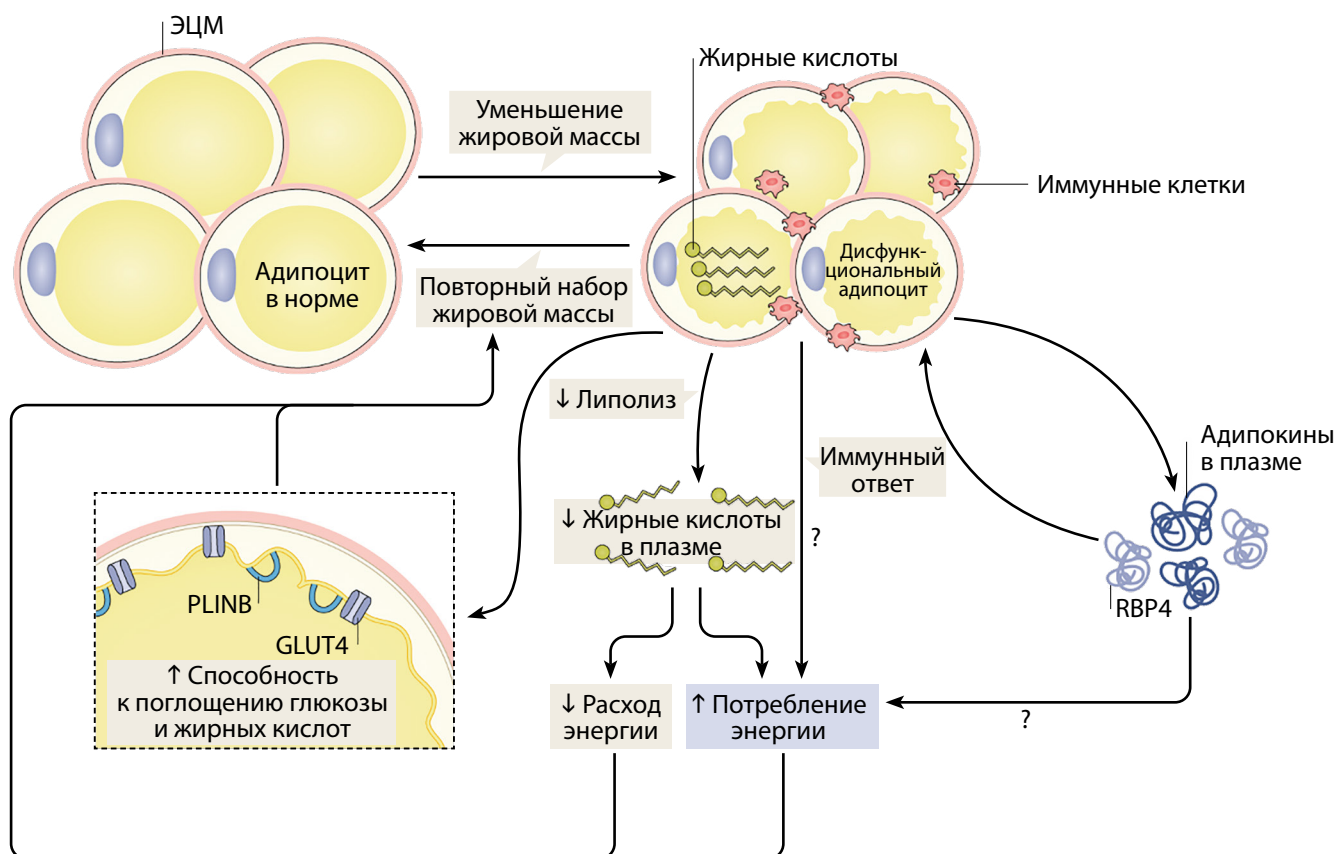


Рисунок 1. Модель влияния изменения веса на жировую ткань (адаптировано из работы Van Baak MA и соавт., 2019) [30].

Figure 1. The model for the role of weight changes in adipose tissue (adapted from the work of Van Baak MA at al., 2019) [30].

MacLean и соавт. [31] в исследовании на крысах показали, что в условиях дефицита калорий происходит уменьшение размера адипоцитов. В ранний период возврата веса у крыс происходит образование популяции очень мелких адипоцитов, более чувствительных к действию инсулина [31, 32], который, в свою очередь, обладает антилиполитическим эффектом. Эта адаптивная реакция приводит к тому, что новообразованные адипоциты становятся более склонными запасать поступающий жир, постепенно увеличиваясь в размере.

Альдокеторедуктаза-1С3 (AKR1С3) — многофункциональный фермент, синтезирующий жировой тканью. AKR1С3 обладает супрессивным влиянием на рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPARs), взаимодействием лигандов с которыми, в свою очередь, характеризуется противовоспалительным эффектом [33]. Установлено, что уровень AKR1С3 коррелирует с массой тела человека — при снижении веса прямо пропорционально снижается и экспрессия гена AKR1С3. Однако новообразованные в ходе повторного набора веса адипоциты характеризуются меньшей экспрессией AKR1С3 [34], таким образом способствуя поддержанию воспалительного процесса, характерного для ожирения.

Хронический неспецифический воспалительный процесс, характерный для ожирения, инициируется и поддерживается за счет появления дисфункциональных адипоцитов, секретирующих воспалительные адипокины, которые действуют как локально — нарушая нормальное функционирование самой жировой ткани, так и системно — отражаясь на функции других органов и тканей [35, 36].

Cottam и соавт. показали, что редукция веса не приводит к снижению воспаления: иммунологические изменения, характерные для ожирения, персистируют [37]. Макрофаги, клетки мононуклеарного ряда, представляют собой большую часть иммунных клеток, вырабатываемых жировой тканью. Ожирение способствует изменению соотношения разных видов макрофагов, причем эти изменения характеризуются устойчивостью. Исследования с использованием РНК-секвенирования позволили идентифицировать множество различных популяций и субпопуляций макрофагов, в частности липид-ассоциированные макрофаги (LAMs) [38]. Обнаружено, что синтез LAMs возрастает при увеличении веса, и их уровень не возвращается к прежнему после сброса веса, а при его повторном наборе — даже возрастает. Фенотипически LAMs характеризуются более выраженным провоспалительным действием по сравнению с другими макрофагами [39]. Таким образом, элементы врожденного иммунного ответа, синтезируемые жировой тканью, участвуют в механизмах возврата веса. Специфические LAMs могут быть использованы в качестве мишеней при дальнейшем изучении вопроса с целью улучшения прогноза пациентов после успешного лечения ожирения.

Лептин, являясь фактором воспаления, индуцирует секрецию других воспалительных факторов, в том числе фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [40]. Макрофаги, синтезированные жировой тканью, продуцируют больше ФНО-а после возврата веса [41]. При воздействии на рецепторы адипоцита происходит увеличение экспрессии лептина [42], соз-

давая порочный круг, поддерживающий хроническое воспаление.

RBP-4, ретинол-связывающий транспортный белок, — гормон, также секретируемый жировой тканью, ответственный за транспорт ретинола к органам и тканям организма [43]. Wang и соавт. [44] показали, что более высокие показатели RBP-4 напрямую коррелируют с возвратом веса. В процессе снижения веса уровень этого белка снижается с последующим увеличением при его возврате. Причем предполагается, что уровень циркулирующего RBP4 при прогрессировании ожирения определяется по большей части эктопированным жиром — тем, что откладывается в печени. В норме этот транспортный белок, кроме жировой ткани, образуется гепатоцитами. Эктопический жир нарушает нормальную продукцию RBP4, что вызывает повышение уровня гормона в плазме крови [44, 45].

Установлена взаимосвязь между обменом лептина и белками-переносчиками семейства RBP: связывание метаболитов витамина А с транспортером приводит к фосфорилированию раннее упомянутого JAK2 [46, 47], что, согласно механизму действия транспортной системы JAK2-STAT3, положительным образом коррелирует с эффектами лептина.

На данный момент RBP4 является высокоизучаемым белком: его гиперэкспрессия ассоциирована с развитием инсулинорезистентности, СД2, изучаются аспекты его применения в рамках предикции атеросклероза сонных артерий, развития ишемического инсульта. Zhou и соавт. [48] исследовали влияние различных доз витамина D на уровень RBP4 у крыс с развитой диабетической макроангиопатией. В этом эксперименте было обнаружено, что витамин D способствует не только снижению экспрессии RBP4, но и снижению веса исследуемых крыс.

Механизм, связывающий RBP-4 с массой тела, изучен недостаточно, но известно, что этот белок работает совместно с ранее упомянутыми рецепторами PPARs, регулируя транскрипцию генов, участвующих в обмене липидов и адипогенезе [49]. Как было сказано выше, PPARs обладают противовоспалительным эффектом — экзогенно введенный RBP-4 снижает экспрессию PPAR γ , являющегося одной из изоформ PPARs, на 50–70% [50], что указывает на множественность механизмов, через которые RBP-4 влияет на набор веса.

Кроме того, установлено, что RBP-4 индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов в макрофагах, в том числе раннее упомянутых ФНО-а и ИЛ-6 [50].

Некоторые компоненты системы ренин-ангиотензин-альдостерон также продуцируются жировой тканью [51]. Так, Vink и соавт. [19] продемонстрировали взаимосвязь между повышением сывороточного показателя ангиотензин-превращающего фактора (АПФ) и возвратом веса. Синтез и секреция АПФ увеличивается во время набора веса с последующей редукцией при его потере. 4-недельный период стабилизации веса сопровождался постепенным повышением концентрации сывороточного АПФ до изначального уровня. Образованный под воздействием АПФ ангиотензин-2, в свою очередь, способствует росту и дифференцировке новообразованных адипоцитов, содействуя липогенезу [52]. Конкретные механизмы влияния АПФ на массу тела человека остаются неизвестными.

«АДАПТИВНЫЙ ТЕРМОГЕНЕЗ»

Снижение массы тела сопровождается замедлением скорости метаболизма в состоянии покоя, компенсируя дефицит энергии. Это явление называется «метаболической адаптацией» или «адаптивным термогенезом» [53]. Так, поддержание сниженной массы тела на 10% и более сопровождается снижением расхода суточной энергии примерно на 20–25% [54]. Представляет интерес исследование Erin Fothergill и соавт., которые с помощью метода непрямой калориметрии измеряли скорость метаболизма в состоянии покоя (RMR) у участников «The Biggest Loser» на исходном уровне, в конце 30-недельного соревнования и 6 лет спустя. Через 30 недель соревнования у снизивших вес наблюдалось значительное уменьшение RMR. А через 6 лет после завершения программы, несмотря на то, что участники набрали вес, их RMR оставалась пониженной и находилась на том же среднем уровне, что и в конце соревнования по похудению. Через 6 лет средний RMR был примерно на 500 ккал/день ниже, чем можно было бы ожидать.

Также те участники, у кого получилось лучше других удержать потерянный вес, через 6 лет, столкнулись со значительным замедлением метаболизма [53]. Вследствие чего необходимо разработать стратегии для преодоления устойчивой метаболической адаптации, которая препятствует дальнейшим попыткам снизить массу тела.

«ГЕДОНИСТИЧЕСКИЙ ГОЛОД»

Если бы прием пищи регулировался исключительно гомеостатическими механизмами, большинство людей имело бы идеальную массу тела. Пищевое поведение формируется на основе параллельных и взаимодополняющих механизмов, которые объединяют гомеостатическую цепь питания, а также процессы в системе вознаграждения [55].

Прием пищи с вовлечением системы вознаграждения получил название «гедонистического голода» [56]. Он характеризуется стремлением к вкусной пище и стимулирует ее потребление независимо от энергетического состояния организма [57]. Еда становится не только способом удовлетворения голода, но и средством получения удовольствия [3]. При попытках снижения массы тела с помощью ограничительной диеты повышается мотивация к поощрительным стимулам, включая тягу к вкусной еде [58]. Для людей с ожирением нейрометаболические изменения ограничивают способность сопротивляться пищевым сигналам [59]. В некоторых случаях это может принимать форму компульсивного поведения, сравнимого с наркотической зависимостью [58]. Эффективным инструментом для поддержания веса в данном случае может быть использование когнитивно-поведенческой терапии (КПТ). В результате рандомизированного клинического исследования, проведенного в течение 24 недель, было установлено, что когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) способствует более эффективному поддержанию веса у людей, успешно сбросивших вес, по сравнению с контрольной группой. Это может оказаться полезным для поддержания веса в долгосрочной перспективе [60]. Таким образом, гедонистический го-

лод имеет важное значение в контексте контроля веса. Разработка стратегий, учитывающих гедонистические аспекты питания, являются важным направлением в области борьбы с ожирением [3].

ДИСБИОЗ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Желудочно-кишечный тракт человека колонизирован различными микроорганизмами, формирующими кишечную микробиоту. Микробиота влияет на развитие иммунной системы, метаболизм ксенобиотиков, защищает от патогенных организмов и синтезирует физиологически активные соединения, например, витамины (B7, B9, K), незаменимые аминокислоты и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [61, 62]. Короткоцепочечные жирные кислоты, такие как ацетат, бутират и пропаноат, способствуют повышению расхода энергии, улучшению чувствительности тканей к инсулину, регулированию аппетита и снижению системного воспаления [63].

Также известно, что кишечная микробиота способна производить пептидомиметики, которые имитируют структуру и функции белков, таких как PYY, грелин и лептин. Например, казеинопептидаза B (C1pB), вырабатываемая *Escherichia coli*, действует аналогично α -меланоцитостимулирующему гормону (α -MSH). Эксперименты на животных показали, что C1pB, как и α -MSH, способствует увеличению уровней GLP-1 и PYY в сыворотке крови, а также активирует нейроны гипоталамуса, отвечающие за снижение аппетита [64]. Следовательно, поддержание здоровой микробиоты кишечника является необходимым условием для нормального метаболизма и энергетического баланса организма. Дисбаланс микробиоты может привести к различным метаболическим расстройствам, включая ожирение [62].

Исследования показывают связь между ожирением и увеличением потенциально вредной микробиоты — развитием «кишечного дисбиоза». Например, в одном из исследований на мышах с ожирением было отмечено снижение численности Bacteroidetes на 50% и соответствующее увеличение Firmicutes [62, 65]. Интересно исследование, проведенное Fragiadakis и соавт. в рамках рандомизированного исследования DIETFITS, в котором участвовали взрослые без диабета с избыточным весом или ожирением. У 49 участников были собраны образцы стула в начале исследования и через 3, 6, 9 и 12 месяцев, а также проведено секвенирование гена 16S рибосомальной РНК для профилирования микробиоты. На фоне соблюдения низкоуглеводной/низкожировой диеты и снижения массы тела были зафиксированы изменения в составе кишечной микробиоты через 3 месяца, но с 6 по 12 месяцев изменения вернулись к исходному уровню, что может свидетельствовать о стабильности кишечной микробиоты [66]. Таким образом, устойчивость кишечной микробиоты может быть предиктором возврата веса.

С учетом этого, разработка новых терапевтических стратегий, направленных на влияние кишечной микробиоты на пищевое поведение, является актуальной для борьбы с ожирением и предотвращения рецидивов. В настоящее время исследуются подходы, основанные на пероральном применении пробиотиков. В результате многоцентрового рандомизированного двойного

слепого плацебо-контролируемого исследования было установлено, что 12-недельное лечение пробиотическим штаммом *N. alvei* HA4597® значительно способствует снижению веса и увеличению чувства сытости у людей с избыточным весом, которые соблюдают умеренно гипокалорийную диету [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя анализ феномена рецидива ожирения, связанного с «обесогенной памятью», можно утверждать, что поддержание сниженной массы тела представляет собой сложный комплекс процессов, включающий как волевые, так и неподвластные человеку биологические механизмы. При ожирении в организме человека формируются устойчивые адаптации, затрагивающие нейрональные сети головного мозга, гормональную регуляцию, биологию жировой ткани и состав кишечной микробиоты. Данные адаптации приводят к формированию устойчивости к снижению массы тела и препятствуют эффективности стабилизации веса после его редукции.

Для поддержания достигнутого веса необходимо использовать стратегии, противодействующие физиологическим адаптациям и компенсаторным механизмам, способствующим восстановлению веса. Понимание этих процессов — важный шаг на пути ученых и клиницистов

в борьбе с распространением эпидемии ожирения. В будущем технологии, направленные на коррекцию вышеуказанных изменений, представляются многообещающим направлением для повышения эффективности стратегий поддержания массы тела и предотвращения рецидива ожирения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья написана в рамках выполнения гранта РНФ 22-15-00365 «Динамика гормонально-метаболических факторов, маркеров «метаболической памяти» и фенотипических особенностей зрелых и прогениторных клеток жировой ткани на фоне постбариатрической ремиссии сахарного диабета 2 типа».

Конфликт интересов. Шестакова М.В. — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Шестакова М.В. — формулировка исследовательской идеи обзора, внесение правок, одобрение финальной версии статьи; Захарова К.Э. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, поиск и адаптация графического изображения, приведение статьи к единому академическому стилю, систематизация литературных источников; Юрченкова И.М. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

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

- Percentage of adults aged 20 years and older worldwide who were overweight or obese in 2020 and forecasts to 2035, 2024. <https://www.statista.com/statistics/1386143/percentage-of-overweight-or-obese-people-worldwide-forecasts/>
- WHO. Obesity and Overweight. Accessed January 04, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Hatzenbuehler ML, Keyes KM, Hasin DS. Associations between perceived weight discrimination and the prevalence of psychiatric disorders in the general population. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(11):2033-9. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.131>
- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(5):579-84. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.5.579>
- Lauti M, Kularatna M, Hill AG, MacCormick AD. Weight regain following sleeve gastrectomy—a systematic review. *Obes Surg*. 2016;26(6):1326–1334. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2152-x>
- Wang B, Cheng KK. Hypothalamic AMPK as a Mediator of Hormonal Regulation of Energy Balance. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3552. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19113552>
- Lau J, Herzog H. CART in the regulation of appetite and energy homeostasis. *Front Neurosci*. 2014;8:313. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00313>
- Jais A, Brfjning JC. Arcuate Nucleus-Dependent Regulation of Metabolism-Pathways to Obesity and Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022;43(2):314-328. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab025>
- Zhan C, Zhou J, Feng Q, Zhang JE, Lin S, Bao J, Wu P, Luo M. Acute and long-term suppression of feeding behavior by POMC neurons in the brainstem and hypothalamus, respectively. *J Neurosci*. 2011;33(8):3624-32. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2742-12.2013>
- Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995;377(6549):530-2. doi: <https://doi.org/10.1038/377530a0>
- Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci*. 2009;29(2):359-70. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2760-08.2009>
- Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2012;122(1):153-62. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI59660>
- Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т.16. — №4. — С.3-17. [Romantsova TR, Sych YuP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):3-17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12218>
- Barreto-Vianna AR, Aguilera MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Effects of liraglutide in hypothalamic arcuate nucleus of obese mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(3):626-33. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21387>
- Thornton P, Reader V, Digby Z, Smolak P, Lindsay N, Harrison D, Clarke N, Watt AP. Reversal of High Fat Diet-Induced Obesity, Systemic Inflammation, and Astroglialosis by the NLRP3 Inflammation Inhibitors NT-0249 and NT-0796. *J Pharmacol Exp Ther*. 2024; 388(3):813-826. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.123.002013>
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597-604. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105816>
- Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I, Lage M, Carreira MC, Martínez JA, Casanueva FF. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5037-44. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2566>
- Strohacker K, McCaffery JM, MacLean PS, Wing RR. Adaptations of leptin, ghrelin or insulin during weight loss as predictors of weight regain: a review of current literature. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(3):388-96. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.118>
- Vink RG, Roumans NJ, Mariman EC, van Baak MA. Dietary weight loss-induced changes in RBP4, FFA, and ACE predict weight regain in people with overweight and obesity. *Physiol Rep*. 2017;5(21):e13450. doi: <https://doi.org/10.14814/phy2.13450>

20. Tups A. Physiological models of leptin resistance. *J Neuroendocrinol.* 2009;21(11):961-71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01916.x>
21. Scarpace PJ, Matheny M, Tümer N, Cheng KY, Zhang Y. Leptin resistance exacerbates diet-induced obesity and is associated with diminished maximal leptin signalling capacity in rats. *Diabetologia.* 2005;48:1075–1083. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1763-x>
22. Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M, Bailon PS, Kim H, Lai CF, Tartaglia LA. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(16):8374-8. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.16.8374>
23. Crujeiras AB, Carreira MC, Cobia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci.* 2015;140:57-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>
24. Kanoski SE, Ong ZY, Fortin SM, Schlessinger ES, Grill HJ. Liraglutide, leptin and their combined effects on feeding: additive intake reduction through common intracellular signalling mechanisms. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(3):285-93. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12423>
25. Alshaker H, Sacco K, Alfraidi A, Muhammad A, Winkler M, Pchejetski D. Leptin signalling, obesity and prostate cancer: molecular and clinical perspective on the old dilemma. *Oncotarget.* 2015;6(34):35556-63. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5574>
26. Zhao S, Li N, Xiong W, et al. Leptin Reduction as a Required Component for Weight Loss. *Diabetes.* 2024;73(2):197-210. doi: <https://doi.org/10.2337/db23-0571>
27. Ge X, Yang H, Bednarek MA, Galon-Tilleman H, Chen P, Chen M, et al. LEAP2 Is an Endogenous Antagonist of the Ghrelin Receptor. *Cell Metab.* 2018;27(2):461-469.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.10.016>
28. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1784-92. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI29126>
29. Mariman EC, Wang P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(8):1277-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0263-4>
30. van Baak MA, Mariman ECM. Mechanisms of weight regain after weight loss - the role of adipose tissue. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):274-287. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0148-4>
31. Maclean PS, Bergouignan A, Cornier MA, Jackman MR. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(3):R581-600. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00755.2010>
32. Löfgren P, Hoffstedt J, Näslund E, Wirén M, Arner P. Prospective and controlled studies of the actions of insulin and catecholamine in fat cells of obese women following weight reduction. *Diabetologia.* 2005;48(11):2334-42. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1961-6>
33. Svensson PA, Gabrielson BG, Jernås M, Gummesson A, Sjöholm K. Regulation of human aldoketoreductase 1C3 (AKR1C3) gene expression in the adipose tissue. *Cell Mol Biol Lett.* 2008;13(4):599-613. doi: <https://doi.org/10.2478/s11658-008-0025-6>
34. Harmon GS, Lam MT, Glass CK. PPARs and lipid ligands in inflammation and metabolism. *Chem Rev.* 2011;111(10):6321-40. doi: <https://doi.org/10.1021/cr2001355>
35. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-7. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05485>
36. Hotamisligil GS. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease. *Immunity.* 2017;47:406–420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>
37. Cottam M, Caslin H, Winn N, Hasty AH. Multiomics reveals persistence of obesity-associated immune cell phenotypes in adipose tissue during weight loss and subsequent weight regain. *Nat Commun.* 2022;13. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30646-4>
38. Jaitin DA, Adlung L, Thaiss CA, Weiner A, Li B, Descamps H, et al. Lipid-Associated Macrophages Control Metabolic Homeostasis in a Trem2-Dependent Manner. *Cell.* 2019;178(3):686-698.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.054>
39. Cottam MA, Caslin HL, Winn NC, Hasty AH. Multiomics reveals persistence of obesity-associated immune cell phenotypes in adipose tissue during weight loss and weight regain in mice. *Nat Commun.* 2022;13(1):2950. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30646-4>
40. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine.* 2017;98:51-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.10.011>
41. Caslin HL, Cottam MA, Piñon JM, Boney LY, Hasty AH. Weight cycling induces innate immune memory in adipose tissue macrophages. *Front Immunol.* 2023;13:984859. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984859>
42. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;190(1-2):91-9. doi: [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(02\)00007-2](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(02)00007-2)
43. González-López MA, Ocejo-Viñals JG, Mata C, Vilanova I, Guiral S, Portilla V, Blanco R, Hernández JL. Association of retinol binding protein4 (RBP4) and ghrelin plasma levels with insulin resistance and disease severity in non-diabetic patients with hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol.* 2020;29(9):828-832. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14132>
44. Wang P, Menheere PP, Astrup A, Andersen MR, van Baak MA, et al; Diogenes consortium. Metabolic syndrome, circulating RBP4, testosterone, and SHBG predict weight regain at 6 months after weight loss in men. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(10):1997-2006. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20311>
45. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Schleicher E, Fritsche A, Häring HU. High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1173-8. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2342>
46. Berry DC, Jin H, Majumdar A, Noy N. Signaling by vitamin A and retinol-binding protein regulates gene expression to inhibit insulin responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(11):4340-5. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1011115108>
47. Zhou W, Ye SD, Wang W. Elevated retinol binding protein 4 levels are associated with atherosclerosis in diabetic rats via JAK2/STAT3 signaling pathway. *World J Diabetes.* 2021;12(4):466-479. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv12.i4.466>
48. Zhou W, Wang W, Yuan XJ, Xiao CC, Xing Y, Ye SD, Liu Q. The Effects of RBP4 and Vitamin D on the Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells via the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:3046777. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/3046777>
49. Plutzky J. The PPAR-RXR transcriptional complex in the vasculature: energy in the balance. *Circ Res.* 2011;108(8):1002-16. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.226860>
50. Norseen J, Hosooka T, Hammarstedt A, Yore MM, Kant S, et al. Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase- and toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism. *Mol Cell Biol.* 2012;32(10):2010-9. doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.06193-11>
51. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
52. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, Teboul M, Massiéra F, Sharma AM. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(6):807-25. doi: [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(02\)00311-4](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(02)00311-4)
53. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after «The Biggest Loser» competition. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(8):1612-9. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21538>
54. Hall KD, Guo J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. *Gastroenterology.* 2017; 152(7):1718-1727.e3. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.052>
55. Petrovich GD, Holland PC, Gallagher M. Amygdalar and prefrontal pathways to the lateral hypothalamus are activated by a learned cue that stimulates eating. *J Neurosci.* 2005;25(36):8295-302. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2480-05.2005>
56. Waterson MJ, Horvath TL. Neuronal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding. *Cell Metab.* 2015;22(6):962-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.026>
57. Carr KD. Chronic food restriction: enhancing effects on drug reward and striatal cell signaling. *Physiol Behav.* 2007;91(5):459-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.09.021>

58. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(1):37-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.001>
59. Hall KD, Hammond RA, Rahmandad H. Dynamic interplay among homeostatic, hedonic, and cognitive feedback circuits regulating body weight. *Am J Public Health.* 2014; 104(7):1169-75. doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.301931>
60. Madjd A, Taylor MA, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, Farshchi HR. Effects of cognitive behavioral therapy on weight maintenance after successful weight loss in women; a randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(3):436-444. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0495-9>
61. Davis CD. The Gut Microbiome and Its Role in Obesity. *Nutr Today.* 2016;51(4):167-174. doi: <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000167>
62. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol.* 2021;27(25):3837-3850. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837>
63. Chanda D, De D. Meta-analysis reveals obesity associated gut microbial alteration patterns and reproducible contributors of functional shift. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2304900. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2304900>
64. Fasano A. The Physiology of Hunger. *N Engl J Med.* 2025;392(4):372-381. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2402679>
65. Phuong-Nguyen K, McGee SL, Aston-Mourney K, Mcneill BA, Mahmood MQ, Rivera LR. Yoyo Dieting, Post-Obesity Weight Loss, and Their Relationship with Gut Health. *Nutrients.* 2024;16(18):3170. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16183170>
66. Mueller NT, Zhang M. Diet and long-term weight loss: what can we learn from our gut microbes? *Am J Clin Nutr.* 2020;111(6):1121-1123. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa084>
67. Déchelotte P, Breton J, Trotin-Piccolo C, Grube B, Erlenbeck C, Bothe G, Fetissov SO, Lambert G. The Probiotic Strain H. alvei HA4597® Improves Weight Loss in Overweight Subjects under Moderate Hypocaloric Diet: A Proof-of-Concept, Multicenter Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 2021;13(6):1902. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13061902>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Захарова Кристина Эдуардовна [Christina E. Zakharova, resident];** адрес: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, индекс 117292 [address: 11 Dmitry Ulyanov street, 117292 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6025-7885>; e-mail: christinzakharova@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Researcher ID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530;
eLibrary SPIN: 7584-7015; shestakova.mv@gmail.com

Юрченкова Инна Максимовна [Inna M. Yurchenkova, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4269-4348>;
e-mail: yurchenkova.inna@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Захарова К.Э., Юрченкова И.М. «Обесогенная память» как нейробиологический механизм, предопределяющий рецидивирующее течение ожирения. // *Ожирение и метаболизм.* — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 366-373. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13226>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Zakharova KE, Yurchenkova IM. «Obesogenic memory» as a neurobiological mechanism predicting the recurrent course of obesity. // *Obesity and metabolism.* 2025;22(4):366-373. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13226>

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МЭН-1 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРЕОДОЛЕНИЕ СЛОЖНОСТЕЙ ПОСРЕДСТВОМ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА



© Л.Г. Эбаноидзе, Я.А. Эль-Тарави*, З.А. Габараева, Е.А. Пигарова, Д.Г. Бельцевич, Л.К. Дзеранова, Е.Г. Пржиялковская, Л.И. Ибрагимова, С.Ю. Воротникова

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) представляет собой редкое наследственное заболевание, сопровождающееся развитием многофокусных опухолей в эндокринных органах. В статье представлен клинический случай пациентки с подтвержденной мутацией *MEN1* (с.203delC p.T70fsX118), у которой на протяжении более 10 лет наблюдались проявления различных компонентов синдрома, включая аденомы околощитовидных желез, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и микропролактинома гипофиза. Проведены многоэтапные хирургические вмешательства: дуоденопанкреатэктомия, паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией, резекция надпочечника и удаление лейомиом пищевода. В работе обсуждаются трудности диагностического поиска первичного очага секреции паратгормона, сложности достижения оптимальных показателей гликемии при абсолютной инсулиновой недостаточности ввиду фульминантного развития сахарного диабета вследствие тотальной панкреатэктомии, а также аспекты репродуктивного здоровья и качества жизни. Приведенный случай подчеркивает важность персонализированного подхода и междисциплинарного ведения пациентов с синдромом МЭН-1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром МЭН-1; мутация *MEN1*; нейроэндокринные опухоли; первичный гиперпаратиреоз; аденома гипофиза; тотальная панкреатэктомия; сахарный диабет.

MEN-1 MANAGEMENT IN CLINICAL PRACTICE: NAVIGATING COMPLEXITY THROUGH MULTIDISCIPLINARY COLLABORATION

© Laura G. Ebanoidze, Iasmin A. El-Taravi*, Zalina A. Gabaraeva, Ekaterina A. Pigarova, Dmitriy G. Beltsevich, Larisa K. Dzeranova, Elena G. Przhiyalkovskaya, Liudmila I. Ibragimova, Svetlana Yu. Vorotnikova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) is a rare hereditary disorder characterized by the development of multifocal tumors in endocrine organs. This article presents a clinical case of a female patient with a confirmed *MEN1* mutation (c.203delC p.T70fsX118), who exhibited manifestations of various syndrome components over more than 10 years, including parathyroid adenomas, pancreatic neuroendocrine tumors, and a pituitary microprolactinoma. The patient underwent multiple surgical interventions: duodenopancreatectomy, parathyroidectomy with autotransplantation, adrenal resection, and esophageal leiomyoma removal. The study discusses the challenges in diagnosing the primary source of parathyroid hormone secretion, the difficulties in achieving optimal glycemic control due to absolute insulin deficiency following fulminant diabetes mellitus development after total pancreatectomy, as well as aspects of reproductive health and quality of life. This case highlights the importance of a personalized approach and multidisciplinary management in patients with MEN-1 syndrome.

KEYWORDS: *MEN1* syndrome; *MEN1* mutation; neuroendocrine tumors; primary hyperparathyroidism; pituitary adenoma; total pancreatectomy; diabetes mellitus.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) — редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное мутацией гена *MEN1*, характеризующееся сочетанным развитием опухолей преимущественно околощитовидных желез (ОЩЖ), поджелудочной железы и передней доли гипофиза. Лечение новообразований в рамках данной

патологии часто требует хирургического вмешательства, что, в свою очередь, сопровождается высоким риском тяжелых отдаленных осложнений. Ведение пациентов с МЭН-1 требует междисциплинарного подхода, регулярного мониторинга и персонализированных стратегий к коррекции терапии. Особый интерес представляют случаи развития сахарного диабета (СД) вследствие тотальной панкреатэктомии, что сопровождается полиорганными нарушениями.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Анамнез жизни

Пациентка М., 1985 г.р., с 2012 г. наблюдается в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (далее — НМИЦ эндокринологии) в связи с диагностированным синдромом МЭН-1, генетически подтвержденным гетерозиготной мутацией *MEN1* (с.203delC p.T70fsX118). Семейный анамнез отягощен: мать умерла в возрасте 44 лет, предположительно, от МЭН-1, бабушка по материнской линии скончалась в 33 года после хирургического вмешательства по поводу патологии желудка и поджелудочной железы. Менархе — в 14 лет, регулярный менструальный цикл, в анамнезе — одноплодная беременность (2010 г.), прервана на сроке 11–12 недель по медицинским показаниям в связи с диагностированной опухолью поджелудочной железы.

Анамнез заболевания

В 2005 г. при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости у пациентки впервые обнаружены объемные новообразования в области поджелудочной железы и правого надпочечника. Со слов пациентки, гормональная активность объемных образований была исключена, медицинская документация не была предоставлена, далее пациентка за медицинской помощью не обращалась. При обследовании в 2012 г. диагностирован первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ). Выполнен генетический анализ, подтверждена мутация в гене *MEN1*. Учитывая молодой возраст манифестации заболевания, с целью исключения других компонентов синдрома МЭН-1 проведено МРТ головного мозга, визуализирована неоднородность структуры гипофиза.

В 2012 г. в ФГБМУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России пациентке выполнена тотальная дуоденопанкреатэктомия по поводу опухолевых узлов в головке, теле и хвосте поджелудочной железы с сохранением селезенки, холецистэктомия, а также резекция правого надпочечника. По данным морфологического исследования выявлены множественные соматостатиномы (G1) и светлоклеточная аденома правого надпочечника. В послеоперационном периоде в связи с развитием СД вследствие панкреатэктомии инициирована интенсифицированная инсулинотерапия.

В сентябре 2013 г. в ходе стационарного лечения в отделении нейроэндокринологии НМИЦ эндокринологии подтверждена симптомная (костная) форма ПГПТ: микролиты почек, снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) ниже ожидаемых по возрасту значений: до $-1,3$ SD по Z-критерию в лучевой кости, $-1,6$ SD в поясничном отделе позвоночника и $-1,7$ SD в проксимальном отделе бедренной кости. В рамках госпитализации произведена парааденомэктомия четырех ОЦЖ с аутоотрансплантацией фрагментов в правое предплечье. По данным морфологического исследования верифицирована гиперплазия околощитовидных желез.

При последующей госпитализации в 2014 г. в НМИЦ эндокринологии отмечалось персистирующее повышение ПТГ до 2673 пг/мл из правой руки (с аутоотрансплантатом), тогда как уровень ПТГ из контрлатеральной руки составил 42,46 пг/мл (15–65). С целью подтверждения

наличия рецидива ПГПТ из аутоотрансплантата проведена проба Казановы (рис. 1), в ходе которой при блокировании кровообращения в конечности с аутоотрансплантатом подавления ПТГ более чем на 50% по сравнению с доишемизированным уровнем не зафиксировано. При УЗИ ОЦЖ в местах их типичного расположения дополнительных объемных образований не выявлено.

На фоне повышенного уровня ПТГ у пациентки наблюдалась клиническая картина гипопаратиреоза в виде парестезий в кончиках пальцев верхних и нижних конечностей и подергиваний мышц лица. Однако лабораторные показатели оставались в пределах нормы: Са общ. — 2,4 ммоль/л (2,15–2,55) и Са сут. мочи — 6,97 ммоль/сут (2,5–8,0). Сохраняющаяся необходимость в заместительной терапии альфакальциололом в суточной дозе 2 мкг в комбинации с карбонатом кальция 3000 мг расценена как циркуляция иммунореактивного, но биологически неактивного ПТГ.

В рамках скрининга осложнений ПГПТ выполнена гастроскопия, выявлены новообразования грудного отдела пищевода на расстоянии 19–20 см и подслизистое образование грудного отдела пищевода на расстоянии 30 см от резцов. В 2016 г. в УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России выполнена торакотомия и энуклеация множественных образований пищевода, по результатам морфологического исследования подтверждены доброкачественные лейомиомы.

В ходе стационарного лечения в НМИЦ эндокринологии в 2020 г. ввиду сохраняющегося стойкого повышения ПТГ до 80,15 пг/мл (левая рука без аутоотрансплантации), диагностический поиск источника ПГПТ был продолжен. При УЗИ визуализирована гиперплазия фрагментов ОЦЖ в мышце правого предплечья. Для оценки функциональной активности трансплантата проведена повторная проба Казановы: ПТГ базальный — 84,24 пг/мл; ПТГ (5 минута ишемии) — 81,12 пг/мл; ПТГ (10 минута) — 38,52 пг/мл; ПТГ (15 минута) — 17,59 пг/мл; ПТГ (через 10 минут после снятия манжеты) — 12,56 пг/мл. Полученные результаты свидетельствовали о рецидиве ПГПТ в месте аутоотрансплантата, в связи с чем произведена его резекция. В послеоперационном периоде отмечалось развитие гипопаратиреоза: ПТГ — 8,3 пг/мл, Са общ. — 1,91 ммоль/л, Са ион. — 0,95 ммоль/л (1,03–1,29). По данным морфологического исследования фрагмента ткани (1,0 см) верифицирована гиперплазированная ткань околощитовидной железы среди скелетных мышц.

По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением обнаружена эндоселлярная аденома гипофиза 2x5 мм, гормональная активность образования исключена.

С целью достижения стойкой компенсации углеводного обмена и, как следствие, предупреждения дальнейшего развития и прогрессирования поздних осложнений сахарного диабета, пациентке установлена инсулиновая помпа с функцией автоматического расчета доз болюсов «Medtronic Paradigm REAL-Time MMT-722».

В связи с жалобами пациентки на бесплодие, после проведения консилиума определена возможность проведения программы экстакорпорального оплодотворения (ЭКО). По результатам преимплантационной генетической диагностики (ПГД) ни один из 4 эмбрионов не рекомендован к переносу из-за выявленных мутаций гена *MEN1*.

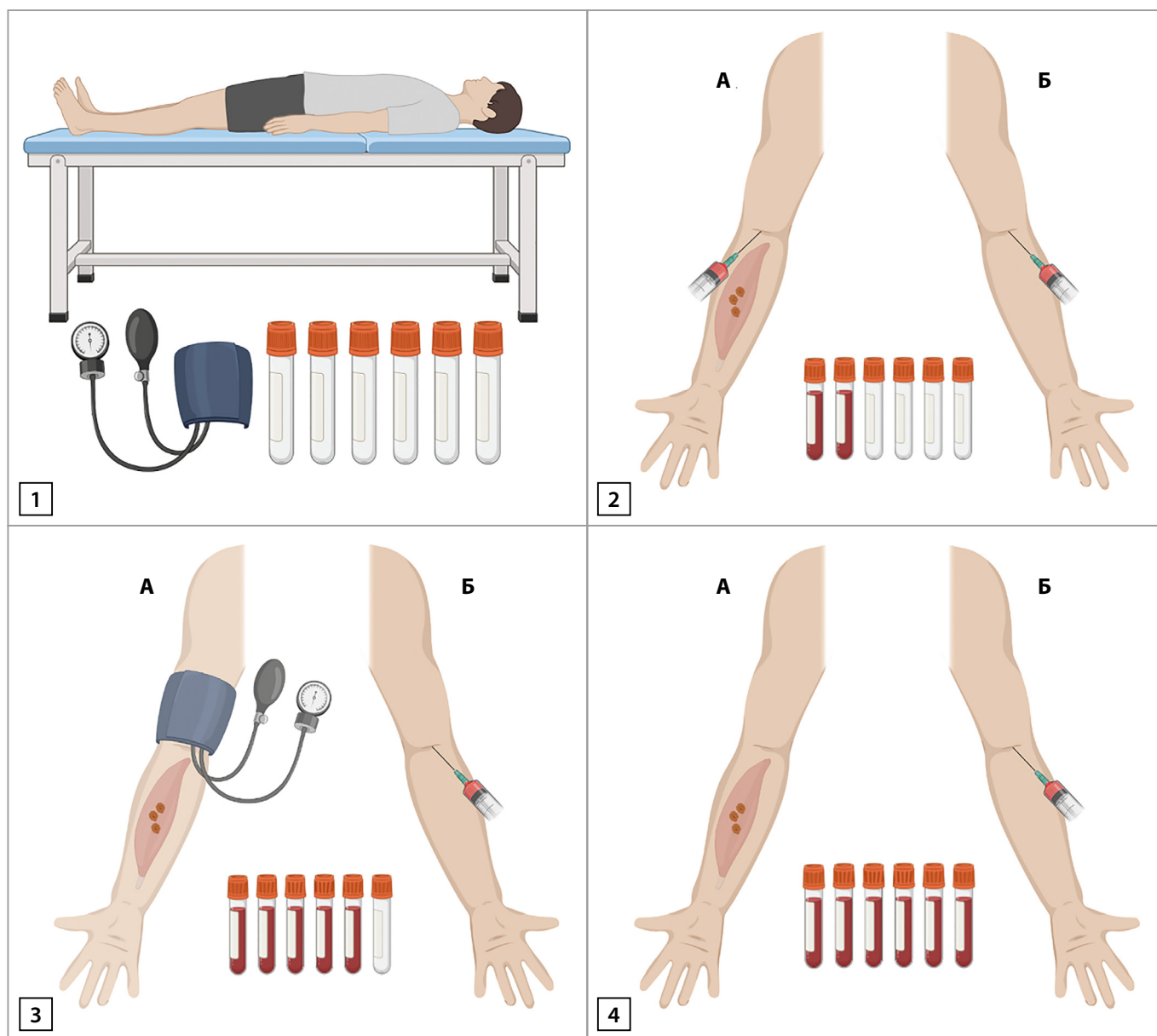


Рисунок 1. Этапы проведения пробы Казановы.
Авторский рисунок выполнен с помощью biorender.com.

А — рука с аутотрансплантатом, Б — контрлатеральная рука.

Этап 1. Подготовка к пробе. Пациент укладывается на кушетку с доступом к обеим рукам. Необходимо подготовить тонометр и 6 пробирок для забора крови.

Этап 2. Забор крови на ПТГ из обеих рук.

Этап 3. Проведение пробы. Наложение манжеты, забор крови из контрлатеральной руки через 5, 10 и 15 минут.

Этап 4. Окончание пробы. Снятие манжеты, забор крови из контрлатеральной руки через 10 минут.

В 2022 году на фоне приема альфакальцидола 1,25 мкг в сутки и кальция карбоната 2000 мг в сутки по клинико-лабораторным данным отмечалась гипокальциурия (1,53 ммоль/сут) при показателях фосфорно-кальциевого обмена в пределах референсных значений (ПТГ — 51,35 пг/мл, Са скорр. — 2,26 ммоль/л, фосфор — 1,21 ммоль/л (0,74–1,52)), коррекции терапии не требовалось. Впервые диагностирована гиперпролактинемия: пролактин — 655,8 мЕд/л (94–500), пролактин биоактивный — 426,0 мЕд/л (64–365) при отсутствии динамики роста микроаденомы гипофиза, рекомендован каберголин 0,5 мг по ¼ таблетки 2 раза в неделю на ночь. Однако при амбулаторном обследовании по месту жительства уровень пролактина, со слов пациентки, соответствовал

референсным значениям, в связи с чем прием медикаментозной терапии не был начат.

В январе 2024 г. пациентка обратилась в НМИЦ эндокринологии с жалобами на общую слабость, сонливость и нарушение памяти. Рекомендовано проведение УЗИ щитовидной железы, по результатам которого выявлены признаки аутоиммунного поражения. При динамическом контроле тиреоидного статуса отмечен прогрессирующий рост уровня ТТГ до 7,2 мМЕ/л (0,35–5,1) по сравнению с предыдущим показателем 4,95 мМЕ/л от 2023 г. На основании зафиксированного двукратного повышения ТТГ в диапазоне от 4 до 10 мМЕ/л, диагностирован субклинический гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, инициирована

заместительная терапия левотиноксином натрия 75 мкг в сутки утром за 30 минут до еды.

На фоне ежедневного приема колекальциферола 5000 МЕ в сутки определены уровни 25 (ОН) витамина D — 30,9 нг/мл (30,0–60,0); Са общ. сыворотки крови — 2,38 ммоль/л и Са ион. — 1,25 ммоль/л. Рекомендовано редуцировать дозу альфакальцидола до 1 мкг в сутки и кальция карбоната до 1500 мг в сутки, терапию нативной формой витамина D продолжить в прежнем объеме.

Статус текущей госпитализации

В марте 2024 г. в отделении нейроэндокринологии НМИЦ эндокринологии отмечена положительная динамика в виде достижения ремиссии ПГПТ на фоне приема альфакальцидола 1 мкг в сутки в комбинации с кальцием карбонатом 1500 мг в сутки. МПК, по данным рентгеновской денситометрии, соответствовала возрастной норме. Маркёры костного метаболизма (остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена 1 типа) — в пределах референсных значений. Рекомендовано продолжить заместительную терапию кальцием карбонатом, активный и нативной формами витамина D в прежних объемах.

По данным гормонального анализа крови подтверждена гиперпролактинемия: пролактин общий — 668,4 мЕд/л; пролактин биоактивный — 436 мЕд/л. По МРТ гипофиза с контрастным усилением сохранялась эндоселлярная микроаденома гипофиза 2,3х4,5 мм, без динамики по сравнению с размерами от 2022 года. Уровни ЛГ — 8,72 Ед/л (1,5–11,6) и ФСГ — 5,43 Ед/л (1,5–12,0) в референсных интервалах. Рекомендован прием каберголина 0,5 мг по ¼ таблетки на ночь 2 раза в неделю. Отмечена медикаментозная компенсация гипотиреоза на фоне терапии левотиноксином натрия 75 мкг в сутки: ТТГ — 1,866 мМЕ/л, свТ4 — 11,87 пмоль/л (9,0–19,0).

В рамках топической диагностики выполнено МСКТ органов грудной и брюшной полостей и забрюшинного пространства с контрастным усилением, по результатам которого данных за нейроэндокринные опухоли не обнаружено.

В отделении на фоне оптимизированной помповой инсулинотерапии (Инсулин Аспарт+Никотинамид+Аргинин) достигнуты околоцелевые показатели углеводного обмена (HbA_{1c} — 6,7%). Проводился мониторинг гликемии с использованием расчета углеводного коэффициента и фактора чувствительности к инсулину (1 ЕД:2 ммоль/л). При выписке базальный режим 1,0 ЕД/ч, углеводный коэффициент 1ХЕ: 1,2–1,7 ЕД.

При скрининге осложнений СД в ходе офтальмологического осмотра диагностирована периферическая витреохориоретинальная дистрофия, эпиретинальный фиброз, макулярный тракционный синдром правого глаза. Рекомендовано проведение ограничивающей лазерной коагуляции сетчатки. Данных за наличие диабетической нефропатии не получено: креатинин 63,2 мкмоль/л, рСКФ — 107 мл/мин/1,73 м², соотношение альбумин/креатинин — 0,49 мг/ммоль. При осмотре специалистом кабинета «Диабетическая стопа» диабетическая дистальная полинейропатия не выявлена.

Хронологическая последовательность клинико-диагностических событий, лабораторных и инструментальных данных, коррекции терапии представлена в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует сложное течение МЭН-1 с многофокусным поражением эндокринных и неэндокринных органов (рис. 2), включая рецидивирующий гиперпаратиреоз, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, лейомиомы пищевода и вовлечение гипофиза.

Генетические и наследственные аспекты

Синдром МЭН-1 (син. синдром Вернера) — редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования [2, 3], распространенность которого составляет ~1-3:100 000 [1, 4]. У 90% пациентов с МЭН-1 хотя бы один из родителей обладает мутантным геном, и только в 10% случаев выявляется мутация *de novo* [2]. Генетический анализ мутации гена *MEN1*, кодирующего белок менин [1], применяется в клинической практике для подтверждения диагноза МЭН-1 у пациентов с двумя и более симптомами заболевания, диагностики бессимптомного носительства мутации у родственников первой линии, а также у родственников первой линии носителей мутации с подозрением на наличие симптомов заболевания [5–7]. У пациентки Н. в гене *MEN1* выявлена гетерозиготная мутация с.203delC p.T70fsX118, а также отягощен семейный анамнез: смерть матери в возрасте 44 лет (предположительно, от МЭН-1) и бабушки в возрасте 33 лет после хирургического вмешательства по поводу патологии желудка и поджелудочной железы свидетельствуют о возможном наличии МЭН-1 у родственников. Это подчеркивает необходимость обязательного генетического консультирования и молекулярно-генетического тестирования ближайших членов семьи.

Фенотип МЭН-1: мультиорганное поражение и тактика лечения

Первичный гиперпаратиреоз является наиболее распространенным компонентом МЭН-1, встречающимся у более чем 90% пациентов [6]. Симптоматическая гиперкальциемия при ПГПТ обычно дебютирует на втором-третьем десятилетии жизни и может сопровождаться нефролитиазом, кистозно-фиброзным остеоитом, неспецифическими симптомами (полиурия, полидипсия, запор, общая слабость и утомляемость), остеопенией и повышенным риском переломов [1]. Данные за наличие у пациентки Н. в 27 лет микролитов почек, снижение МПК в лучевой кости, поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренной кости позволили подтвердить симптомную форму ПГПТ. Проведенное удаление четырех гиперплазированных ОЩЖ с аутоотрансплантацией фрагментов, как правило, одной наименее измененной, в правое предплечье в настоящее время является методом выбора при лечении ПГПТ в рамках МЭН-1, хотя вопрос о целесообразности раннего оперативного вмешательства в подобных ситуациях остается предметом научных дискуссий [6]. Однако необходимо учитывать, что риск развития рецидива заболевания из аутоотрансплантата значительно выше в группе пациентов с МЭН-1, чем с изолированным ПГПТ, и достигает 50% в течение 10 лет после оперативного лечения [8, 9]. С целью верификации очага гиперсекреции при рецидивирующем течении

Таблица 1. Хронологическая последовательность клинико-диагностических событий, лабораторных и инструментальных данных, коррекции терапии

Год	Событие / вмешательство	Диагностические данные	Коррекция терапии / тактика
2005	Выявлено образование в поджелудочной железе (УЗИ)	–	Диспансерное наблюдение
2012	Тотальная дуоденопанкреатэктомия, холецистэктомия, резекция правого надпочечника	Соматостатинома G1, аденома надпочечника	Базис-болюсная инсулинотерапия
	Развитие СД вследствие панкреатэктомии	Глюкоза плазмы натощак >7 ммоль/л	
2013	Удаление четырех ОЦЖ, аутотрансплантация ткани в предплечье	ПТГ до 2673 пг/мл	Альфакальцидол 2 мкг/сут, кальций карбонат 3000 мг/сут
2014	Повышение ПТГ, отрицательная проба Казановы	Отсутствие подавления ПТГ при блокировании кровообращения в конечности с аутотрансплантатом из кровотока более чем на 50% по сравнению с доишемизированным уровнем	–
2016	Торакотомия, удаление лейомиомы пищевода	Гистология: доброкачественная лейомиома	–
2020	Повышение ПТГ, положительная проба Казановы	ПТГ до 84 пг/мл, Са скорр. — 2,58 ммоль/л	Резекция аутотрансплантата ОЦЖ
	Послеоперационный гипопаратиреоз	ПТГ после операции — 8,3 пг/мл	Снижение дозы альфакальцидола до 1,25 мкг/сут, кальция карбоната до 2000 мг/сут
	Декомпенсация углеводного обмена	HbA _{1c} — 7,5 %	Помповая инсулинотерапия
2020	МРТ: микроаденома гипофиза 2×5 мм, выявлена гиперпролактинемия	Пролактин — 655,8 мЕд/л	Каберголин рекомендован, но не начат
2022	Микроаденома прежних размеров, повышение пролактина	Биоактивный пролактин — 426 мЕд/л	
2024	Жалобы: слабость, сонливость, ухудшение памяти	ТТГ — 7,21 мМЕ/л	Левотироксин натрия 75мкг в сутки
	Медикаментозная компенсация ПГПТ	ПТГ — 63,94 пг/мл; Са скорр. — 2,34 ммоль/л; Фосфор — 1,34 ммоль/л	Снижение дозы альфакальцидола до 1 мкг/сут, кальция карбоната до 1500 мг/сут

гиперпаратиреоза у пациентов после тотальной парааденомэктомии с аутотрансплантацией ткани ОЦЖ в мышцу предплечья показано проведение пробы Казановы. Данный подход обладает высокой диагностической точностью, что имеет принципиальное значение для определения дальнейшей тактики хирургического лечения [6]. В представленном клиническом наблюдении рецидив ПГПТ у пациентки Н. произошел спустя 7 лет после паратиреоидэктомии, в связи с чем выполнена резекция аутотрансплантата с последующей коррекцией гипопаратиреоза препаратами кальция и активной формой витамина D с достижением медикаментозной компенсации.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы занимают второе место по частоте среди компонентов синдрома МЭН-1, диагностируются в 30–80% случаев и являются одной из ведущих причин смерти пациентов [6, 10]. Встречаются как функциональные опухоли, которые могут секретировать гастрин, инсулин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), соматостатин и др., так и нефункционирующие [6]. Учитывая, что НЭО поджелудочной железы у пациентов с МЭН-1 характеризуются мультифокальным поражением, интерпретация биохимических и визуализирующих исследований, а также их корреляция с предполагаемым диагнозом затруднена [6, 11]. Тактика лечения НЭО

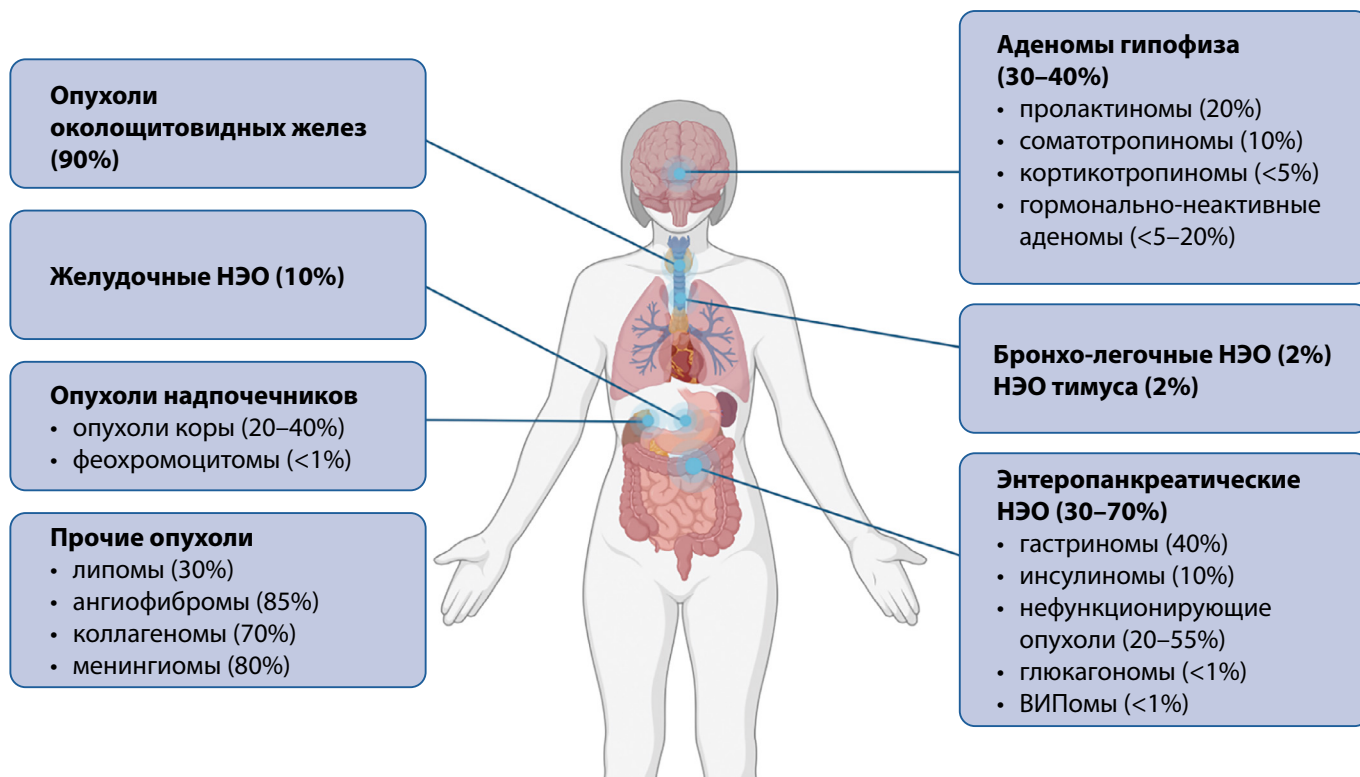


Рисунок 2. Фенотип МЭН-1 [1].
Авторский рисунок выполнен с помощью biorender.com.

поджелудочной железы у пациентов с синдромом МЭН-1 зависит от размера, функциональной активности и степени дифференцировки опухоли. Методом выбора при лечении нефункционирующих НЭО у пациентов с МЭН-1 является тотальная панкреатэктомия ввиду высокого риска рецидива и метастазирования, хотя этот вопрос также является предметом дискуссий в научном сообществе [12]. Однако подход к хирургическому лечению должен быть персонализированным, учитывающим множественность поражений и риск развития послеоперационных осложнений, таких как сахарный диабет вследствие панкреатэктомии [13, 14].

В представленном клиническом наблюдении пациентке проведена тотальная дуоденопанкреатэктомия по поводу опухолевых образований в головке, теле и хвосте поджелудочной железы. Послеоперационно у пациентки развился абсолютный дефицит инсулина, потребовавший интенсифицированной инсулинотерапии с последующим использованием инсулиновой помпы. Такой подход обеспечивает более стабильный контроль гликемии и снижает риск развития острых и хронических осложнений СД.

Согласно литературным данным, нарушения углеводного обмена, обусловленные заболеваниями или хирургическими вмешательствами на поджелудочной железе, иногда обозначаются как СД 3с типа. Данный термин впервые был предложен в 2012 г. рабочей группой PancreasFest, объединившей специалистов различных профилей, занимающихся изучением патологии поджелудочной железы [15], а в 2014 г. включен в классификацию Американской диабетологической ассоциации (ADA) как тип сахарного диабета, вызванного поражением экзокринной части поджелудочной железы [16]. Впоследствии, в 2016 г., его признание было подтверждено Консорциумом по изучению хронического панкреати-

та, диабета и рака поджелудочной железы (CPDPC) [17]. В то же время в России отсутствуют критерии диагностики СД 3с типа в клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов, что, вероятно, связано с отсутствием достаточных эпидемиологических данных [18]. В настоящее время данное заболевание упоминается в рубрике «Другие специфические типы сахарного диабета» в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [19].

Аденомы гипофиза встречаются у 15–50% пациентов с МЭН-1 по данным различных наблюдений [20–24], манифестируя, как правило, в более позднем возрасте ($38,0 \pm 15,3$ года) по сравнению с ПППТ и НЭО поджелудочной железы [21]. Ранние исследования сообщали о высокой распространенности макроаденом гипофиза (более 80%) в данной когорте пациентов [20, 21], однако более поздние серии наблюдений указывают на частое выявление микроаденом, что, вероятно, связано с внедрением более чувствительных методов визуализации [25, 26]. Кроме того, такие опухоли характеризуются более агрессивным течением: они нередко демонстрируют инфильтративный рост, склонность к рецидивированию и меньшую чувствительность к медикаментозной терапии [6], в связи с чем чаще требуется применение комбинированного подхода, включающего также аденомэктомию и лучевую терапию.

Среди подтипов опухолей гипофиза у пациентов с МЭН-1 наиболее распространенными являются пролактиномы (40–75%); встречаются также соматотропиномы (5–15%), кортикотропиномы (3–7%), гормонально-неактивные опухоли (15–40%) и аденомы со смешанной секрецией (маммосоматотропные и маммокортicotропные) [20, 25–27]. В представленном клиническом наблюдении у пациентки Н. в возрасте 28 лет была выявлена

микроаденома гипофиза размером 2x5 мм с умеренно повышенным персистирующим уровнем пролактина, что соответствует эндоселлярной микропролактиноме.

Аденомы коры надпочечников, чаще протекающие бессимптомно, встречаются в 20–55% случаев у пациентов с МЭН-1 [6, 28]. Тактика диагностики и лечения гормонально-активных аденом надпочечников у пациентов с МЭН-1 не отличается от общепринятой [6]. В представленном клиническом наблюдении гормонально-неактивная инциденталомы правого надпочечника обнаружена в связи с диагностикой НЭО поджелудочной железы, морфологически верифицирована светлоклеточная аденома.

У пациентов с МЭН-1 могут также встречаться ангиофибромы, коллагеномы, липомы и другие опухоли. Чаще всего эти находки могут быть случайными, однако требуют наблюдения из-за потенциального риска малигнизации.

Планирование беременности у пациентов с МЭН-1 и возможные осложнения

Наступление беременности у пациентов с МЭН-1 возможно в условиях компенсации заболевания и тщательной прегравидарной подготовки. Учитывая ауто-сомно-доминантный тип наследования МЭН-1, одним из ключевых аспектов генетического консультирования пар является информирование о возможности проведения ЭКО с ПГД эмбрионов [29, 30]. Так, в клиническом наблюдении Martin J.R. и соавторов у пациентки с МЭН-1 только у одного из пяти эмбрионов не было обнаружено мутации в гене *MEN1*; данный эмбрион был отобран для переноса, что завершилось рождением клинически здорового ребенка [31]. При естественном наступлении беременности парам могут быть предложены неинвазивные и инвазивные пренатальные методы диагностики с целью диагностики МЭН-1 у плода [32].

Количество данных о ведении беременности у пациентов с МЭН-1 в литературе ограничено. Коллективы авторов представленных немногочисленных клинических наблюдений, выражают единое мнение о том, что анализ осложнений беременности у пациенток с МЭН-1 может основываться на соответствующих данных о спорадических формах эндокринных заболеваний (ПГПТ, пролактинома, НЭО поджелудочной железы и т.д.) [7, 33, 34].

При ПГПТ, поражающем 90% пациентов с МЭН-1, беременность ассоциирована с повышенным риском выкидыша, задержками внутриутробного развития, преэклампсией, а также развитием транзиторной неонатальной гипокальциемии (в особенности при выраженной гиперкальциемии). Материнская гиперкальциемия также может вызвать подавление работы паратиреоидного гормона плода во время беременности, что приводит к нарушению развития ОЦЖ. Впоследствии новорожденный подвержен более высокому риску развития стойкой гипокальциемии и судорог из-за хронического гипопаратиреоза [35, 36]. При наличии выраженной материнской гиперкальциемии (уровень кальция >2,75 ммоль/л) хирургическое лечение показано во втором триместре беременности [33].

Во время беременности потребность организма в инсулине возрастает из-за развития физиологической инсулинорезистентности, в связи с чем ведение беремен-

ных пациенток с СД вследствие панкреатэктомии может представлять особые трудности. Необходим постоянный динамический контроль показателей компенсации углеводного обмена, использование систем непрерывного мониторинга глюкозы с целью предотвращения последствий глюкозотоксичного воздействия, проявляющегося макросомией плода, риском развития преждевременных родов, а также преэклампсии и других осложнений у матери [4].

Меньшую клиническую значимость у пациентов с МЭН-1 при беременности имеют опухоли гипофиза, в особенности пролактиномы и соматотропиномы. Под действием эстрогенов во время беременности возможен рост размеров опухоли с развитием компрессии зрительных нервов и появлению головных болей. При подтверждении гормональной активности пролактиномы рекомендуется назначение терапии агонистами дофаминовых D2-рецепторов до наступления беременности для достижения ремиссии. В период гестации при отсутствии симптомов опухолевого роста терапия прекращается, однако необходимо регулярное динамическое наблюдение с оценкой полей зрения [34].

Во всех приведенных исследованиях подчеркивается значимость прегравидарной подготовки, динамического контроля гормональных исследований и активного мультидисциплинарного наблюдения за пациентами с синдромом МЭН-1 на всех этапах беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай иллюстрирует трудности диагностики первичного очага гиперсекреции ПТГ у пациентов с ауто-трансплантированными фрагментами ОЦЖ и сложности достижения оптимальных показателей гликемии при абсолютной инсулиновой недостаточности вследствие тотальной панкреатэктомии.

Междисциплинарный подход, своевременная оценка гормонального, метаболического и репродуктивного статуса, а также применение современных диагностических подходов позволят существенно улучшить показатели продолжительности и качества жизни пациентов с синдромом МЭН-1 с достижением долгосрочной ремиссии и минимизацией рисков повторных оперативных вмешательств.

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. Авторы осуществляли ведение пациента в стационарных и амбулаторных условиях, проводили поиск литературы по теме, участвовали в написании литературного обзора и описании клинического случая. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024
- Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. *Hum Mol Genet.* 1997;6(7):1177–83. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/6.7.1177>
- Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet.* июль 1997;6(7):1169–75. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/6.7.1169>
- Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev.* 2021;42(2):133–70. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa031>
- Newey PJ, Thakker RV. Role of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 3:8–17. doi: <https://doi.org/10.4158/EP10379.RA>
- Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990–3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
- Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:339. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00339>
- Schreinemakers JMJ, Pieterman CRC, Scholten A et al. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg.* 2011;35(9):1993–2005. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1068-9>
- Waldmann J, López CL, Langer P et al. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2010;97(10):1528–34. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.7154>
- Pieterman CRC, Valk GD. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;97(4):409–23. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14727>
- Ramamoorthy B, Nilubol N. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome Pancreatic Neuroendocrine Tumor Genotype/Phenotype: Is There Any Advance on Predicting or Preventing? *Surg Oncol Clin N Am.* 2023;32(2):315–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2022.10.008>
- Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome - An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology.* 2021;111(7):609–30. doi: <https://doi.org/10.1159/000511791>
- van Beek DJ, Takkenkamp TJ, Wong-Lun-Hing EM et al. Risk factors for complications after surgery for pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery.* июль 2022;172(1):127–36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.02.007>
- Nell S, Borel Rinkes IHM, Verkooyen HM et al. Early and Late Complications After Surgery for MEN1-related Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg.* 2018;267(2):352–6. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002050>
- Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol.* 2013;13(4):336–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.05.002>
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care.* 2013;37(Supplement_1):S14–80. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>
- Hart PA, Bellin MD, Andersen DK et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):226–37. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30106-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30106-6)
- Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю. и др. Нарушения углеводного обмена у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы: особенности диагностики и патогенеза // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* — 2021. — Т. 10, — № 3. — С. 52–58. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-3-52-58>
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. – 12-й выпуск. – М.; 2025. [Algorithmy specializirovannoi medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным диабетом. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi, O.Yu. Suharevov. 12-i vypusk. M.; 2025. (In Russ.)]
- Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(4):534–43. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31815ade45>
- Vergès B, Boureille F, Goudet P et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):457–65. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8145>
- Trump D, Farren B, Wooding C et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM.* 1996;89(9):653–69. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/89.9.653>
- Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):257–66. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.40>
- Beckers A, Betea D, Valdes Socin H, Stevenaert A. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. *J Intern Med.* 2003;253(6):599–605. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01164.x>
- de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CRC et al. Long-Term Natural Course of Pituitary Tumors in Patients With MEN1: Results From the DutchMEN1 Study Group (DMG). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3288–96. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2015>
- Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine.* 2017;58(2):349–59. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1234-4>
- Goudet P, Dalac A, Le Bras M et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1568–77. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3659>
- Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):269–79. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0679>
- Harper JC, Sengupta SB. Preimplantation genetic diagnosis: state of the art 2011. *Hum Genet.* 2012;131(2):175–86. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1056-z>
- Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. GeneReviews® [Internet]. 1993 [cited 2025 May 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538/>
- Lima AD, Alves VR, Rocha AR et al. Preimplantation genetic diagnosis for a patient with multiple endocrine neoplasia type 1: case report. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(1):67–70. doi: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180010>
- Huby T, Le Guillou E, Burin des Roziers C et al. Noninvasive Prenatal Diagnosis of a Paternally Inherited MEN1 Pathogenic Splicing Variant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):e1367–73. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab894>
- Dhiman D, Bloria SD, Sabharwal P, et al. Management of a Multiple Endocrine Neoplasia 1 Patient in Pregnancy. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(4):349–51. doi: https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_164_19
- Mistry M, Gupta M, Kaler M. Pregnancy in multiple endocrine neoplasia type 1 equals multiple complications. *Obstet Med.* 2014;7(3):123–5. doi: <https://doi.org/10.1177/1753495X14532634>
- Diaz-Soto G, Linglart A, Sénat MV et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Endocrine.* 2013;44(3):591–7. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9980-4>
- Som M, Stroup JS. Primary hyperparathyroidism and pregnancy. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2011;24(3):220–3. doi: <https://doi.org/10.1080/08998280.2011.11928719>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али**, ординатор ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации [**lasmin. A. El-Taravi**]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-4456>; ResearcherID: GNW-6289-2022; Scopus Author ID: 57222549640; eLibrary SPIN: 5838-3273; e-mail: yasmineltaravi@gmail.com

Эбаноидзе Лаура Гогиевна, аспирант [Laura G. Ebanoidze, MD, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3625-6289>; eLibrary SPIN: 4353-7915; e-mail: lauragogievna97@gmail.com
Габараева Залина Артуровна, ординатор [Zalina A. Gabaraeva]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5081-6704>; e-mail: gabaraevaza@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; SPIN-код: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

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

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

Ибрагимова Людмила Ибрагимовна, к.м.н. [Liudmila I. Ibragimova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; SPIN-код: 5013-8222; e-mail: ibragimovaljudmila@gmail.com

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Эбаноидзе Л.Г., Эль-Тарави Я.А., Габараева З.А., Пигарова Е.А., Бельцевич Д.Г., Дзеранова Л.К., Пржиялковская Е.Г., Ибрагимова Л.И., Воротникова С.Ю. Ведение пациентов с синдромом МЭН-1 в клинической практике: преодоление сложностей посредством междисциплинарного сотрудничества // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 374-382. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13268>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ebanoidze LG, El-Taravi IaA, Gabaraeva ZA, Pigarova EA, Beltsevich DG, Dzeranova LK, Przhiyalkovskaya EG, Ibragimova LI, Vorotnikova SYu. MEN-1 Management in Clinical Practice: Navigating Complexity Through Multidisciplinary Collaboration. *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):374-382. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13268>

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ АКРОГИГАНТИЗМА ВСЛЕДСТВИЕ КАРНИ-КОМПЛЕКСА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ



© Е.Е. Филькина^{1*}, Е.Г. Пржиялковская¹, А.А. Колодкина¹, Л.С. Урусова¹, Е.А. Трошина¹

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

Акромегалия и гигантизм — редкие нейроэндокринные заболевания, вызванные избыточной секрецией гормона роста (ГР) и/или высоким уровнем инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Гигантизм развивается, когда избыток ГР или ИФР-1 приводит к ускоренному линейному росту до завершения полового созревания и закрытия эпифизов, что в большинстве случаев бывает вызвано соматотропной аденомой гипофиза. Особые трудности представляет диагностика соматотропиномы в детском возрасте ввиду стертой и неспецифической клинической картины. Соматотропиномы в молодом возрасте чаще вызваны генетическими аномалиями и имеют более агрессивное течение. В статье представлен клинический случай акрогигантизма у пациента с двумя выявленными гетерозиготными вариантами в генах *PRKAR1A* и *SDHB*. Научный интерес описываемого наблюдения обусловлен дебютом гигантизма в детском возрасте, сложным патогенетическим лечением, а также опытом применения антагониста рецепторов гормона роста пэгвисоманта у подростка в России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акрогигантизм; Карни-комплекс; *PRKAR1A*; *SDHB*.

A RARE CASE OF ACROHYGIANTISM CAUSED BY CARNEY'S COMPLEX: DIAGNOSTIC AND TREATMENT CHALLENGES

© Ekaterina E. Filkina*, Elena G. Przhiyalkovskaya, Anna A. Kolodkina, Liliya S. Urusova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Acromegaly and gigantism are rare neuroendocrine diseases caused by excessive secretion of growth hormone (GH) and/or high levels of insulin-like growth factor (IGF-1). Gigantism develops when excess GH or IGF-1 leads to accelerated linear growth before the completion of puberty and the closure of the epiphyses, most commonly caused by a somatotrophic pituitary adenoma. The diagnosis of somatotropinoma in childhood is particularly challenging due to its subtle and nonspecific clinical presentation. Somatotropinomas at a young age are more often caused by genetic abnormalities and have a more aggressive course.

The article presents a clinical case of acrogigantism in a patient with two identified heterozygous variants in the *PRKAR1A* and *SDHB* genes. The scientific interest of the described observation is due to the debut of gigantism in childhood, complex pathogenetic treatment, as well as the experience of using the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in a teenager in Russia.

KEYWORDS: acrogigantism; Carney complex; *PRKAR1A*; *SDHB*.

ВВЕДЕНИЕ

Избыточная секреция СТГ аденомой гипофиза приводит к развитию гигантизма у детей и акромегалии у взрослых. Подавляющее большинство аденом являются спорадическими, однако около 5% случаев имеют генетическую обусловленность [1, 2]. Несмотря на редкость, наследственные формы представляют собой гетерогенную группу заболеваний с вариабельным фенотипом [3]. Изучение молекулярных механизмов развития гигантизма и акромегалии позволило идентифицировать несколько связанных с ними генетических синдромов, включая множественную эндокринную неоплазию 1-го и 4-го типов (МЭН-1, МЭН-4), Карни-комплекс (Carney complex, CNC), семейную изолированную аденому гипофиза (FIPA), X-сцепленный акрогигантизм, а также аденомы, ассоциированные с мутациями в генах *DICER1*

и сукцинатдегидрогеназы (*SDH*). У молодых пациентов доля генетических форм аденомы гипофиза, как наследственных, так и возникающих *de novo*, значительно выше [4]. Соматотропиномы, развивающиеся на фоне генетических дефектов, часто отличаются инвазивным ростом и резистентностью к терапии по сравнению со спорадическими [5]. В связи с этим при выявлении гигантизма или акромегалии у молодых людей целесообразно проводить генетическое обследование даже при отсутствии отягощенного семейного анамнеза [4]. При верификации генетических дефектов, ассоциированных с опухолевыми синдромами, необходим регулярный скрининг на другие возможные компоненты заболевания.

Карни-комплекс — редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией в гене *PRKAR1A* (17q22-24), кодирующей регуляторную субъединицу 1α протеинкиназы А. Клинический спектр синдрома

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



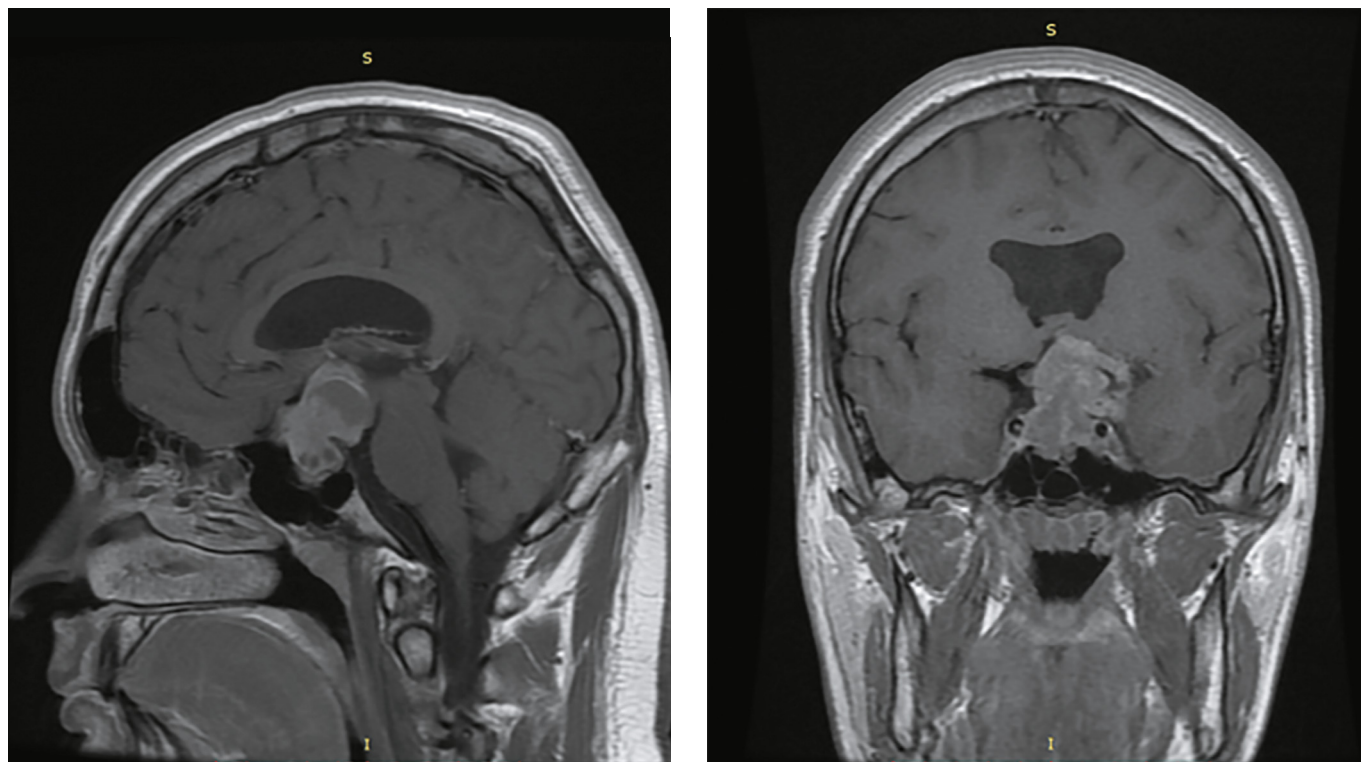


Рисунок 1. МР-картина гигантской аденомы гипофиза.

Figure 1. MRI image of a giant pituitary adenoma.

включает множественные кожные проявления и различные эндокринные и неэндокринные опухоли [6, 7].

Кожные поражения встречаются в 80% случаев и включают лентиго, голубые невусы, пятна цвета «кофе с молоком», миксомы кожи и слизистых. Среди неэндокринных опухолей характерны миксомы сердца, миксоматоз молочных желез, остеохондромиксома. Эндокринные нарушения наблюдаются у трети пациентов; наиболее часто встречается первичная пигментная микронодулярная гиперплазия коры надпочечников с синдромом Иценко-Кушинга, крупноклеточные кальцифицирующие опухоли из клеток Сертоли (LCCSCT), узловые образования щитовидной железы и — реже — гормонально-активные аденомы гипофиза [8, 9]. В литературе также описаны единичные случаи объемных образований надпочечников, яичников и лейдигом у пациентов с мутацией *PRKAR1A*, однако они не входят в основные диагностические критерии синдрома [10, 11].

За последние годы активно изучаются гены, ассоциированные с развитием аденом гипофиза. Показано, что митохондриальная дисфункция, обусловленная мутациями в генах, кодирующих субъединицы сукцинатдегидрогеназы (*SDHx*), предрасполагает к развитию аденом гипофиза в сочетании с параганглиомами и феохромоцитомами. Однако такие мутации как правило реализуются в рамках семейных форм и редко проявляются изолированной аденомой гипофиза [12].

Представленный клинический случай уникален дебютом гигантизма в детском возрасте в сочетании с двусторонними опухолями яичек у пациента с наличием патогенного варианта в гене *PRKAR1A* и варианта неясной значимости в гене *SDHB*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациента с 12 лет отмечалось выраженное ускорение роста. В 15 лет присоединились головные боли, потливость, увеличение массы тела, ухудшение зрения, эпизоды повышения артериального давления до 160/100 мм рт.ст. и полиурия до 4 л/сут. В 16 лет, на фоне сохраняющихся головных болей, была выполнена МРТ головного мозга, выявившая гигантскую аденому гипофиза (рис. 1).

Лабораторные исследования подтвердили активную стадию акрогигантизма: ИФР-1 — 790 нг/мл (норма 109–479), СТГ >40 нг/мл, а также гиперпролактинемию (пролактин — 3478 мЕд/л). Офтальмологом диагностированы правосторонняя гемианопсия и снижение зрения слева. При консультации в НМИЦ им. Н.Н. Бурденко, в связи со сложным расположением опухоли и высоким хирургическим риском, изначально была избрана консервативная тактика.

В качестве первого этапа лечения была назначена терапия аналогом соматостатина пролонгированного действия (октреотид 30 мг 1 раз в 28 дней) и агонистом дофаминовых рецепторов (каберголин 0,5 мг 2 раза в неделю); для коррекции метаболических нарушений рекомендован метформин 2000 мг/сут. На фоне терапии отмечена положительная динамика: улучшилось общее самочувствие, секреция СТГ с 40 до 25 нг/мл, ИФР-1 снизился с 790 до 598 нг/мл, зафиксировано уменьшение размеров аденомы по данным МРТ.

Учитывая раннее начало заболевания, в НМИЦ эндокринологии проведено молекулярно-генетическое исследование (секвенирование панели «Аденомы гипофиза»), которое выявило: гетерозиготный вариант неопределенной значимости в гене *SDHB*: с.739A>G;p.M247V

и гетерозиготный вариант в гене *PRKAR1A*: с.503G>Т:р. G168V. Обследование родственников первой линии родства показало, что вариант с.503G>Т в гене *PRKAR1A* у пациента возник *de novo* (у родителей не обнаружен). Вариант с.739A>G в гене *SDHB* был выявлен у здоровых матери и сестры пробанда. В наследственном анамнезе акромегалии не отмечено; обращает на себя внимание высокий рост деда по отцовской линии (>190 см) и онкологические заболевания у других родственников (рак легких у деда по материнской линии, рак репродуктивных органов у тети по отцовской линии), что не связано с выявленными генетическими вариантами.

В 16 лет в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко пациенту было проведено эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление аденомы. Однако в послеоперационном периоде ремиссии акрогигантизма достичь не удалось, в связи с чем была продолжена медикаментозная терапия в прежнем объеме.

При первой госпитализации в НМИЦ эндокринологии через 2 месяца после операции подтверждено отсутствие ремиссии акромегалии: ИФР-1 — 980,5 нг/мл (82–283), СТГ — 17,2 нг/мл (0,02–1,23). На тот момент: дозу октреотида увеличили до 40 мг 1 раз в 28 дней. На фоне приема каберголина гиперпролактинемия была компенсирована (пролактин — 133,7 мЕд/л). Диагностирован вторичный гипотиреоз (свТ4 — 9,35 пмоль/л), в связи с чем инициирована терапия левотироксином натрия.

В том же году проведен курс стереотаксической конформной лучевой терапии на остаточную опухоль. При контрольной МРТ отмечена положительная динамика — уменьшение размеров объемного образования неоднородной структуры с супра-параселлярным распространением до 21х16х20 мм.

В связи с развитием тяжелых побочных эффектов на введение октреотида (выраженная головная боль, боли в животе) препарат был отменен. Учитывая отсроченный эффект от лучевой терапии, невозможность терапии аналогами соматостатина, по решению врачебной комиссии инициирована монотерапия антагонистом рецепторов гормона роста пэгвисомантом 10 мг в сутки. На фоне лечения пациент отмечал улучшение самочувствия, снижение веса, нормализацию АД, однако биохимический контроль достигнут не был (ИФР-1 — 589,7 нг/мл), в связи с чем дозу постепенно увеличили до 30 мг/сут.

В 18 лет на фоне монотерапии пэгвисомантом 30 мг/сут впервые достигнут контроль акрогигантизма: ИФР-1 — 472,1 нг/мл (119–511). Гиперпролактинемия была компенсирована (пролактин — 146,7 мЕд/л). Динамики размеров аденомы на фоне проводимого медикаментозного лечения отмечено не было.

Также у пациента диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм, назначена терапия смесью эфиром тестостерона, без полной компенсации, уровень тестостерона крови через неделю после инъекции смеси эфиров тестостерона в дозе 250 мг 1 раз в 3 недели — 3,53 нмоль/л (11–28,2). Выявлена субкомпенсация вторичного гипотиреоза (свТ4 — 7,87 пмоль/л) на фоне терапии левотироксином натрия 200 мкг в сутки, что потребовало увеличения дозы до 300 мкг в сутки.

Учитывая выявленный *de novo* вариант в гене *PRKAR1A*, с 2019 г. регулярно проводился скрининг на компоненты

Карни-комплекса: данные за многоузловой зоб, миксому сердца, АКТГ-независимый гиперкортицизм, образования яичек не получены. Также, в связи с выявленным вариантом в гене *SDHB*, и дискордантными данными о вероятной патогенности мутации, в динамике оценивался уровень метанефринов в моче — показатели оставались в пределах референсных значений.

В 19 лет при УЗИ органов мошонки впервые выявлены объемные образования правого (до 25 мм) и левого (до 8 мм) яичек. По данным МРТ органов малого таза подтверждено кистозно-солидное образование правого яичка размерами 25х17х24 мм. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведена резекция обоих яичек; по результатам первоначального гистологического исследования картина была классифицирована как двусторонняя лейдигома.

В 19 лет вновь зафиксирована декомпенсация акромегалии: ИФР-1 — 656,9 нг/мл (134–450). Принято решение о переходе на комбинированную терапию: октреотид 30 мг/28 дней + пэгвисомант 30 мг/сут. На этом фоне к 20 годам достигнута компенсация: ИФР-1 — 481,7 нг/мл (119–511), нормопролактинемия (197,4 мЕд/л) на фоне приема каберголина 0,5 мг/неделю. Несмотря на ремиссию основного заболевания, сохранялись отсутствие динамики снижения массы тела, эпизоды перекармливания на фоне стресса, пониженное настроение с тревожными проявлениями, в связи с чем врачом-психотерапевтом назначена терапия психотропными препаратами (рис. 2).



Рисунок 2. Пациент Р. в возрасте 21 года с мамой.

Figure 2. Patient R. at the age of 21 with his mother.

Последняя госпитализация в НМИЦ эндокринологии состоялась в январе 2025 г. в возрасте 22 лет. При поступлении пациент предъявлял жалобы на повышенную потливость, судороги в икрах, частые негативные мысли. При осмотре: гиперстеническое телосложение, рост — 204 см, масса тела — 175 кг (ИМТ 42 кг/м²). Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски, признаков избыточной пигментации не выявлено (рис. 3). Клинических признаков активной стадии акромегалии на момент осмотра не отмечалось.



Рисунок 3. Пациент Р. Типичные изменения внешности при акрогигантизме.

Figure 3. Patient R. Typical changes in appearance in acrogigantism.

На фоне терапии достигнута медикаментозная компенсация: ИФР-1 — 323,3 нг/мл (норма до 511), пролактин — 178,5 мЕд/л (норма до 436). По данным МРТ головного мозга — остаточная ткань аденомы размерами 10x15x23 мм, без динамики.

Результаты динамики уровня ИФР-1 индекса на фоне лечения представлены на рисунке 4.

Сопутствующая патология:

- субкомпенсация гипогонадизма (тестостерон — 8,21 нмоль/л) на фоне инъекций тестостерона ундеcanoата. Сокращен интервал между введениями;
- субкомпенсация гипотиреоза (свТ4 — 11,8 пмоль/л) на фоне приема левотироксина натрия 300 мкг/сут. Учитывая трудности соблюдения временного интервала до еды, рекомендован переход на жидкую форму левотироксина;
- умеренное повышение печеночных ферментов (АСТ — 87,9 Ед/л (5–34), АЛТ — 116,2 Ед/л (0–55)) и сладж в желчном пузыре, вероятно, на фоне проводимой терапии акромегалии. Рекомендован длительный прием урсодезоксихолевой кислоты.

В связи с выявленной мутацией в гене *PRKAR1A* и наличием опухоли яичек, не типичной для Карни-комплекса, проведен ревизионный анализ гистологического материала: данные морфологии и иммунофенотипа соответствовали крупноклеточной кальцифицирующей опухоли из клеток Сертоли (LCCSCT) (рис. 5). Таким образом, у пациента подтверждены два основных диагностических критерия Карни-комплекса (соматотропинома и LCCSCT), что позволило полностью верифицировать диагноз.

При повторном комплексном обследовании (эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография надпочечников с контрастным усилением) патологии не выявлено, данных за эндогенный гиперкортицизм не получено.

Рекомендовано продолжить комбинированную терапию октреотидом и пэгвисомантом, агонистами дофаминовых рецепторов (каберголин 0,25 мг/нед), заместительную терапию препаратами тестостерона и тиреоидных гормонов. Учитывая тенденцию к снижению ИФР-1 (возможное начало действия лучевой терапии), в будущем рассмотреть возможность снижения доз для установления минимального эффективного объема терапии. Динамическое наблюдение эндокринолога, андролога, психотерапевта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гипофизарный гигантизм — крайне редкое заболевание, встречающееся менее чем в 0,5% случаев среди детей с аномалиями роста [13]. Несмотря на доступность современных диагностических методов, выявление гигантизма у детей на ранних стадиях остается сложной задачей. Наиболее частой причиной обращения к врачу являются различные варианты задержки роста, в то время как высокорослость часто воспринимается как социально приемлемая и не вызывает беспокойства. Наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика между конституционально-семейным высоким ростом и гигантизмом в пубертатном периоде.

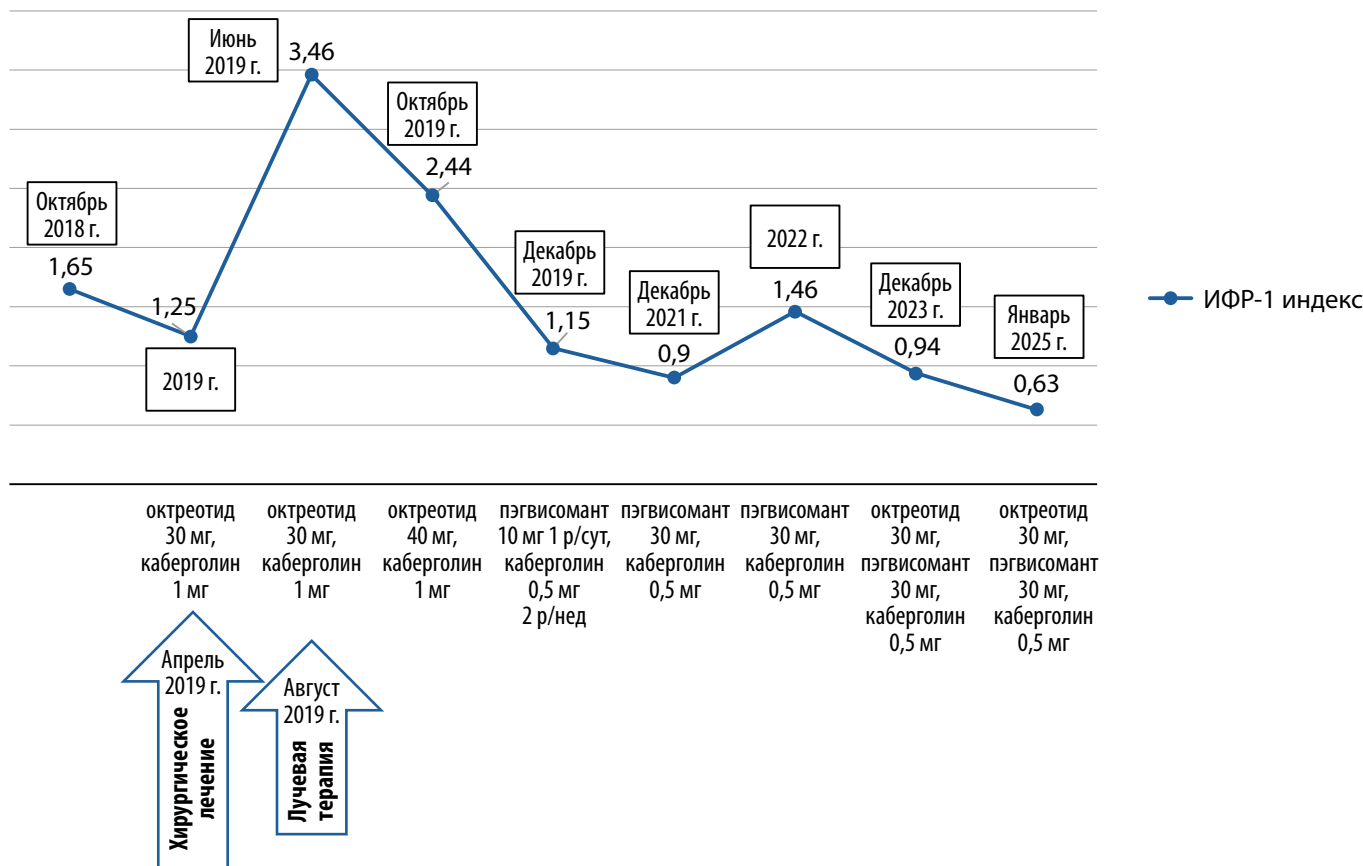


Рисунок 4. Динамика ИФР-1 индекса на фоне лечения.
 Figure 4. Dynamics of the IGF-1 index during treatment.

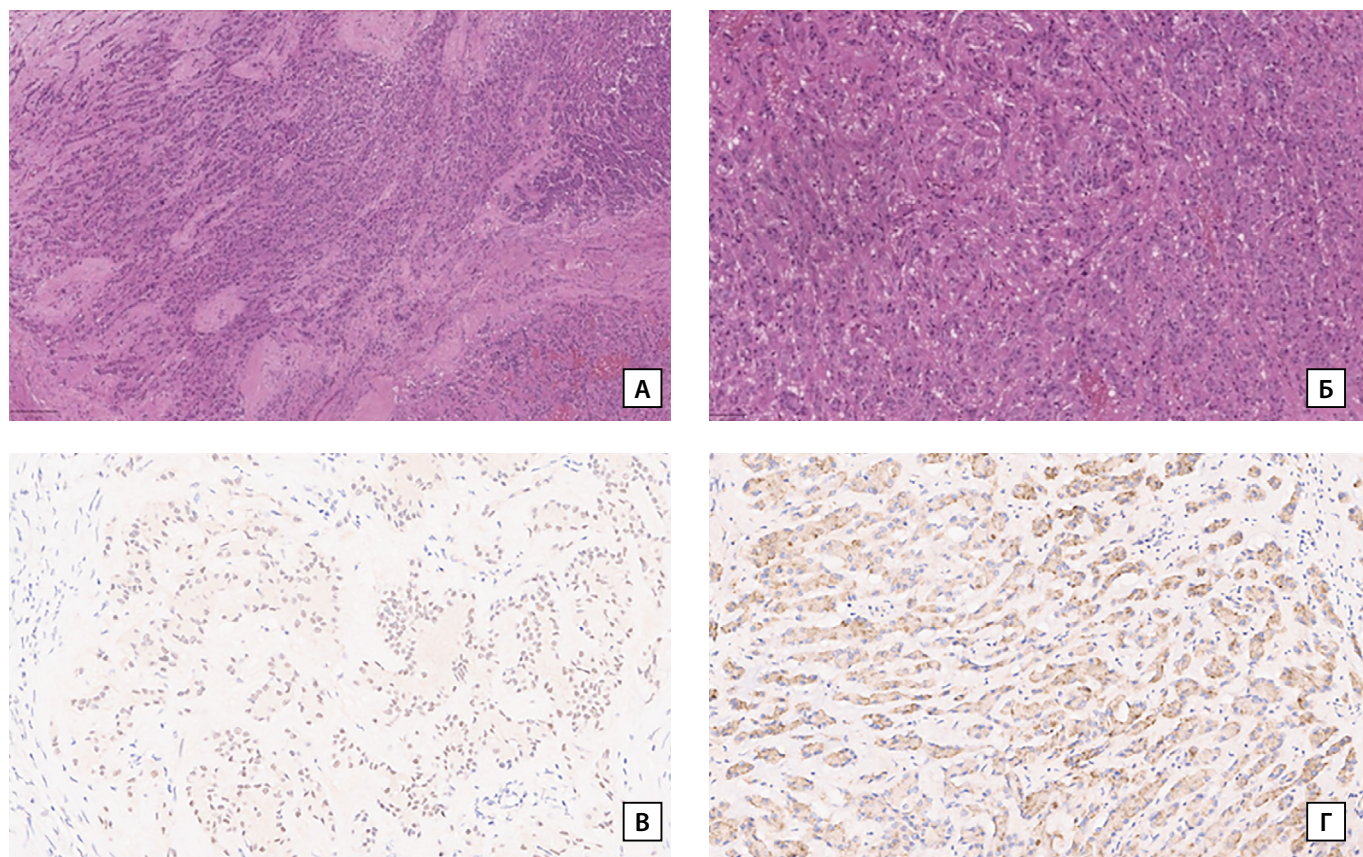


Рисунок 5. Крупноклеточная кальцифицирующая опухоль из клеток Сертоли (А, Б) (LCCSCT). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 50, 100. Иммуногистохимическая экспрессия в ядрах опухолевых клеток SF1 (В), цитоплазматическая экспрессия AMACR (Г).

Figure 5. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor (A, B) (LCCSCT). H&E stain. x 50, 100 magnification. Immunohistochemical expression of SF1 in the nuclei of tumor cells (C), and cytoplasmic expression of AMACR (D).

Между тем системные осложнения, обусловленные длительным воздействием избытка СТГ и ИФР-1, напрямую определяют течение и прогноз заболевания, влияя на продолжительность и качество жизни пациентов [14, 15].

Большинство аденом гипофиза у детей — макроаденомы, нередко с инвазивным ростом, в связи с чем типичными проявлениями являются головные боли и нарушения зрения [16, 17].

В представленном случае выраженное ускорение роста изначально расценивалось как вариант нормы, и лишь появление через 3 года неврологической симптоматики стало поводом для углубленного обследования.

Соматотропиномы в детском возрасте почти в 50% случаев ассоциированы с генетическими синдромами [16]. Выявление патогенных вариантов позволяет проводить целенаправленный скрининг сопутствующих проявлений, а также обследовать родственников пациента в досимптоматической стадии [18].

Карни-комплекс, ассоциированный с инактивирующей мутацией гена *PRKAR1A*, характеризуется высокой пенетрантностью (>95% к 50 годам). Диагноз устанавливается клинически при наличии двух и более основных критериев, к которым относятся характерные кожные поражения, миксомы (кожные, сердечные), первичная пигментная узловая дисплазия надпочечников, соматотропинома, LCCSCT или характерная кальцификация яичек, карцинома щитовидной железы или многоузловой зоб, внутрипротоковая аденома молочной железы, псаммоматозные меланотические шванномы, голубой некус, остеохондромиксома. Диагноз также подтверждается при наличии одного основного критерия и установленном Карни-комплексе у родственника первой линии родства или выявленной инактивирующей мутации в *PRKAR1A*.

По данным литературы, акромегалия была первым проявлением заболевания у четырех пациентов; также описаны шесть случаев гигантизма на фоне мутации *PRKAR1A*, однако на момент диагностики у всех пациентов присутствовали другие симптомы синдрома [19, 20].

LCCSCT в большинстве случаев являются проявлением наследственных синдромов и занимают второе место по частоте среди эндокринных компонентов Карни-комплекса после микронодулярной гиперплазии надпочечников. Часто имеют двусторонний и мультифокальный характер [21]. Лейдигомы не являются типичным проявлением синдрома; это редкие опухоли, составляющие 1–3% от всех тестикулярных новообразований у взрослых и 4–9% у детей препубертатного возраста. Поражение, как правило, одностороннее; двусторонние лейдигомы встречаются в 3–7% случаев [22, 23]. Вследствие гистологической гетерогенности и ограничений иммуногистохимических маркеров дифференциальная диагностика между опухолями из клеток Сертоли и Лейдига может быть затруднительной. LCCSCT характеризуются выраженным фиброзом стромы, наличием кальцинатов и протоковых структур, отсутствием кристаллов Рейнке. В нашем случае иммунофенотип (ядерная экспрессия SF1, очаговая цитоплазматическая экспрессия AMACR, отрицательная реакция с S100, позитивное окрашивание стромы коллагеном IV типа) позволил верифицировать LCCSCT.

Обнаруженный у пациента вариант в гене *SDHB* может иметь клиническое значение, поскольку дисфункция сукцинатдегидрогеназы и инактивация опухолевых супрессоров также может участвовать в патогенезе акромегалии. Мутации в генах комплекса *SDH* являются наиболее частой причиной наследственных феохромоцитом/параганглиом; кроме того, доказана роль мутаций *SDHB* в развитии аденом гипофиза [24].

Описанные в литературе аденомы гипофиза, ассоциированные с мутациями *SDHx*, чаще были макроаденомами с агрессивным ростом (пролактиномы, соматотропиномы, гормонально-неактивные аденомы) и встречались в рамках синдрома «3ПAs» (сочетание аденомы гипофиза с параганглиомой/феохромоцитомой) [25]. Случаи изолированных аденом гипофиза в сочетании с мутацией *SDHB* как правило имели семейный анамнез параганглиом у родственников первой линии.

По результатам динамического наблюдения, у пациента не выявлено феохромоцитом или параганглиом. Обнаружение данного варианта гена у здоровых матери и сестры ставит под сомнение его патогенность и вклад в развитие аденомы гипофиза.

Молодой возраст дебюта акрогигантизма, верифицированный Карни-комплекс и носительство вариантов в генах *PRKAR1A* и *SDHB*, ассоциированы с инвазивным ростом соматотропиномы и резистентностью к терапии у данного пациента. Кроме того, сочетание акромегалии и ожирения являются независимыми факторами риска полиорганных осложнений, усугубляя течение заболевания и создавая порочный круг.

Развитие ожирения может быть следствием избыточного влияния СТГ на распределение жира. Гормон роста обладает выраженным липолитическим действием, активируя гормон-чувствительную липазу, что в норме приводит к снижению массы жировой ткани и увеличению тощей массы. Специфичная для акромегалии липодистрофия, связанная с нарушением регуляции жировой ткани на фоне избытка СТГ, характеризуется инсулинорезистентностью при сниженном объеме висцерального жира и внутрипеченочных липидов, но с эктопическим отложением липидов в мышцах [26]. Метаболическая дисрегуляция способствует хронической гиперинсулинемии, которая стимулирует экспрессию рецепторов ГР в печени, что требует применения более высоких доз пэгвисоманта для их полной блокады [27]. Кроме того, изменения состава тела при висцеральном ожирении могут влиять на фармакокинетику лекарственных средств. Замедление абсорбции в ЖКТ, нарушение конверсии Т4 в Т3, увеличение потребности в левотироксине при росте безжировой массы тела обуславливают необходимость применения высоких доз левотироксина для компенсации гипотиреоза у пациентов с ожирением [28].

Таким образом, даже при достижении биохимической ремиссии основного заболевания клинически значимые осложнения акромегалии продолжают негативно влиять на качество жизни пациентов. Это отражается и на психоэмоциональном состоянии, повышая риск тревожно-депрессивных расстройств и нарушая психосоциальную адаптацию, что в нашем случае потребовало вмешательства психотерапевта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай иллюстрирует диагностические трудности при верификации редкого генетического синдрома. Дебют акрогигантизма в детском возрасте и носительство патогенных вариантов в генах *PRKAR1A* и *SDHB* подчеркивают необходимость проведения молекулярно-генетического обследования у молодых пациентов с акромегалией даже при отсутствииотягощенного семейного анамнеза. При подтверждении генетического дефекта регулярный скрининг на другие компоненты синдрома позволяет диагностировать сопутствующие заболевания на доклинической стадии и своевременно назначить лечение. Пэгвисомант может успешно применяться у пациентов молодого возраста с акрогигантизмом как в режиме монотерапии, так и в комбинации с аналогами соматостатина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

Согласие пациента. Авторы настоящей статьи получили информированное согласие от пациента на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Rostomyan L, Beckers A. Screening for genetic causes of growth hormone hypersecretion. *Growth Horm IGF Res.* 2016;30-31:52-57. doi: 10.1016/j.ghir.2016.10.004 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.10.004>
- Vasilev V, Daly AF, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and Molecular Update on Genetic Causes of Pituitary Adenomas. *Horm Metab Res.* 2020;52(8):553-561. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1143-5930>
- Hernandez-Ramirez LC, Korbonits M. Familiar pituitary adenomas. In: Laws ER, Ezzat S, Asa SL, Rio ML, Michel L and Knutzen R, editors. *Pituitary Disorders: Diagnosis and Management*. 1st ed. *John Wiley & Sons.* 2013;87-110
- Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2016;30-31:37-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.08.002>
- Nozières C, Berlier P, Dupuis C, Raynaud-Ravni C, Morel Y, Chazot FB, Nicolino M. Sporadic and genetic forms of paediatric somatotropinoma: a retrospective analysis of seven cases and a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:67. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-67>
- Kamilaris CDC, Faucz FR, Voutetakis A, Stratakis CA. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(2-03):156-164. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0753-4943>
- Orlova EM, Kareva MA. Carney complex - multiple endocrine neoplasia syndrome. *Problems of Endocrinology.* 2012;58(3):22-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201258322-30>
- Stratakis CA. Carney Complex. 2003 Feb 5 [updated 2023 Sep 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024
- Mamedova EO, Przhivalkovskaya EG, Pigarova EA, Mokrysheva NG, Dzeranova LK, Tyulpakov AN. Pituitary adenomas in the framework of hereditary syndromes. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(4):51-59. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460438-46>
- Zhang YL, Wang XC, Yu W, Pei LP, Ma Y, Jiang S, Sun YP. A case of familial Carney complex. *Arch Iran Med.* 2015;18(5):324-8
- Anselmo J, Medeiros S, Carneiro V, Greene E, Levy I, Nesterova M, Lyssikatos C, Horvath A, Carney JA, Stratakis CA. A large family with Carney complex caused by the S147G *PRKAR1A* mutation shows a unique spectrum of disease including adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):351-9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2244>
- Maher M, Roncaroli F, Mendoza N, Meeran K, Canham N, et al. A patient with a germline *SDHB* mutation presenting with an isolated pituitary macroprolactinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018;2018:18-0078. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0078>
- Lifshitz E, Zancisbergs S. *Pediatric Endocrinology*. New York, 1985:3-36
- Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, Lila AR, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(5):745-57. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0320>
- Sada V, Puliani G, Feola T, Pirchio R, Pofi R, et al; TALENT group. Tall stature and gigantism in transition age: clinical and genetic aspects-a literature review and recommendations. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(4):777-793. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02223-z>
- Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):10-21. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0789-7>
- Personnier C, Cazabat L, Bertherat J, Gaillard S, Souberbielle JC, et al. Clinical features and treatment of pediatric somatotropinoma: case study of an aggressive tumor due to a new AIP mutation and extensive literature review. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(6):392-402. doi: <https://doi.org/10.1159/000327831>
- Nozières C, Berlier P, Dupuis C, Raynaud-Ravni C, Morel Y, Chazot FB, Nicolino M. Sporadic and genetic forms of paediatric somatotropinoma: a retrospective analysis of seven cases and a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:67. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-67>
- Bogusławska A, Korbonits M. Genetics of Acromegaly and Gigantism. *J Clin Med.* 2021;10(7):1377. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10071377>
- Cuny T, Mac TT, Romanet P, Dufour H, Morange I, et al. Acromegaly in Carney complex. *Pituitary.* 2019;22(5):456-466. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00974-8>
- Washecka R, Dresner MI, Honda SAA. Testicular tumors in Carney's complex. *The Journal of Urology.* 2002;167(3):1299-1302. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)65285-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)65285-8)
- Henderson CG, Ahmed AA, Sesterhenn I, Belman AB, Rushton HG. Enucleation for prepubertal Leydig cell tumor. *J Urol.* 2006;176(2):703-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.083>
- Gheorghisan-Galateanu AA. Leydig cell tumors of the testis: a case report. *BMC Res Notes.* 2014;7:656. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-656>
- Hoekstra AS, Bayley JP. The role of complex II in disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1827(5):543-551. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2012.11.005>
- Xekouki P, Szarek E, Bullova P, Giubellino A, Quezado M, et al. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):E710-9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4297>
- Freda PU. The acromegaly lipodystrophy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:933039. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.933039>
- Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavò S, Colao A, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(6):577-589. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0614-1>. Erratum in: *J Endocrinol Invest.* 2018;41(2):267. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0800-1>
- Michalaki MA, Gkotsina MI, Mamali I, Markantes GK, Faltaka A, et al. Impaired pharmacokinetics of levthyroxine in severely obese volunteers. *Thyroid.* 2011;21(5):477-81. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0149>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

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

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

Колодкина Анна Александровна, к.м.н. [Anna A. Kolodkina, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; eLibrary SPIN: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Урусова Лилия Сергеевна, д.м.н. [Liliya Urusova, ScD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Филькина Е.Е., Пржиялковская Е.Г., Колодкина А.А., Урусова Л.С., Трошина Е.А. Редкий случай акрогигантизма вследствие Карни-комплекса: трудности диагностики и лечения // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 383-390. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13302>

TO CITE THIS ARTICLE:

Filkina EE, Przhiyalkovskaya EG, Kolodkina AA, Urusova LS, Troshina EA. A rare case of acrohygiantism caused by Carney's complex: diagnostic and treatment challenges. *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):383-390. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13302>

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

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

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

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

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

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

1.3.1. Русскоязычная аннотация

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

регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

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

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

присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести 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>