

**Obesity
and
Metabolism**



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

ЭНЦ

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии
им. академика И.И. Дедова»
Минздрава России

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

ожирение и метаболизм

4

Научные
исследования

77

Научные
обзоры



Научно-практический
журнал

том 23

2 2026

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 10.04.2026 г.
Подписано в печать 26.06.2026 г.
Формат 60х90/8
Печать офсетная
Усл. печ. л. 5,5
Тираж 4000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

При перепечатке ссылка на журнал
«Ожирение и Метаболизм» обязательна

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

ПОДПИСКА:

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

Возрастная категория 16+

На первой странице обложки:
Эжен де Блаас «Девушка с цветами»

© ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика
И.И. Дедова» Минздрава России, 2026

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

Ожирение и метаболизм

Том 23, №2

Апрель-Июнь

2026

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

History: 2004–present

INDEXATION

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

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

Scopus coverage years: from 2016 to 2024

CONTACTS:

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

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

PRINTING HOUSE

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

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

SUBSCRIPTION

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

DISTRIBUTION

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

APC

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

On the front cover page:
Eugen von Blaas, "Flower girl"

© I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology,
2026

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

Obesity and metabolism

Vol. 23, Issue 2

April-June

2026

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

MANAGING EDITOR

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

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD:

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

EDITORIAL COUNCIL:

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

*Russian Academy of Sciences

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
Р.В. Роживанов, Е.В. Морозова, В.А. Иоутси, М.А. Анцупова, Л.В. Савельева, Е.Р. Роживанова, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева	4	Rozhivanov R.V., Morozova E.V., Ioutsi V.A., Antsupova M.A., Savelyeva L.V., Rozhivanova E.R., Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G.
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АНДРОГЕННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОГОНАДИЗМА ТРАНСДЕРМАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ТЕСТОСТЕРОНА НА ОЖИРЕНИЕ У МУЖЧИН		EVALUATION OF THE EFFECT OF ANDROGEN REPLACEMENT THERAPY USING TRANSDERMAL TESTOSTERONE IN MALES WITH OBESITY AND HYPOGONADISM
Е.Г. Старостина, М.В. Ананян	13	Starostina E.G., Ananyan M.V.
ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С СИНДРОМОМ ПИЩЕВЫХ ЭКСЦЕССОВ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1		NUTRITION SPECIFICS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH BINGE EATING DISORDER AND THE EFFECTS OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE I RECEPTOR AGONISTS
А.В. Витебская, В.А. Подзолкова, Д.Р. Валеева	26	Vitebskaya A.V., Podzolkova V.A., Valeeva D.R.
ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ПРИБАВКОЙ МАССЫ ТЕЛА, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРИЕМОМ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ, И ДЕТЕЙ С ПРОСТЫМ ОЖИРЕНИЕМ		LIFESTYLE CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH GLUCOCORTICOID-INDUCED WEIGHT GAIN AND CHILDREN WITH SIMPLE OBESITY
Р.С. Рахманов, Е.С. Богомолова, Д.А. Нарутдинов, С.А. Разгулин	35	Rakhmanov R.S., Bogomolova E.S., Narutdinov D.A., Razgulin S.A.
ОЦЕНКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У МУЖЧИН ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ ПОЯСАХ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ		EVALUATION OF THE LIPID SPECTRUM OF BLOOD IN MEN UNDER UNFAVORABLE WORKING CONDITIONS IN VARIOUS CLIMATIC ZONES OF THE KRASNOYARSK TERRITORY
В.В. Мирошникова, К.В. Драчева, М.Н. Грунина, К.А. Анисимова, А.Д. Изюмченко, Е.Т. Берулава, С.Г. Баландов, Д.А. Танянский, Д.И. Василевский, С.Н. Пчелина	43	Miroshnikova V.V., Dracheva K.V., Grunina M.N., Anisimova K.A., Izyumchenko A.D., Berulava E.T., Balandov S.G., Tanyanskiy D.A., Vasilevsky D.I., Pchelina S.N.
СНИЖЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ PPARG, ADIPOQ И SLC2A4 В ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БАРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА		DECREASED EXPRESSION OF THE PPARG, ADIPOQ, AND SLC2A4 GENES IN SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE IN BARIATRIC PATIENTS WITH MORBID OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS
В.В. Климонтов, Е.А. Королева, Н.В. Ивайкин	54	Klimontov V.V., Koroleva E.A., Ivaikin N.V.
СКРИНИНГ СИНДРОМА КУШИНГА У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПЕРЕД БАРИАТРИЧЕСКИМИ ОПЕРАЦИЯМИ		SCREENING FOR CUSHING'S SYNDROME IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY AND TYPE 2 DIABETES BEFORE BARIATRIC SURGERY
Eman Y Morsy, Noha G Amin, Yasmine A Issa, Rowan KA Khalifa, Heba S Kassab	61	Eman Y Morsy, Noha G Amin, Yasmine A Issa, Rowan KA Khalifa, Heba S Kassab
URINARY C PEPTIDE / CREATININE RATIO IS RELATED TO INSULIN RESISTANCE BUT NOT VASCULAR COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES		URINARY C PEPTIDE / CREATININE RATIO IS RELATED TO INSULIN RESISTANCE BUT NOT VASCULAR COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES
А.А. Раскуражев, П.И. Кузнецова, С.Н. Морозова, К.В. Антонова, Н.В. Силина, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина, М.М. Танащян	67	Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Morozova S.N., Antonova K.V., Silina N.V., Mazurina N.V., Troshina E.A., Tanashyan M.M.
РАЗЛИЧИЯ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ САХАРА И НЕКАЛОРИЙНЫХ САХАРОЗАМЕНТЕЛЕЙ		DIFFERENCES IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE BRAIN WHEN USING SUGAR AND LOW-CALORIE SWEETENERS
ОБОЗРЫ		REVIEWS
Т.И. Петелина, А.В. Горбачевский, К.С. Авдеева, Л.Л. Валеева, А.А. Капустина	77	Petelina T.I., Gorbachevskii A.V., Avdeeva K.S., Valeeva L.L., Kapustina A.A.
РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ЭНДОТОКСЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ (ОБОЗР)		THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA AND ENDOTOXEMIA IN THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC DISORDERS (REVIEW)
Е.А. Пигарова, И.А. Кацобашвили, Л.К. Дзеранова	85	Pigarova E.A., Katsobashvili I.A., Dzeranova L.K.
ВИТАМИН D — НЕДОСТАЮЩИЙ ЭЛЕМЕНТ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ И САХАРНОГО ДИАБЕТА?		VITAMIN D — THE MISSING ELEMENT IN THE TREATMENT OF OBESITY AND DIABETES?
М.Б. Заурова, А.А. Нечитайло, И.И. Фомочкина, А.А. Шевандова, Е.В. Коврижных, А.В. Кубышкин	96	Zaurova M.B., Nechitailo A.A., Fomochkina I.I., Shevandova A.A., Kovrizhnykh E.V., Kubyshekin A.V.
ДЛИНА ТЕЛОМЕР И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		TELOMERE LENGTH AND FEATURES OF METABOLIC SYNDROME DEVELOPMENT: A SYSTEMATIC REVIEW
К.С. Мадонов, Я.А. Данилова, И.В. Камалихин, Д.Г. Сардаева, Т.И. Власова	106	Madonov K.S., Danilova Y.A., Kamalihih I.V., Sardaeve D.G., Vlasova T.I.
ОСОБЕННОСТИ АНГИОГЕНЕЗА КАК КОМПОНЕНТА РЕПАРИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ		FEATURES OF ANGIOGENESIS AS A COMPONENT OF REPARATIVE REGENERATION IN DIABETES MELLITUS
Е.Г. Панченко, Е.П. Атавина-Ермакова, А.Ф. Николаева, Т.В. Бойко, О.В. Васюкова, Д.А. Копытина, Н.Г. Мокрышева, С.И. Куцев	114	Panchenko E.G., Atavina-Ermakova E.P., Nikolaeva A.F., Boyko T.V., Vasyukova O.V., Kopytina D.A., Mokrysheva N.G., Kutsev S.I.
СПЕКТР ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМ ОЖИРЕНИЯ И СВЯЗАННЫХ С НИМ РАССТРОЙСТВ: ПРАДЕРА-ВИЛЛИ-ПОДОБНЫЕ СИНДРОМЫ (ЧАСТЬ 1)		SPECTRUM OF GENETIC FORMS OF OBESITY AND RELATED DISORDERS: PRADER-WILLI-LIKE SYNDROMES (PART 1)

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АНДРОГЕННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОГОНАДИЗМА ТРАНСДЕРМАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ТЕСТОСТЕРОНА НА ОЖИРЕНИЕ У МУЖЧИН



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

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

²Российский университет медицины, Москва, Россия

Обоснование. Мужской гипогонадизм, являющийся показанием к андрогенной заместительной терапии, часто ассоциирован с ожирением. Следовательно, актуальна оценка влияния заместительной терапии гипогонадизма препаратом тестостерона на ожирение.

Цель. Оценка влияния терапии препаратом трансдермального тестостерона на ожирение и качество жизни у мужчин с гипогонадизмом.

Методы. В проспективное, сравнительное (в сравнении с отсутствием конкурентного вмешательства), рандомизированное исследование было включено 156 мужчин с гипогонадизмом и ожирением в возрасте 39 [34; 44] лет, которые были рандомизированы в 2 группы путем подбора пар. 1-я группа — мужчины, получающие препарат трансдермального тестостерона, 2-я группа — пациенты, не получающие андрогенной терапии, но проводящие лечение ожирения путем модификации питания и образа жизни. Период наблюдения — 1 год. Кроме того, проведено ретроспективное сравнение подгрупп пациентов 2-й группы в зависимости от устранения или персистенции гипогонадизма. Проводились изучение анамнеза, физикальный осмотр с определением индекса массы тела (ИМТ), анкетирование опросником симптомов дефицита андрогенов, измерение общего тестостерона. Сравнение групп проведено с помощью U-критерия Манна–Уитни, теста Вилкоксона, χ^2 с поправкой Йетса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

Результаты. На момент включения в исследование группы были сопоставимы по исследуемым показателям. Как в 1-й, так и во 2-й группе изменения большинства изучаемых параметров являлись статистически значимыми, за исключением уровней гематокрита и гемоглобина во 2-й группе. Пациенты, получавшие андрогенную заместительную терапию через 12 мес. с момента включения в исследование, имели статистически значимо больший уровень общего тестостерона и меньшую выраженность симптомов андрогенного дефицита. При оценке величин изменения исследуемых параметров было установлено, что для пациентов, получавших тестостеронзаместительную терапию (ТЗТ), было характерно статистически значимо более выраженное снижение массы тела (средняя разница $-4,0\%$ (95% ДИ $-5,2$; $-2,7$, $p < 0,001$)), уменьшение окружности талии, а также выраженности симптомов андрогенного дефицита. В группе мужчин, не получавших андрогенной терапии, но проводивших лечение ожирения путем модификации питания и образа жизни, через 12 мес. от начала исследования у 31 человека отмечалось устранение гипогонадизма. У 23% мужчин на ТЗТ и 12% пациентов без терапии гипогонадизма отмечалось повышение гематокрита выше референса ($>50\%$), $p = 0,098$ (χ^2 с поправкой Йетса). Повышение гемоглобина выше референсного значения (>160 г/л) было выявлено у 37% и 15% мужчин на ТЗТ и без терапии гипогонадизма соответственно, $p = 0,003$ (χ^2 с поправкой Йетса). Повышений уровней гематокрита и гемоглобина, требующих отмены ТЗТ, не отмечалось.

Заключение. ТЗТ оказывает положительное влияние на снижение массы тела у мужчин с ожирением при лечении гипогонадизма. Кроме того, нормализация уровня тестостерона приводит к уменьшению симптомов андрогенного дефицита, что сопровождается улучшением качества жизни. Устранение гипогонадизма только на фоне лечения ожирения без андрогенной терапии возможно в 41% (95% ДИ 30,1–53,3) случаев при условии клинически значимого снижения массы тела. Так как у большинства респондентов нормализация уровня общего тестостерона произошла в течение первых 6 мес., это позволяет своевременно инициировать ТЗТ у пациентов, не добившихся стабильной нормализации уровня общего тестостерона в указанные сроки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; мужчины; тестостерон; тестостеронзаместительная терапия (ТЗТ); ожирение; масс-спектрометрия.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

EVALUATION OF THE EFFECT OF ANDROGEN REPLACEMENT THERAPY USING TRANSDERMAL TESTOSTERONE IN MALES WITH OBESITY AND HYPOGONADISM

© Roman V. Rozhivanov^{1*}, Elena V. Morozova¹, Vitaly A. Ioutsy¹, Marya A. Antsupova¹, Larisa V. Savelyeva¹, Ekaterina R. Rozhivanova¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

BACKGROUND: Being an indication for androgen replacement therapy, male hypogonadism is often associated with obesity. Therefore, assessing the impact of testosterone replacement therapy (TRT) on obesity is relevant.

AIMS: To evaluate the impact of transdermal TRT on obesity and quality of life (QOL) in males with hypogonadism.

MATERIALS AND METHODS: A comparative, randomized, prospective study enrolled 156 hypogonadal and obese males aged 39 [34; 44] years (the comparison group had no concurrent intervention). Study participants were randomly assigned 1 of the 2 groups by matching appropriate pairs. Group 1 consisted of males receiving transdermal TRT, while Group 2 consisted of patients not receiving androgen therapy but undergoing obesity treatment through diet and lifestyle modification. The observation period was 12 months. A retrospective comparison was also performed on patient subgroups within Group 2, based on whether their hypogonadism was eliminated or persisted. The procedures included collecting patient anamnesis, conducting a physical examination to determine body mass index, administering a questionnaire regarding androgen deficiency symptoms, and assessing total testosterone levels. The Mann-Whitney U-test, Wilcoxon test, and χ^2 with Yates' correction were employed for group comparisons. A p-value below 0.05 was deemed statistically significant. Multiple comparisons were adjusted using the Bonferroni correction.

RESULTS: The groups were comparable regarding the parameters examined at the study's outset. Most of the parameters observed showed statistically significant alterations in both groups 1 and 2, except for hematocrit and hemoglobin levels in group 2. Patients receiving TRT after 12 months from their inclusion into the study had a statistically significantly higher level of total testosterone and lesser severity of androgen deficiency symptoms. When assessing the magnitude of changes in the studied parameters, it was found that patients receiving TRT were characterized by a statistically significantly more pronounced decrease in body weight (mean difference -4.0% (95% CI -5.2; -2.7, $p < 0.001$), a decrease in waist circumference, as well as the severity of androgen deficiency symptoms. In the group of males not receiving TRT, but undergoing obesity treatment through diet and lifestyle modification, 12 months following the commencement of the study, 31 men showed resolution of hypogonadism. Hematocrit elevations above the reference value ($>50\%$) were observed in 23% of men on TRT and 12% of patients without hypogonadism therapy, $p = 0.098$ (χ^2 with Yates' correction). Hemoglobin elevations above the reference value (>160 g/L) were detected in 37% and 15% of males on TRT and without hypogonadism therapy, respectively ($p = 0.003$; χ^2 with Yates' correction). No increases in hematocrit or hemoglobin levels requiring discontinuation of TRT were observed.

CONCLUSIONS: Treatment of hypogonadism using TRT has a positive effect on weight loss in obese males. Furthermore, normalization of testosterone levels leads to a reduction in androgen deficiency symptoms, accompanied by an improvement in quality of life (QOL). Hypogonadism cessation with obesity treatment alone (without the use of TRT) is possible in 41% (95% CI 30.1-53.3) of cases, provided clinically significant weight loss is achieved. Since most respondents achieved normalization of total testosterone levels within the first 6 months, this allows timely initiation of TRT to those patients who have not achieved stable normalization of total testosterone levels within a specified time.

KEYWORDS: hypogonadism; males; testosterone; testosterone replacement therapy (TRT); obesity; mass-spectrometry.

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]. Имеющиеся данные подтверждают тесную патогенетическую связь избыточной массы тела/ожирения с дефицитом тестостерона [2, 3]. Механизмы негативного влияния избытка жировой ткани на тестикулярную функцию разнообразны. Так, уменьшение амплитуды пиков выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) и повышение их частоты при ожирении, по мнению ряда исследователей, может приводить к десенситизации клеток Лейдига и к стимулирующему влиянию гонадотропина [4]. Жировая ткань у лиц с ожирением демонстрирует также повышенную активность фермента ароматазы, конвертирующего тестостерон в эстрогены [5]. Повышенный уровень эстрогенов, в свою очередь, снижает как амплитуду импульсной секреции ЛГ,

так и может напрямую усиливать адипогенез [6]. Кроме того, ожирение значительно изменяет характер высвобождения адипоцитокинов [7]. Повышенная секреция лептина при ожирении нарушает центральную передачу сигналов и вносит вклад в развитие дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси [8]. По данным ряда публикаций, типичная для ожирения гиперлептинемия ассоциирована с возникновением дефицита андрогенов [9]. Кроме того, при ожирении снижается выработка адипонектина, что ассоциировано с дефицитом тестостерона [10]. Также отмечается ассоциация системного воспаления при ожирении со снижением уровня тестостерона [11]. Результатом данного воздействия является развитие либо нормогонадотропного функционального, потенциально обратимого гипогонадизма с нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады, либо органического смешанного нормогонадотропного необратимого гипогонадизма [5, 11].

Основным методом, используемым для коррекции гипогонадизма, является тестостеронзаместительная терапия (ТЗТ) [2]. Следовательно, актуально изучение как влияния ТЗТ на ожирение, так и коррекции образа жизни и питания на восстановление эндогенной продукции тестостерона, что обуславливает необходимость проведения этого исследования.

ЦЕЛЬ

Оценка влияния терапии препаратом трансдермального тестостерона на ожирение и качество жизни у мужчин с гипогонадизмом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное сравнительное (в сравнении с отсутствием конкурентного вмешательства) рандомизированное исследование. В исследование включено 156 мужчин в возрасте 39 [34; 44] лет, которые были рандомизированы в 2 группы путем подбора пар. Критерии подбора пар: индекс массы тела (ИМТ) с допустимой разницей ± 2 кг/м², окружность талии (ОТ) с допустимой разницей ± 2 см. Таким образом, была сформирована 1-я группа исследования — мужчины, получающие препарат трансдермального тестостерона на фоне коррекции питания и образа жизни (81 человек), и 2-я группа исследования — пациенты, которым были даны рекомендации только по коррекции питания и образа жизни (75 мужчин).

Критерии соответствия

Критерии включения: мужской пол, возраст 18–65 лет, установленный диагноз: «Ожирение», установленный диагноз: «Гипогонадизм» в соответствии с клиническими рекомендациями [2, 12].

Критерии не включения: гипергонадотропный или гипогонадотропный типы гипогонадизма, патогенез которых не связан с ожирением; нарушения пола и развития, крипторхизм; отсутствие хотя бы одного из яичек, травмы и/или хирургические вмешательства на половых органах; прием препаратов андрогенов, анаболических стероидов, гонадотропинов, антиэстрогенов или антиандрогенов в момент исследования или в анамнезе; алкоголизм или наркомания; противопоказания к назначению препарата трансдермального тестостерона; сахарный диабет.

Критерии исключения: нарушения протокола исследования, отказ от участия в исследовании, развитие противопоказаний к продолжению терапии препаратом тестостерона.

Условия проведения

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

Продолжительность исследования

Период сбора материала: с ноября 2023 г. по январь 2026 г. Период наблюдения — 12 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

Проводилось взятие крови из локтевой вены в утреннее время натощак. Пациентам 1-й группы назначался трансдермальный препарат тестостерона (гель тестостерона 1% — 5 г) Андрогель® (ООО «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS)). Оценка адекватности дозы препарата проводилась путем определения уровня общего тестостерона в крови в утреннее время натощак на 4-м часе с момента нанесения препарата на кожу живота. Доза признавалась оптимальной при уровне общего тестостерона от 12,1 до 25,0 нмоль/л. Длительность вмешательства составила 12 мес. Всем пациентам были даны рекомендации по снижению массы тела, включающие гипокалорийное питание, ежедневные аэробные физические нагрузки. Расчет калорийности суточного рациона в ккал проводился по формуле, рекомендованной ВОЗ, с учетом возраста, веса, уровня физической активности мужчин 31–60 лет: $(0,0484 \times \text{вес в кг} + 3,653) \times 240$. Поскольку у всех исследуемых уровень физической активности был низкий, использовался коэффициент 1. Для снижения массы тела полученную величину уменьшали на 10%. Минимальная суточная калорийность рациона питания составила 1800 ккал. В случае исходного потребления большими 3000 ккал и более в сутки постепенно уменьшали калорийность суточного рациона на 300–500 ккал в неделю до достижения рассчитанной индивидуальной нормы калорий. Всем пациентам рекомендовали дробный прием пищи (не менее 4 раз в день), так, чтобы ее основной объем приходился на первую половину дня, ужин калорийностью не более 15–20% от суточной и не позднее, чем за 4 часа до сна. Баланс макронутриентов распределяли следующим образом: потребление жиров сокращалось до 25–30% от нормы суточной калорийности, белков — 15–20%, углеводов — 55–60%. Для повышения уровня физической активности всем пациентам рекомендовалась ежедневная ходьба по 10 000 шагов и умеренные силовые нагрузки по 30–45 минут в день не менее 3 раз в неделю. Длительность вмешательства по коррекции образа жизни составила 12 мес.

Основной исход исследования

Оценка величины изменения массы тела у мужчин с ожирением и гипогонадизмом на фоне применения ТЗТ в сравнении с отсутствием андрогенной терапии.

Дополнительные исходы исследования

Выявление факторов, влияющих на восстановление эндогенной продукции тестостерона у мужчин с ожирением и гипогонадизмом на фоне коррекции образа жизни и питания.

Анализ в подгруппах

Ретроспективное сравнение подгрупп пациентов 2-й исследовательской группы в зависимости от устранения или персистенции гипогонадизма.

Методы регистрации исходов

Наряду с опросом и сбором анамнеза проводилось анкетирование с помощью опросника симптомов андрогенного дефицита (AMS). При физикальном

обследовании оценивалось состояние полового оволосения, грудных желез и наружных половых органов. Определение общего тестостерона выполнялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Agilent 1290 Infinity II, масс-спектрометре AB Sciex TripleQuad 5500. Гипогонадизм подтверждался при уровне общего тестостерона в сыворотке крови менее 12,1 нмоль/л. Определение уровня ЛГ выполнялось методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на автоматическом анализаторе Vitros Eci 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics); общеклинический анализ крови выполнялся на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Япония).

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.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки:

- Основная переменная исхода — величина изменения массы тела (%).
- Размер клинически значимого эффекта = 5% (данная величина как клинически значимая представлена в ранее проведенных исследованиях по оценке влияния медикаментозной терапии на показатели массы тела) [11].
- Стандартное отклонение = 6,5 (величина получена при обработке данных пилотной выборки на момент инициации исследования).
- Уровень значимости = 5%.
- Мощность = 80%.
- Тест — двухсторонний.

Формула для расчета размера выборки:

$$n=2x(A+B)^2/(d/SD)^2,$$

где n — размер выборки для каждой группы, SD — стандартное отклонение, d — клинически значимый эффект, A — при уровне значимости 5% — 1,96, B — для мощности 80% — 0,84, $n = 2x(1,96+0,84)^2/(5/6,5)^2$.

Итого, не менее 26 человек в каждой из групп.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 8.0); количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов; сравнение независимых групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом χ^2 с поправкой Йетса, а по количественным признакам U-критерия Манна-Уитни. Сравнение зависимых групп по количественным признакам осуществлялось критерием Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При проведении множественных сравнений проводился перерасчет критерия значимости с применением поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

На момент включения в исследование группы были сопоставимы по исследуемым показателям (табл. 1).

Основные результаты исследования

Результаты обследования пациентов в динамике представлены в таблице 2.

Как в 1-й, так и во 2-й группе изменения большинства изучаемых параметров являлись статистически значимыми, за исключением уровней гематокрита и гемоглобина во 2-й группе. При сравнении достигнутых результатов между исследуемыми группами было установлено, что пациенты, получавшие ТЗТ как через 6, так и через 12 мес. с момента включения

Таблица 1. Исходные характеристики обследования пациентов

Показатель	1-я группа (n=81)	2-я группа (n=75)	p
Возраст, лет	40 [36; 44]	38 [33; 44]	0,144
Индивидуальная целевая масса (при ИМТ 24,9 кг/м ²), кг	80 [76; 84]	80 [76; 82]	0,397
Избыток массы относительно индивидуальной целевой нормы, кг	31 [20; 38]	25 [13; 39]	0,104
Масса, кг	110 [100; 118]	105 [90; 120]	0,181
ИМТ, кг/м ²	34,7 [30,8; 36,8]	32,3 [28,9; 36,6]	0,064
ОТ, см	113 [109; 118]	112 [102; 122]	0,477
ЛГ, ЕД/л	3,2 [2,1; 4,5]	2,9 [2,3; 4,1]	0,371
Тестостерон, нмоль/л	7,3 [5,8; 9,0]	7,6 [6,1; 8,8]	0,643
Балл AMS	38 [33; 42]	36 [33; 40]	0,114
Гематокрит, %	45,6 [42,8; 48,4]	44,9 [42,3; 47,7]	0,685
Гемоглобин, г/л	150 [140; 159]	148 [141; 158]	0,412

Примечание: U-критерий Манна-Уитни. Ме [25%; 75%] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. Применялась поправка Бонферрони, уровень значимости $p < 0,0045$.

Таблица 2. Данные обследования пациентов в динамике

Показатель	1-я группа (n=81)	2-я группа (n=75)	p**
Масса — 6 мес., кг	103 [96; 113]	99 [86; 114]	0,348
p (Масса 0–6 мес.)	<0,001*	<0,001*	
Масса — 12 мес., кг	98 [93; 108]	100 [85; 113]	0,970
p (Масса 0–12 мес.)	<0,001*	<0,001*	
ИМТ — 6 мес., кг/м ²	32,9 [29,5; 34,9]	30,1 [27,4; 34,6]	0,206
p (ИМТ 0–6 мес.)	<0,001*	<0,001*	
ИМТ — 12 мес., кг/м ²	31,5 [28,3; 33,5]	30,0 [27,3; 34,4]	0,846
p (ИМТ 0–12 мес.)	<0,001*	<0,001*	
ОТ — 6 мес., см	109 [102; 113]	107 [98; 116]	0,645
p (ОТ 0–6 мес.)	<0,001*	<0,001*	
ОТ — 12 мес., см	104 [97; 108]	106 [96; 115]	0,087
p (ОТ 0–12 мес.)	<0,001*	<0,001*	
Тестостерон — 6 мес., нмоль/л	16,7 [14,6; 19,8]	9,9 [7,7; 12,8]	<0,001
p (Тестостерон 0–6 мес.)	<0,001*	<0,001*	
Тестостерон — 12мес., нмоль/л	16,4 [14,3; 18,3]	10,8 [7,6; 12,6]	<0,001
p (Тестостерон 0–12 мес.)	<0,001*	<0,001*	
AMS — 6 мес.	28 [26; 31]	33 [30; 36]	<0,001
p (AMS 0–6 мес.)	<0,001*	<0,001*	
AMS — 12 мес.	27 [25; 29]	32 [28; 35]	<0,001
p (AMS 0–12 мес.)	<0,001*	<0,001*	
Гематокрит — 12 мес., %	47,2 [45,0; 50,0]	45,1 [43,0; 47,5]	<0,001
p (Гематокрит — 0–12 мес.)	<0,001*	0,655	
Гемоглобин — 12 мес., г/л	156 [148; 167]	148 [141; 155]	<0,001
p (Гемоглобин — 0–12 мес.)	<0,001*	0,727	

Примечание: *тест Вилкоксона; **U-критерий Манна-Уитни. Ме [25%; 75%] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0042$. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, AMS — балл опросника симптомов андрогенного дефицита.

Таблица 3. Величины изменения изучаемых параметров

Показатель	1-я группа (n=81)	2-я группа (n=75)	p
Δ снижения массы тела от исходной 0–6 мес., %	-4,8 [-6,2; -3,8]	-2,9 [-5,3; -1,4]	<0,001
Δ снижения массы тела от исходной 0–12 мес., %	-8,0 [-10,4; -6,8]	-3,2 [-7,5; -2,0]	<0,001
Δ снижения массы тела от избытка 0–6 мес., %	-18,2 [-24,9; -13,2]	-13,3 [-30,7; -6,6]	<0,001
Δ снижения массы тела от избытка 0–12 мес., %	-34,2 [-47,6; -24,9]	-18,7 [-34,6; -8,8]	<0,001
Δ ИМТ 0–6 мес., кг/м ²	-1,7 [-2,2; -1,1]	-1,1 [-2,0; -0,5]	<0,001
Δ ИМТ 0–12 мес., кг/м ²	-2,8 [-3,6; -2,3]	-1,3 [-2,6; -0,7]	<0,001
Δ ОТ 0–6 мес., см	-5 [-7; -3]	-3 [-6; -2]	0,050
Δ ОТ 0–12 мес., см	-9 [-12; -7]	-4 [-9; -3]	<0,001
Δ балла AMS 0–6 мес.	-9 [-12; -7]	-4 [-7; -1]	<0,001
Δ балла AMS 0–12 мес.	-11 [-13; -8]	-5 [-8; -2]	<0,001

Примечание: U-критерий Манна-Уитни. Ме [25%; 75%] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,005$. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, AMS — балл опросника симптомов андрогенного дефицита.

в исследование, имели статистически значимо больший уровень общего тестостерона и меньшую выраженность симптомов андрогенного дефицита (баллы AMS). При этом уровни гематокрита и гемоглобина в 1-й группе являлись статистически значимо более высокими, нежели у пациентов 2-й группы на момент окончания исследования.

При оценке величин изменения исследуемых параметров через 12 мес. было установлено, что для пациентов, получающих ТЗТ, было характерно статистически значимо более выраженное снижение массы тела от исходной (разность средних величин изменения массы тела в группах -4,0% (95% ДИ -5,2; -2,7, $p < 0,001$), снижение массы тела от избытка, уменьшение ИМТ и ОТ, а также выраженности симптомов андрогенного дефицита (табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

В группе мужчин, получавших только коррекцию питания и образа жизни, через 12 мес. от начала исследования у 31 (41% (95% ДИ 30,1–53,3)) человека отмечалось устранение гипогонадизма. При этом у большинства из них (24 человека, 32% (95% ДИ 21,7–43,8)) нормализация уровня общего тестостерона произошла в течение 6 мес. Результаты сравнения данных обследования пациентов в зависимости от исхода представлены в таблице 4.

Для пациентов с нормализацией выработки тестостерона была характерна статистически значимо большая величина снижения ИМТ, ОТ и процента снижения массы тела от исходного (-8,5 [-11,0; -5,9]%, что является клинически значимым), а также от избытка по сравнению с пациентами с персистенцией гипогонадизма. При этом исходные значения массы тела, ИМТ и ОТ не различались.

Нежелательные явления

У 23% мужчин на ТЗТ и 12% пациентов без терапии гипогонадизма отмечалось повышение гематокрита выше референса ($>50\%$), $p=0,098$ (χ^2 с поправкой Йетса). Повышение гемоглобина выше референсного значения (>160 г/л) было выявлено у 37% и 15% мужчин на ТЗТ и без терапии гипогонадизма соответственно, $p=0,003$ (χ^2 с поправкой Йетса). Повышений уровней гематокрита и гемоглобина, требующих отмены ТЗТ, не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Для пациентов, получавших ТЗТ в сочетании с коррекцией образа жизни и питания, было характерно статистически значимо более выраженное снижение массы тела (средняя разница -4,0% (95% ДИ -5,2; -2,7, $p < 0,001$)), уменьшение ОТ, а также выраженности симптомов андрогенного дефицита, по сравнению с коррекцией образа жизни и питания без андрогенной терапии. Устранение гипогонадизма на фоне только коррекции образа жизни и питания произошло у 41% (95% ДИ 30,1–53,3) пациентов со статистически значимо большим и клинически значимым снижением массы тела независимо от исходных значений ИМТ и ОТ.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные в нашем исследовании данные о статистически значимом положительном влиянии ТЗТ гипогонадизма на метаболические и антропометрические показатели у мужчин с ожирением согласуются с рядом крупных исследований и метаанализов, опубликованных за последнее время [13, 14]. При оценке механизмов влияния тестостерона на метаболические показатели неоднократно сообщалось о его положительном влиянии на состав тела с повышением тощей массы, липолитическим действием с уменьшением маркеров асептического воспаления, снижение уровня лептина и повышение уровня адипонектина [15–17]. По данным одного из наиболее крупных исследований мужчин с гипогонадизмом на фоне ожирения, ТЗТ была связана со значимым снижением содержания жира и увеличением либо сохранением мышечной массы, а также со снижением липидов, мочевой кислоты и ОТ [18]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами о статистически значимом большем снижении ОТ на фоне ТЗТ по сравнению с группой сравнения, что отражает потерю висцеральной жировой ткани. Еще одним преимуществом ТЗТ являлось статистически значимое уменьшение симптомов дефицита андрогенов, что сопровождалось улучшением качества жизни не только в сексуальной сфере, но и в психоэмоциональном и соматическом статусах, и согласовалось с результатами работ других авторов [14, 19]. При этом ТЗТ являлась безопасной — мы отмечали случаи повышения гемоглобина и гематокрита, и эти данные коррелируют с результатами исследования TRAVERSE, в рамках которого не была выявлена значимая связь между изменением гематокрита и риском серьезных сердечно-сосудистых событий на фоне гелевой формы тестостерона [20]. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с подавляющим большинством данных других исследователей и свидетельствуют о безопасности ТЗТ и ее положительном влиянии на снижение висцеральной жировой массы тела.

Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось из пациентов, обратившихся в крупный федеральный медицинский центр, следовательно, результативность ТЗТ в общей популяции мужчин с ожирением и гипогонадизмом может отличаться. Учитывая ассоциацию между снижением массы тела и перспективами восстановления уровня тестостерона, этот фактор будет влиять на результат лечения в других выборках в зависимости от его степени выраженности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТЗТ оказывает положительное влияние на снижение массы тела у мужчин с ожирением при лечении гипогонадизма. Кроме того, нормализация уровня тестостерона приводит к уменьшению симптомов андрогенного дефицита, что сопровождается улучшением качества жизни. Устранение гипогонадизма только на фоне лечения ожирения без андрогенной терапии возможно в 41% (95% ДИ 30,1–53,3) случаев при условии клинически значимого снижения массы тела. Так как у большинства респондентов нормализация уровня общего тестостерона

Таблица 4. Результаты ретроспективного анализа по исходу гипогонадизма

Показатель	Эугонадизм (n=31)	Гипогонадизм (n=44)	p
Возраст, лет	36 [33; 43]	39 [34; 45]	0,076
ЛГ, ЕД/л	2,9 [2,4; 4,2]	2,9 [2,3; 4,0]	0,953
Масса исходно, кг	106 [90; 117]	105 [91; 129]	0,521
Масса — 6 мес., кг	97 [82; 107]	103 [89; 126]	0,069
Δ снижения массы тела от исходной 0–6 мес., %	-6,0 [-9,8; -4,0]	-2,0 [-2,6; -1,0]	<0,0000
Масса — 12 мес., кг	97 [80; 105]	102 [88; 127]	0,036
Δ снижения массы тела от исходной 0–12 мес., %	-8,5 [-11,0; -5,9]	-2,3 [-3,0; -1,6]	<0,0000
Индивидуальная целевая масса (при ИМТ 24,9 кг/м ²), кг	79 [75; 81]	80 [76; 84]	0,157
Избыток массы относительно индивидуальной целевой нормы исходно, кг	24 [14; 36]	24 [12; 46]	0,501
Δ снижения массы тела от избытка 0–6 мес., %	-28,3 [-48,2; -16,4]	-8,8 [-14,7; -4,6]	<0,0000
Δ снижения массы тела от избытка 0–12 мес., %	-34,6 [-61,2; -22,6]	-11,8 [-18,0; -6,1]	<0,0000
ИМТ исходно, кг/м ²	32,3 [28,9; 36,4]	31,9 [28,8; 37,5]	0,752
ИМТ — 6 мес., кг/м ²	29,3 [26,8; 34,1]	30,7 [28,5; 36,8]	0,125
Δ ИМТ 0–6 мес., кг/м ²	-2,0 [-2,9; -1,4]	-0,6 [-1,0; -0,3]	<0,0000
ИМТ — 12 мес., кг/м ²	28,8 [26,6; 33,5]	30,8 [28,3; 36,6]	0,044
Δ ИМТ 0–12 мес., кг/м ²	-2,9 [-3,9; -2,1]	-0,9 [-1,1; -0,6]	<0,0000
ОТ — исходно, см	113 [102; 120]	111 [102; 124]	0,418
ОТ — 6 мес., см	104 [96; 111]	108 [100; 121]	0,015
Δ ОТ 0–6 мес., см	-7 [-10; -5]	-2 [-3; -1]	<0,0000
ОТ — 12 мес., см	104 [93; 109]	108 [99; 121]	0,003
Δ ОТ 0–12 мес., см	-9 [-13; -7]	-3 [-4; -2]	<0,0000
Тестостерон исходно, нмоль/л	8,1 [7,1; 9,9]	7,3 [5,9; 8,4]	0,033
Тестостерон — 6 мес., нмоль/л	13,0 [12,1; 13,8]	7,9 [5,7; 9,6]	<0,0000
Δ Тестостерон 0–6 мес., нмоль/л	4,9 [2,0; 7,5]	0,5 [-1,8; 2,5]	<0,0000
Тестостерон — 12 мес., нмоль/л	12,7 [12,3; 13,9]	7,9 [6,6; 9,8]	<0,0000
Δ Тестостерон 0–12 мес., нмоль/л	5,1 [3,0; 6,4]	1,0 [-1,2; 2,7]	<0,0000
балл AMS исходно	35 [32; 40]	36 [34; 42]	0,158
балл AMS — 6 мес.	30 [26; 33]	35 [32; 38]	<0,0000
Δ балла AMS 0–6 мес.	-6 [-8; -4]	-2,0 [-5; 1]	<0,0000
балл AMS — 12 мес.	28 [25; 31]	34 [32; 36]	<0,0000
Δ балла AMS 0–12 мес.	-7 [-10; -5]	-3 [-6; -1]	<0,0000
AMS Ps исходно	9 [8; 11]	9 [8; 11]	0,987
AMS Ps — 12 мес.	8 [7; 8]	8 [7; 9]	0,049
AMS Som — исходно	15 [13; 17]	15 [14; 19]	0,437
AMS Som — 12 мес.	12 [11; 14]	14 [12; 16]	0,002
AMS Sex — исходно	11 [10; 13]	12 [11; 13]	0,006
AMS Sex — 12 мес.	9 [8; 10]	12 [11; 13]	<0,0000

Примечание: U-критерий Манна-Уитни; Me [25%; 75%] — количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0013$. ЛГ — лютеинизирующий гормон, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии. AMS Ps — психогенные симптомы, AMS Som — соматовегетативные симптомы, AMS Sex — сексуальные симптомы.

произошла в течение первых 6 мес., это позволяет своевременно инициировать ТЗТ у пациентов, не добившихся стабильной нормализации уровня общего тестостерона в указанные сроки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Р.В. Роживанов — выплата гонораров от ООО «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS) в 2017–2026 гг. за чтение образовательных лекций, Е.В. Морозова — конфликт интересов отсутствует, В.А. Иоутси — конфликт интересов отсутствует, Л.В. Савельева — конфликт интересов отсутствует, Е.Р. Роживанова — конфликт интересов отсутствует, Е.Н. Андреева — конфликт интересов отсутствует, Г.А. Мельниченко — выплата гонораров от ООО «Безен

Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS) в 2017–2026 году за чтение образовательных лекций, Н.Г. Мокрышева — конфликт интересов отсутствует.

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- WHO — World Health organization (2022). Fact sheet: Obesity and overweight. Updated March 2024 Retrieved from Obesity and overweight (who.int)
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. // *Проблемы эндокринологии*, 2016. — Т.62. — №6. — С.78-80. [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):78-80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>
- Морозова Е.В., Роживанов Р.В., Роживанова Е.Р., Гайдайчук К.Е., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Особенности синдрома гипогонадизма у мужчин с ожирением. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №2. — С.31-36. Morozova EV, Rozhivanov RV, Rozhivanova ER, Gaidachuk KE, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Features of hypogonadism in men with obesity. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(2):31-36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh12762>
- Veldhuis JD, Zwart A, Mulligan T, Iranmanesh A. Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2001;86(2):529-535. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7200>
- Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением. // *Ожирение и метаболизм*. — 2009. — Т. 6. — №3 — С. 39-42. [Savel'eva LV, Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Fadeev VV. Normogonadotropic hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism*. 2009;6(3):39-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5243>
- Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SA, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1011-1022. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206168>
- Porro S, Genchi VA, Cignarelli A, et al. Dysmetabolic adipose tissue in obesity: morphological and functional characteristics of adipose stem cells and mature adipocytes in healthy and unhealthy obese subjects. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):921-941. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01446-8>
- Genchi VA, D'Oria R, Palma G, et al. Impaired leptin signalling in obesity: is leptin a new thermolipokine? *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:6445. doi: <https://doi.org/10.3390/IJMS22126445>
- Lima TFN, Nackeran S, Rakitina E, et al. Association of Leptin with Total and Free Testosterone: Results from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Androg Clin Res Ther*. 2020;1(1):94-100. doi: <https://doi.org/10.1089/andro.2020.0007>
- Bai J, Liu Y, Niu GF, et al. Relationship between adiponectin and testosterone in patients with type 2 diabetes. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21(1):65-70. doi: <https://doi.org/10.11613/bm.2011.013>
- Yeap BB, Knuijan MW, Divitini ML, et al. Differential associations of testosterone, dihydrotestosterone and oestradiol with physical, metabolic and health-related factors in community-dwelling men aged 17-97 years from the Busselton Health Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(1):100-108. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12407>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — № 1. — С. 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, Mazurina NV, Andreeva EN, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet127145>
- Shu-ying Li, Ya-ling Zhao, Yu-fan Yang, Xi Wang, Min Nie, Xue-yan Wu, Jiang-feng Mao. Metabolic Effects of Testosterone Replacement Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus or Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *International Journal of Endocrinology*. 2020; 12. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4732021>
- Corona G, Vena W, Pizzocaro A, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M. Testosterone therapy in diabetes and pre-diabetes. *Andrology*. 2023;11:204–214. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13367>
- Parekh Dandona, Sandeep Dhindsa, Husam Ghanim, Farid Saad. Mechanisms underlying the metabolic actions of testosterone in humans: A narrative review. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):18-28. doi: <https://doi.org/10.1111/dom>
- Grotti K, Zuran I, Antonic B, et al. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male*. 2018;21:158–169. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1468429>
- Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, Jolly JJ, Nur-Farhana MF, Ima-Nirwana S, Chin KY. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019;22(2):129-140. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487>
- Corona G, et al. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:R99–116. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0262> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26537862>
- Hudson J J, Cruickshank M, Quinton R, Aucott L, Wu F, Grossmann M, et al. Symptomatic benefits of testosterone treatment in patient subgroups: a systematic review, individual participant data meta-analysis, and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2023;4(10):e561-e572. doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00169-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00169-1)
- Hackett GI. Long Term Cardiovascular Safety of Testosterone Therapy: A Review of the TRAVERSE Study. *World J Mens Health*. 2025;43(2):282-290. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.240081>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Роживанов Р.В., Морозова Е.В., Иоутси В.А., Анцупова М.А., Савельева Л.В., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Оценка влияния андрогенной заместительной терапии гипогонадизма трансдермальным препаратом тестостерона на ожирение у мужчин // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13340>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Morozova EV, Ioutsi VA, Antsupova MA, Savelyeva LV, Rozhivanova ER, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Evaluation of the effect of androgen replacement therapy using transdermal testosterone in males with obesity and hypogonadism. *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13340>

ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С СИНДРОМОМ ПИЩЕВЫХ ЭКСЦЕССОВ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1



© Е.Г. Старостина^{1*}, М.В. Ананян^{1,2}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

²ГБУ «Поликлиника №71» Департамента здравоохранения, Москва, Россия

Обоснование. Синдром пищевых эксцессов (СПЭ) — наиболее распространенное расстройство приема пищи в виде повторных не контролируемых пациентом приступов патологического переизбытка. Особенности стиля питания, их влияния на биологические и психологические показатели больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и СПЭ не изучались.

Цель. Идентифицировать особенности стиля питания у больных СД2 в зависимости от наличия СПЭ, включая его ассоциации с клинико-лабораторными и психологическими параметрами и динамику на фоне лечения.

Материалы и методы. В исследовании поперечного типа участвовали больные СД2 со СПЭ и без СПЭ. В зависимости от наличия СПЭ сравнивали характеристики стиля питания, клинико-лабораторные и психологические параметры (симптомы депрессии, тревоги, личностные характеристики, включая алекситимию) и диабетзависимое качество жизни (КЖ). В последующем открытом проспективном этапе исследования оценивали динамику стиля питания у больных СД2 со СПЭ, получавших и не получавших агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП1). Статистически значимыми считали уровень $\alpha=0,05$, в регрессионном анализе — 0,10.

Результаты. В исследование включены 273 больных СД2, из них 176 со СПЭ, 97 без СПЭ. Больные СПЭ принимали пищу реже, чем без СПЭ: минимальное число приемов $2,6 \pm 1,1$ и $2,9 \pm 0,8$ в сутки соответственно ($p=0,010$), пропуски приема $1,5 \pm 1,8$ и $0,8 \pm 1,5$ в неделю ($p=0,001$). В сравнении с пациентами без СПЭ больные СПЭ потребляли больше сладостей ($p=0,003$), «скрытых» жиров (яиц, $p=0,015$, орехов/семячек, $p=0,027$) и алкоголя ($p=0,004$). В группе СПЭ было выявлено 23 ассоциации между различными группами продуктов и клинико-лабораторными показателями, из них 9 отражали благоприятное влияние продуктов, 14 — неблагоприятное. В группе без СПЭ таких ассоциаций было 6, все они указывали на благоприятное влияние продуктов. Только в группе СПЭ присутствовали ДБ «в неожиданных обстоятельствах трудно соблюдать диету», «когда ем больше, чем можно, чувствую себя плохо», «иногда есть нельзя, хотя голоден» и «я хотел бы есть то, что нельзя». Только в группе СПЭ установлены корреляции числа ДБ с метаболическими показателями: HbA_{1c} ($r=0,210$, $p<0,010$), ИРИ ($r=0,171$, $p<0,05$), индексом инсулинорезистентности НОМА ($r=0,284$, $p<0,010$) и триглицеридами ($r=0,183$, $p=0,026$). Независимо от СПЭ, число ДБ прямо и значимо коррелировало с баллами соматических жалоб, депрессии, алекситимии, протестности, подозрительности, замкнутости, социальной дистанционности и с худшим диабет-зависимым КЖ. Логистический регрессионный анализ выявил ассоциацию СПЭ с потреблением алкоголя (отношение шансов [ОШ] 1,03, 95%ДИ 1,001–1,058, $p=0,044$), с ДБ «ограничения в разнообразии питания» (ОШ 1,51; 1,172–1,946, $p=0,001$), наличием плана питания (ОШ 0,154, 0,054–0,442, $p=0,001$), ДБ «дополнительные финансовые затраты на питание» (ОШ 0,49, 0,304–0,792, $p=0,004$), потребление овощей и зелени (ОШ 0,58, 0,324–1,026, $p=0,061$). Во втором (шестимесячном) этапе исследования участвовали 66/176 больных со СПЭ, из них 33 были назначены арГПП1, 33 служили контрольной группой. В обеих группах структура питания качественно не изменилась. В группе арГПП1 статистически значимо уменьшились баллы ДБ «ограничения в структуре питания» и «ограничения в разнообразии питания», в контрольной группе — балл ДБ «ограничения в структуре питания», при росте балла субъективной оценки дополнительных финансовых затрат на питание.

Заключение. Специфические особенности стиля питания больных СД2 и СПЭ (меньшая регулярность, большее потребление вредных для здоровья продуктов и число факторов, препятствующих соблюдению диеты), по сравнению с больными без СПЭ неблагоприятно отражаются на клинико-лабораторных и психологических показателях. Три связанных со стилем питания фактора независимо ассоциированы с повышенной вероятностью СПЭ, еще три — с пониженной. Полученные результаты диктуют необходимость персонализированного подхода к диетотерапии больных СД2 со СПЭ, для чего необходима его своевременная диагностика эндокринологами. АрГПП1 клинически значимо не влияют на структуру питания больных СД2 со СПЭ, но ослабляют субъективное восприятие препятствий к соблюдению диеты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; питание; синдром пищевых эксцессов; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



NUTRITION SPECIFICS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH BINGE EATING DISORDER AND THE EFFECTS OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE I RECEPTOR AGONISTS

© Elena G. Starostina^{1*}, Mariam V. Ananyan^{1,2}

¹Moscow Clinical & Research Institute (MONIKI), ul. Shchepkina, 61/9, Moscow, Russia

²Polyclinic # 7, Municipal Department of Healthcare, 2nd Pugachevskaya Str., 8, Moscow, Russia

BACKGROUND: Binge eating disorder (BED) is the most prevalent eating disorder manifesting as episodes with higher than usual food intake uncontrolled by patients. Nutritional specifics, their associations with biological and psychological parameters in Type 2 diabetes mellitus (T2DM) with BED have not been studied.

AIM: To identify specific characteristics of nutrition (food choices, food planning, diet barriers [DB]) in T2DM patients with and without BED, their associations with clinical, laboratory, and psychological parameters and their changes over time under treatment of BED.

MATERIAL AND METHODS: T2DM patients with and without BED participated in this cross-sectional study. In those with and without BED, we compared the characteristics of nutritional style, clinical, laboratory and psychological parameters (depression, anxiety/anxiousness, some personality characteristics, including alexithymia, and diabetes-dependent quality of life (QoL). In subsequent prospective open-label interventional part of the study, we evaluated changes of the nutrition characteristics in T2DM patients with BED under treatment with glucagon-like peptide I receptor agonists (GLP1-RA) versus no BED treatment. The univariate analysis was performed at $\alpha=0,05$, logistic regression at $\alpha=0,10$.

RESULTS: The study recruited 273 T2DM patients (176 with and 97 without BED). The BED patients ate less frequently than those without: minimal number of daily food intakes $2,6 \pm 1,1$ and $2,9 \pm 0,8$, respectively ($p=0,010$), food intake skipped $1,5 \pm 1,8$ and $0,8 \pm 1,5$ weekly ($p=0,001$). Compared to no-BED patients, those with BED consumed more sweets ($p=0,003$), "hidden" fats (eggs, $p=0,015$; nuts, $p=0,027$), and alcoholic drinks ($p=0,004$). In the BED group, there were 23 associations between various foods and clinical and laboratory parameters (9 of them indicated favorable and 14 unfavorable food effects). In the non-BED group, 6 associations were found, all them indicating favorable food effects. In both groups, the most significant DB was "difficult to withdraw sweets". The BED-specific weighted DB were: "difficult to stick to a diet in unexpected situations", "when I eat more than allowed, I feel bad", "sometimes I am not allowed to eat being hungry", and "I would like to eat foods that I should not eat". Only in the BED group, there were weak but significant correlations between DB numbers/patient and metabolic parameters: HbA1c ($r=0,210$, $p<0,010$), serum insulin level ($r=0,171$, $p<0,05$), HOMA insulin resistance index ($r=0,286$, $p<0,010$), and triglyceride levels ($r=0,183$, $p=0,026$). In both groups, DB numbers correlated to higher scores of somatic complaints, alexithymia, depression, psychopathic deviate, paranoia, autism, social introversion, and poorer diabetes-dependent QoL. Logistic regression showed associations of BED to alcoholic intake (odds ratio [OR] 1,03, 95% CI 1,001–1,058, $p=0,044$), DB domain "limited food diversity" (OR 1,51; 1,172–1,946, $p=0,001$), food planning (OR 0,154, 0,054–0,442, $p=0,001$), DB domain "additional food-related costs" (OR 0,49, 0,304–0,792, $p=0,004$), and high-fiber foods consumption (OR 0,58, 0,324–1,026, $p=0,061$).

In the second 6-month study period with 66/176 BED patients, 33 of them were prescribed GLP1-RAs and 33 continued their previous therapy. In both groups, food choices remained unchanged qualitatively. Under treatment with GLP1-RA, there was statistically significant (but not clinically meaningful) decrease in DB domains "limited foods choices" and "limited foods diversity", while in the control group, a decrease in "limited foods choices" score and an increase in "additional food-related costs" were found.

CONCLUSION: Specific characteristics of nutrition in T2DM patients with BED (less regular food intake, higher intake of unhealthy products and higher numbers of DB, compared to those in T2DM without BED) may negatively affect clinical, laboratory and psychological parameters. Three factors related to nutrition style are associated with increased BED risk and three, with lower risk. The results necessitate a personalized dietary approach to T2DM patients with BED, which requires its timely diagnosis made in primary and secondary care. GLP1-RAs exert no clinically valuable effects on the studied nutrition characteristics in BED patients with T2DM.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; nutrition; binge eating disorder; glucagon-like peptide I receptor agonist.

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром пищевых эксцессов (СПЭ, англ. — binge eating disorder или «патологическое приступообразное переедание»; название до 1993 н. — «компульсивное переедание») — расстройство приема пищи (РПП) с повторяющимися эпизодами массивного переедания и неспособностью его контролировать (т.е. прекратить есть), которые происходят с определенной частотой на протяжении минимум трех месяцев. Ранее мы подробно описали диагностические критерии этого РПП, привели литературные данные о его высокой распространенности

в популяции, у пациентов с ожирением, с сахарным диабетом 2 типа (СД2), о генетических, нейробиологических и психологических аспектах этиопатогенеза СПЭ, его неблагоприятном влиянии на коморбидную патологию, частности, СД2 и др., подходах к лечению [1]. Таким образом, эта проблема крайне актуальна для эндокринологической науки и практики.

Отечественные работы по СПЭ у больных СД2 единичны, в них чаще говорится о РПП как классе, а не только о СПЭ [1]. При сплошном скрининге 809 российских больных СД2 распространенность СПЭ у них достигала 22,5% [2]. Малое количество работ при СД2

с коморбидным СПЭ, по сравнению с исследованиями СПЭ в популяции и при ожирении, объясняется тем, что внимание клиницистов к СПЭ именно при СД2 сформировалось относительно недавно.

Ни в одном из зарубежных и отечественных исследований не изучались фактические особенности питания больных СД2, страдающих СПЭ, а именно — соблюдение ими плана питания, выбор продуктов и частота их употребления, факторы, препятствующие соблюдению диеты (диетические барьеры, ДБ), влияние этих характеристик на клинические и лабораторные показатели течения СД2 и возможная сопряженность с психологическими характеристиками, а также динамика названных показателей на фоне лечения СПЭ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Идентифицировать особенности стиля питания у больных СД2 в зависимости от наличия СПЭ, включая его ассоциации с клинико-лабораторными и психологическими параметрами и динамику на фоне лечения СПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось с октября 2022 по май 2024 гг. в двух центрах — поликлинике №71 Департамента здравоохранения г. Москвы и в эндокринологическом стационаре ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Изучаемые популяции

Исследование проводилось в группе пациентов с СД2 и СПЭ и группе сравнения из больных СД2 без СПЭ.

Критерии включения: диагноз СД2, возраст старше 18 лет, ожидаемая продолжительность жизни не менее 1 года.

Критерии исключения: беременность, лактация, невозможность выполнять письменные тесты в связи со снижением зрения.

Дополнительные критерии исключения для терапевтического этапа исследования: отсутствие терапии арГПП1 в анамнезе и противопоказаний к ней.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В исследование включены больные СД2 со СПЭ, выявленные при сплошном скрининге когорты пациентов с СД2, и пациенты без СПЭ, отобранные случайным методом из той же когорты.

Дизайн исследования

Многоцентровое сравнительное исследование поперечного типа (первый этап) с последующим пилотным открытым нерандомизированным проспективным интервенционным периодом с длительностью терапии СПЭ 6 месяцев (визиты 0, 3 и 6 месяцев) (второй этап).

Описание медицинского вмешательства

В поперечном разделе исследования применялись неинвазивные вмешательства (диагностика СПЭ, анкетирование). На интервенционном этапе назначали терапию арГПП1 в основной группе сравнения и продолжали пре-

дыдущую терапию в контрольной группе. АрГПП1, доступные на момент исследования в амбулаторном звене — семаглутид, дулаглутид, ликсисенатид (в комбинации с инсулином), — назначали согласно инструкциям к применению в режимах дозирования по показанию «СД2».

Методы

Диагноз «СПЭ» ставили по критериям DSM-V [1, 3].

Все пациенты проходили клинико-лабораторное обследование в соответствии с общепринятыми стандартами [4], у 82 пациентов был выполнен анализ сыворотки на иммунореактивный инсулин (ИРИ) и расчет индекса инсулинорезистентности НОМА.

Для изучения фактической структуры питания использовали опросник пищевых привычек [5] в модификации для больных СД2 [6]. Пациенты оценивали в баллах от 1 (никогда или очень редко) до 4 (почти каждый день) частоту потребления 12 групп продуктов; для каждой группы рассчитывали средний балл. Для оценки ДБ применяли опросник из 22 пунктов, описывающих ситуации, субъективно воспринимаемые пациентами как мешающие соблюдению диеты. Они сгруппированы в домены «физический дискомфорт», «дополнительные финансовые затраты», «ограничения в структуре питания», «неадекватное предложение пищи», «прием пищи в обществе», «требуемая регулярность питания», «ограничения в разнообразии питания» [7]. Каждый пункт пациент оценивал в баллах от 4 («большая проблема или затруднение») до 1 («совсем не проблема и не затруднение»). К ДБ относили утверждения, получившие более 2 баллов.

Психологические характеристики изучали с помощью опросника диабетзависимого качества жизни (Ru-ADDQoL), Торонтской шкалы алекситимии (TAS20), шкал депрессии (CESD), реактивной тревоги/личностной тревожности (Спилбергера), Миннесотского многоаспектного опросника личности (ММИЛ) и Гиссенского опросника соматических жалоб (ГОСЖ). Все шкалы и опросники валидизированы на русском языке.

Статистический анализ

В силу дизайна исследования расчет размера выборки не проводился, в него включали всех пациентов, доступных для наблюдения в период исследования. Количественные переменные в двух независимых группах сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни в зависимости от типа распределения, частоты событий — методом χ^2 . В корреляционном анализе рассчитывали коэффициент Спирмэна. Для выявления факторов, независимо ассоциированных со СПЭ, применялась логистическая регрессия. Внутригрупповую динамику количественных показателей на фоне лечения оценивали методом Вилкоксона для парных выборок. За уровень статистической значимости в однофакторном анализе приняли $\alpha=5\%$ ($p<0,05$), в регрессионном 10% ($p<0,1$). Анализ выполняли в программе Stata StataNow 18.5 BE.

Этическая экспертиза

Протокол исследования №11 от 20.10.2022 г. был одобрен Независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 273 пациентов с СД2 55 (20,1%) составили мужчины, 218 (79,9%) — женщины (средний возраст $64,0 \pm 10,1$ года, диапазон 37–82 года; длительность СД2 $8,3 \pm 7,7$ года, диапазон 0,5–44 года). Терапию только диетой получали 27 (9,9%) пациентов, только пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП) — 155 (56,8%), только инсулином — 42 (15,4%), комбинированную терапию ПСП и инсулином — 49 (18,0%).

Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) равнялся $7,5 \pm 1,5\%$ (диапазон 6,7–11,5%), средний ИМТ $33,5 \pm 6,7$ кг/м². 19 (7,0%) пациентов имели нормальную массу тела, 66 (24,2%) — избыточную, 88 (32,2%) — ожирение 1-й степени, 53 (19,4%) — ожирение 2-й степени, 47 (17,2%) — ожирение 3-й степени. Диабетическая нейропатия имела у 189 (69,2%), пациентов, нефропатия у 36 (13,2%), ретинопатия у 82 (30,0%).

Первый этап: одномоментное когортное сравнительное исследование больных СД2 со СПЭ и без СПЭ

По сравнению с группой без СПЭ группа СПЭ была моложе, включала больше женщин, характеризовалась более выраженным ожирением, включая абдоминальное. Пациентам со СПЭ реже удавалось обходиться только диетой, они чаще получали комбинации инсулина с ПСП (табл. 1).

Регулярность и кратность питания

Доли пациентов, придерживавшихся плана питания, не зависели от СПЭ. Отсутствовали и межгрупповые различия среднего и максимального числа приемов пищи/сутки. Однако минимальное количество приемов пищи/сутки у пациентов со СПЭ было меньше, а число пропусков основных приемов пищи больше, чем у пациентов без СПЭ (табл. 2).

Таблица 1. Клинические и лабораторные характеристики у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия синдрома пищевых эксцессов

Параметр	Пациенты со СПЭ (n=176)	Пациенты без СПЭ (n=97)	P
Возраст, годы	60,6±9,3	68,5±9,0	<0,001*
Женщины, абс. (%)	160 (90,9)	71 (73,2)	<0,001**
Длительность СД, годы	8,6±8,1	7,3±7,3	0,123*
Индекс массы тела, кг/м ²	35,7±6,5	30,6±5,7	<0,001*
Окружность талии, см	109,8±12,8	102,6±12,5	<0,001*
Сахароснижающая терапия, абс. (%):			
только диета	10 (5,7)	17 (17,5)	0,002**
только ПСП	102 (58,0)	53 (54,8)	0,597**
только инсулин	25 (14,2)	17 (17,5)	0,467**
комбинация инсулина с ПСП	39 (22,1)	10 (10,2)	0,015**

Примечание: СПЭ — синдром пищевых эксцессов, ПСП — пероральные сахароснижающие препараты, СД — сахарный диабет.

*t-тест Стьюдента

**тест χ^2

Данные представлены в виде долей (%) от числа пациентов в соответствующей группе и в виде среднего арифметического и стандартного отклонения.

Таблица 2. Различия регулярности питания у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия синдрома пищевых эксцессов

Параметр	Пациенты со СПЭ (n=176)	Пациенты без СПЭ (n=97)	P
Соблюдают план питания, абс. (%)	80 (45,5)	53 (54,6)	0,147*
Среднее число приемов пищи в сутки	3,5±1,0	3,6±0,8	0,357**
Минимальное число приемов пищи в сутки	2,6±1,1	2,9±0,8	0,010**
Максимальное число приемов пищи в сутки	4,4±1,4	4,4±1,1	0,925**
Пропуск основного приема пищи за неделю	1,5±1,8	0,8±1,5	0,001**

Примечание: СПЭ — синдром пищевых эксцессов

*t-тест Стьюдента

**тест χ^2

Данные представлены в виде долей (%) от числа пациентов в соответствующей группе либо в виде среднего арифметического и стандартного отклонения.

Таблица 3. Особенности регулярности и кратности питания в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом пищевых эксцессов в зависимости от вида сахароснижающей терапии

Параметр	Диетотерапия (n=10)	ПСП (n=102)	Инсулиноterapia (n=64)	p*
	1	2	3	
Среднее число приемов пищи в сутки	3,33±0,9	3,36±1,0	3,77±0,8	p ₁₋₂ =0,470 p ₂₋₃ =0,002 p ₁₋₃ =0,092
Минимальное число приемов пищи в сутки	2,11±0,6	2,54±1,1	2,86±1,0	p ₁₋₂ =0,039 p ₂₋₃ =0,029 p ₁₋₃ =0,003
Максимальное число приемов пищи в сутки	4,56±0,9	4,11±1,3	4,82±1,5	p ₁₋₂ =0,095 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,234
Пропуск приема пищи в неделю	2,56±2,5	1,7±1,9	1,11±1,4	p ₁₋₂ =0,167 p ₂₋₃ =0,012 p ₁₋₃ =0,059

Примечание: ПСП — пероральные сахароснижающие препараты

* тест Манна-Уитни.

Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения.

У женщин со СПЭ было больше среднее ($3,6 \pm 0,9$ и $2,9 \pm 0,9$; $p=0,01$), минимальное ($2,7 \pm 1,0$ и $2,1 \pm 1,0$; $p=0,03$) и максимальное число приемов пищи/сутки ($4,5 \pm 1,4$ и $3,4 \pm 1,0$; $p=0,004$), чем у мужчин со СПЭ.

Только в группе СПЭ регулярность и кратность питания различались в зависимости от сахароснижающей терапии (табл. 3). Среднее, минимальное и максимальное число приемов пищи у пациентов на инсулинотерапии было закономерно больше, чем у больных, принимавших ПСП, тогда как приемы пищи они пропускали, наоборот, реже. Различия групп инсулино- и диетотерапии

оказались значимыми лишь для минимального числа приемов пищи, как и различия групп дието- и пероральной терапии. У пациентов без СПЭ никакой специфики по показателям плана и регулярности питания в зависимости от пола и сахароснижающей терапии не было.

Структура питания (рис. 1).

Реже всего пациенты обеих групп употребляли сладости, но больные со СПЭ ели их больше, чем без СПЭ ($p=0,003$). Пациенты со СПЭ потребляли больше яиц ($p=0,015$), орехов/семечек ($p=0,027$), то есть продуктов,

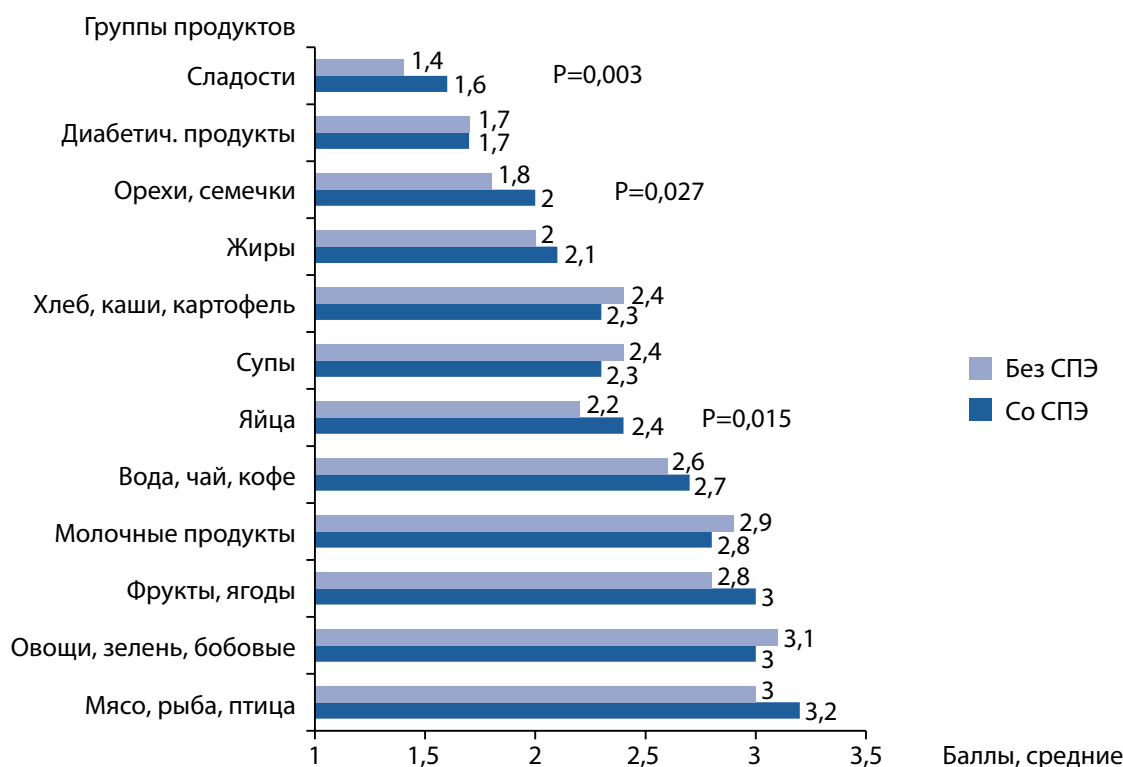


Рисунок 1. Средние баллы потребления различных групп продуктов больными сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия синдрома пищевых эксцессов (СПЭ) (опросник структуры фактического питания).

Figure 1. Mean scores of various foods intake by patients with type 2 diabetes mellitus with and without binge eating disorder (NED) (food choices questionnaire).

богатых скрытыми жирами ($2,0 \pm 0,8$ против $1,8 \pm 0,8$; $p=0,027$), и алкоголя, чем больные без СПЭ ($9,6 \pm 25,1$ и $3,6 \pm 8,2$ г этанола в неделю соответственно, $p=0,004$). Процент больных, употребляющих алкоголь, также был выше в группе СПЭ (39,2 и 26,8%, $p=0,016$).

Потребление различных продуктов внутри группы СПЭ различалось в зависимости от вида сахароснижающей терапии. Больные, получавшие только диету или инсулинотерапию, потребляли больше овощей/зелени, чем получавшие ПСП (соответственно, $3,4 \pm 0,6$, $3,1 \pm 0,6$ и $2,9 \pm 0,8$; $p=0,01$ и $0,03$). Пациенты на инсулинотерапии потребляли больше медленноусвояемых углеводов, чем в группе диетотерапии ($2,4 \pm 0,5$ и $2,1 \pm 0,3$; $p=0,02$). Среди пациентов без СПЭ структура питания не зависела от сахароснижающей терапии.

Некоторые клинико-лабораторные параметры слабо, но значимо коррелировали с частотой употребления групп продуктов. Так, в обеих группах обнаруживалось слабое негативное влияние потребления сладостей на ИМТ, ИРИ и индекс инсулинорезистентности (НОМА): у больных со СПЭ коэффициенты корреляции равнялись, соответственно, 0,14, 0,16 и 0,17 (все $p<0,05$), а у больных без СПЭ 0,17 ($p<0,05$), 0,21 и 0,24 соответственно ($p<0,01$). Однако в группах, различавшихся по признаку «наличие СПЭ», большинство выявленных связей были неодинаковыми. В зависимости от наличия или отсутствия СПЭ, группы продуктов существенно различались не только по влиянию на антропометрические и метаболические параметры, но и по направлению этого влияния (благоприятное или неблагоприятное), а именно:

А. Корреляции, установленные только в группе СПЭ ($n=176$).

1. Неблагоприятное влияние:

- жиры — на ИМТ ($r=0,15$), HbA_{1c} ($r=0,15$) и триглицериды ($r=0,14$) (все $p<0,05$);
- орехи, семечки — на триглицериды;
- яйца — на ИМТ ($r=0,20$) и ОТ ($r=0,21$) (оба $p<0,05$);
- алкоголь — на ИМТ ($r=0,22$) и ОТ ($r=0,31$) (оба $p<0,01$);
- мясо, рыба, птица — на липопротеины высокой плотности (ЛВП) ($r=-0,15$, $p<0,05$);
- молочные продукты — на общий холестерин (ОХ) ($r=0,271$) и липопротеины низкой плотности (ЛНП) ($r=0,29$) (оба $p<0,01$);
- «диабетические» продукты — на ОХ ($r=0,16$, $p<0,05$);
- овощи, зелень, бобовые — на ОХ ($r=0,16$) и ЛНП ($r=0,15$) (оба $p<0,05$).

2. Благоприятное влияние:

- жиры — на ИРИ ($r=0,23$, $p<0,01$) и индекс инсулинорезистентности НОМА ($r=-0,20$, $p<0,05$);
- орехи, семечки — на ИРИ ($r=-0,16$), индекс инсулинорезистентности НОМА ($r=-0,16$) и ЛВП ($r=0,16$) (все $p<0,05$);
- алкоголь — на индекс инсулинорезистентности НОМА ($r=-0,20$, $p<0,05$);
- «диабетические» продукты — на ИМТ ($r=-0,17$) и ОТ ($r=-0,26$) (оба $p<0,05$);
- супы — на ИРИ ($r=-0,16$, $p<0,05$).

Б. Корреляции, установленные только в группе СПЭ ($n=176$):

1. Неблагоприятное влияние: ни для одной из групп продуктов корреляций не выявлено.
2. Благоприятное влияние:
 - бескалорийные напитки — на ИМТ ($r=-0,22$, $p<0,01$);
 - овощи, зелень, бобовые — на ИРИ ($r=-0,20$) и индекс инсулинорезистентности НОМА ($r=-0,21$) (оба $p<0,05$);
 - хлеб, каши, картофель — на ОХ ($r=-0,23$, $p<0,01$);
 - сладости — на ОХ ($r=-0,26$, $p<0,01$);
 - мясо, рыба, птица — на ОХ ($r=-0,20$, $p<0,05$).

Диетические барьеры

Среднее число ДБ на одного больного СД2 в группе без СПЭ и со СПЭ не различалось, соответственно, $6,2 \pm 4,6$ (минимум 0, максимум — 19/22 возможных) и $6,1 \pm 4,9$ (минимум 0, максимум 20/22 возможных, $p=0,834$).

У больных СПЭ ожидаемо чаще встречались ДБ «в неожиданных обстоятельствах трудно соблюдать диету», «когда ем больше, чем можно, чувствую себя плохо», «я хотел бы есть то, что нельзя», «не знаю, сколько той или иной пищи можно съесть» и реже — «надо есть, когда совсем нет аппетита» (табл. 4). Если обобщить различия распространенности ДБ по доменам, то у пациентов со СПЭ в сравнении с таковыми без СПЭ более выражен физический дискомфорт при нарушении стереотипа питания ($9,5 \pm 3,1$ и $6,5 \pm 4,6$, $p=0,00001$), их больше затрудняют ограничения в структуре ($11,5 \pm 3,4$ и $10,1 \pm 3,6$, $p=0,001$) и разнообразии питания ($6,6 \pm 2,3$ и $5,7 \pm 2,1$, $p=0,001$). У женщин со СПЭ сильнее, чем у мужчин, был выражен ДБ «прием пищи в обществе» ($5,6 \pm 2,1$ и $4,2 \pm 1,3$ соответственно, $p=0,01$). У пациентов без СПЭ домены ДБ от пола не зависели.

Суммарное число значимых ДБ у пациентов со СПЭ и без него не различалось — 14/22 и 12/22 соответственно ($p=0,376$) (табл. 5). Десять значимых ДБ в обеих группах совпадают, хотя количественно они больше при СПЭ. Только при СПЭ встречаются ДБ «другие люди едят то, что мне нельзя», «я должен есть обезжиренную пищу», «приходится есть регулярно» и «мое питание довольно однообразно». Два ДБ оказались специфическими только для пациентов без СПЭ: «приходится объяснять другим, что у меня диета» и «надо есть, когда совсем нет аппетита» (табл. 5). Два последних ДБ, по-видимому, характеризуют большее стремление без СПЭ к соблюдению диеты.

Наиболее важной характеристикой групп является взвешенная значимость — произведение среднего балла ДБ на его распространенность в долях от единицы. Больные без СПЭ имели всего один весомый (>1) ДБ «трудно совсем не есть сладкое». При СПЭ весомых ДБ было пять: один из них — тот же, что в группе без СПЭ, остальные четыре были специфичны для СПЭ: «в неожиданных обстоятельствах трудно соблюдать диету», «когда ем больше, чем можно, чувствую себя плохо», «иногда есть нельзя, хотя я голоден» и «я хотел бы есть то, что нельзя».

Корреляции между числом ДБ и метаболическими параметрами обнаружались только в группе СПЭ: слабая прямая связь с HbA_{1c} ($r=0,21$, $p<0,01$), ИРИ ($r=0,17$, $p<0,05$), индексом инсулинорезистентности НОМА ($r=0,27$, $p<0,01$), уровнем триглицеридов ($r=0,18$, $p<0,026$) и с потреблением сладостей ($r=0,22$, $p<0,01$) и слабая обратная связь с потреблением овощей/зелени ($r=-0,15$, $p<0,05$). У больных без СПЭ названные корреляции

Таблица 4. Распространенность диетических барьеров у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия синдрома пищевых эксцессов

Шкалы и отдельные диетические барьеры	Количество пациентов с оценкой >2 баллов, абс. (%)		
	Пациенты со СПЭ (n=176)	Пациенты без СПЭ (n=97)	P*
Домен 1: плохое самочувствие при нарушении стереотипа питания			
ДБ11: в неожиданных обстоятельствах трудно соблюдать диету	106 (60,2)	39 (40,2)	0,002
ДБ15: когда ем больше, чем можно, чувствую себя плохо	98 (55,7)	40 (41,2)	0,023
ДБ17: иногда есть нельзя, хотя я голоден	81 (46,0)	39 (40,2)	0,355
ДБ21: если ем нерегулярно, то чувствую себя плохо	66 (37,5)	42 (43,3)	0,349
Домен 2: дополнительные финансовые затраты			
ДБ6: на диету приходится тратить много денег	65 (36,9)	35 (36,1)	0,890
Домен 3: ограничения в структуре питания			
ДБ1: я хотел бы есть то, что мне нельзя	81 (46,0)	24 (24,7)	< 0,001
ДБ14: трудно совсем не есть сладкое	97 (54,9)	48 (49,5)	0,373
ДБ16: другие люди едят то, что мне нельзя	64 (36,4)	25 (25,8)	0,074
ДБ18: некоторые продукты можно есть только понемногу	60 (34,1)	32 (33,0)	0,854
ДБ20: я должен есть обезжиренную пищу	55 (31,3)	28 (28,9)	0,682
Домен 4: неадекватное предложение пищи			
ДБ12: близкие забывают купить поесть то, что нужно мне	36 (20,5)	13 (13,4)	0,147
ДБ19: мне предлагают еду, от которой я должен отказаться	61 (34,7)	36 (37,1)	0,686
Домен 5: прием пищи в обществе			
ДБ5: необходимо есть в присутствии других, когда они не едят	30 (17,1)	23 (23,7)	0,183
ДБ7: приходится объяснять другим, что у меня диета	51 (29,0)	29 (29,9)	0,874
ДБ8: другие вмешиваются в то, как я питаюсь	39 (22,2)	16 (16,5)	0,2651
Домен 6: необходимая регулярность питания			
ДБ9: приходится всегда носить с собой какую-нибудь еду	29 (16,5)	16 (16,5)	0,997
ДБ10: надо есть, когда совсем нет аппетита	37 (21,0)	38 (39,2)	0,002
ДБ13: приходится есть регулярно	50 (28,4)	27 (27,8)	0,920
ДБ22: некоторых продуктов я должен есть слишком много	42 (23,9)	23 (23,7)	0,978
Домен 7: ограничения в разнообразии питания			
ДБ2: мое питание довольно однообразно	41 (23,3)	28 (28,9)	0,311
ДБ3: нельзя есть вкусно и наслаждаться едой	68 (38,6)	28 (28,9)	0,106
ДБ4: я не знаю, сколько и какой пищи мне можно съесть	73 (41,5)	28 (28,9)	0,039

Примечания: СПЭ — синдром пищевых эксцессов, ДБ — диетический барьер

* критерий χ^2

отсутствовали, зато имелась обратная зависимость между числом ДБ и употреблением белково-жировой пищи (мясо, рыба, птица) ($r=-0,28$, $p<0,005$).

Большинство корреляций ДБ с психологическими параметрами в группе СПЭ и без СПЭ были схожи по силе и направлению (табл. 6). Однако у больных без СПЭ связей между числом ДБ и психологическими характеристиками было больше, и в ряде случаев сила корреляции выше, чем у пациентов со СПЭ. Независимо от СПЭ, пациент с СД2 и множественными ДБ склонен к депрессивным и тревожным проявлениям, алекситимичен, то есть не способен распознавать и выражать собственные чув-

ства, что, вместе взятое, сопровождается соматизацией психологических проблем (шкала 3 ММИЛ) и множественными соматическими жалобами (опросник ГОСЖ). Интересно, что число ДБ коррелировало со всеми группами соматических симптомов — астенических, желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых и костно-мышечных. Затрудняющие адаптацию личностные характеристики (протестность, паранойяльность, замкнутость и социальное удаление) также коррелировали с большим числом ДБ. Эта совокупность неблагоприятных психологических черт, включая число ДБ, сопровождается ухудшением диабетзависимого КЖ (табл. 6).

Таблица 5. Различия значимых диетических барьеров в группах больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия синдрома пищевых эксцессов

Значимые диетические барьеры, баллы	Пациенты со СПЭ (n=176)	Пациенты без СПЭ (n=97)	P*
Домен 1: плохое самочувствие при нарушении стереотипа питания			
ДБ11: в неожиданных обстоятельствах трудно соблюдать диету	2,7 ± 1,0	2,2 ± 1,0	0,00008
ДБ15: когда ем больше, чем можно, то чувствую себя плохо	2,6 ± 1,90	2,3 ± 0,9	0,009
ДБ17: иногда есть нельзя, хотя я и голоден	2,4 ± 1,0	2,2 ± 0,9	0,297
ДБ21: если я ем нерегулярно, то чувствую себя плохо	2,2 ± 0,9	2,3 ± 1,0	0,589
Домен 3: ограничения в структуре питания			
ДБ1: я хотел бы есть то, что мне нельзя	2,5 ± 0,9	2,1 ± 0,8	0,00006
ДБ14: трудно совсем не есть сладкое	2,6 ± 1,1	2,5 ± 1,1	0,191
ДБ16: другие люди едят то, что мне нельзя	2,2 ± 1,0	–	
ДБ18: некоторые продукты можно есть только понемногу	2,2 ± 0,9	2,1 ± 0,9	0,222
ДБ20: я должен есть обезжиренную пищу	2,1 ± 0,1	–	
Домен 4: неадекватное предложение пищи			
ДБ19: мне предлагают еду, от которой я должен отказаться	2,2 ± 1,0	2,1 ± 0,9	0.635
Домен 5: прием пищи в обществе			
ДБ7: приходится объяснять другим, что у меня диета	–	2,0 ± 1,0	
Домен 6: необходимая регулярность питания			
ДБ10: надо есть, когда совсем нет аппетита	–	2,1 ± 1,1	
ДБ13: приходится есть регулярно	2,1 ± 0,9	–	
Домен 7: ограничения в разнообразии питания			
ДБ2: мое питание довольно однообразно	2,1 ± 0,9	–	
ДБ3: мне нельзя есть вкусное и наслаждаться едой	2,3 ± 1,0	2,0 ± 1,0	0,053
ДБ4: не знаю, сколько той или иной пищи мне можно съесть	2,3 ± 0,5	2,0 ± 1,0	0,066

Примечание: ДБ — диетический барьер, СПЭ — синдром пищевых эксцессов

*Тест Манна-Уитни

Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения.

Множественный регрессионный анализ показал: часть факторов, независимо ассоциированных со СПЭ у больных СД2, относятся именно к стилю питания. Так, со снижением риска СПЭ ассоциировано наличие плана питания (отношение шансов [ОШ] 0,15, 95% ДИ 0,05–0,44, $p=0,001$), ДБ «дополнительные финансовые затраты на питание» (ОШ 0,49, 95% ДИ 0,30–0,79, $p=0,004$) и употребление богатых клетчаткой продуктов. С повышением риска СПЭ ассоциированы домен ДБ «ограничение разнообразия питания» (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,17–1,95, $p=0,001$) и употребление алкоголя (ОШ 1,03, 95% ДИ 1,001–1,06, $p=0,044$).

Второй этап: открытое проспективное нерандомизированное сравнительное исследование особенностей питания у больных СД2 со СПЭ при лечении арГПП1

Ранее мы показали 100%-ный клинический эффект арГПП1 при СПЭ, то есть достижение полной или частичной ремиссии приступообразного переедания с соответствующим улучшением клинико-метаболических показателей [8]. Здесь будет проанализирована динамика стиля питания больных СПЭ на фоне лече-

ния в сравнении с контрольной группой, не получавшей арГПП1.

Исходно значимых различий между группой арГПП1 и контрольной по структуре питания и ДБ не было, динамика стиля питания через 3 мес отсутствовала. Через 6 мес лечения арГПП1 несколько уменьшилось потребление овощей и зелени (с $2,8 \pm 0,6$ до $2,6 \pm 0,8$; $p=0,044$) и бескалорийных напитков (с $2,8 \pm 0,6$ до $2,4 \pm 0,6$; $p=0,004$). Контрольная группа через 6 мес стандартной сахароснижающей терапии продемонстрировала очень небольшое уменьшение потребления медленноусвояемых углеводов (с $2,3 \pm 0,6$ до $2,2 \pm 0,6$; $p=0,049$), бескалорийных напитков (с $2,6 \pm 0,7$ до $2,5 \pm 0,6$; $p=0,034$) и орехов/семян (с $2,0 \pm 1,0$ до $1,8 \pm 0,8$; $p=0,035$). Потребление других продуктов не изменилось ни в одной из групп. Через 6 мес группа арГПП1 потребляла несколько больше яиц, чем контрольная ($2,8 \pm 0,7$ и $2,5 \pm 0,7$; $p=0,041$), потребление остальных продуктов не различалось.

Среднее число ДБ в группе арГПП1 и в контроле не различалось ни исходно, ни через 6 мес. В группе арГПП1 этот показатель снизился с исходного $6,6 \pm 5,1$ до $5,4 \pm 4,3$ через 6 мес ($p=0,032$), в то время как в контрольной группе динамики не было. Через 6 мес

Таблица 6. Корреляции между числом диетических барьеров и психологическими характеристиками пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия синдрома пищевых эксцессов

Психологическая характеристика	Коэффициент корреляции (r)	
	Пациенты со СПЭ (n=176)	Пациенты без СПЭ (n=97)
Суммарное число соматических жалоб (опросник ГОСЖ)	0,29, p<0,01	0,39 p<0,005
Балл депрессии по шкале CESD	0,23, p<0,001	0,49, p<0,005
Баллы по шкале тревоги Спилбергера:		
реактивная тревога	0,27, p<0,001	0,25, p<0,01
личностная тревожность	0,31, p<0,005	0,34, p<0,01
Суммарный балл алекситимии (TAS20)	0,39, p<0,005	0,32, p<0,01
Баллы субшкал ММИЛ*		
Контрольная шкала F (преувеличение проблем, крик о помощи)	0,37, p<0,005	0,35, p<0,01
Контрольная шкала К (конформизм)	-0,19, p<0,05	-0,21, p<0,05
Шкала ипохондрии (1)	0,25, p<0,001	0,26, p<0,01
Шкала депрессии (2)	0,25, p<0,001	0,29, p<0,01
Шкала соматизации /истерии (3)	0,23, p<0,001	–
Шкала психопатизации / протестности (4)	0,21, p<0,001	0,22, p<0,01
Шкала паранойяльности (6)	0,23, p<0,001	0,27, p<0,01
Шкала тревоги (7)	0,30, p<0,005	0,32, p<0,01
Шкала аутизации (8)	0,29, p<0,001	0,40, p<0,005
Шкала социальной интраверсии (10)	–	0,28, p<0,01
Баллы опросника диабет-зависимого КЖ (Ru-ADDQoL)*		
Качество жизни, общий вопрос 2 («улучшилось, если бы диабета не было»), домены:	-0,15	-0,18
Q1 трудовая жизнь	-0,25	-0,19
Q3 общественная жизнь, друзья	-0,15	-0,18
Q5 внешность	–	-0,23
Q6 физические способности	-0,18	–
Q7 проведение свободного времени	–	-0,23
Q9 уверенность в способности что-то сделать	–	-0,21
Q10 стремление добиться чего-либо	–	-0,21
Q11 реакция других людей на меня	–	-0,20
Q15 условия проживания	-0,17	–
Q16 свободно есть, что хочу	-0,15	-0,18
Средневзвешенный балл диабет-зависимого КЖ	-0,18	-0,21

Примечание: СПЭ — синдром пищевых эксцессов, КЖ — качество жизни, ГОСЖ — Гиссенский опросник соматических жалоб, ММИЛ — Миннесотский многоаспектный опросник личности.

Все коэффициенты корреляции в разделе таблицы по качеству жизни значимы при p<0,05

* Представлены только субшкалы со значимыми корреляциями.

применения арГПП1 уменьшилась выраженность доменов ДБ «ограничения в структуре питания» (с 10,8±4,1 до 9,7±2,7, p=0,029) и «ограничения в разнообразии питания» (с 6,7±2,4 до 6,1±2,4, p=0,017), в контрольной группе — домена «ограничения в структуре питания» (с 10,7±3,2 до 9,5±3,0, p=0,001) и увеличилась выраженность ДБ «дополнительные финансовые затраты на питание» (с 2,3±1,0 до 2,6±0,9, p=0,007). Именно по последнему домену группа арГПП1 выигрывала перед контрольной в конце исследования (2,1±0,9 и 2,6±0,9 соответственно; p=0,009).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Благодаря сплошному скринингу 809 больных СД2 на наличие СПЭ [2] наша выборка этих пациентов (176 из 809 человек) превышает количество больных в любом из опубликованных оригинальных клинических исследований СПЭ при СД2 [1]. Многоцентровой характер исследования, минимальные критерии исключения, случайный отбор пациентов без СПЭ в группу сравнения и пациентов со СПЭ — в терапевтическую часть,

длительность лечения арГПП1 больше, чем в единственном зарубежном исследовании у больных СД2 со СПЭ с применением дулаглутида [9], делают выборку репрезентативной для больных СД2 со СПЭ.

Сопоставление с другими публикациями

Прямое сравнение результатов этого исследования с литературными данными не представляется возможным, так как особенностями стиля питания при СД2 с коморбидным СПЭ пока не изучались. Более ранние наши исследования с применением тех же опросников структуры питания и ДБ у пациентов с СД2 также показало высокое потребление жиров при СД2, большое число ДБ и их ассоциации с худшим диабетзависимым КЖ и депрессивными симптомами, но в них диагноз СПЭ не ставили [6, 7]. Единичные публикации по питанию у больных ожирением со СПЭ, но без СД2 также указывают на преобладание жирной пищи [10, 11]; остальные компоненты питания и их ассоциации с клинико-лабораторными и психологическими характеристиками не исследовались. Систематический обзор 35 исследований факторов нездорового образа жизни, в их числе ДБ, также включал пациентов со СПЭ, но структура питания в них не изучалась, а ДБ выявляли путем неструктурированного опроса, причем из всех ДБ упоминаются лишь «тяга к еде» и «финансовые затраты» [12].

В нашей работе главными представляются существенные неблагоприятные отличия стиля питания пациентов с СД2 и СПЭ от пациентов с СД2 без СПЭ. По результатам однофакторного анализа, группа СПЭ характеризовалась более нездоровой структурой фактического питания с более высоким потреблением сладостей, жиров и алкоголя, чем группа без СПЭ; последнее иллюстрирует частую коморбидность пищевой и алкогольной зависимостей. Многофакторный анализ подтвердил ассоциацию потребления алкоголя с повышенным риском СПЭ. Обнаружилось положительное влияние потребления продуктов, богатых клетчаткой, на риск СПЭ. В исследовании поперечного типа множественная регрессия позволяет установить лишь независимую связь, но не ее причинно-следственное направление; возможно, большое потребление овощей/зелени служит маркером более здорового пищевого паттерна пациентов без СПЭ либо способствует лучшему насыщению. Однако, чтобы утверждать, что большое потребление овощей/зелени снижает риск СПЭ в будущем, необходимы проспективные рандомизированные исследования. Повышение риска СПЭ, ассоциированного с употреблением алкоголя, можно объяснить тем, что алкоголь, резко стимулируя аппетит, предположительно становится одним из триггеров приступов переедания.

СПЭ не влиял на процент больных, соблюдающих план питания, на среднее и максимальное число приемов пищи/сутки. Однако минимальное количество приемов пищи у пациентов со СПЭ было меньше, а число пропусков – больше, чем у пациентов без СПЭ. Это может отражать попытки «компенсировать» приступы переедания урежением приемов с последующими «срывами», что соответствует данным литературы о чередовании пищевых эксцессов с периодами жестких диетических ограничений, в свою очередь, сменяющимися неконтролируемым перееданием и «весовыми качелями» [13].

Другие различия характеристик питания у пациентов со СПЭ и без него оказались неожиданными. Пока не имеет объяснения влияние пола и вида сахароснижающей терапии на регулярность и кратность питания только в группе СПЭ. Кроме того, именно в группе СПЭ ряд продуктов оказывает множественные эффекты (как благоприятные, так и неблагоприятные) на клинико-лабораторные показатели (23 корреляции), в то время как в группе без СПЭ благоприятные эффекты описывались всего шестью корреляциями, а неблагоприятного влияния питания на метаболические параметры не было обнаружено. Сходство между пациентами, страдающими и не страдающими СПЭ, заключалось только в наличии ожидаемой прямой корреляции между потреблением сладостей и ожирением, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью.

Только в группе СПЭ подтвердилось неблагоприятное влияние жиров на ИМТ, контроль гликемии и триглицериды, яиц и особенно алкоголя — на ИМТ и абдоминальный жир (ОТ), а животных жиров (мясо, рыба, птица) — на ЛВП. Положительное влияние жиров, орехов/семечек на гиперинсулинемию, инсулинорезистентность и ЛВП может объясняться возможным преобладанием среди них полиненасыщенных. Закономерным является положительное влияние продуктов, богатых клетчаткой (овощи, зелень, бобовые) на гиперинсулинемию и индекс НОМА, а также более высокая чувствительность к инсулину (индекс НОМА) при увеличении потребления алкоголя, за счет угнетения печеночного глюконеогенеза.

Только в группе СПЭ было обнаружено неблагоприятное влияние «диабетических» продуктов на уровень ОХ — вероятно, потому что содержание животного жира в них часто высокое, хотя простых углеводов меньше. Эта ассоциация не согласуется с отрицательной корреляцией между «диабетическими» продуктами и значениями ИМТ и ОТ. Нелогичной представляется и неблагоприятная ассоциация продуктов, богатых клетчаткой (несомненно «полезных») с ОХ и ЛВП. Предположительно, пациенты со СПЭ добавляют в овощи/зелень больше жиров, которые они не отразили в соответствующей группе при заполнении опросника и которые нивелируют возможный положительный эффект овощей/зелени на липиды сыворотки.

У пациентов со СПЭ молочные продукты неблагоприятно влияли на липидные показатели (ОХ и ЛНП) с наиболее высокими коэффициентами корреляции из всех (близко к умеренной силе связи — 0,27 и 0,29). Один из последних систематических обзоров показал, что умеренное потребление молочных продуктов (до 200 г в сутки) не ухудшает сердечнососудистые конечные точки [14], тогда как избыточное потребление может повышать уровни атерогенных липидов, что мы и выявили у пациентов со СПЭ.

Значимых связей между потреблением различных групп продуктов и состоянием углеводного и жирового обмена, присущих только пациентам без СПЭ, было почти в четыре раза меньше, и все они отражали только благоприятные эффекты пищи. Так же, как и в группе СПЭ, часть этих корреляций была тривиальной, а часть — мало объяснимой. Так, ИМТ и ИРИ обратно коррелировали с потреблением бескалорийных напитков (вода, кофе, чай) и супов. Известно, что большее потребление

жидкости может уменьшать потребление пищи в целом за счет объема (наполнение желудка). Уровень ОХ обратно коррелировал с потреблением медленноусвояемых углеводов, что может быть обусловлено содержащейся в них клетчаткой, уменьшающей всасывание холестерина. Неожиданные обратные корреляции ОХ с потреблением белково-жировых продуктов (мясо, птица) и сладостями требуют дальнейшего изучения и осмысления.

При анализе ДБ (субъективно воспринимаемых факторов, мешающих пациентам соблюдать диету), несмотря на одинаковое среднее и суммарное число значимых ДБ в двух группах не различались, виды и распространенность ДБ были разными. Больные со СПЭ, по сравнению с пациентами без СПЭ, хуже чувствовали себя физически при нарушении стереотипа питания, испытывая больше трудностей с ограничением количества и ассортимента продуктов. Число ДБ коррелировало с ухудшением параметров углеводного и жирового обмена только в группе СПЭ. В отсутствие СПЭ у пациентов отмечен всего один взвешенно-значимый ДБ, относящийся к отказу от сладкого, а при наличии СПЭ таких ДБ было в 5 раз больше. Один из них (отказ от сладкого) был общим с группой без СПЭ. Четыре остальных ДБ отражали ухудшение физического и психологического самочувствия при попытках соблюдать диету, особенно в незапланированных ситуациях, контролировать прием пищи и справляться с чувством голода. Множественный регрессионный анализ показал: пациенты, у которых имелись материальные трудности с соблюдением диеты, имели более низкий риск СПЭ, а плохо переносившие ограничения в структуре питания — более высокий. Теоретически, финансовые затруднения могут быть одним из внешних ограничителей эпизодов переедания. Более выраженный ограничительный подход к диете, как уже отмечалось, может, наоборот, провоцировать приступы патологического переедания.

В группах СПЭ и без СПЭ ДБ сходным образом коррелировали с показателями тревоги, алекситимии и рядом других личностных характеристик, соматическими симптомами тревоги и депрессии, однако в группе СПЭ сила этих связей была меньше. По-видимому, приступообразное патологическое переедание является стойким, доминирующим психопатологическим конструктом, менее подверженным влиянию других эмоционально-личностных характеристик. ДБ (а точнее, их «катастрофизированное» восприятие тревожно-депрессивным, дезадаптированным пациентом, который не осознает и не может выразить свои эмоции) способствуют ухудшению субъективной оценки диабет-зависимого КЖ по многим доменам. Выявленные ассоциации между высоким числом ДБ и психологическими параметрами указывают на выраженное психологическое неблагополучие и дисгармоничную структуру личности пациентов со СПЭ.

В терапевтическом разделе исследования лечение препаратами класса арГПП1 устраняло приступы патологического переедания [8], но не сопровождалось клинически существенными изменениями самой структуры питания. Терапия арГПП1 была ассоциирована с положительной динамикой ДБ по видам и количеству пищи. В контрольной группе без арГПП1 несколько уменьшились трудности, связанные с ограничением количества пищи, параллельно усилению проблемы финансовых за-

трат на продукты. В последнем случае речь идет именно и только о ДБ, то есть о субъективном восприятии пациентами расходов на питание, так как фармакоэкономический анализ реальных затрат в задачи исследования не входил.

Клиническая значимость результатов

Хотя практически все коэффициенты корреляции в нашей работе, кроме одного, отражали слабую силу связи и лишь один — умеренную, пренебречь значимостью этих корреляций нельзя, ибо каждый из антропометрических и метаболических параметров зависит от многих переменных, а не только от питания. Поскольку выбор продуктов — это во многом характеристика восприятия, принятия решений и поведения, то есть психологического домена, для которого даже слабые, но статистически значимые связи считаются клинически значимыми [15].

Существенных клинически значимых изменений структуры питания под влиянием арГПП1 не происходило, так как статистически значимое изменение на 0,3 балла не считается таковым. Через 6 мес применения арГПП1 отмечалась статистически и клинически значимая положительная динамика по доменам ДБ

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования был ретроспективный сбор данных о питании без ведения дневника, по памяти, что сопряжено с риском случайной ошибки, хотя этот метод широко используется. Однако мы не анализировали суточную калорийность питания пациентов со СПЭ и без СПЭ (ретроспективная оценка для этого малоприменима), опираясь на балльное определение частоты потребления продуктов. Ограничением терапевтической части исследования является отсутствие рандомизации, объективные причины чего подробно обсуждены ранее [8].

Направления дальнейших исследований

Ряд полученных данных ставит вопрос, действительно ли питание не влияет на изученные параметры углеводного и жирового обмена у больных СД2, не страдающих СПЭ? Означает ли это, что можно уменьшить акцент на диетотерапии в работе с этой категорией пациентов? Может ли целенаправленная работа с индивидуальными ДБ оптимизировать питание и уменьшить выраженность СПЭ? Проверка этих предположений требует дальнейших клинических исследований. В будущем целесообразно также изучить, может ли сокращение финансовых затрат на питание у этих пациентов частично компенсировать расходы на арГПП1, если пациенты приобретают их самостоятельно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сравнении с больными СД2, не страдающими СПЭ, пациенты со СПЭ менее организованы в плане питания, чаще пытаются резко ограничить себя, пропуская приемы пищи, и имеют больше субъективно значимых факторов, мешающих соблюдать диетические рекомендации. Больные СД2 со СПЭ характеризуются более нездоровой структурой питания, с большим потреблением сладостей, некоторых жиров и алкоголя, что отражает

возможное сосуществование пищевой и алкогольной зависимостей. Многофакторный регрессионный анализ подтвердил независимую ассоциацию повышенного риска СПЭ с ограничением в структуре питания и сниженного риска СПЭ с наличием плана питания, употреблением овощей и зелени, дополнительными финансовыми затратами.

Терапия арГПП1, наряду с положительным эффектом на частоту пищевых эксцессов, сопровождается небольшим уменьшением выраженности ДБ в отношении видов и количества потребляемых продуктов и дополнительных финансовых затрат, без изменений структуры фактического питания.

Выявленные различия в стиле питания, восприятии диетических рекомендаций и факторов, препятствующих их соблюдению, кардинально разное влияние питания на метаболические показатели у больных СД2 со СПЭ и без него диктуют необходимость дифференцированного подхода к диетотерапии пациентов в зависимости от наличия СПЭ. Очевидно, что пациенты со СПЭ нуждаются не только в стандартных рекомендациях по питанию при СД2, но и в персонализированном подходе с учетом их индивидуальных особенностей структуры питания, психосоциальных препятствий к соблюдению рекомендаций. Помимо диетического консультирования, такой подход должен включать обучение лиц со СПЭ стратегиям преодоления голода, управления стрессом и планирования питания в различных жизненных ситу-

ациях, по возможности — при параллельной психотерапевтической коррекции дисгармоничных личностных черт. При необходимости, которая имеется практически у всех больных СД2 со СПЭ, следует подключать медикаментозную поддержку препаратами группы арГПП1. Абсолютным предварительным условием для осуществления такого подхода является своевременная диагностика СПЭ врачами-эндокринологами, терапевтами и врачами общей практики в соответствии с простыми и ясными критериями DSMV [1].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Старостина Е.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор данных, многофакторный анализ, интерпретация результатов, написание и редактирование итоговой версии статьи; Ананян М.В. — анализ литературы, ведение пациентов, сбор и обработка данных, однофакторный анализ, интерпретация результатов, 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

1. Старостина Е.Г., Ананян М.В. Синдром пищевых эксцессов: эпидемиологические, клинко-патогенетические и терапевтические аспекты // *Сахарный диабет* — 2024. — Т.27. — №1. — С.81-92. [Starostina EG, Ananyan MV. Sindrom psichicheskikh ekscessov: epidemiologicheskije, kliniko-patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty. *Saharnyj diabet*, 2024;27(1):81-92. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13122>.
2. Ананян М.В., Старостин И.В., Старостина Е.Г. Влияние синдрома пищевых эксцессов на клинко-психологические характеристики больных сахарным диабетом 2 типа. Сборник тезисов X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет — неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (НДК 2025) 27–30 мая 2025 года — М.: 2025. — С.301. [Ananyan MV, Starostin IV, Starostina EG. Vliyanie sindroma pishchevyh ekscessov na kliniko-psihologicheskie harakteristiki bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa. *Sbornik tezisev X (XXXI) Nacional'nogo diabetologicheskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Saharnyj diabet – neinfekcionnaya pandemiya XXI veka. Makro- i mikrososudistye oslozhneniya. Voprosy mezhdisciplinarnogo vzaimodejstviya»* (NDK 2025) 27–30 maya 2025 goda – M.: 2025. S.301.]. https://raeorg.ru/sites/default/files/all/TEZIS/2025/NDC2025/NDC_TEZIS_Book_v23.05.25.pdf Доступ 25.12.2025.
3. American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc., 2013. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т.24 — №15. — С. 1-148 [Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nyh saharnym diabetom. Pod redakciej I.I. Dedova, M.V. Shestakovej, A.YU. Majorova. *Saharnyj diabet*. 2022;24(15):1-148 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
5. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Баева В.С., и соавт. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника и общая оценка достоверности метода // *Вопросы питания*. — 1998. — V3. — P8-13. [Martinchik AN, Baturin AK, Baeva VS, i soavt. Razrabotka metoda issledovaniya fakticheskogo pitaniya po analizu chastoty potrebleniya pishchevyh produktov: sozdanie voprosnika i obshchaya ocenka dostovernosti metoda. *Voprosy pitaniya*. 1998;3:8-13 (In Russ.)]
6. Старостина Е.Г. Структура питания и ассоциированные с ней факторы у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Альманах клинической медицины*. 2018. — Т. 46 (3). — С.240-253. [Starostina E.G. Struktura pitaniya i associirovannye s nej faktory u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2018;46 (3):240-253 (In Russ.)]
7. Старостина Е.Г. Диетические барьеры у больных сахарным диабетом 2-го типа и способы их преодоления // *Альманах клинической медицины*. — 2019. — № 47(2). — С. 98-111. [Starostina EG. Dieticheskie bar'ery u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa i sposoby ih preodoleniya. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2019;47(2):98-111 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-016>
8. Старостина Е. Г., Ананян М. В. Эффективность и безопасность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении синдрома пищевых эксцессов у больных сахарным диабетом 2 типа: пилотное исследование в реальной клинической практике // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — № 6. — С. 504-514. [Starostina EG, Ananyan MV. Effektivnost' i bezopasnost' agonistov receptorov glyukagonopodobnogo peptida-1 v lechenii sindroma pishchevyh ekscessov u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa: pilotnoe issledovanie v real'noj klinicheskoy praktike. *Saharnyj diabet*. 2025;28(6):504-514. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13410>
9. Da Porto A, Casarsa V, Colussi G, et al. Dulaglutide reduces binge episodes in type 2 diabetic patients with binge eating disorder: a pilot study. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):289-292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.009>

10. Raymond NC, Bartholome LT, Lee SS, et al. A comparison of energy intake and food selection during laboratory binge eating episodes in obese women with and without a binge eating disorder diagnosis. *Int J Eat Disord*. 2007;40(1):67-71. doi: <https://doi.org/10.1002/eat.20312>
11. Eichin KN, Georgii C, Arend AK, et al. (Mouse cursor)-Tracking food decisions in binge eating disorder reveals preference for high-energy foods and a role of BMI. *Appetite*. 2022;170:105890. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105890>
12. Deslippe AL, Soanes A, Bouchaud CC, et al. Barriers and facilitators to diet, physical activity and lifestyle behavior intervention adherence: a qualitative systematic review of the literature. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2023;20(1):14. doi: <https://doi.org/10.1186/s12966-023-01424-2>
13. Pacanowski CR, Linde JA, Faulconbridge LF, et al, Look AHEAD Research Group. Psychological status and weight variability over eight years: Results from Look AHEAD. *Health Psychol*. 2018;37(3):238-246. doi: <https://doi.org/10.1037/hea0000547>
14. Giosuè A, Calabrese I, Vitale M, et al. Consumption of dairy foods and cardiovascular disease: a systematic review. *Nutrients*. 2022;14(4):831. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14040831>
15. Handbook of psychology and diabetes. A guide to psychological measurement in diabetes research and practice. Ed. by Bradley C. 1st Edition. 1994, 438p. eBook published 31 October 2013. London, Routledge. doi: <https://doi.org/10.4324/9781315077369>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Старостина Елена Георгиевна**, д.м.н. [**Elena G. Starostina**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: 61/2, Schepkina Street, 61/2 129110 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3328-2812>; Researcher ID: <https://publons.com/researcher/C-9409-2014>; Scopus Author ID: 7003980023; eLibrary SPIN: 6977-0793; e-mail: elena.starostina59@yandex.ru

Ананян Мариам Валерьевна, аспирант [Mariam V. Ananyan, Postgraduate Student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6263-3790>; e-mail: aymariam@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Старостина Е.Г., Ананян М.В. Особенности питания больных сахарным диабетом 2 типа с синдромом пищевых эксцессов и влияние на них агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 13-25. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13343>

TO CITE THIS ARTICLE:

Starostina EG, Ananyan MV. Nutrition specifics in type 2 diabetic patients with binge eating disorder and the effects of glucagon-like peptide I receptor agonists. *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):13-25. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13343>

ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ПРИБАВКОЙ МАССЫ ТЕЛА, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРИЕМОМ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ, И ДЕТЕЙ С ПРОСТЫМ ОЖИРЕНИЕМ



© А.В. Витебская^{1,2*}, В.А. Подзолкова¹, Д.Р. Валеева¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ФГБНУ «Институт развития, здоровья и адаптации ребенка» Министерства просвещения Российской Федерации, Москва, Россия

Обоснование. Образ жизни влияет на риск развития ожирения в детском возрасте. Длительный прием глюкокортикоидов (ГКС) для лечения хронических аутоиммунных и воспалительных заболеваний приводит к развитию ожирения с кушингоидным перераспределением подкожно-жировой клетчатки; нормализация массы тела ожидается после снижения доз или прекращения приема ГКС. Однако в некоторых случаях ожирение сохраняется.

Цель. Изучить особенности образа жизни детей с прибавкой массы тела на фоне терапии ГКС по сравнению с детьми с простым ожирением (ПО).

Материалы и методы. Проведено сравнение результатов анкетирования детей, принимавших ГКС, 09.2017 — 03.2018 гг. и предыдущего опроса пациентов с ПО 2015 г. Проанализирован анамнез пациентов, принимавших ГКС.

Результаты. Для 25 пациентов (14 девочек, 11 мальчиков; 12,1 (9,4; 15,3) года), принимавших ГКС в максимальной дозе 1,00 (0,50; 1,00) мг/кг/сут, по сравнению со 100 пациентами (43 девочки, 57 мальчиков; 13,4 (10,5; 15,7) года) с ПО был характерен значительно более малоподвижный образ жизни, приверженность к завтраку и перекусам. SDS ИМТ через 7,8 (3,2; 9,6) года терапии коррелировал с SDS ИМТ до лечения и в период лечения ГКС в максимальной дозе ($p < 0,01$), но не с величиной поддерживающей дозы ГКС (0,09 (0,00; 0,16) мг/кг/сут).

Сохранение ожирения после снижения доз ГКС было ассоциировано с отсутствием какой-либо физической активности — ОШ 3,5 (95% ДИ 0,460–26,617).

Заключение. Для большинства пациентов с хроническими аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, принимающих ГКС, характерен малоподвижный образ жизни, что является фактором риска сохранения ожирения после снижения дозы ГКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: детское ожирение; глюкокортикоиды; опрос; анамнез.

LIFESTYLE CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH GLUCOCORTICOID-INDUCED WEIGHT GAIN AND CHILDREN WITH SIMPLE OBESITY

© Alisa V. Vitebskaya^{1,2*}, Vera A. Podzolkova¹, Daniya R. Valeeva¹

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of child development, health and adaptation», Moscow, Russia

BACKGROUND: Lifestyle influences the risk of childhood obesity. Long-term use of glucocorticoids (GCS) for treatment of chronic autoimmune and inflammatory diseases in children leads to development of obesity with Cushing redistribution of subcutaneous fat; spontaneous weight normalization is expected after dose reduction or discontinuation of GCS. However, in some cases obesity persists.

AIM: To study the lifestyle characteristics of children with weight gain during GCS therapy compared to children with simple obesity (SO)

MATERIALS AND METHODS: We compared the results of a questionnaire-based survey of children treated with GCS in 09.2017–03.2018 and the previous survey of patients with SO in 2015. We analyzed the follow-up of patients treated with GCS.

RESULTS: 25 patients (14 girls, 11 boys; 12.1 (9.4; 15.3) years) taking GCS at a maximum dose of 1.00 (0.50; 1.00) mg/kg/day, compared with 100 patients (43 girls, 57 boys; 13.4 (10.5; 15.7) years) with SO were characterized by significantly more sedentary lifestyle, adherence to breakfast and snacks.

BMI SDS after 7.8 (3.2; 9.6) years of therapy correlated with BMI SDS before treatment and while maximum GCS dose treatment ($p < 0.01$), but not with the value of maintenance dose of GCS (0.09 (0.00; 0.16) mg/kg/day).

Persistence of obesity after reduction of the GCS dose was associated with the absence of any physical activity — OR 3.5 (95% CI 0.460–26.617).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSION: Most children with chronic autoimmune and inflammatory diseases treated with GCS have a sedentary life-style, which is a risk factor for the persistence of obesity after reducing the dose of GCS.

KEYWORDS: childhood obesity; glucocorticoids; survey; follow-up.

ОБОСНОВАНИЕ

Изучение образа жизни детей с ожирением обычно фокусируется на пациентах с наиболее распространенной формой заболевания — ПО. С учетом результатов подобных исследований разработаны клинические рекомендации, освещающие вопросы правильного питания и физической активности [1]. Однако применение данных рекомендаций у детей с ятрогенным ожирением, индуцированным приемом ГКС, требует индивидуально-го подхода вследствие диетических и физических ограничений, которые могут быть обусловлены основным заболеванием [2].

С момента первого применения ГКС для лечения ревматоидного артрита прошло уже более 70 лет [3], но и сегодня ГКС остаются препаратами первой линии терапии хронических аутоиммунных и воспалительных заболеваний у детей [4, 5].

Длительный прием ГКС приводит к развитию ожирения с кушингоидным перераспределением подкожно-жировой клетчатки; ГКС-индуцированное ожирение носит дозо-зависимый характер, в связи с чем последние годы проводятся исследования по изучению преимуществ относительно низких доз ГКС [4, 5]. Нормализация массы тела ожидается после снижения доз или прекращения приема ГКС, однако в ряде случаев ожирение сохраняется [6].

В 2022 г. были опубликованы рекомендации по питанию для пациентов, длительно принимающих ГКС, включающие увеличение доли минимально обработанных продуктов питания и снижение общей калорийности, а также оптимизацию потребления белка, кальция, витамина D, калия и натрия. Однако все рекомендации в этом документе основываются на исследованиях с участием взрослых пациентов [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности образа жизни детей с прибавкой массы тела на фоне терапии ГКС по сравнению с детьми с ПО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Университетская детская клиническая больница (в настоящее время — Сеченовский центр материнства и детства) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России.

Время исследования. Анкетирование пациентов, принимавших ГКС, проводилось с сентября 2017-го по март 2018 гг., а пациентов с ПО — в 2015 г.

В июне 2025 г. проведено ретроспективное изучение стационарных карт пациентов, принимавших ГКС.

Изучаемые популяции

Популяция «пациенты с ГКС-индуцированной прибавкой массы тела»: пациенты с хроническими аутоиммун-

ными и воспалительными заболеваниями, длительно принимавшие ГКС в высоких дозах.

Критерии включения: 1) девочки и мальчики младше 18 лет; 2) наличие результатов анкетирования по вопросам ожирения; 3) пероральная терапия ГКС в дозе не менее 0,5 мг/кг (в пересчете на преднизолон) во время проведения анкетирования.

Критерии исключения: отсутствие данных о повторном обследовании после снижения дозы ГКС до 0,2 мг/кг/сут и ниже.

Длительность наблюдения пациентов была обусловлена длительностью терапии ГКС, скоростью снижения доз ГКС и возрастом пациентов. Пациенты завершали участие в исследовании до июня 2025 г. в случае более раннего прекращения терапии ГКС либо при достижении возраста 18 лет.

Популяция «пациенты с простым (конституционально-экзогенным) ожирением»: подробный анализ результатов анкетирования пациентов с ПО и их родителей был опубликован нами ранее [8].

Критерии включения: 1) девочки и мальчики младше 18 лет; 2) наличие результатов анкетирования по вопросам ожирения; 3) наличие ПО в период анкетирования.

Критерии исключения: прием лекарственных препаратов, потенциально приводящих к ятрогенному ожирению.

Способ формирования выборки из изучаемых популяций путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования: одноцентровое обсервационное динамическое ретроспективное (длительность наблюдения составила от 1,0 до 17,1 года) одновыборочное сравнительное.

Описание медицинского вмешательства

В исследовании использовался укороченный вариант анкеты, специально разработанной для опроса пациентов с ПО в 2015 г., включавшей 2 вопроса о возрасте дебюта и причинах ожирения, 12 вопросов о ежедневной физической активности, 16 вопросов о режиме питания и диете. На все вопросы было предложено выбрать ответы из представленных вариантов либо написать собственный ответ (табл. 1).

Методы

Проведено сравнение результатов анкетирования пациентов, принимавших ГКС, и пациентов с ПО.

На основании изучения стационарных карт пациентов, принимавших ГКС, проанализированы показатели индекса массы тела (ИМТ) до начала терапии, в период приема максимальной дозы и после ее снижения; для оценки ИМТ использовались критерии ВОЗ. Проведено сопоставление показателей ИМТ с дозами ГКС и результатами анкетирования.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались

Таблица 1. Вопросы анкеты, применявшейся в исследовании

ВОЗРАСТ И ПРИЧИНЫ ИЗБЫТОЧНОЙ ПРИБАВКИ МАССЫ ТЕЛА			
1. В каком возрасте ты пополнел? - был полным всегда (до 5 лет) - перед школой (5–6 лет) - в начальной школе (7–10 лет) - в средней школе (11–15 лет) - в старших классах (16–17 лет)	2. Из-за чего у тебя лишний вес? - не знаю - наследственность / похож на кого-то из родственников - неправильно питаюсь - мало двигаюсь / не занимаюсь спортом - принимаю препараты, влияющие на вес		
ДОСУГ			
3. Как часто ты играешь в компьютерные игры? - более 2 часов ежедневно 1–2 часа ежедневно - менее 1 часа ежедневно - несколько раз в неделю - не чаще 1 раза в неделю - не играю	4. Как часто ты смотришь телевизор? - более 2 часов ежедневно 1–2 часа ежедневно - менее 1 часа ежедневно - несколько раз в неделю - не чаще 1 раза в неделю - не смотрю		
5. Посещаешь ли ты уроки физкультуры? - не посещаю 1 раз в неделю 2 раза в неделю 3 раза в неделю	6. В какую спортивную секцию ты ходишь? - не посещаю - плавание - борьба / бокс - танцы / аэробика / гимнастика - легкая атлетика - тяжелая атлетика - коллективные игры (футбол, волейбол...) - парные игры (теннис, бадминтон...)		
7. Как часто ты ходишь в спортивную секцию? - не посещаю 1 раз в неделю 2–3 раза в неделю 4–5 раз в неделю 6–7 раз в неделю	8. Ходишь ли ты ежедневно по лестнице? - нет - чаще езжу на лифте, чем хожу пешком - в половине случаев хожу пешком - чаще хожу пешком, чем езжу на лифте - всегда хожу пешком		
9. На каком этаже ты живешь? 	10. На чем ты умеешь кататься? <table border="1"> <tbody> <tr> <td> - самокат - велосипед - ролики - скейтборд </td> <td> - коньки - лыжи - сноуборд ... </td> </tr> </tbody> </table>	- самокат - велосипед - ролики - скейтборд	- коньки - лыжи - сноуборд ...
- самокат - велосипед - ролики - скейтборд	- коньки - лыжи - сноуборд ...		
11. Сколько раз в неделю ты выходишь покататься? - не катаюсь / несколько раз в год 1–2 раза в месяц 1–2 раза в неделю 3 и более раз в неделю - каждый день	12. Как часто ты играешь в спортивные игры (кроме посещения секции)? - не играю / несколько раз в год 1–2 раза в месяц 1–2 раза в неделю 3 и более раз в неделю - каждый день		
13. Как часто ты гуляешь с собакой? - не гуляю с собакой / несколько раз в год 1–2 раза в месяц 1–2 раза в неделю 3 и более раз в неделю - каждый день	14. Как часто ты совершаешь пешие прогулки? - не гуляю / несколько раз в год 1–2 раза в месяц 1–2 раза в неделю 3 и более раз в неделю - каждый день		

ЗАВТРАК ДОМА	
15. Что ты ешь дома на завтрак? • ничего • ...	16. Что ты пьешь дома на завтрак? • ничего • ...
ЗАВТРАК В ШКОЛЕ	
17. Что ты ешь в школе на завтрак? • ничего / не завтракаю в школе • ...	18. Что ты пьешь в школе на завтрак? • ничего • ...
ОБЕД В ШКОЛЕ	
19. Что ты ешь в школе на обед? • ничего / не обедаю в школе • ...	20. Что ты пьешь в школе на обед? • ничего • ...
ОБЕД ДОМА	
21. Что ты ешь дома на обед? • ничего / не обедаю дома • ...	22. Что ты пьешь дома на обед? • ничего • ...
ПОЛДНИК	
23. Что ты ешь на полдник? • ничего • ...	24. Что ты пьешь на полдник? • ничего • ...
УЖИН	
25. Что ты ешь на ужин? • ничего • ...	26. Что ты пьешь на ужин? • ничего • ...
ПОСЛЕ УЖИНА	
27. Что ты ешь после ужина? • ничего • ...	28. Что ты пьешь после ужина? • ничего • ...
ПЕРЕКУСЫ	
29. Если ты голоден, а до обеда или ужина еще много времени, что ты возьмешь? • ничего • ...	30. Что ты любишь пожевать, когда смотришь телевизор или сидишь перед компьютером? • ничего • ...

на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики – данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Для сравнения двух несвязанных совокупностей использовали критерий Манна-Уитни; для выявления корреляций — коэффициент Спирмена; для сравнения долей — критерий хи-квадрат. Минимальную вероятность

справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

Этическая экспертиза

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга у детей», протокол одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России 18.05.2023 (протокол №09-23).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На вопросы анкеты ответили 25 пациентов (14 девочек, 11 мальчиков) в возрасте 12,1 (9,4; 15,3) года, на момент опроса принимавших ГКС по поводу хронических аутоиммунных и воспалительных заболеваний (системная красная волчанка — 9 пациентов, ювенильный дерматомиозит — 9, ювенильный идиопатический артрит — 2, пурпура Шенлейн-Геноха — 2, ювенильная системная склеродермия — 1, гранулематоз Вегенера — 1, саркоидоз — 1) в максимальной дозе 1,00 (0,50; 1,00) мг/кг/сут. Проводилось сравнение с результатами аналогичного анкетирования 2015 г. с участием 100 пациентов (43 девочки, 57 мальчиков) в возрасте 13,4 (10,5; 15,7) года с ПО.

Проанализирован анамнез пациентов, принимавших ГКС, через 7,8 (3,2; 9,6) года от начала терапии; на момент последнего наблюдения доза ГКС была отменена либо снижена до 0,09 (0,00; 0,16) мг/кг/сут.

Среди причин выраженной прибавки массы тела пациенты, принимавшие ГКС, указали лекарственные препараты (100%), наследственность (16%) и малоподвижный образ жизни (8%); никто не ответил на вопрос «не знаю», в отличие от 40% пациентов с ПО (табл. 2, рис. 1).

Анкетирование выявило, что для пациентов, принимающих ГКС, характерен более малоподвижный образ жизни по сравнению с пациентами с ПО: они значительно реже посещают уроки физкультуры и спортивные секции, играют в спортивные игры, катаются на велосипеде, самокате и т.п. и совершают пешие прогулки (табл. 2, рис. 2, 3).

Никто из пациентов, принимавших ГКС, не пропускает завтрак, в отличие от пациентов с ПО. Пациенты, принимающие ГКС, значительно чаще пациентов с ПО дополнительно едят после ужина и «под телевизор» (табл. 2, рис. 4).

SDS IMT после снижения дозы ГКС -0,55 (-1,56; 1,81) коррелировал с исходным до лечения 0,00 (-0,76; +0,65) ($r=0,628$, $p<0,01$) и SDS IMT в момент приема максимальной дозы препарата +1,42 (0,00; +2,36) ($r=0,778$, $p<0,01$). Связи между SDS IMT в конце лечения с максимальной терапевтической или минимальной поддерживающей дозами ГКС не выявлено.

После отмены/снижения дозы ГКС ожирение сохранялось у 5 пациентов. Дозы ГКС у пациентов с ожирением (0,15 (0,13; 0,16) мг/кг/сут) и без ожирения (0,08 (0,00; 0,17) мг/кг/сут) статистически значимо не различались. Для пациентов с ожирением был характерен очень малоподвижный образ жизни — 2 пациента сообщили о пеших прогулках 1 раз в неделю; 3 пациента не указали никакой физической активности. Сохранение ожирения после снижения доз ГКС было ассоциировано с отсутствием какой-либо физической активности — ОШ 3,5 (95% ДИ 0,460–26,617).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Малый объем выборки пациентов обусловлен тем, что в исследование были включены пациенты с достаточно редкой патологией (различными аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, требующими

длительной терапии высокими дозами ГКС). Для проведения исследования требовались данные до начала терапии, на фоне максимальной дозы и после отмены/снижения дозы ГКС до поддерживающей, что потребовало многолетнего наблюдения пациентов в рамках одной клиники.

Сопоставление с другими публикациями

Наиболее крупное исследование, изучавшее отношение подростков к ожирению, было проведено с участием 5 275 подростков из 10 стран и получило название ACTION Teens (Awareness, Care and Treatment in Obesity Management, International Observation among Teenagers; Осведомленность, уход и лечение при ожирении, Международное наблюдение подростков). Исследование продемонстрировало недостаточную осведомленность подростков о вопросах, касающихся ожирения: четверть участников не осознавала, что имеет ожирение; в то же время, более половины подростков считали, что нужно снизить вес и уже предпринимали самостоятельные попытки, однако информацию они черпали преимущественно из интернета и соцсетей, а не от медицинских работников [9].

Результаты нашего опроса продемонстрировали достаточно высокую осведомленность о причинах ожирения и критическое отношение к собственному состоянию пациентов с ожирением на фоне приема ГКС. Все пациенты, принимавшие ГКС, связывали набор массы тела с лекарственной терапией. В то же время часть опрошенных также указала на наследственность и нарушения питания (рис. 1).

Интересно, что пациенты с ПО продемонстрировали меньшую осведомленность о причинах ожирения: 40% опрошенных не смогли указать причину, а 5% связывали развитие ожирения с приемом антибиотиков и вакцинацией (рис. 1).

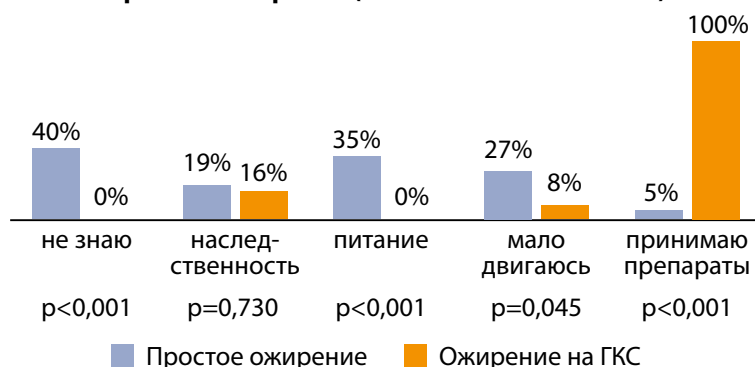
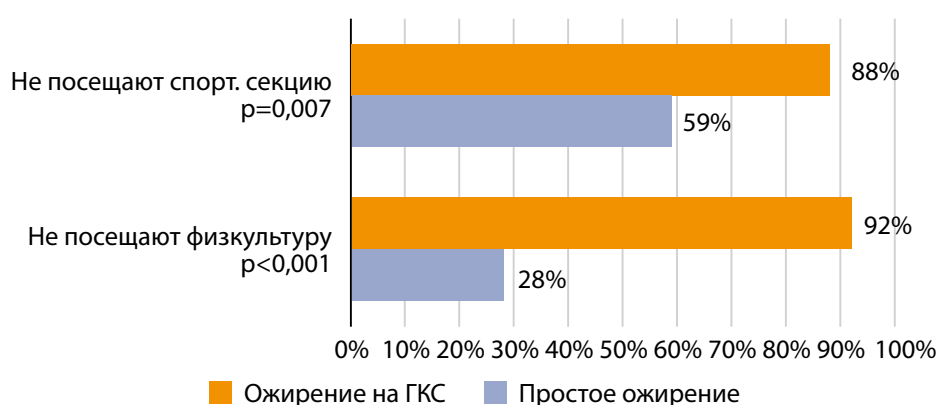
Общезвестно, что малоподвижный образ жизни и неправильное питание способствуют избыточному набору массы тела в любом возрасте. Согласно данным крупномасштабных международных исследований ПО у подростков ассоциировано с нездоровыми пищевыми привычками, в том числе потреблением продуктов фаст-фуда, высокой частотой потребления напитков, содержащих легкоусвояемые углеводы, и малоподвижным образом жизни [10]. Ежедневные продолжительные малоподвижные занятия повышают риск ожирения у школьников [11], а ограничение сидячего времяпровождения и увеличение физической активности является эффективным методом профилактики [12].

Подростки склонны к нарушениям питания и формированию вредных пищевых привычек [13]. Однако опросы детей и подростков с ожирением о физических нагрузках и пищевых привычках носят несистемный характер, из-за чего результаты подобных исследований не всегда сопоставимы. Нам удалось найти несколько отечественных работ, с помощью анкетирования изучавших рацион, режим питания и физическую активность детей и подростков с ПО, которые выявили факторы риска развития ожирения и реальные характеристики образа жизни. Для опрошенных пациентов с ПО были характерны продолжительные малоподвижные заня-

Таблица 2. Сравнение ответов на вопросы анкеты пациентов, принимающих глюкокортикостероиды, и пациентов с простым ожирением

Ответы на вопросы анкеты	Пациенты, принимающие ГКС (n=25)	Пациенты с ПО (n=100)	P
Причины избыточной прибавки массы тела			
Не знаю	0%	40%	P<0,001
Наследственность	16%	19%	P=0,730
Неправильное питание	0%	35%	P<0,001
Малоподвижный образ жизни	8%	27%	P=0,045
Лекарственные препараты	100%	5%*	P<0,001
Физическая активность не реже 1 раза в неделю			
Посещают уроки физкультуры	8%	72%	P<0,001
Посещают спортивную секцию	12%	41%	P=0,007
Катаются на велосипеде, самокате и т.п.	24%	42%	P=0,025
Играют в спортивные игры	20%	50%	P=0,007
Совершают пешие прогулки	56%	78%	P=0,026
Режим питания			
Без завтрака	0%	19%	P=0,018
Еда после ужина	88%	59%	P=0,007
Еда под телевизор	100%	70%	P=0,002

Примечание: ГКС — глюкокортикостероиды; ПО — простое ожирение; *никто из пациентов с простым ожирением не принимал препараты, способствующие развитию ожирения (дети предполагали, что развитие ожирения связано с приемом антибиотиков или вакцинацией)

Причина ожирения (множественные ответы)**Рисунок 1.** Ответы пациентов на вопрос «Из-за чего у тебя лишний вес?»**Физкультура и спорт****Рисунок 2.** Ответы пациентов «не посещаю» на вопросы: «Как часто ты посещаешь уроки физкультуры?» и «В какую спортивную секцию ты ходишь?»

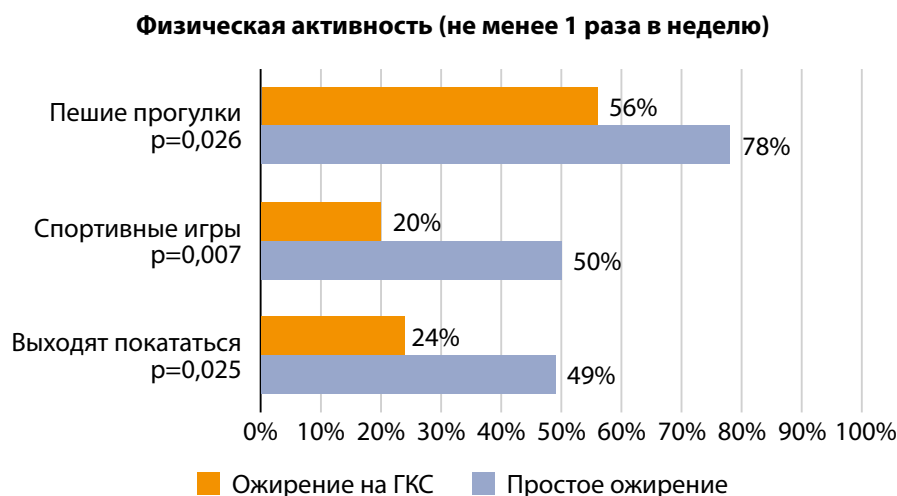


Рисунок 3. Ответы пациентов на вопросы о частоте пеших прогулок, спортивных игр и катания на велосипеде, самокате и т.п. вне дома.

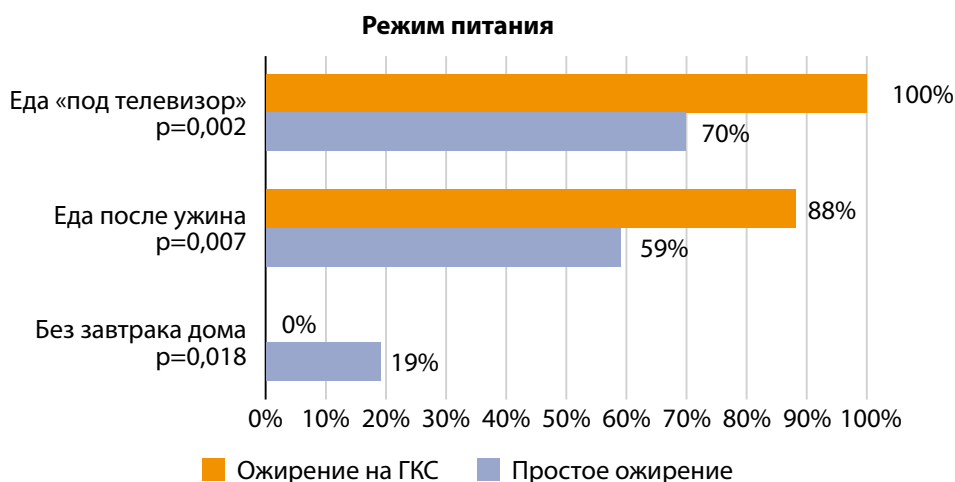


Рисунок 4. Статистически значимые различия в ответах пациентов на вопросы о режиме питания.

тия и низкая физическая активность (прогулки на улице, посещение спортивных секций и т.п.) [14], высокая калорийность питания, частое потребление хлебобулочных, кондитерских изделий и продуктов с высоким содержанием жира [15]; повышенное потребление сахарозы и сниженное — лактозы [16]; нарушения режима питания [17]; преобладание и избыточная калорийность вечерних приемов пищи, особенно у подростков [18]. По результатам наблюдательных исследований продемонстрирована эффективность интервенционных обучающих программ по питанию [19].

Результаты проведенного нами опроса выявили, что для пациентов с ожирением на фоне ГКС характерен еще более малоподвижный образ жизни по сравнению со сверстниками с ПО, что может быть обусловлено тяжестью состояния в период разгара заболевания [2]. Однако выявленная нами ассоциация отсутствия какой-либо физической активности с риском сохранения ожирения после снижения доз ГКС требует уточнения рекомендаций для данной группы пациентов.

Выявленные различия в питании также отчасти обусловлены основным заболеванием пациентов. ГКС рекомендуется принимать утром, не натощак, в связи

с чем все пациенты завтракают. Однако для пациентов, принимающих ГКС, характерна еще большая, чем для пациентов с ПО, частота перекусов, что свидетельствует о необходимости обучения пациентов и их родителей основным принципам питания с целью профилактики ожирения.

Нам не удалось найти исследований, изучавших особенности питания и физической активности детей и подростков, получающих ГКС. Метаанализ международных исследований с участием детей с ювенильным идиопатическим артритом продемонстрировала недостаток данных для системного анализа диет [20].

Согласно результатам отечественного исследования с участием детей и подростков, получавших ГКС по поводу нефротического синдрома, после снижения доз ГКС до поддерживающих показатель SDS IMT не зависел от дозы препарата, а после прекращения приема ГКС возвращался к исходным значениям до лечения [21]. Полученные нами результаты согласуются с данным наблюдением, несмотря на различие схем применения ГКС, что еще раз подчеркивает важность просветительской работы с пациентами, длительно принимающими ГКС, с целью модификации образа

жизни (нормализации питания и стимуляции физической активности) для профилактики ожирения после снижения доз и отмены терапии ГКС.

Клиническая значимость результатов

Исследование продемонстрировало влияние мало-подвижного образа жизни на риск сохранения ожирения у детей, принимающих ГКС, после снижения доз ГКС до поддерживающих. Это свидетельствует о необходимости внедрения физических нагрузок в практику работы с данной группой пациентов с целью профилактики ожирения; разработки рекомендаций с учетом ограничений, связанных с заболеванием, потребовавшим назначения ГКС.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является небольшая выборка пациентов, принимавших ГКС. Кроме этого, несмотря на длительность наблюдения, не все пациенты достигли полной отмены терапии ГКС, часть детей при последнем обследовании продолжала принимать препараты в поддерживающей дозе. Это не сказалось на достижении цели исследования — изучении влияния образа жизни пациентов на ожирение, но не позволило исключить влияние поддерживающей дозы на массу тела.

Направления дальнейших исследований

Необходимо сравнительное исследование по изучению динамики массы тела на фоне минимальных доз ГКС и после полной отмены терапии у детей, длительно получавших терапию ГКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для большинства пациентов, принимающих ГКС по поводу хронических аутоиммунных и воспалительных заболеваний характерен малоподвижный образ жизни, что является фактором риска сохранения ожирения после снижения дозы ГКС.

С целью профилактики ожирения необходимо обучение пациентов, принимающих ГКС, основным принципам питания и физической активности (с учетом ограничений, обусловленных основным заболеванием), разработанным для детей и подростков с простым ожирением.

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. Витебская А.В. — концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ результатов, написание статьи; Подзолкова В.А. — существенный вклад в получение и анализ данных и интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Валеева Д.Р. — существенный вклад в получение и анализ данных и интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Ожирение у детей. Год утверждения: 2024 г. Возрастная категория: дети. [Clinical guidelines. Obesity in children. Year of approval: 2024. Age category: children (In Russ.]] https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/606_3
2. Клинические рекомендации. Системная красная волчанка. Год утверждения: 2024 г. Возрастная категория: дети [Clinical guidelines. Systemic lupus erythematosus. Year of approval: 2024. Age category: children (In Russ.]] https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/606_3
3. HENCH PS, KENDALL EC, et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949 Apr 13;24(8):181-97
4. Martin-Iglesias D, Paredes-Ruiz D, Ruiz-Iratorza G. Use of Glucocorticoids in SLE: A Clinical Approach. *Mediterr J Rheumatol.* 2024;35(Suppl 2):342-353. doi: <https://doi.org/10.31138/mjr.230124.uos>
5. Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;8(8):CD001533. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001533.pub7>
6. Kartal I, Alaçam A, Dağdemir A, Kara C, Dinçer OS, Albayrak C, et al. Frequency of obesity and metabolic syndrome in childhood leukemia and lymphoma survivors. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):16
7. Esteves GP, Mazzolani BC, Smaira FI, Mendes ES, de Oliveira GG, Roschel H, Gualano B, Pereira RMR, Dolan E. Nutritional recommendations for patients undergoing prolonged glucocorticoid therapy. *Rheumatol Adv Pract.* 2022;6(2):rkac029. doi: <https://doi.org/10.1093/rap/rkac029>
8. Витебская А.В., Писарева Е.А., Попович А.В. Образ жизни детей и подростков с ожирением. Результаты анкетирования пациентов и их родителей. // *Ожирение и метаболизм.* — 2016. — Т. 13. — №2 — С. 33-40. [Vitebskaya AV, Pisareva EA, Popovich AV. Lifestyle in children and adolescents with obesity: results of the survey of patients and their parents. *Obesity and metabolism.* 2016;13(2):33-40. (In Russ.]] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016233-40>
9. Halford JCG, Bereket A, Bin-Abbas B, et al. Misalignment among adolescents living with obesity, caregivers, and healthcare professionals: ACTION Teens global survey study. *Pediatric Obesity.* 2022;17(11):e12957. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12957>
10. Mahumud RA, Sahle BW, Owusu-Addo E, Chen W, Morton RL, Renzaho AMN. Association of dietary intake, physical activity, and sedentary behaviours with overweight and obesity among 282,213 adolescents in 89 low and middle income to high-income countries. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(11):2404-2418. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00908-0>
11. Paduano S, Greco A, Borsari L, Salvia C, Tancredi S, Pinca J, et al. Physical and Sedentary Activities and Childhood Overweight/Obesity: A Cross-Sectional Study among First-Year Children of Primary Schools in Modena, Italy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(6):3221. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18063221>
12. Ding X, Ji Y, Dong Y, Li Z, Zhang Y. The impact of family factors and communication on recreational sedentary screen time among primary school-aged children: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2024;24(1):1733. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19128-y>
13. Погодина А.В., Астахова Т.А., Лебедева Л.Н., Рычкова Л.В. Особенности питания и предрасположенность к расстройствам пищевого поведения у подростков. // *Вопросы питания.* — 2024. — Т. 93. — №3. — С. 31-40. [Pogodina AV, Astakhova TA, Lebedeva LN, Rychkova LV. Nutritional characteristics and predisposition to eating disorders in adolescents. *Voprosy pitaniya.* 2024;93(3):31-40. (In Russ.]] doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-3-31-40>

14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., и др. Ожирение у подростков в России. // *Ожирение и метаболизм*. — 2006. — Т. 3. — №4 — С. 30-34. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA, et al. Obesity in adolescents in Russia. *Obesity and Metabolism*. 2006;3(4):30-34. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5141>
15. Лир Д.Н., Новоселов В.Г., Мишукова Т.А. Питание детей дошкольного возраста с ожирением: ретроспективное одномоментное исследование. // *Вопросы современной педиатрии*. 2018. — Т. 17. — №3. — С. 221–227. [Lir DN, Novoselov VG, Mishukova TA. Nutrition of preschool children with obesity: a retrospective cross-sectional study. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2018;17(3):221–227. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i3.1892>
16. Цикуниб А., Алимханова А., Езлю Ф., Павлюченко С. Физиологические аспекты влияния сахарозо-лактозного дисбаланса в питании на риск развития ожирения у девочек-подростков // *Современные вопросы биомедицины*. — 2022. — Т.6 — № 3. [Tsikunib AD, Alimkhanova A., Ezlyu FN, Pavlyuchenko SA. Physiological and hy-gienic aspects of sucrose-lactose imbalance effects in nutrition on risk of obesity in adolescent girls. *Modern Issues of Biomedicine*. 2022(6)3. (In Russ.)) doi: https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_03_29
17. Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В., Косовцева А.С. Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов Республики Бурятия: результаты поперечного исследования. // *Вопросы современной педиатрии*. 2017. — Т. 16. — №6. — С. 509–515. [Rychkova LV, Ayurova ZhG, Pogodina AV, Kosovtseva AS. Risk factors for obesity development in adolescents of ethnic groups in rural areas of the Republic of Buryatia: results of a cross-sectional study. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2017;16(6):509–515. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i6.1824>
18. Волкова Л.Ю. Режим и фактическое питание детей школьного возраста с избыточной массой тела и ожирением. // *Вопросы диетологии*. 2019. — Т. 9. — №1. — С. 11–17. [Volkova LY. Diet and actual nutrition of school-age children with overweight and obesity. *Questions of Dietology*. 2019;9(1):11–17. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2019-1-11-17>
19. Цукарева Е.А., Авчинников А.В. Гигиеническое воспитание младших школьников с использованием программы по формированию навыков рационального питания // *Российский вестник гигиены*. — 2025. — № 1. — С. 18–24. [Tsukareva EA, Avchinnikov AV. Hygienic education of primary school students using a program for the formation of rational nutrition skills. *Russian Bulletin of Hygiene* 2025;1:18-24. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.24075/rbh.2025.120>
20. Zare N, Mansoubi M, Coe S, Najafi AA, Bailey K, Harrison K, Sheehan J, Dawes H, Barker K. An investigation into the relationship between nutritional status, dietary intake, symptoms and health-related quality of life in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03810-4>
21. Жданова О.А., Настаушева Т.Л., Батищева Г.А., Савченко А.П., Стеньшинская Е.В., Звягина Т.Г. Физическое развитие и идиопатический нефротический синдром у детей. // *Нефрология*. — 2020. — Т. 24. — №3. — С. 79-89. [Zhdanova OA, Nastaushcheva TL, Batischeva GA, Savchenko AP, Stenshinskaya EV, Zvyagina TG. Physical development and idiopathic nephrotic syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(3):79-89. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-3-79-89>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Витебская Алиса Витальевна**, к.м.н., доцент [Alisa V. Vitebskaya, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2 [address: 19-2 B.Pirogovskaya street, 119435 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>; ResearcherID: AAM-9030-2021; Scopus Author ID: 17436463400; eLibrary SPIN: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Подзолкова Вера Алексеевна, к.м.н., ассистент [Vera A. Podzolkova, MD, PhD, Assistant Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0701-5956>; Researcher ID: GYD-8694-2022; Scopus Author ID: 57210882730; eLibrary SPIN: 5257-8210; e-mail: v.a.podzolkova@gmail.com

Валеева Дания Рустемовна, клинический ординатор [Daniya R. Valeeva, Resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3217-6214>; e-mail: daniya_valeeva@bk.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Витебская А.В., Подзолкова В.А., Валеева Д.Р. Особенности образа жизни детей с прибавкой массы тела, индуцированной приемом глюкокортикостероидов, и детей с простым ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 26-34. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13278>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vitebskaya AV, Podzolkova VA, Valeeva DR. Lifestyle Characteristics of Children with Glucocorticoid-Induced Weight Gain and Children with Simple Obesity. *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):26-34. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13278>

ОЦЕНКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У МУЖЧИН ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ ПОЯСАХ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ



© Р.С. Рахманов^{1*}, Е.С. Богомолова¹, Д.А. Нарутдинов², С.А. Разгулин¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Обоснование. Дислипидемии занимают одно из главенствующих мест в числе модифицированных факторов риска сердечно-сосудистых патологий.

Цель. Оценка липидного спектра крови у мужчин при неблагоприятных условиях труда в различных климатических поясах Красноярского края.

Материалы и методы. Оценили показатели крови в Арктике (n=60), Субарктике (n=60) и умеренном поясе (n=60): триглицериды, холестерин общий, липопротеиды высокой и низкой плотности. Определили типы дислипидемии: преобладающие триглицеридемия и гиперхолестеринемия, смешанная и атерогенная гиперлипидемии. Оценили возраст, общий стаж работ и работ на Севере, организацию питания, условия труда по степени вредности и опасности.

Результаты. Условия в Арктике — организованного коллектива, в Субарктике и умеренном поясе — обычные. Возраст 35,7±3,4, 34,2±5,5 и 32,9±3,3 года без статистически значимых различий, как и продолжительность трудового стажа; до 40 лет, соответственно 65,0%, 79,6% и 70,7%. Стаж работ на Севере 7,1±0,8 и 6,4±3,5 (p=0,450) года. Условия труда вредные: 3.3 (Арктика — тяжесть и напряженность труда), 3.2 (Субарктика, умеренный пояс — напряженность труда). В Арктике гиперхолестеринемия у 43,1%, смешанная у 41,2%, атерогенная гиперлипидемия у 11,8%; в Субарктике гиперхолестеринемия у 36,7%, смешанная у 10,0%, атерогенная у 43,3%; в умеренном поясе гиперхолестеринемия у 58,5%, смешанная у 18,9%, атерогенная у 17,0%, триглицеридемия у 1,9%.

Заключение. Дислипидемии более выражены при сочетанном влиянии условий обитания, низкой двигательной активности и напряженного умственного труда в Субарктике. При умственном труде и физических нагрузках в Арктике адаптационные возможности организма выше, что подтверждают высокие липопротеиды высокой плотности у 58,9%, а также меньшая доля лиц с атерогенной дислипидемией. Установлена необходимость оценки липидного спектра крови при неблагоприятных условиях обитания, труда независимо от возраста и дифференцированного проведения мероприятий по профилактики дислипидемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: умственный труд; вредные условия; Арктическая зона; умеренный климатический пояс; липиды крови; типы дислипидемий.

EVALUATION OF THE LIPID SPECTRUM OF BLOOD IN MEN UNDER UNFAVORABLE WORKING CONDITIONS IN VARIOUS CLIMATIC ZONES OF THE KRASNOYARSK TERRITORY

© Rofail S. Rakhmanov^{1*}, Elena S. Bogomolova¹, Denis A. Narutdinov², Sergey A. Razgulin¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volga Region Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

BACKGROUND: Dyslipidemias occupy one of the leading places among modified risk factors for cardiovascular pathologies.

AIM: Evaluation of the blood lipid spectrum in men under unfavorable working conditions in various climatic zones of the Krasnoyarsk Territory.

MATERIALS AND METHODS: Blood parameters were assessed in the Arctic (n=60), Subarctic (n=60), and temperate zones (n=60): triglycerides, total cholesterol, and high- and low-density lipoproteins. Dyslipidemia types were determined: predominant triglyceridemia and hypercholesterolemia, mixed hyperlipidemia, and atherogenic hyperlipidemia. Age, total work experience, length of service in the North, nutritional status, and working conditions based on hazards were assessed.

RESULTS: Conditions in the Arctic are of an organized team, in the Subarctic and temperate zone they are normal. Age is 35.7±3.4, 34.2±5.5 and 32.9±3.3 years without statistically significant differences, as well as the length of work experience: up to 40 years, 65.0%, 79.6% and 70.7%, respectively. Work experience in the North is 7.1±0.8 and 6.4±3.5 (p=0.450) years. The work is harmful: 3.3 (Arctic — severity and intensity of work), 3.2 (Subarctic, temperate zone — intensity of work). In the Arctic, hypercholesterolemia is in 43.1%, mixed in 41.2%, atherogenic dyslipidemia in 11.8%; In the Subarctic,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



hypercholesterolemia is found in 36.7%, mixed in 10.0%, atherogenic in 43.3%; in the temperate zone, hypercholesterolemia is found in 58.5%, mixed in 18.9%, atherogenic in 17.0%, and triglyceridemia in 1.9%.

CONCLUSION: Dyslipidemia is more pronounced with the combined effect of living conditions, low physical activity and intense mental work in the Subarctic. With mental work and physical exertion in the Arctic, the adaptive capabilities of the body are higher, which is confirmed by high high-density lipoproteins in 58.9%, as well as a smaller proportion of people with atherogenic dyslipidemia. The need to assess the lipid spectrum of the blood under unfavorable living and working conditions, regardless of age, and differentiated measures to prevent dyslipidemia has been established.

KEYWORDS: mental work; harmful conditions; Arctic zone; temperate climate zone; blood lipids; types of dyslipidemia.

ОБОСНОВАНИЕ

Среди основных неинфекционных заболеваний взрослого населения — это сердечно-сосудистые патологии (ССП). При этом дислипидемии занимают одно из главенствующих мест в числе модифицированных факторов риска ССП [1–4].

По данным ряда авторов, в России при дислипидемиях «распространенность гиперхолестеринемии составляет 58,4%, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности регистрируется в 59,7% случаев, сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности — в 19,5%» [5, 6]. Повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности определяется и при ССП в Канаде — стране, похожей на Россию во многих аспектах, где северная часть характеризуется арктическим климатом [7]. Клинически значимая дислипидемия выявляется и у значительной части населения Гренландии, где на севере климат арктический, который на юго-западе переходит в субарктический [8].

Происхождение дислипидемий многофакторное, в частности, связанные с особенностями метаболизма нутриентов при обитании на Севере и адаптации к этим погодно-климатическим условиям [9–11], психоэмоциональный стресс [12, 13]. Однако влияние условий обитания и труда на развитие типов дислипидемий не изучено. Выявление и профилактика дислипидемий при комплексном влиянии природно-климатических условий, условий обитания и труда позволит снизить риск развития сердечно-сосудистых патологий.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить липидный спектр крови у мужчин при неблагоприятных условиях труда в различных климатических поясах Красноярского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом информированного и добровольного участия в наблюдении были мужчины-военнослужащие (1 и 2 группа здоровья), которые осуществляли свою профессиональную деятельность в Арктической зоне (Арктика и Субарктика) и умеренном поясе на территории Красноярского края. Группы были сформированы методом случайной выборки по возрасту, не имеющие статистически значимых различий (закключение Комитета по этике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, протокол № 4 от 14.03.2022 г.).

При проведении плановой диспансеризации у мужчин стандартными методами отбирали пробы крови.

С использованием диагностических наборов фирмы Abbot Diagnostic (США) на анализаторе AU 5800 (Beckman Coulter, США) проводили определение спектра липидов крови: триглицеридов (ТГ), холестерина общего (ХО), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛВП, ЛНП)¹.

Место и время проведения исследования

Место проведения. Воинские коллективы одного ведомства, расквартированные на мысе Челюскин и остров Диксон (Арктика), г. Норильск (Субарктика) и г. Красноярск (умеренный климатический пояс).

Время исследования. Исследование проведено в июне-июле в период проведения плановой диспансеризации.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Одна — пациенты I–II групп здоровья.

Критерии включения: мужчины в возрасте 21–50 лет. Для Арктики и Субарктики — прибывшие из других регионов и не имеющие противопоказаний для профессиональной деятельности в этих условиях, а также не имеющие различий по стажу работ; для умеренного пояса — местное население.

Критерии исключения: пациенты III группы здоровья, наличие острого заболевания. Для условий Севера — местное население, для умеренного пояса — пришлое население.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций): истинно-случайный.

Дизайн исследования

Одновыборочное, одномоментное, ретроспективное, сравнительное.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Военнослужащие для диспансеризации из Арктики прибывали в г. Дудинка в Таймырскую межрайонную больницу, в Субарктике — в Норильскую межрайонную больницу, где у них отбирались пробы крови с 08:30 до 09:30. Пробы без заморозки доставлялись в аэропорт г. Норильска, откуда не позднее 16:00 поступали в ЦНИЛ Красноярского госмедуниверситета. Пробы в г. Красноярске отбирались в ведомственной поликлинике, также доставлялись в то же место исследования.

¹ Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам исследования. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007.779 с.

Таблица 1. Характеристика групп наблюдения по возрасту, стажу работ, оценке условий труда, $M \pm \sigma$ **Table 1.** Characteristics of observation groups by age, length of service, assessment of working conditions, $M \pm \sigma$

Параметр	Климатический пояс		
	Арктический (n=60)	Субарктический (n=60)	Умеренный (n=60)
Возраст, годы, в т.ч.:	35,7 $\pm$ 3,37	34,2 $\pm$ 5,45	32,9 $\pm$ 3,3
До 40 лет, %;	65,0	79,6	70,7,
Старше 40 лет, %	35,0	20,4	29,3
Категория населения	пришное	пришное	местное
Стаж работ, годы	13,7 $\pm$ 3,06	11,3 $\pm$ 6,02	10,6 $\pm$ 5,75
Стаж на Севере, годы	7,1 $\pm$ 0,76	6,4 $\pm$ 3,5	-
Итоговая оценка условий труда по степени вредности и опасности, класс	3.3 (3.2 — тяжесть труда, 3.2 — напряженность труда)	3.2 (тяжесть труда)	3.2 (тяжесть труда)

Методы

Оценили возраст военнослужащих, общий стаж работ, работ на Севере, а также организацию питания. Провели оценку труда по степени вредности и опасности².

Типы дислипидемий устанавливали по упрощенной методике: преобладающая триглицеридемия, преобладающая гиперхолестеринемия, смешанная гиперлипидемия, атерогенная гиперлипидемия [12, 14].

Статистический анализ

Для статистической обработки использовали компьютерную программу Statistica 10. Определяли нормальность распределения по Колмогорову-Смирнову. Поскольку первичные данные имели нормальное распределение рассчитывали средние величины и стандартные отклонения ($M \pm \sigma$). Достоверность межгрупповых различий оценивали по t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони; они считались значимыми при вероятности $p < 0,017$. Проводили оценку структуры показателей липидов и типов дислипидемий (%). Также выделяли доли лиц, у которых были снижены только ЛВП, и типы дислипидемий при высоких ЛВП. Достоверность различий относительных показателей определяли по критерию согласия Пирсона (χ^2) для вероятности $p < 0,017$.

Этическая экспертиза

Заключение Комитета по этике ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, протокол № 4 от 14.03.2022 г.

Результаты

В Арктике (n=60) мужчины находились в условиях организованного коллектива: проживание в общежитии, банно-прачечное обслуживание было организованным. В Субарктике (n=60) и умеренном поясе (n=60) условия проживания и быта были обычными, характерными для жителей города.

Питание военнослужащих в Арктике было организованным. Для приготовления пищи использовались продукты в консервированном и сублимированном видах, доставленные в период летнего завоза. Суточная энергетическая ценность рациона достигала 4466,7 $\pm$ 230,7 Ккал. Редко, при возможности прилета авиатранспорта, доставлялись свежие продукты, в т.ч. овощи и фрукты. Прием пищи в Субарктике и умеренном поясе на завтрак и ужин осуществлялся в домашних условиях, обед — на предприятиях общественного питания. При этом только у 47,3% лиц, участвующих в исследовании, кратность приема пищи была трехразовая; при 2-разовом питании отсутствовал первый прием пищи на завтрак. В рационе готовых блюд доминировали свинина, курица, бобовые, картофель, макаронные изделия. Рыба и свежие овощи включались в меню редко. Тип питания во всех группах был углеводный³.

Профессиональная деятельность в Арктике имела смешанный вид: она включала умственный труд в помещениях и работу на открытой территории (ОТ). Режим труда был циклический, трехсуточный: первые сутки — работа в помещении, вторые — отдых, третьи — работа на ОТ в течение 5–6 часов. В Субарктике и умеренном поясе умственный труд осуществлялся в помещениях с оптимальными микроклиматическими условиями. Не регламентированный по времени умственный труд в течение шести дней в неделю в Субарктике и умеренном поясе характеризовался гиподинамией, повышенными психоэмоциональными нагрузками.

Средние значения возраста мужчин не имели статистически значимых различий. Стаж работ на Севере достигал, соответственно, в Арктике от 6 до 9, в Субарктике — от 4 до 10 лет; в умеренном поясе — от 5 до 16 лет. В каждую группу в основном входили лица до 40 лет; статистических различий также не было (табл. 1).

В Арктике у десятой части лиц наблюдаемой группы, в отличие от лиц, занимающихся только умственным трудом, ХО был в пределах границ нормы, в остальных группах его доля была выше в 4,3–3,9 раза. Доля лиц,

² Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Р 2.2.2006-05.

³ Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»

у которых уровень ЛНП был в пределах границ нормы, была меньше, но доля лиц с повышенными, наоборот, больше на 46,0% и 40,3%, а с высокими, — на 34,2–29,6%. В Субарктике и умеренном поясе доли лиц с нормальным уровнем ТГ была больше на 30,6–26,9%, а промежуточно высокими — меньше на 40,8–31,8%. Доли лиц с нормальными значениями ЛВП на Крайнем Севере были равны, в умеренном поясе — в 2,2–2,4 раза больше. Однако обращало внимание более чем в два раза превышение доли лиц с высокими ЛВП у мужчин в Арктике. По сравнению с коллегами в Субарктике доля лиц с пониженными ЛВП была значительно меньше. Атерогенность липидов крови в условиях Субарктики была статистически значимо выше, чем в Арктике. В условиях умеренного пояса ате-

рогенность липидов не отличалась от показателя в Арктике и Субарктике (табл. 2).

При определении типов дислипидемий оказалось, что в Арктике практически в равных долях регистрировались преимущественно гиперхолестеринемия и преимущественно смешанная, наименьшей была доля атерогенной. В Субарктике наибольшей была доля атерогенной гиперлипидемии, а в умеренном поясе — преимущественно гиперхолестеринемии. Не было отклонений от границ нормы по всем оцениваемым показателям лишь в 3,9% случаев в Арктике; при нормальных ХО, ЛНП и ТГ у 6,7% и при снижении у 3,3% ЛВП — в Субарктике, и при нормальных ХО, ЛНП и ТГ у 1,9% при повышенных ЛВП у 1,9% (табл. 3).

Таблица 2. Структура липидного спектра крови у мужчин в различных климатических поясах, %

Table 2. Structure of the blood lipid spectrum in men in different climatic zones, %

Липидный спектр	Климатический пояс		
	Арктический	Субарктический	Умеренный
Холестерин общий, ммоль/л:			
Референтная граница, 3,5–5,2	9,8	42,0*	37,9**
Погранично высокий, >5,2–≤6,2	6,9	29,0*	34,5**
Высокий, >6,2	33,3	29,0	27,6
Липопротеиды, ммоль/л:			
Низкой плотности:			
Референтная граница, ≤ 3,37;	17,6	29,0	28,3
Повышенные, >3,37–≤4,27;	68,6	22,6*	28,3**
Высокие, >4,27	13,8	48,4*	43,4**
Высокой плотности:			
Референтная граница, >1,0–≤1,3;	25,5	23,3	56,6**, ***
Высокие, >1,3–≤2,3;	62,7	30,0*	26,4**
Чрезвычайно высокие, >2,3;	-	-	-
Пониженные, <1,0	11,8	46,7*	17,0, ***
Триглицериды, ммоль/л:			
Референтная граница, <1,74;			
Промежуточно высокие, >1,7–≤2,3;	49,0	79,6*	75,9**
Высокие, >2,3–≤5,6;	49,0	8,2*	17,2**
Выраженная триглицеридемия, > 5,6	2,0	12,2*	6,9
КА, референтная граница до 3,5 баллов, в т.ч.:	3,4±1,0	4,2±0,2*	3,6±0,7
Выше нормы, %	41,2	70,0*	56,4

Примечание (здесь и табл. 3): * — различия в показателях, полученных в Арктике и Субарктике, статистически значимые; ** — различия в показателях, полученных в Арктике и умеренном поясе, статистически значимые; *** — различия в показателях, полученных в Субарктике и умеренном поясе, статистически значимые.

Таблица 3. Типы дислипидемий у обследованных лиц в различных климатических поясах, %

Table 3. Types of dyslipidemia in examined individuals in different climatic zones, %

Тип дислипидемии	Климатический пояс		
	Арктический	Субарктический	Умеренный
Триглицеридемия	-	-	1,9
Гиперхолестеринемия	43,1	36,7	58,5***
Смешанная	41,2	10,0*	18,9**
Атерогенная	11,8	43,3*	17,0***
Сниженные ЛВП	-	3,3	-
На фоне высоких ЛВП:			
Гиперхолестеринемия	27,5	20,0	20,8
Смешанная	31,4	10,0*	1,9**
Триглицеридемия	-	-	1,9

ОБСУЖДЕНИЕ

Для лиц, работающих в Арктической зоне, характерным было экстремальное влияние холода, обитание в условиях длительной полярной ночи и при неблагоприятном воздействии других гелиофизических факторов [15–19]. При адаптации к таким условиям у пришлого населения происходит перестройка от углеводного к жировому типу метаболизма нутриентов [20]. Процесс идет стадийно, при отсутствии конкретных периодов во времени по длительности каждого этапа: адекватная мобилизация резервов организма (без атерогенных изменений); стабилизации (нормализация обмена липидов); через 5–9 лет — дестабилизации (выраженная триглицеридемия, рост ХО и ЛНП); при сроке более 10 лет — снижение ТГ. На всех стадиях возможно превышение референтных уровней по ЛВП. Вместе с тем увеличивается атерогенность липидов, что свидетельствует о «неполной компенсации дислипидемии» [8]. При этом в условиях Севера авторы не изучали связь липидного обмена с особенностями труда, хотя среди факторов риска развития дислипидемии нарушения питания, сниженная физическая активность, длительное психоэмоциональное напряжение [13, 20, 21].

В настоящем исследовании были установлены особенности изменений липидного обмена у мужчин с различными условиями труда: при сочетании значительных физических нагрузок с умственным трудом и организованном питании в Арктике доля лиц с повышенными ЛНП была меньшей, с высокими ЛВП большей, а с пониженными — меньшей. Однако доля лиц с повышенными ТГ превышала таковую в условиях Субарктики при умственном труде.

Интересными оказались результаты оценки спектра липидов в группах лиц, которые занимались только умственным трудом. Так, в Субарктике и умеренном поясе доли лиц с повышенными ХО, ЛНП, ТГ были практически равными. Однако имелись различия по ЛВП: большая доля лиц с пониженными в условиях Субарктики. Также превышала и доля лиц с атерогенными липидами. Можно предположить, что это связано с сочетанными нагрузками — влиянием условий Севера, низкой физической активностью и психоэмоциональным напряжением.

Оценка типов дислипидемий также выявила различия. Так, в условиях Арктики, по сравнению с другими климатическими поясами, у обследованных мужчин превалировала преимущественно смешанная гиперлипидемия; в условиях Субарктики и умеренного пояса доли лиц с такой дислипидемией отличались незначительно. В Субарктике превалировала преимущественно атерогенная гиперлипидемия.

Важным были и результаты определения долей лиц с высокими ЛВП при дислипидемиях: в Арктике у 58,9% при гиперхолестеринемии и преимущественно смешанной они были высокими, в Субарктике и умеренном поясе в 2,0 и 2,4 раза меньшими. Эти данные свидетельствовали о мобилизации адапционных резервов организма у обследованных в Арктике: ЛВП, оказывают противовоспалительное, сосудоуспокаивающее действия, предупреждают окисление ЛНП, способствуют транспорту ХО из артериальной стенки и периферических тканей в печени, тем самым снижают риск ССП [22, 23].

Значит, адаптационные возможности мужчин в Арктике были выше.

В ряде работ показана связь изменений спектра липидов крови у лиц умственного труда старших возрастных групп: у женщин 55 лет и более [13]. Однако в группах настоящего наблюдения все мужчины были более молодыми. Принято считать возрастом риска развития дислипидемии для мужчин 40 лет [5]. В нашем исследовании от 65,0 до 79,6% были моложе этого возрастного ценза, что доказывает влияние условий обитания и труда как факторов риска нарушений обмена липидов. Это мнение подтверждено и другими исследователями, которые выявили развитие дислипидемий у работников правоохранительных органов в более молодом возрасте при вредных по напряженности условиях труда, но определились лишь гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия [24]. Работы других авторов также подтвердили независимое влияние профессионального стресса на распространенность дислипидемии даже после корректировки на возраст, индекс массы тела и статус курения [25, 26].

Дислипидемии, обусловленные вторичными факторами риска, бывают умеренной степени выраженности, и атеросклеротические бляшки могут отсутствовать. Однако длительно протекающий патологический процесс может способствовать развитию атерогенеза [12]. Отсутствие изменений липидов крови только у 3,9% обследованных в Арктике, у 6,7% — в Субарктике и 3,8% в умеренном поясе при стаже работ в пределах не многим более 10 лет свидетельствует о риске атерогенных сдвигов у наблюдаемых военнослужащих при увеличении длительности работ в таких условиях.

Таким образом, для лиц всех трех групп необходимым является обеспечение допустимых условий труда по напряженности трудового процесса, а в условиях Арктики — и по тяжести трудового процесса. Мужчины на Крайнем севере нуждаются в коррекции питания с учетом изменений в сторону профилактики дислипидемии, обусловленных особенностями влияния этих условий, для лиц в умеренном климатическом поясе — коррекции питания, направленной на профилактику стресса.

Репрезентативность выборок

145 человек

Сопоставление с другими публикациями

В работе (Кривошапкина З.Н., Миронова Г.Е., Семёнова Е.И. и др. Показатели липидного обмена у пришлых жителей Якутии в зависимости от сроков проживания на Севере. // *Якутский медицинский журнал*. — 2018. — № 2. — С. 28–30) отмечено, что через 5–9 лет проживания в условиях Крайнего Севера у пришлого населения регистрируется третья стадия обмена липидов — дестабилизации за счет выраженной триглицеридемии, роста общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Однако какие типы дислипидемий развиваются в этих условиях не изучено. Кроме того, не определялась выраженность дислипидемических сдвигов при различном трудовом стаже работающих. Настоящее исследование выявило также особенности в уровнях триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности при различной длительности труда.

Клиническая значимость результатов

Впервые изученные механизмы развития дислипидемий в условиях трех климатических поясов позволяют оценить адаптированность людей в экстремальных условиях обитания и труда, а также планировать дифференцированные профилактические мероприятия в конкретных условиях труда и быта.

Ограничения исследования

Лица мужского пола во вредных по тяжести и напряженности трудового процесса условиях в Арктике (до 9 лет), во вредных по напряженности трудового процесса в Субарктике (до 10 лет) и умеренном климатическом (до 16 лет) поясах Красноярского края.

Направления дальнейших исследований

Разработка рецептур функциональных продуктов для профилактики дислипидемий с учетом особенностей профессиональной деятельности и условий обитания, обоснование методов и длительности их применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее существенные нарушения липидного обмена установлены при сочетанном влиянии условий обитания, низкой двигательной активности и напряженного умственного труда в условиях Субарктики. При умственном труде в сочетании с физическими нагрузками и организованном высококалорийном питании в Арктике адаптационные возможности организма оказались

выше, чем в Субарктике и умеренном климатическом поясе, что подтверждали высокие ЛВП у 58,9% обследованных, а также меньшая доля лиц с атерогенной дислипидемией.

Настоящее исследование на примере лиц 1–2-й группы здоровья показывает необходимость оценки липидного спектра крови при неблагоприятных условиях обитания и труда независимо от возраста и проведения мероприятий по профилактики риска развития ССП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по плану диссертационного исследования Нарутдинова Д.А. без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Рахманов Р.С. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Богомолова Е.С. — анализ полученных данных, написание текста; Нарутдинов Д.А. — сбор и обработка материала; Разгулин С.А. — сбор, анализ данных литературы.

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.

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. Гуревич В.С., Козиолова Н.А., Ежов М.В. и др. Нерешенные проблемы дислипидемии и резидуального сердечно-сосудистого риска. // Атеросклероз и дислипидемии. — 2022. — Т. 46 — №1. — С. 31–39 [Gurevich VS, Koziołova NA, Ezhov MV, et al. Nereshennye problemy dislipidemii i rezidual'nogo serdechno-sosudistogo riska. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2022;46(1):31–39 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0003>
2. Усанова А.А., Новикова Э.К., Сергутаева Н.П. и др. Новые горизонты в управлении дислипидемией как фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. // *Терапия*. — 2024. — №9. — С. 102–110 [Usanova AA, Novikova EK, Sergutova NP, et al. Novye gorizonty v upravlenii dislipidemiej kak faktorom riska serdechno-sosudistyh zaboolevanij. *Terapija*. 2024;9:102–110 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.9.102-110>
3. Hedayatnia M, Asadi Z, Zare-Feyzabadi R, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01204-y>
4. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р. и др. Распространенность сочетания артериальной гипертензии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. — Т. 20. — №4. — С. 2865 [Grinshtein Yul, Shabalin VV, Ruf RR, et al. Rasprostranennost' sochetaniya arterial'noj gipertonii i dislipidemii sredi vzroslogo naselenija krupnogo Vostochnosibirskogo regiona. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2021;20(4):2865 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2865>
5. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. // *Российский кардиологический журнал*. — 2023. — Т. 28. — № 5. — С. 253–297 [Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Narusheniya lipidnogo obmena. Klinicheskie rekomendacii. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2023;28(5):253–297 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
6. Дислипидемия: трудности на пути снижения сердечно-сосудистого риска Эффективная фармакотерапия. // *Кардиология и ангиология*. — 2020. — Т. 16. — № 5 [Dislipidemija: trudnosti na puti snizhenija serdechno-sosudistogo riska. *Jefferktivnaja farmakoterapija/Kardiologija i angiologija*. 2020;16(5) (in Russ.)]
7. Brunham LR, Lonn E, Mehta SR. Dyslipidemia and the Current State of Cardiovascular Disease: Epidemiology, Risk Factors, and Effect of Lipid Lowering. *Can J Cardiol*. 2024;40(8S):S4–S12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2024.04.017>
8. Bundgaard JS, Jørgensen ME, Kristine Andersen K, et al. Dyslipidemia and the preventive potential in the Greenlandic population. *Atheroscler Plus*. 2022;51:22–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2022.12.003>
9. Соловьева В. А., Гусейнова У. Г., Соловьева Н. В. и др. Физиологические аспекты липидного обмена в условиях Арктической зоны Российской Федерации (обзор). // *Журнал медико-биологических исследований*. — 2024. — Т. 12. — № 4. — С. 548–558 [Solovieva VA, Guseynova UG, Solovieva NV, et al. Fiziologicheskie aspekty lipidnogo obmena v uslovijah Arkticheskoy zony Ros-sijskoj Federacii (obzor). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij*. 2024;12(4):548–558 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z222>
10. Кривошапкина З.Н., Миронова Г.Е., Семёнова Е.И. и др. Показатели липидного обмена у пришлых жителей Якутии в зависимости от сроков проживания на Севере. // *Якутский медицинский журнал*. — 2018. — № 2. — С. 28–30 [Krivoshapkina ZN, Mironova GE, Semyonova EI, et al. Pokazateli lipidnogo obmena u prishlyh zhitelej Jakutii v zavisimosti ot srokov prozhivaniya na Severe. *Jakutskij medicinskij zhurnal*. 2018;2:28–30 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2018.62.09>
11. Malyarchuk BA. Genetic Features of Lipid and Carbohydrate Metabolism in Arctic Peoples. *Biochemistry (Moscow)*. 2024;89(7):1192–1201. doi: <https://doi.org/10.1134/S0006297924070034>

12. Маль Г.С., Смахтина А.М. Вторичная гиперлипидемия: определение, фенотипы и индуцирующие факторы. // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. — 2021. — Т. 9. — №. 32. — С. 43-51 [Mal GS, Smakhtina AM. Vtorichnaja giperlipidemija: opredelenie, fenotipy i inducirujushhie faktory. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij*. 2021;9(32):43-51 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-32-43-51>
13. Серебрякова В.Н., Трубаева И.А., Кавешников В.С. и др. Нарушения липидного и углеводного обмена в организованной популяции женщин, занятых умственным трудом. // *Сибирский медицинский журнал*. — 2014. — Т. 29. — № 2. — С. 79-84 [Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Kaveshnikov V.S., et al. Narusheniya lipidnogo i uglevodnogo obmena v organizovannoj populacii zhenshhin, zanjatyh umstvennym trudom. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2014;29(2):79-84 (in Russ.)]
14. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37:2999–3058. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
15. Депутат И.С., Дерябина И.Н., Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В. Влияние климатозоологических условий Севера на процессы старения. // *Журнал медико-биологических исследований*. — 2017. — Т. 5. — № 3. — С. 5–17 [Deputy IS, Deryabina IN, Nekhoroshkova AN, Gribanov AV. Vlijanie klimatojekologicheskikh uslovij Severa na processy starenija. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij*. 2017; 5(3):5–17 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2017.5.3.5>
16. Чашин В.П., Гудков А.Б., Чашин М.В., Попова О.Н. Прогнозная оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода. // *Экология человека*. — 2017. — № 5. — С. 3–13 [Chashchin VP, Gudkov AB, Chashchin MV, Popova ON. Prediktivnaja ocenka individual'noj vospriimchivosti organizma cheloveka k opasnomu vozdeystviyu holoda. *Jekologija cheloveka*. 2017;5:3–13 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-5-3-13>
17. Полякова Е.М., Чашин В.П., Мельцер А.В. Факторы риска нарушений здоровья у работников нефтедобывающего предприятия, занятых выполнением трудовых операций на открытой территории в холодный период года. // *Анализ риска здоровью*. — 2019. — № 4. — С. 84–92 [Polyakova EM, Chashchin VP, Meltzer AV. Faktory riska narushenij zdorov'ja u rabotnikov nefte dobyvajushhego predpriyatija, zanjatyh vypolneniem trudovyh operacij na otkrytoj territorii v holodnyj period goda. *Analiz riska zdorov'ju*. 2019;4:84–92 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.4.09>
18. Гудков А.Б., Попова О.Н., Небученных А.А., Богданов М.Ю. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Арктики. Обзор литературы. // *Морская медицина*. 2017. — Т. 3. — № 1. — С. 7–13 [Gudkov AB, Popova ON, Nebuchennykh AA, Bogdanov MYu. Jekologo-fiziologicheskaja harakteristika klimaticheskikh faktorov Arktiki. *Obzor literatury. Morskaja medicina*. 2017;3(1):7–13 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2017-3-1-7-13>
19. Нагибович О.А., Уховский Д.М., Жекалов А.Н., и др. Механизмы гипоксии в Арктической зоне Российской Федерации. // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2016. — № 2. — С. 202–205 [Nagibovich OA, Ukhovskiy DM, Zhekalov AN, et al. Mehanizmy gipoksii v Arkticheskoy zone Rossijskoj Federacii. *Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii*. 2016;2:202–205 (in Russ.)].
20. Казначеев В.П. Адаптация человека к экстремальным условиям Севера. Социально-экономические аспекты проблемы природопользования на севере Сибири: сборник научных трудов: Якутск. — 1979. 1 С. 99–118 [Kaznacheev VP. Adaptacija cheloveka k jekstremal'nym uslovijam Severa. *Social'no-jekonomicheskie aspekty problemy prirodo pol'zovanija na severe Sibiri: sbornik nauchnyh trudov: Jakutsk*. 1979:99–118 (in Russ.)].
21. Панин Л.Е. Обмен липопротеинов и атеросклероз. // *Бюллетень СО РАМН*. — 2006. — № 2 (120). — С. 15 – 22 [Panin LE. Obmen lipoproteinov i ateroskleroz. *Bjulleten' SO RAMN*. 2006;2 (120):15–22 (in Russ.)].
22. Капустина А.В., Кузьмина Л.П., Юшкова О.И. Системный анализ в оценке функционального состояния работников умственного труда. // *Международный научно-исследовательский журнал*. — 2024. — №5(143). — С. 1-8 [Kapustina AV, Kuzmina LP, Yushkova OI. Sistemyj analiz v ocenke funkcional'nogo sostojanija rabotnikov umstvennogo truda. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2024;5(143):1-8 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.55>
23. Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Дисфункциональные липопротеины высокой плотности при сахарном диабете 2 типа. // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — № 4. — С. 69–77 [Poteryaeva ON., Usynin IF. Disfunkcional'nye lipoproteiny vysokoj plotnosti pri saharom diabete 2 tipa. *Problemy jendokrinologii*. 2022;68(4):69–77 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13118>
24. Wong N, Nicholls S, Tan J, Bursill C. The role of high-density lipoproteins in diabetes and its vascular complications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1680. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19061680>
25. Jovanović J, Šarac I, Jovanović S, et al. The relationship between occupational stress, health status, and temporary and permanent work disability among security guards in Serbia. *International journal of occupational safety and ergonomics*. 2021; 27(2):425–441. doi: <https://doi.org/10.1080/10803548.2019.1579458>
26. Magnavita N, I Capitanelli I, S Garbarino S, Pira E. Work-related stress as a cardiovascular risk factor in police officers: a systematic review of evidence. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018;91(4):377–389. doi: <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1290-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Рахманов Рофаиль Салыхович**, д.м.н., профессор [Rofail S. Rakhmanov, Prof., Dr. Sci. (Med.)]; адрес: Россия, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: Russia, 603950, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky square, 10/1, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1531-5518>; eLibrary SPIN: 9414-6123; e-mail: raf53@mail.ru

Богомолова Елена Сергеевна, д.м.н., профессор [Elena S. Bogomolova, Prof., Dr. Sci. (Med.)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1573-3667>; eLibrary SPIN: 4775-5565; e-mail: olenabgm@rambler.ru

Нарутдинов Денис Алексеевич, преподаватель [Denis A. Narutdinov, Lecturer, Dr. Sci. (Med.)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5438-8755>; eLibrary SPIN: 6903-0243; e-mail: den007-19@mail.ru

Разгулин Сергей Александрович, д.м.н., доцент [Sergei A. Razgulin, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8356-2970>; eLibrary SPIN: 3611-5571; e-mail: kafedramk@pimunn.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рахманов Р.С., Богомолова Е.С., Нарутдинов Д.А., Разгулин С.А. Оценка липидного спектра крови у мужчин при неблагоприятных условиях труда в различных климатических поясах Красноярского края // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 35-42. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13260>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rakhmanov RS, Bogomolova ES, Narutdinov DA, Razgulin SA. Evaluation of the lipid spectrum of blood in men under unfavorable working conditions in various climatic zones of the Krasnoyarsk Territory. *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):35-42. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13260>

СНИЖЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *PPARG*, *ADIPOQ* И *SLC2A4* В ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БАРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© В.В. Мирошникова^{1,2*}, К.В. Драчева¹, М.Н. Грунина^{1,2}, К.А. Анисимова¹, А.Д. Изюмченко^{1,2}, Е.Т. Берулава¹, С.Г. Баландов¹, Д.А. Танянский³, Д.И. Василевский¹, С.Н. Пчелина^{1,2,3}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Жировая ткань (ЖТ) — активный эндокринный орган, продуцирующий биологически активные молекулы — адипокины, которые участвуют в метаболизме липидов и глюкозы. Дисбаланс секреции адипокинов при ожирении является следствием нарушения функции ЖТ, на молекулярно-генетическом уровне проявляющейся в изменении экспрессии ключевых генов, и может усугубляться при развитии метаболических нарушений, в частности сахарного диабета 2 типа (СД2).

Цель. Целью данного исследования являлось изучение уровня экспрессии генов *PPARG*, *ADIPOQ*, *LEP*, *SLC2A4* в подкожной и висцеральной жировой ткани (ПЖТ и ВЖТ) у бариатрических пациентов с ожирением и СД2, а также оценка корреляции концентрации адипонектина и лептина в сыворотке крови с экспрессией указанных генов.

Материалы и методы. В одноцентровое, одномоментное, двухвыборочное, сравнительное, обсервационное исследование типа «случай-контроль» были включены пациенты с ожирением II, III, IV степени с/без СД2, а также лица без ожирения, обратившиеся в Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова с целью проведения бариатрических (пациенты) и плановых операций на брюшной полости (контрольная группа), в ходе которых были взяты образцы ПЖТ и ВЖТ, а также сыворотки крови. Для определения уровня мРНК целевых генов в ЖТ использовали полимеразную цепную реакцию в реальном времени. Концентрацию адипонектина и лептина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Группу бариатрических пациентов составили 53 пациента (средний возраст 44,1±11,2 года; индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м²), из них 26 пациентов с диагнозом СД2 и 27 — без СД2. Контрольную группу составили 15 индивидов без ожирения, метаболических нарушений и СД2 (средний возраст 46,7±12,8 года; ИМТ менее 30 кг/м²). У пациентов с ожирением и СД2 наблюдалось снижение уровня экспрессии генов *PPARG*, *ADIPOQ* и *SLC2A4* в ПЖТ по сравнению с контрольной группой. Уровень экспрессии генов *PPARG* и *ADIPOQ* был также снижен в ВЖТ у пациентов с ожирением и СД2 по сравнению с контрольной группой. Изменения уровня экспрессии генов при ожирении сопряжены со снижением концентрации адипонектина и увеличением концентрации лептина в сыворотке крови, при этом наиболее выраженное снижение концентрации адипонектина показано у пациентов с ожирением и СД2. Наблюдаются однонаправленные положительные корреляции уровней экспрессии генов *PPARG*, *ADIPOQ*, *LEP*, *SLC2A4* в ПЖТ и ВЖТ в общей выборке.

Заключение. Развитие СД2 на фоне ожирения при ИМТ более 35 кг/м² ассоциировано со снижением уровней экспрессии генов *PPARG*, *ADIPOQ* и *SLC2A4* в ПЖТ, выраженным снижением концентрации адипонектина и увеличением концентрации лептина в сыворотке крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; сахарный диабет 2 типа; жировая ткань; адипонектин; лептин; *PPARγ* (*gamma*); транспортер глюкозы *GLUT4*; инсулинорезистентность.

DECREASED EXPRESSION OF THE *PPARG*, *ADIPOQ*, AND *SLC2A4* GENES IN SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE IN BARIATRIC PATIENTS WITH MORBID OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Valentina V. Miroshnikova^{1,2*}, Kseniia V. Dracheva¹, Maria N. Grunina^{1,2}, Kristina A. Anisimova¹, Artem D. Izyumchenko^{1,2}, Elena T. Berulava¹, Stanislav G. Balandov¹, Dmitry A. Tanyanskiy³, Dmitry I. Vasilevsky¹, Sofya N. Pchelina^{1,2,3}

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia

³Federal State Budgetary Institution “Institute of Experimental Medicine”, Saint-Petersburg, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2026

Received: 18.09.2025. Accepted: 20.03.2026.

Ожирение и метаболизм. – 2026. – Т. 23. – №2. – С. 43–53

doi: <https://doi.org/10.14341/omet13288>

Obesity and metabolism. 2026;23(2):43–53



BACKGROUND: Adipose tissue (AT) is an active endocrine organ that produces biologically active molecules — adipokines, which participate in lipid and glucose metabolism. The imbalance of adipokine secretion in obesity is a consequence of AT dysfunction, which at the molecular genetic level is manifested as changes in the expression of the key genes, and can be complicated by the development of metabolic disorders, in particular type 2 diabetes mellitus (T2DM).

AIM: The aim of this study was to investigate the expression level of *PPARG*, *ADIPOQ*, *LEP*, *SLC2A4* genes in subcutaneous and visceral adipose tissue (SAT and VAT) in bariatric patients with obesity and T2DM, as well as to assess the correlation of adiponectin and leptin serum concentrations with the expression of corresponding genes.

MATERIALS AND METHODS: The single-center, cross-sectional, two-sample, comparative, observational case-control study included patients with grade II, III, IV obesity with/without T2DM, as well as non-obese individuals who applied to the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University for bariatric (patients) and planned abdominal surgeries (control group), SAT and VAT samples, as well as blood serum, were collected. Real-time polymerase chain reaction was used to determine the mRNA levels of target genes in AT. Adiponectin and leptin serum concentrations were assessed by enzyme immunoassay.

RESULTS: The group of bariatric patients included 53 patients (mean age 44.1 ± 11.2 years; body mass index (BMI) over 35 kg/m^2), including 26 patients with a diagnosis of T2DM and 27 without T2DM. The control group included 15 individuals without obesity, metabolic disorders and T2DM (mean age 46.7 ± 12.8 ; BMI less than 30 kg/m^2). In patients with obesity and T2DM, a decrease in the level of *PPARG*, *ADIPOQ* and *SLC2A4* gene expression in SAT was observed compared to the control group. The level of *PPARG* and *ADIPOQ* gene expression was also reduced in VAT in patients with obesity and T2DM compared to the control group. The observed changes in gene expression in obesity were associated with a decrease in adiponectin and an increase in leptin serum concentrations, with the most pronounced decrease in adiponectin concentration in patients with obesity and T2DM. Unidirectional positive correlations were observed in the expression levels of *PPARG*, *ADIPOQ*, *LEP*, *SLC2A4* genes in SAT and VAT in the total cohort.

CONCLUSION: The development of T2DM on the basis of obesity and BMI of more than 35 kg/m^2 is associated with reduced expression levels of the *PPARG*, *ADIPOQ* and *SLC2A4* genes in SAT, a marked decrease in the concentration of adiponectin and an increase in the concentration of leptin in the blood serum.

KEYWORDS: obesity; type 2 diabetes mellitus; adipose tissue; adiponectin; leptin; PPAR γ (gamma); glucose transporter GLUT4; insulin resistance.

ОБОСНОВАНИЕ

Масштаб распространенности ожирения остается важной медико-социальной проблемой во всем мире [1]. Ожирение ассоциировано с развитием сопутствующих патологий, а именно инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета 2 типа (СД2), метаболического синдрома (МС), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Жировая ткань (ЖТ) является активным эндокринным органом и источником биологически активных молекул — адипокинов, которые участвуют в центральной и периферической регуляции энергетического обмена, метаболизма липидов и глюкозы, а также в регуляции воспаления. При ожирении баланс секреции адипокинов нарушается, что проявляется в изменении концентрации основных адипокинов в сыворотке крови. Так, концентрация адипонектина, который участвует в регуляции энергетического обмена, в метаболизме жирных кислот и глюкозы, обладает противовоспалительными и антиатерогенными свойствами, в сыворотке крови снижается при ожирении [2, 3]. Концентрация лептина, который играет важную роль в регулировании аппетита [4], напротив, увеличивается, и по мере прогрессирования ожирения развивается лептинорезистентность [5, 6]. Данный дисбаланс является следствием нарушения функции жировой ткани на фоне нарушения пищевого поведения и других причин, на молекулярно-генетическом уровне проявляющийся в изменении экспрессии генов адипонектина (*ADIPOQ*), лептина (*LEP*) и других ключевых белков, участвующих в регуляции метаболизма липидов и глюкозы [7, 8].

Ядерный рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма (PPAR γ), является ключевым факто-

ром транскрипции, контролирующим экспрессию генов адипокинов в жировой ткани [9]. PPAR γ принимает участие в регуляции адипогенеза, в транскрипционном контроле метаболизма липопротеинов и чувствительности к инсулину, регулирует активность генов, участвующих в высвобождении, транспорте и хранении жирных кислот [10]. В частности, PPAR γ стимулирует экспрессию гена *SLC2A4*, кодирующего инсулин-зависимый транспортер глюкозы GLUT4, в адипоцитах [9], и поэтому указанный фактор транскрипции является основной мишенью для противодиабетических препаратов, таких как тиазолидиндионы [11]. Таким образом, изменение активности PPAR γ может являться фактором патогенеза инсулинорезистентности при ожирении.

Бариатрическое вмешательство в настоящее время является эффективным методом лечения морбидного ожирения и ассоциированного с ним СД2, позволяет добиться более значительного (до 90%) и стойкого снижения избыточной массы тела, формирования новых пищевых привычек, длительной компенсации ассоциированных заболеваний [12]. С другой стороны, показания к проведению бариатрических операций предполагают неэффективность консервативных методов лечения ожирения, а при морбидном ожирении вероятнее всего развитие выраженной дисфункции ЖТ. Можно предположить, что при манифестации СД2 изменения экспрессии генов *PPARG*, *ADIPOQ*, *LEP* и *SLC2A4* в данной когорте пациентов могут быть более выражены. Кроме того, поскольку подкожная (ПЖТ) и висцеральная (ВЖТ) жировая ткань различаются по метаболической активности и провоспалительному статусу [13], и могут быть по-разному вовлечены в патогенез сопутствующих заболеваний при ожирении,

исследования должны проводиться с использованием обоих жировых депо.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования являлось изучение уровня экспрессии генов *PPARG*, *ADIPOQ*, *LEP*, *SLC2A4* в подкожной и висцеральной жировой ткани (ПЖТ и ВЖТ) у бариатрических пациентов с морбидным ожирением и СД2, а также оценка корреляции концентрации адипонектина и лептина в сыворотке крови с экспрессией указанных генов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Сбор парных образцов ПЖТ и ВЖТ у бариатрических пациентов и представителей контрольной группы (без ожирения) был проведен сотрудниками Центра хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург. При нахождении в стационаре в рамках обследования пациентам с ожирением выполнялись исследования концентрации глюкозы, липидов, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина в сыворотке крови, рассчитывался индекс инсулинорезистентности. Молекулярно-генетические исследования были проведены в отделе молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, в сотрудничестве с НИЦ «Курчатовский Институт» — ПИЯФ, Гатчина. Определение концентрации адипонектина и лептина выполнялось в ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург.

Время исследования. Исследование было проведено в период с марта 2022 по декабрь 2024 года.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция 1 «Пациенты с ожирением без СД2»

Критерии включения: ожирение II-IV степеней (ИМТ ≥ 35 кг/м² и более), неэффективность консервативного лечения ожирения, выполнение бариатрической операции.

Критерии исключения: СД2, вторичное ожирение вследствие первичной эндокринной патологии, онкологические заболевания, продолжительность ремиссии которых после лечения составляет менее 5 лет, сопутствующие заболевания тяжелого течения в стадии декомпенсации.

Популяция 2 «Пациенты с ожирением и СД2»

Критерии включения: ожирение II-IV степеней (ИМТ ≥ 35 кг/м² и более), СД2, неэффективность консервативного лечения ожирения, выполнение бариатрической операции.

Критерии исключения: вторичное ожирение вследствие первичной эндокринной патологии, онкологические заболевания, продолжительность ремиссии которых после лечения составляет менее 5 лет, сопутствующие заболевания тяжелого течения в стадии декомпенсации.

Популяция 3 «Пациенты без ожирения — контрольная группа»

Критерии включения: отсутствие ожирения (ИМТ менее 30 кг/м²), выполнение плановой операции на органах брюшной полости.

Критерии исключения: ожирение (ИМТ более 30 кг/м²), гипергликемия, СД2, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, продолжительность ремиссии которых после лечения составляет менее 5 лет, сопутствующие заболевания тяжелого течения в стадии декомпенсации.

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

Выборка была сформирована сплошным способом.

Дизайн исследования

Исследование является одноцентровым, наблюдательным исследованием типа «случай-контроль», одномоментным, двухвыборочным, сравнительным.

Методы

Оценка относительного уровня мРНК генов *PPARG*, *ADIPOQ*, *LEP*, *SLC2A4*

Биоптаты ПЖТ и ВЖТ во время проведения операций помещали в пробирки с раствором-стабилизатором РНК Intact RNA (Евроген, Россия) и хранили при температуре -80 °С. Выделение тотальной РНК было выполнено с использованием реагента Qiazol (Qiagen, Германия) с последующим удалением примеси геномной ДНК при обработке ДНКазой (DNase I, RNase-free, Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции производителя. Для последующего синтеза кДНК был использован набор реагентов Revert Aid First cDNA Synthesis kit (Thermo Fisher Scientific, США). Отсутствие деградации РНК было проверено с помощью электрофореза в 1% агарозном геле по соотношению интенсивности полос, соответствующих 28S и 18S рРНК (2:1 в случае отсутствия деградации). Относительный уровень мРНК генов *PPARG*, *ADIPOQ*, *LEP*, *SLC2A4* определяли с помощью ПЦР в реальном времени с флуоресцентными зондами TaqMan на приборе CFX96 (BioRad, США). Последовательности праймеров и зондов, использованных в работе, указаны в таблице 1. Для каждого образца измерение было выполнено минимум в трех повторях. На каждый ПЦР планшет в качестве отрицательного контроля наносили образец без кДНК, а также контрольный образец — пул кДНК жировой ткани, полученный от представителей контрольной группы (по три повторя). Количество мРНК гена интереса нормировали по отношению к мРНК референсных генов *ACTB* и *RPLP0*.

Оценка концентрации адипонектина и лептина в сыворотке крови

Концентрация адипокинов в сыворотке крови пациентов и лиц контрольной группы была определена методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов ELISA (для адипонектина BioVendor RD195023100 Human Adiponectin ELISA; для лептина DRG Diagnostics (Germany) EIA-2395 Leptin Sandwich ELISA) на спектрофотометре xMark (BioRad, США).

Таблица 1. Праймеры и зонды, используемые в работе

Ген	Последовательность (5' → 3') прямого и обратного праймеров и зонда
<i>PPARG</i>	5'-GATGTCTCATAATGCCATCACGTT-3' 5'-GGATTTCAGCTGGTCGATATCACT-3' 5'(FAM)-CCAACAGCTTCTCCTTCTCGGCCTG-3'(RTQ1)
<i>SLC2A4</i>	5'-TGCTCATCCTTGGACGATT-3' 5'-GCAGGTGAGTGGGAGCAA-3' 5'(FAM)-CTACTCAGGGCTGACATCAGG-3'(RTQ1)
<i>ADIPOQ</i>	5'-CCTGGTGAGAAGGGTGAGA-3' 5'-GGTTTCACCGATGTCTCCCT-3' 5'(FAM)-AGGAGATCCAGGTCTTATTGGT-3'(BHQ1)
<i>LEP</i>	5'-ACACCAAAACCTCATCAAGAC-3' 5'-CTTTCTGTTTGGAGGAGACTGACT-3' 5'(FAM)-ATTGTCACCAGGATCAATGACATTTCA-3'(BHQ1)
<i>ACTB</i>	5'-CGTGCTGCTGACCGAGG-3' 5'-ACAGCCTGGATAGCAACGTACA-3' 5'(R6G)-CCAACCGCGAGAAGATGACCCAGAT-3'(BHQ1)
<i>RPLPO</i>	5'-GATCAGGGACATGTTGCTGG-3' 5'-GACTTCACATGGGGCAATGG-3' 5'(ROX)-CAATAAGGTGCCAGCTGCTGC-3'(RTQ2)

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся в среде R-Studio с использованием встроенных пакетов R версии 4.2.1. Соответствие данных нормальному распределению проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для оценки различий между двумя группами использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни, между тремя группами с последующим попарным сравнением и с учетом поправки на множественные сравнения — тест Данна. Для анализа корреляции между количественными показателями пользовались методом Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова (протокол № 259 от 28.02.22), все пациенты подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование было проведено в группе 53 пациентов с ожирением II–IV степеней (ИМТ более 35 кг/м², средний возраст 44,1±11,2 года, 24,5% мужчин, 75,5% женщин; 26 пациентов с СД2, 27 — без СД2). Пятнадцать индивидов без ожирения (ИМТ — 25,2±3,2 кг/м², средний возраст 46,7±12,8 года, 26,7% мужчин, 73,3% женщин) составили контрольную группу. В таблице 2 представлены антропометрические и биохимические показатели указанных групп.

Как показано на рис. 1, морбидное ожирение ассоциировалось со снижением экспрессии генов *PPARG*, *SLC2A4* и *ADIPOQ* в обоих типах жировых депо, причем в большей степени и со статистической достоверностью — при наличии сопутствующего СД2.

Так, уровень мРНК гена *PPARG* был снижен в ВЖТ и ПЖТ у пациентов с ожирением и СД2 по сравнению с контрольной группой ($p=0,034$ и $p=0,008$, соответственно) (рис. 1). Кроме того, экспрессия гена *PPARG* в ПЖТ обратно коррелировала с рядом биохимических показателей — с концентрациями глюкозы ($r=-0,401$, $p=0,002$), С-пептида ($r=-0,354$, $p=0,040$), триглицеридов (ТГ) ($r=-0,497$, $p=0,001$) в сыворотке крови и с индексом инсулинорезистентности ($r=-0,354$, $p=0,037$).

Аналогичным образом, уровень мРНК гена *SLC2A4* в ПЖТ был снижен у пациентов с ожирением и СД2 по сравнению с контрольной группой ($p=0,028$) (рис. 1), и также прослеживалась отрицательная корреляция уровня мРНК гена *SLC2A4* в ПЖТ с концентрацией глюкозы ($r=-0,302$, $p=0,025$) и ТГ ($r=-0,392$, $p=0,010$) в сыворотке крови.

Уровень экспрессии гена *ADIPOQ* был снижен у пациентов с ожирением и СД2 в обоих типах жировой ткани ($p=0,026$ и $p=0,037$ для ВЖТ и ПЖТ, соответственно), что согласовалось с уменьшением концентрации адипонектина в сыворотке крови у этих лиц (рис. 1). Уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ отрицательно коррелировал с окружностью талии ($r=-0,435$, $p=0,006$) и уровнем ТГ в сыворотке крови ($r=-0,450$, $p=0,002$). Уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ВЖТ отрицательно коррелировал с концентрацией С-пептида ($r=-0,401$, $p=0,019$) в сыворотке крови и с индексом инсулинорезистентности ($r=-0,403$, $p=0,016$).

Концентрация лептина в сыворотке крови была повышена как у пациентов с ожирением без СД2 ($p=0,000$) (рис. 1), так и у пациентов с ожирением и СД2 ($p=0,013$) (рис. 1). Была выявлена положительная корреляция концентрации лептина в сыворотке с ИМТ ($r=0,426$, $p=0,004$). При этом уровень мРНК гена *LEP* как в ПЖТ, так и в ВЖТ не отличался между исследуемыми группами (рис. 1).

Таблица 2. Характеристика групп, вошедших в исследование

	Пациенты с ожирением		Контрольная группа N=15	p
	без сахарного диабета 2 типа N=27	сахарный диабет 2 типа N=26		
Возраст, лет	41,7±11,3	46,4±10,8	46,7±12,8	¹ 0,469 ² 0,397 ³ 0,749
Пол (мужчины/женщины)	6/21	7/19	4/11	
Вес (кг)	121,1±18,0	137,5±23,3	74,5±11,9	¹ 0,099 ² 0,001 ³ 0,000
Индекс массы тела, кг/м ²	42,9±6,4	49,6±6,9	25,2±3,2	¹ 0,027 ² 0,000 ³ 0,000
Окружность талии (ОТ), см	120,2±14,3	139±16,0		¹ 0,006
Окружность бедер (ОБ), см	129,4±13,8	134,6±16,2		¹ 0,361
ОТ/ОБ	0,9±0,1	1,0±0,1		¹ 0,037
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,3-8,1)	7,3 (5,4-14,9)	5 (4,3-6,6)	¹ 0,000 ² 0,700 ³ 0,000
Инсулин, мкМЕ/мл	14,3 (9,4-41,4)	26,6 (8,7-79,4)		¹ 0,035
Индекс инсулинорезистентности	3,5 (1,8-10,8)	8,8 (4,2-23,4)		¹ 0,004
С-пептид, нг/мл	2,7 (1,8-4,6)	3,9 (1,9-11,9)		¹ 0,014
Гликированный гемоглобин, %	5,5 (5,1-6,0)	6,8 (5-11,9)		¹ 0,000
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,1	5,1±0,9		¹ 0,529
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,3	1,2±0,2		¹ 0,383
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,8±1,0	2,7±0,8		¹ 0,897
Триглицериды, ммоль/л	1,3 (0,6-4,3)	2,0 (0,9-4,4)		¹ 0,022

Примечание. ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

¹Ожирение (СД2 vs без СД2),

²Без СД2 vs контроль,

³СД2 vs контроль.

Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$). В зависимости от характера распределения, указаны средние значения $\pm$ SD или медиана (мин – макс).

Далее мы проанализировали взаимосвязь секреторной активности жировой ткани с уровнем экспрессии вышеперечисленных генов в обоих жировых депо. Уровень лептина в сыворотке крови положительно коррелировал с уровнем мРНК гена *LEP* в ПЖТ ($r=0,477$, $p=0,005$) (таблица 3). Такая же тенденция наблюдалась и для адипонектина сыворотки крови и уровня экспрессии в ПЖТ гена, кодирующего данный белок ($r=0,323$, $p=0,062$) (таблица 3). Концентрация адипонектина в сыворотке крови достоверно положительно коррелировала с уровнями мРНК генов *PPARG* и *SLC2A4* в ПЖТ (таблица 3). Следует отметить, что нами выявлена однонаправленная положительная корреляция между уровнями мРНК генов *PPARG*, *SLC2A4*, *ADIPOQ* и *LEP* в обоих исследуемых жировых депо (таблицы 3 и 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Выборка была малого объема (53 пациента с ожирением и 15 лиц без ожирения), поскольку исследование являлось одноцентровым и проводилось в течение ограниченного временного периода. В связи с этим существует риск нерепрезентативности выборки в отношении общей популяции.

Сопоставление с другими публикациями

В настоящем исследовании продемонстрировано выраженное одновременное снижение уровня экспрессии генов *PPARG*, *SLC2A4* и *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением и СД2.

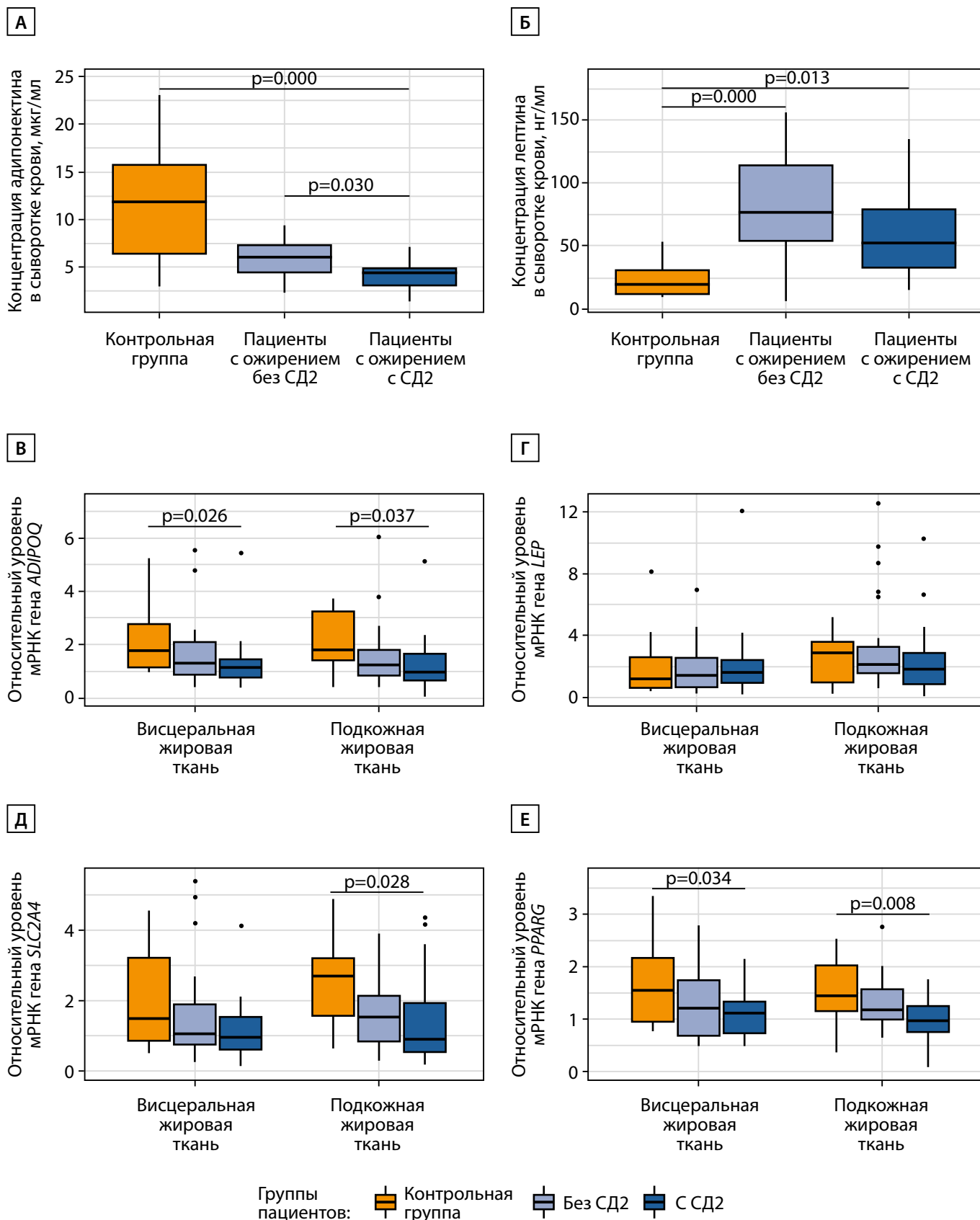


Рисунок 1. Концентрация адипонектина и лептина в сыворотке крови в исследуемых группах (А, Б); относительный уровень мРНК генов *ADIPOQ*, *LEP*, *SLC2A4* (*GLUT4*), *PPARG* в висцеральной и подкожной жировой ткани в исследуемых группах (В-Е). СД2 — сахарный диабет 2 типа. Данные представлены в виде медианы, межквартильного интервала: Me [Q1; Q3] и минимальных и максимальных значений.

Figure 1. Concentration of adiponectin and leptin in blood serum in the study groups (A, B); Relative level of mRNA of the genes *ADIPOQ*, *LEP*, *SLC2A4* (*GLUT4*), *PPARG* in visceral and subcutaneous adipose tissue in the study groups (C-F).

СД2 (T2DM) — type 2 diabetes mellitus. Data are presented as median, interquartile range: Me [Q1; Q3], and minimum and maximum values.

Таблица 3. Корреляции между концентрациями адипонектина и лептина в сыворотке крови и мРНК генов *ADIPOQ*, *LEP*, *SLC2A4* и *PPARG* в подкожной жировой ткани в общей выборке

	Адипонектин		Лептин		мРНК <i>SLC2A4 (GLUT4)</i>
	Сыворотка	мРНК	Сыворотка	мРНК	
мРНК <i>ADIPOQ</i>	$r=0,323$ $p=0,062$				
Лептин сыворотки крови	$r=0,021$ $p=0,882$	$r=0,362$ $p=0,035$			
мРНК <i>LEP</i>	$r=0,183$ $p=0,307$	$r=0,627$ $p=0,000$	$r=0,477$ $p=0,005$		
мРНК <i>SLC2A4 (GLUT4)</i>	$r=0,405$ $p=0,021$	$r=0,672$ $p=0,000$	$r=0,418$ $p=0,017$	$r=0,500$ $p=0,000$	
мРНК <i>PPARG</i>	$r=0,394$ $p=0,021$	$r=0,822$ $p=0,000$	$r=0,305$ $p=0,079$	$r=0,656$ $p=0,000$	$r=0,642$ $p=0,000$

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляции ($p<0,05$).

Таблица 4. Корреляции между концентрациями адипонектина и лептина в сыворотке крови и мРНК генов *ADIPOQ*, *LEP*, *SLC2A4* и *PPARG* в висцеральной жировой ткани в общей выборке

	Адипонектин		Лептин		мРНК <i>SLC2A4 (GLUT4)</i>
	Сыворотка	мРНК	Сыворотка	мРНК	
мРНК <i>ADIPOQ</i>	$r=-0,080$ $p=0,648$				
Лептин сыворотки крови	$r=0,021$ $p=0,882$	$r=-0,125$ $p=0,476$			
мРНК <i>LEP</i>	$r=-0,330$ $p=0,053$	$r=0,332$ $p=0,006$	$r=-0,186$ $p=0,284$		
мРНК <i>SLC2A4 (GLUT4)</i>	$r=0,243$ $p=0,166$	$r=0,492$ $p=0,000$	$r=0,156$ $p=0,379$	$r=0,134$ $p=0,290$	
мРНК <i>PPARG</i>	$r=0,034$ $p=0,847$	$r=0,652$ $p=0,000$	$r=-0,155$ $p=0,381$	$r=0,519$ $p=0,000$	$r=0,347$ $p=0,005$

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляции ($p<0,05$).

Полученные результаты согласуются с данными ряда зарубежных работ [14, 15], а также исследований, проведенных нами ранее [16, 17], где было показано снижение экспрессии генов *PPARG*, *SLC2A4* и *ADIPOQ* в ЖТ при ожирении, в том числе в ПЖТ [18]. При этом снижение уровня экспрессии гена *PPARG* в ЖТ у пациентов с СД2 было более выражено, чем у пациентов с нарушениями метаболизма, предшествующими диабету [19]. Концентрация адипонектина в сыворотке крови у пациентов с ожирением и СД2 была ожидаемо ниже по сравнению с контрольной группой, а также по сравнению с пациентами с ожирением без СД2. Ранее было показано, что низкая концентрация адипонектина в сыворотке крови ассоциирована с риском метаболических осложнений [20]. Концентрация лептина в сыворотке крови была выше у пациентов с ожирением с/без СД2 по сравнению с контрольной группой, что также согласуется с данными, полученными ранее [21]. Несмотря на значимое повышение концентрации лептина в сыворотке крови у пациентов с ожирением, различий уровня экспрессии гена *LEP* в ПЖТ и ВЖТ между исследуемыми группами выявлено не было. Нужно отметить, что в литературе по данному вопросу представлены противоречивые данные, однако полученные нами результаты согласуются с несколькими работами [15, 22]. При

этом концентрация лептина в сыворотке положительно коррелирует с уровнем мРНК гена *LEP* в ПЖТ, такая же тенденция прослеживается и в случае корреляции концентрации адипонектина в плазме с уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ, то есть можно предположить, что именно ПЖТ вносит основной вклад в пул этих адипокинов в сыворотке крови. В более ранней нашей работе мы показали, что положительная корреляция между уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ и концентрацией адипонектина в сыворотке крови наблюдается у лиц без избыточного веса и ожирения (ИМТ менее 25), однако с увеличением массы тела, в том числе за счет доли висцерального жира, данная корреляция не всегда прослеживается, как в настоящей работе [3, 16].

Снижение концентрации адипонектина в крови ранее было показано при ожирении и СД2 [3, 16, 23]. Адипонектин играет важную роль в регуляции чувствительности к инсулину: на мышинных моделях с инсулинорезистентностью было продемонстрировано снижение содержания адипонектина в сыворотке крови, при этом после введения данного адипокина полностью восстанавливалась инсулинчувствительность [24]. Следует отметить, что снижение концентрации адипонектина в сыворотке крови является независимым фактором риска ишемической болезни

сердца, а также маркером эффективности терапии этого заболевания [25]. Нами ранее было показано снижение уровня мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ при ишемической болезни сердца [26], что также свидетельствует о том, что адипонектин может играть центральную роль в патогенезе данного заболевания при ожирении, а снижение его экспрессии в ПЖТ может способствовать развитию ишемической болезни сердца у бариатрических пациентов.

По результатам настоящего исследования обращает на себя внимание своего рода скооперированность, то есть взаимная положительная корреляция, экспрессии генов *PPARG*, *SLC2A4*, *ADIPOQ* и *LEP* в жировой ткани. Поскольку *SLC2A4* и *ADIPOQ* являются таргетными генами для транскрипционного фактора PPAR γ , положительные корреляции уровней мРНК этих генов вполне можно ожидать. Лиганд-зависимая активация PPAR γ повышает уровень экспрессии как адипонектина [27], так и GLUT4 [9]. С другой стороны, наблюдаемая положительная корреляция между уровнем мРНК гена *PPARG* и *LEP* в ПЖТ и ВЖТ не является очевидной, хотя о ней ранее сообщали и другие авторы [28, 29]. Транскрипционная активность гена *LEP* снижается в присутствии лигандов, активирующих PPAR γ [30]. И наоборот лептин через альтернативные механизмы может подавлять экспрессию PPAR γ в ЖТ [30]. Однако, в регуляторной области гена *LEP* был обнаружен дополнительный сайт для PPAR γ , который, как предполагается, может включаться в регуляцию экспрессии гена *LEP* в ответ на накопление жировой массы [31]. Также следует принимать во внимание эпигенетическую регуляцию гена лептина. Ранее показано увеличение степени метилирования промотора гена *LEP* при ожирении [32]. В некоторых исследованиях было продемонстрировано снижение экспрессии гена *LEP* при увеличении ИМТ, но в пределах до 35 кг/м², то есть при избыточном весе и ожирении I степени [33]. Сложные механизмы регуляции могут объяснять отсутствие изменений уровня мРНК в ЖТ на фоне повышения концентрации лептина в крови при ожирении.

Клиническая значимость результатов

Наличие СД2 у пациентов с морбидным ожирением ассоциируется со снижением синтеза в ПЖТ и секреции адипонектина, что может дополнительно повышать риск атеросклероза у таких пациентов.

Ограничения исследования

Небольшой размер выборки и проведение исследования только в одном центре не позволяет в полной мере судить о том, в какой мере полученные результаты воспроизведутся на других когортах. Кроме того, преобладание в исследовании представителей одного пола (женщин) также могло отразиться на его результатах. В связи с одномоментным характером исследования, нельзя сделать заключение о причинно-следственных связях.

Направления дальнейших исследований

Нужно отметить, что ранее было продемонстрировано одновременное гиперметилование регуляторных областей генов *PPARG*, *SLC2A4*, *ADIPOQ* в адипоцитах при

развитии инсулинорезистентности [34], что согласуется с полученными нами данными о снижении экспрессии этих генов в ПЖТ у пациентов с морбидным ожирением и СД2.

Ряд исследований продемонстрировал повышение уровня экспрессии генов *PPARG*, *ADIPOQ* и *GLUT4* и снижение экспрессии гена *LEP* при снижении веса после бариатрических операций [35, 36], хотя данные носят противоречивый характер, например в нескольких исследованиях экспрессия гена адипонектина после бариатрического вмешательства снижалась [2, 22]. Следует отметить актуальность проведения проспективных исследований на данной когорте пациентов с оценкой степени метилирования регуляторных областей генов *PPARG*, *SLC2A4* и *ADIPOQ* как при наборе веса, так и при его снижении после проведения бариатрических операций.

С другой стороны, одновременное повышение экспрессии *PPARG*, *SLC2A4*, *ADIPOQ* рассматривается в настоящее время как возможная терапевтическая стратегия лечения развития СД2 на фоне ожирения [37]. Поэтому поиск новых биологически активных малых молекул, нацеленных на стимулирование экспрессии генов *PPARG*, *SLC2A4* и *ADIPOQ* в адипоцитах без хирургического вмешательства, является актуальной задачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие СД2 на фоне ожирения при ИМТ более 35 кг/м² ассоциировано со снижением уровней экспрессии генов *PPARG*, *ADIPOQ* и *SLC2A4* в подкожной жировой ткани, выраженным снижением концентрации адипонектина и увеличением концентрации лептина в плазме крови.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств: Госзадание ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова на тему «Ожирение, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: молекулярно-генетические предикторы неблагоприятного течения и оптимизация выбора персонализированной терапии» (1022040900079-2, уникальный номер реестровой записи 720000Ф.99.1.БН62АБ13000); Госзадание ФГБНУ ИЭМ на тему «Молекулярно-клеточные механизмы участия макрофагов в регуляции функции эндотелия на разных этапах формирования атеросклеротических поражений» (шифр № FGWG-2025-0007); Госзадание Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема №1024011100004-4-1.6.8;1.6.4;1.6.7;1.6.1. «Функциональная и структурная организация сложных, мультикомпонентных биологических систем и их динамика. Молекулярные и клеточные компоненты патогенеза социально-значимых заболеваний»).

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

Участие авторов. Мирошникова В.В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Драчева К.В. — получение данных (экспериментальная часть), статистическая обработка данных, написание статьи; Грунина М.Н. — анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи; Анисимова К.А. — получение данных (экспериментальная часть), внесение важных правок в рукопись; Изюмченко А.Д. — получение данных (экспериментальная часть), написание статьи; Берулава Е.Т. —

получение данных (экспериментальная часть), внесение важных правок в рукопись; Баландов С.Г. — получение данных (экспериментальная часть), внесение важных правок в рукопись; Таянский Д.А. — анализ и интерпретация результатов, внесение важных правок в рукопись; Василевский Д.И. — получение данных (экспериментальная часть), анализ и интерпретация результатов, внесение важных правок в рукопись;

Пчелина С.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов, написание статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — № 1 — С. 96-105. [Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
- Cruz-García EM, Frigolet ME, Canizales-Quinteros S, Gutiérrez-Aguilar R. Differential Gene Expression of Subcutaneous Adipose Tissue among Lean, Obese, and after RYGB (Different Timepoints): Systematic Review and Analysis. *Nutrients*. 2022;14:4925. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14224925>
- Таянский Д.А., Денисенко А.Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов. // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 103-111. [Tanyanskiy DA, Denisenko AD. The influence of adiponectin on carbohydrates, lipids, and lipoproteins metabolism: analysis of signaling mechanisms. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):103-111. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12754>
- Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — № 1. — С. 73-80. [Markova TN, Mishchenko NK, Petina DV. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):73-80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.10341/probl12805>
- Perakakis N, Mantzoros C. Evidence from clinical studies of leptin: current and future clinical applications in humans. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2024;161:156053. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.156053>
- Тимофеев Ю.С., Джиоева О.Н., Драпкина О.М. Циркулирующие биологические маркеры ожирения: на пути к системному подходу. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. — Т. 22. — № 4. — С. 3551. [Timofeev YuS, Dzhioeva ON, Drapkina OM. Circulating biological markers of obesity: towards a systems approach. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3551. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3551>
- Щербakov В.И., Скосырева Г.А., Рябиченко Т.И., Обухова О.О. Цитокины и регуляция метаболизма глюкозы и липидов при ожирении. // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 317-32. [Scherbakov VI, Skosyeva GA, Ryabichenko TI, Obukhov OO. Cytokines and regulation of glucose and lipid metabolism in the obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):317-323. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12863>
- Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):507-524. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0230-6>
- Ahmadian M, Suh JM, Hah N, et al. PPARγ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med*. 2013;19(5):557-66. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3159>
- Hernandez-Quiles M, Broekema MF, Kalkhoven E. PARGgamma in Metabolism, Immunity, and Cancer: Unified and Diverse Mechanisms of Action. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:624112. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.624112>
- Runthala A, Vulichi SR, Kosanam S, et al. Exploring possible hub genes of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: a systematic network biology study. *Sci Rep*. 2025;15:23108. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-95439-3>
- Анисимова К.А., Василевский Д.И., Баландов С.Г., Хамид З.М. Морбидное ожирение в клинической практике: современные концепции лечения. // *Педиатрия*. — 2020. — Т. 11. — №6. — С. 63-69. [Anisimova KA, Vasilevsky DI, Balandov SG, Khamid ZM. Morbid obesity in clinical practice: current treatment concepts. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2020;11(6):63-69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/PED11663-69>
- Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11(1):11-18. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x>
- Veilleux A, Blouin K, Rhéaume C, et al. Glucose transporter 4 and insulin receptor substrate-1 messenger RNA expression in omental and subcutaneous adipose tissue in women. *Metabolism*. 2009;58(5):624-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.12.007>
- Carruthers NJ, Strieder-Barboza C, Caruso JA, et al. The human type 2 diabetes-specific visceral adipose tissue proteome and transcriptome in obesity. *Sci Rep*. 2021;11(1):17394. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96995-0>
- Разгильдина НД, Бровин ДЛ, Побожьева ИА, и др. Экспрессия гена ADIPOQ в подкожной и интраабдоминальной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения. // *Цитология*. — 2018. — Т. 60. — №7. — С. 531-535. [Razgildina ND, Brovin DL, Pobozheva IA, et al. Adiponectin gene expression in subcutaneous and intra-abdominal adipose tissue in women with varying degrees of obesity. *Tsitologiya*. 2018;60:531-535. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.07.08>
- Пантелеева А.А., Разгильдина Н.Д., Побожьева И.А., и др. Экспрессия генов ядерных факторов PPARγ, LXRβ, RORα в эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ИБС. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2020. — Т. 170. — №11. — С. 618-622. [Panteleeva AA, Razgildina ND, Pobozheva IA, et al. Expression of the genes encoding nuclear factors PPARγ, LXRβ and RORα in epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary artery disease. // *Bull Exp Biol Med*. 2021;170:654-657. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-11-618-622>
- Matulewicz N, Stefanowicz M, Nikolajuk A, Karczewska-Kupczewska M. Markers of Adipogenesis, but Not Inflammation, in Adipose Tissue Are Independently Related to Insulin Sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2017;102:3040-3049. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00597>
- Mishra BK, Banerjee BD, Agrawal V, Madhu SV. Association of PPARγ gene expression with postprandial hypertriglyceridaemia and risk of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2020;68(3):549-556. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02257-w>
- Беляева О.Д., Бровин Д.Л., Беркович О.А., и др. Связь концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови с риском метаболического синдрома у женщин. // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2021. — Т. 28. — №1):32-39. [Belyaeva OD, Brovin DL, Berkovich OA, et al. Interaction of high-molecular-weight adiponectin concentration in blood serum with the risk of metabolic syndrome in women. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2021;28(1):32-39. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2021-28-1-32-39>
- Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В., и др. Уровень лептина, распределение генотипов и встречаемость аллелей A19G полиморфизма гена лептина у пациентов с абдоминальным ожирением. // *Артериальная гипертензия*. — 2009. — Т. 15. — №4. — С. 440-444. [Belyaeva OD, Bazhenova EA, Berezina AV, et al. Leptin levels and A19G leptin gene polymorphisms in patients with abdominal obesity. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2009;15(4):440-444. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2009-15-4-440-444>

22. Васильева Л.Б., Артемьева М.С., Ма И., и др. Влияние ожирения, нарушения углеводного обмена и бариатрической хирургии на уровни мРНК адипонектина и лептина в различных депо жировой ткани. // *Артериальная гипертензия*. 2019. — Т. — 25. — № 5. — С. 568-576. [Vasileva LB, Artemyeva MS, Ma Yi, et al. The effect of obesity, impaired carbohydrate metabolism and bariatric surgery on adiponectin and leptin mRNA levels in different adipose tissue depots. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(5):568-576. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-568-576>
23. Soto-Sánchez J, Martínez-Navarro I, Mandujano-Lázaro G, et al. Serum levels of anti-inflammatory/proinflammatory adipocytokines, and copper levels in overweight and obese women in an adult Mexican population. *Hormones (Athens)*. 2023;22(4):647-654. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-023-00477-z>
24. Li X, Zhang D, Vatner DF, et al. Mechanisms by which adiponectin reverses high fat diet-induced insulin resistance in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(51):32584-32593. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1922169117>
25. Фирова Э.М., Тянянский Д.А. Адипонектин плазмы как предиктор эффективности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с метаболическим синдромом. // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2023. — Т. 21. — №2. — С. 179-189. [Firova EM, Tanyanskiy DA. Plasma adiponectin as a predictor of the effectiveness of coronary heart disease therapy in patients with metabolic syndrome // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(2):179-189. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/RCF321745>
26. Побожьева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., и др. Экспрессия гена адипонектина в эпикардальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — №4. — С. 62-69. [Pobozheva IA, Razgildina ND, Polyakova EA, et al. Epicardial and subcutaneous adipose tissue adiponectin gene expression in coronary artery disease patients. *Kardiologia*. 2020;60(4):62-69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n517>
27. Wong WT, Tian XY, Xu A, et al. Adiponectin is required for PPAR γ -mediated improvement of endothelial function in diabetic mice. *Cell Metab*. 2011;14(1):104-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.05.009>
28. Bastard JP, Hainque B, Dusserre E, et al. Peroxisome proliferator activated receptor-gamma, leptin and tumor necrosis factor-alpha mRNA expression during very low calorie diet in subcutaneous adipose tissue in obese women. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(2):92-98. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-7560\(199903/04\)15:2<92::aid-dmrr21>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-7560(199903/04)15:2<92::aid-dmrr21>3.0.co;2-4)
29. Kim HH, Kim YS, Kang YK, Moon JS. Leptin and peroxisome proliferator-activated receptor γ expression in colorectal adenoma. *World J Gastroenterol*. 2012;18(6):557-562 doi: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i6.557>
30. Иевлева К.Д., Данусевич И.Н., Сутурин Л.В. Роль лептина и ядерного рецептора PPAR γ в патогенезе синдрома поликистоза яичников. // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 74-80. [Ievleva KD, Danusevich IN, Sutura LV. Role of leptin and nuclear receptor PPAR γ in PCOS pathogenesis. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):74-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12620>
31. Zhang Y, Dallner OS, Nakadai T, et al. A noncanonical PPAR γ /RXR α -binding sequence regulates leptin expression in response to changes in adipose tissue mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(26):E6039-E6047. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1806366115>
32. Wilhelm J, Birkenstock A, Buchholz V, et al. Promoter Methylation of *LEP* and *LEPR* before and after Bariatric Surgery: A Cross-Sectional Study. *Obes Facts*. 2021;14(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1159/000511918>
33. Carmina E, Chu MC, Moran C, et al. Subcutaneous and omental fat expression of adiponectin and leptin in women with polycystic ovary syndrome. // *Fertil Steril*. 2008;89(3):642-648. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.085>
34. Małodobra-Mazur M, Cierznia A, Kaliszewski K, Dobosz T. PPAR γ Hypermethylation as the First Epigenetic Modification in Newly Onset Insulin Resistance in Human Adipocytes. *Genes (Basel)*. 2021;12(6):889. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12060889>
35. Katsogiannis P, Kamble PG, Boersma GJ, et al. Early Changes in Adipose Tissue Morphology, Gene Expression, and Metabolism After RYGB in Patients With Obesity and T2D. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019;104:2601–2613. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-02165>
36. Latorre J, Moreno-Navarrete JM, Sabater M, et al. Decreased TLR3 in Hyperplastic Adipose Tissue, Blood and Inflamed Adipocytes is Related to Metabolic Inflammation. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(3):1051-1068. doi: <https://doi.org/10.1159/000495487>
37. Estrada-Soto S, Cerón-Romero L, Navarrete-Vázquez G, et al. PPAR α/γ , adiponectin, and GLUT4 overexpression induced by moronic acid methyl ester influenced glucose and triglyceride levels of experimental diabetic mice. *Can J Physiol Pharmacol*. 2022;100(4):295-305. doi: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2021-0526>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мирошникова Валентина Вадимовна**, к.б.н. [Valentina V. Miroshnikova, PhD]; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8 [address: 6-8 L'va Tolstogo street, 197022 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3160-2314>; ResearcherID: AGO-6202-2022; Scopus Author ID: 37115710400; eLibrary SPIN: 5714-6155; e-mail: mutantropol@mail.ru

Драчева Ксения Владимировна, к.б.н. [Kseniia V. Dracheva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6972-7924>; Researcher ID: HNB-9471-2023; Scopus Author ID: 57222013410; eLibrary SPIN: 4358-4537; e-mail: fatal-ks@mail.ru

Грунина Мария Николаевна, к.б.н. [Maria N. Grunina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1186-1303>; e-mail: grunina_mn@pnpi.nrcki.ru

Анисимова Кристина Александровна, к.м.н. [Kristina A. Anisimova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6042-322X>; e-mail: anisimova-k-a@mail.ru

Измученко Артем Дмитриевич [Artem D. Izumchenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2919-1878>; e-mail: artemiz98@yandex.ru

Берулава Елена Тристановна [Elena T. Berulava]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0639-6316>; e-mail: elenaberulava19977991@gmail.com

Баландов Станислав Георгиевич, к.м.н. [Stanislav G. Balandov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5306-5332>; e-mail: vesikaada@gmail.com

Тянянский Дмитрий Андреевич, д.м.н. [Dmitry A. Tanyanskiy, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5321-8834>; e-mail: dmitry.athero@gmail.com

Василевский Дмитрий Игоревич, д.м.н., профессор [Dmitrii I. Vasilevsky, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7283-079X>; e-mail: vasilevsky1969@gmail.com

Пчелина Софья Николаевна, д.б.н. [Sofya N. Pchelina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7431-6014>; e-mail: pchelina_sn@pnpi.nrcki.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мирошникова В.В., Драчева К.В., Грунина М.Н., Анисимова К.А., Изюмченко А.Д., Берулава Е.Т., Баландов С.Г., Танянский Д.А., Василевский Д.И., Пчелина С.Н. Снижение экспрессии генов *PPARG*, *ADIPOQ* и *SLC2A4* в подкожной жировой ткани у бариатрических пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа. // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 43-53. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13288>

TO CITE THIS ARTICLE:

Miroshnikova VV, Dracheva KV, Grunina MN, Anisimova KA, Izyumchenko AD, Berulava ET, Balandov SG, Tanyanskiy DA, Vasilevsky DI, Pchelina SN. Decreased expression of the *PPARG*, *ADIPOQ*, and *SLC2A4* genes in subcutaneous adipose tissue in bariatric patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):43-53. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13288>

СКРИНИНГ СИНДРОМА КУШИНГА У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПЕРЕД БАРИАТРИЧЕСКИМИ ОПЕРАЦИЯМИ



© В.В. Климонтов^{1,2*}, Е.А. Королева¹, Н.В. Ивайкин²

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ — филиал ИЦИГ СО РАН), Новосибирск, Россия

²Новосибирский национальный государственный исследовательский университет, Новосибирск, Россия

Обоснование. Бариатрическая хирургия представляет собой наиболее эффективный метод лечения морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2). Гиперкортизолизм у пациентов, подвергающихся бариатрическим операциям, может снижать эффективность хирургии и увеличивать риск осложнений.

Цель. Оценить распространенность и клинические формы гиперкортизолизма у пациентов с морбидным ожирением и СД2, проходящих обследование перед бариатрическими вмешательствами.

Материалы и методы. Проведен скрининг синдрома Кушинга у пациентов с морбидным ожирением и СД2, направленных на обследование в клинику перед бариатрическими операциями. В качестве теста первой линии использован ночной супрессивный дексаметазоновый тест с 1 мг дексаметазона (НДТ). В качестве дополнительных тестов применяли исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой, исследование уровня кортизола в 23 ч. в слюне или в сыворотке крови. При патологических результатах тестов второй линии исследовали уровень АКТГ, проводили тест с 8 мг дексаметазона.

Результаты. В исследование включен 91 пациент, 21 мужчина и 70 женщин в возрасте от 27 до 66 лет. Снижение уровня кортизола <50 нмоль/л в НДТ зафиксировано у 75 человек. У остальных пациентов концентрация кортизола превышала точку разделения, что потребовало дальнейших исследований. У 14 (15,4%) пациентов с функциональным гиперкортизолизмом («псевдоКушинг») уровень кортизола в НДТ находился в диапазоне от 50 до 140 нмоль/л (медиана — 67,7). У трех женщин уровень кортизола в НДТ демонстрировал очень высокие значения (593, 461 и 425 нмоль/л). При дальнейшем обследовании у двух из них верифицированы аденомы гипофиза, у третьей выявлены аденомы в обоих надпочечниках.

Заключение. Полученные результаты подтверждают необходимость скрининга гиперкортизолизма у всех пациентов с морбидным ожирением и СД2 перед бариатрическими вмешательствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; сахарный диабет 2 типа; бариатрическая хирургия; синдром Кушинга; гиперкортизолизм; супрессивный тест с дексаметазоном.

SCREENING FOR CUSHING'S SYNDROME IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY AND TYPE 2 DIABETES BEFORE BARIATRIC SURGERY

© Vadim V. Klimontov^{1*}, Elena A. Koroleva¹, Nikita V. Ivaikin²

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL — Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Bariatric surgery is the most effective treatment for morbid obesity and type 2 diabetes. Hypercortisolism in patients undergoing bariatric surgery may reduce the effectiveness of surgery and increase the risk of complications.

AIM: To assess the prevalence and clinical forms of hypercortisolism in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus undergoing examination before bariatric interventions.

MATERIALS AND METHODS: Screening for Cushing's syndrome was performed in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus referred to the clinic for examination before bariatric surgery. The overnight dexamethasone suppressive test with 1 mg dexamethasone (1-mg DST) was used as a first-line test. Additional tests included 24-hour urinary free cortisol excretion and evening cortisol level in saliva or blood serum. In case of pathological results of the second-line tests, the ACTH level was measured, and suppressive test with 8 mg dexamethasone was performed.

RESULTS: The study included 91 patients, 21 men and 70 women, aged 27 to 66 years. A decrease in the cortisol level <50 nmol/l in the 1-mg DST was recorded in 75 patients. In the remaining subjects, the cortisol concentration exceeded the cutoff point, which required further tests. In 14 patients (15.4%) with functional hypercortisolism (pseudo-Cushing's syndrome), the cortisol level in 1-mg DST ranged from 50 to 140 nmol/l (median 67.7). In three women, the cortisol level in the 1-mg DST demonstrated very high values (593, 461 and 425 nmol/l). During further examination, pituitary adenomas were verified in two of them, and the third woman was diagnosed with adenomas in both adrenal glands.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



CONCLUSION: The obtained results confirm the need for screening for hypercortisolism in all patients with morbid obesity and type 2 diabetes scheduled for bariatric surgery.

KEYWORDS: obesity; type 2 diabetes; bariatric surgery; Cushing's syndrome; hypercortisolism; dexamethasone suppressive test.

ОБОСНОВАНИЕ

Бариатрическая хирургия представляет собой наиболее эффективный метод лечения пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Современные виды бариатрических операций, такие как гастрощунтирование с одним анастомозом и билипанкреатическое шунтирование, позволяют не только снизить массу тела, но и достичь клинической ремиссии СД2 у значительного числа пациентов [1]. Результаты долгосрочных (более 5 лет) наблюдений демонстрируют меньший риск микрососудистых и макрососудистых осложнений и меньшую смертность у пациентов с СД2, перенесших бариатрические вмешательства, при сравнении со стандартным лечением [2]. Благоприятный эффект бариатрических операций на смертность и ожидаемую продолжительность жизни более выражен среди пациентов с СД [3].

Безопасность и эффективность бариатрических вмешательств существенно зависит от качества скрининга ассоциированных с ожирением заболеваний и состояний на дооперационном этапе. Важной частью предоперационного обследования пациента является исключение вторичного генеза ожирения, в том числе на фоне гиперфункции надпочечников. Известно, что эндогенный гиперкортизолизм может являться как причиной развития ожирения и СД2, так и сопутствующей патологией, которая, тем не менее, утяжеляет течение обоих заболеваний [4]. Известно, что гиперфункция надпочечников сопряжена с повышенным риском периоперационных осложнений [5]. Вместе с тем, диагностика гиперкортизолизма у кандидатов на бариатрические операции осложняется функциональными изменениями в продукции, транспорте и катаболизме глюкокортикоидов, которыми сопровождается ожирение и ассоциированные с ним состояния [6, 7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность и клинические формы гиперкортизолизма у пациентов с морбидным ожирением и СД2, проходящих обследование перед бариатрическими вмешательствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Обследование пациентов проведено в эндокринологическом отделении клиники НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН в период с октября 2019-го по октябрь 2024 гг.

Изучаемая популяция

В исследование включались пациенты старше 18 лет с СД2 и морбидным ожирением (индекс массы тела [ИМТ] более 40 кг/м²), проходившие обследование перед выполнением бариатрических вмешательств в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Критерии исключения: острые инфекции, острые воспалительные заболевания в момент исследования; беременность; онкологические заболевания; психические заболевания; алкоголизм; абсолютная инсулиновая недостаточность; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA; хроническая болезнь почек 4–5 стадии; тяжелые нарушения функции печени; прием экзогенных глюкокортикоидов.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Использован сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое исследование в реальной клинической практике.

Методы

В качестве теста первой линии для выявления гиперфункции надпочечников использован ночной дексаметазоновый тест (НДТ, 1 мг дексаметазона в 23:00, забор крови на исследование уровня кортизола в 08:00 на следующее утро). Определение уровня кортизола осуществлялось методом иммунного хемилюминесцентного анализа с помощью реактивов фирмы Shenzhen Mindrey Bio-Medical Electronics Co, Ltd. (Китай). Значение кортизола ≤ 50 нмоль/л расценивали как отсутствие гиперфункции надпочечников, а превышение этого значения — как возможное наличие гиперфункции, требующее дальнейшего обследования.

В качестве дополнительных диагностических тестов применяли исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой, исследование уровня кортизола в 23:00 в слюне или в сыворотке крови. При патологических результатах тестов второй линии исследовали уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ), проводили большой дексаметазоновый тест (8 мг дексаметазона однократно в 23:00, исследование уровня кортизола в сыворотке крови в 08:00 утра накануне и после приема дексаметазона).

При подтверждении гиперкортизолизма, с учетом результатов дифференциально-диагностических тестов, проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) надпочечников и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастным усилением.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для обработки данных использовался программный пакет статистического анализа IBM SPSS Statistics версии 28.0. Распределение количественных данных проверялось на нормальность с использованием критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены как медианы, 25-е и 75-е процентиля (или как наибольшие и наименьшие значения).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦИГ СО РАН (протокол №172 от 28.04.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов

В исследование включен 91 пациент, 21 мужчина и 70 женщин, в возрасте от 27 до 66 лет. Величина ИМТ составила 50,4 (43,9; 56,1) кг/м², длительность СД — 5,0 (2; 10) лет [25; 75 проценты], уровень гликированного гемоглобина A1c (HbA_{1c}) — 6,9 (6,1; 8,8)%. До операции метформин получали 70 пациентов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 — 33, инсулин — 23, препараты сульфонилмочевин — 19, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 — 16, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 — 14, пиоглитазон — один пациент. У большинства пациентов имели место коморбидные состояния и осложнения СД: артериальная гипертензия (АГ, n=90), дислипидемия (n=91), полинейропатия (n=69), хроническая сердечная недостаточность (n=62), хроническая болезнь почек (n=35), ишемическая болезнь сердца (n=17).

Результаты скрининга гиперкортизолизма

Снижение уровня кортизола <50 нмоль/л в НДТ зафиксировано у 75 обследованных (82,4%). У остальных пациентов концентрация кортизола превышала точку разделения, что потребовало дальнейших исследований. У 14 пациентов (15,4%) при проведении дополнительных тестов эндогенный гиперкортизолизм был исключен. В этой группе уровень кортизола, полученный при проведении НДТ, находился в диапазоне от 50 до 140 нмоль/л (медиана — 67,65 [55,8; 76,3] нмоль/л). Состояние было расценено как функциональный гиперкортизолизм («псевдоКушинг») на фоне морбидного ожирения.

У трех пациенток уровень кортизола в НДТ демонстрировал очень высокие значения (593, 461 и 425 нмоль/л). При дальнейшем обследовании у двух из них верифицирован АКГГ-зависимый, у одной — АКГГ-независимый органический гиперкортизолизм.

Описание клинических случаев органического гиперкортизолизма

Клинический случай 1: К., 45 лет, поступила в клинику в ноябре 2021 г. для определения возможности проведения бариатрического вмешательства. Жалобы на избыточный вес, онемение и боли в нижних конечностях, мышечную слабость, одышку при минимальной нагрузке. Избыточный вес с подросткового возраста, после 35 лет ожирение достигло степени морбидного. Максимальный вес — 156 кг — зафиксирован в 2020 г. Предпринимала попытки снижения массы тела с помощью диеты, фармакотерапии (сIBUTРАМИН), не приносившие стойкого результата. В течение многих лет АГ, постоянно антигипертензивную терапию не принимала. В 2016 г. диагностирован СД2, принимала метформин, препараты сульфонилмочевин. Течение заболевания осложнено пролиферативной ретинопатией обоих глаз, отслойкой сетчатки левого глаза, хронической болезнью

почек (СЗА1). В 2019 г. перенесла острый обструктивный пиелонефрит на фоне мочекаменной болезни, осложнившийся уросепсисом, инфекционно-токсическим шоком. В 2020 г. перенесла двустороннюю рецидивирующую тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии. В этом же году диагностирован синдром поликистозных яичников.

При обследовании в 2020 г. по месту жительства эндокринолог обратил внимание на наличие туловищного ожирения, СД2, АГ, тяжелой инфекции в анамнезе и нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи. Выполнено исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой, результат превышал верхнюю границу нормы (541,2 мкг/сут, референсный интервал: 75–520 мкг/сут), однако дальнейшее обследование не было проведено. В 2021 г. пациентка обратилась к пластическому хирургу для решения вопроса об абдоминопластике. С учетом морбидного ожирения было рекомендовано бариатрическое вмешательство. Госпитализирована в клинику Института для дообследования и решения вопроса о возможности операции.

При осмотре: рост — 160 см, масса тела — 148 кг, ИМТ — 57,8 кг/м². Ожирение с преимущественным отложением на туловище: окружность талии (ОТ) 168 см, окружность бедер (ОБ) 110 см, ОТ/ОБ 1,53. Лунообразное лицо, атрофия мышц плечевого и тазового пояса, выраженная мышечная слабость, из-за которой передвигается с большим трудом. Гирсутизм: избыточный рост волос над верхней губой, на подбородке, груди (9 баллов по шкале Ферримана-Голлвея). Стрий нет.

Обращала внимание гипергликемия: уровень глюкозы в течение дня 8,5–13,7 ммоль/л, HbA_{1c} 10% на терапии глибенкламидом — 3,5 мг/сут. Уровень С-пептида натощак — 10,2 нг/мл (норма: 0,9–7,1). Попытки контролировать уровень глюкозы с помощью добавления дулаглутида не имели успеха, пациентка переведена на базис-болюсную инсулинотерапию в комбинации с метформином, дапаглифлозином. Проведен НДТ: кортизол — 577 нмоль/л. Кортизол в крови в 23:00 — 593 нмоль/л (норма: <276), уровень АКГГ — 65 пг/мл (норма: <46). МРТ головного мозга: гипофиз деформирован, структура неоднородна за счет наличия объемного образования в правых отделах на границе с кавернозным синусом 8х9х6 мм со сниженным накоплением контрастного вещества, воронка отклонена влево. Установлен диагноз: «Микроаденома гипофиза, АКГГ-продуцирующая. Болезнь Иценко-Кушинга. Ожирение 3 ст., сложного генеза».

Пациентка была направлена на лечение в НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова Минздрава России, где диагноз был подтвержден, выполнено эндоскопическое трансназальное удаление эндоселлярной аденомы гипофиза. Гистологически верифицирована базофильная аденома гипофиза.

Клинический случай 2: Ш., 46 лет, госпитализирована в клинику в апреле 2024 г. для подготовки к бариатрическому вмешательству. Предъявляла жалобы на сухость во рту, боли в ногах и суставах. Избыточная масса тела с детства, после родов в 29 лет — постепенная прибавка веса с привычных 87 кг (ИМТ — 34,8 кг/м²) до максимальных 160 кг (ИМТ — 64,1 кг/м²), попытки снижения массы

тела безуспешны. Менопауза в 42 года. АГ в течение многих лет, принимает комбинированную антигипертензивную терапию (кандесартан, лерканидипин, торасемид, эплеренон, бисопролол). СД2 диагностирован в 2019 г. при госпитализации по поводу двусторонней полисегментарной пневмонии. Получала терапию метформин, дулаглутидом. С октября 2023 г. получает фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида 36 ЕД/сут, метформин 2000 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут. Гликемический контроль неудовлетворительный, HbA_{1c} — 11,2%.

При осмотре: рост — 158 см, вес — 150 кг, ИМТ — 60,1 кг/м², ОТ — 155 см, ОБ — 136 см, ОТ/ОБ — 1,14. Ожирение равномерное, большой живот. По передней поверхности живота яркие багровые стрии около 1 см в ширину. Лицо округлое, гиперемированное. Признаков миопатии, гирсутизма нет.

В биохимическом анализе крови обращала внимание тенденция к гипернатриемии (145,7–148,5 ммоль/л) и гипокалиемии (3,7 ммоль/л). Гликемия в пределах 5,4–7,9 ммоль/л. С-пептид натощак — 4,1 нг/мл (норма: 0,9–7,1). Супрессии кортизола в НДТ не получено (461 нмоль/л). Повышены суточная экскреция кортизола с мочой (1038,5 мкг/сут, норма: 75–520), а также уровень кортизола в сыворотке крови в 23:00 (563 нмоль/л, норма: <276) и в слюне в 23:00 (10,9 нмоль/л, норма <7,56). Уровень АКТГ повышен: 59 пг/мл (норма: <46). Большой тест с дексаметазоном (8 мг) положителен (кортизол базальный 636 нмоль/л, после приема дексаметазона 264 нмоль/л, снижение более 50%). Полученные данные интерпретированы как АКТГ-зависимый гиперкортиколизм. Выполнено МРТ головного мозга с контрастным усилением, выявлена микроаденома гипофиза диаметром 2,6 мм.

Таким образом, у пациентки верифицирован АКТГ-зависимый гиперкортиколизм, бариатрическая операция отложена. Продолжается обследование по алгоритму «гипофизарный/внегипофизарный АКТГ-зависимый гиперкортиколизм».

Клинический случай 3: Н., 55 лет, поступила в клинику в апреле 2024 г. для оценки возможности проведения бариатрического вмешательства. Жалобы на отеки и боли в ногах, одышку при минимальной нагрузке. Ожирение длительное, набор массы тела продолжается, за последние 4 года прибавила 8 кг. В возрасте 37 лет диагностирован СД2, принимала метформин, препараты сульфонилмочевины, дапаглифлозин. В 2020 г. в связи с повышением гликемии переведена на терапию фиксированной комбинацией инсулин гларгин/ликсисенатид в дозе 26 ЕД/сут, в сочетании с метформин и дапаглифлозином. Целевые значения гликемии не достигнуты, HbA_{1c} 8,8%. Страдает гипертонической болезнью около 20 лет, постоянно принимает комбинированную антигипертензивную терапию (лозартан, торасемид, спиронолактон, амлодипин, метопролол). Менопауза с 50 лет.

При осмотре: рост — 171 см, масса тела — 147 кг, ИМТ — 50,3 кг/м². Ожирение равномерное, ОТ — 144 см, ОБ — 130 см, ОТ/ОБ — 1,11. Лицо гиперемировано, выраженный купероз кожи щек. На животе — умеренно-широкие перламутровые стрии. Гирсутизма, признаков миопатии нет.

Колебания гликемии — в пределах 10,3–14,5 ммоль/л. С-пептид натощак — 2,83 нг/мл (норма: 0,9–7,1). НДТ отрицательный (кортизол — 425,3 нмоль/л). Уровень кортизола в слюне в 23:00 повышен: 22,5 нмоль/л (норма: <7,56). Суточная экскреция кортизола с мочой также повышена: 642 мкг/сут (норма: 75–520). Уровень АКТГ низкий: 1,22 пг/мл (норма: 6,17–58,2). Большой тест с дексаметазоном положительный: кортизол крови исходно 668 нмоль/л, после введения дексаметазона — 141 нмоль/л, снижение на 79%. Проведено МРТ головного мозга: гипофиз овоидной формы, МР-сигнал от долей однороден, размеры гипофиза: переднезадний — 11 мм, вертикальный — 5,8 мм, поперечный — 20 мм, на динамических постконтрастных изображениях контрастирование гипофиза равномерное и гомогенное, без очагов «отставания» в накоплении, данных за аденому гипофиза нет. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: в проекции обоих надпочечников визуализируются дополнительные образования: справа до 32x21,5x46 мм, слева до 36x49x93 мм, с четкими контурами, вытянутой формы, средней плотности: в нативную фазу около -17 HU, в артериальную фазу -8 HU, в венозную фазу до +19 HU, в отсроченную фазу (на 15-й минуте) до -1 HU. Абсолютное вымывание контраста выявленных очагов надпочечников >60%.

Таким образом, у пациентки выявлен органический гиперкортиколизм, вероятно, АКТГ-независимый. Бариатрическая операция отложена. Показано обследование по алгоритму «макронодулярная гиперплазия/двусторонние аденомы надпочечников». При этом не исключается сочетание кортикостеромы и гормонально-неактивной инсиденталомы надпочечника или казуистически редкого сочетания двусторонних кортикостером.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о достаточной большой распространенности гиперпродукции глюкокортикоидов у больных с морбидным ожирением и СД2 — кандидатов на бариатрические операции. По нашим данным, наиболее частой находкой при оценке глюкокортикоидной функции коры надпочечников у этих больных является функциональный гиперкортиколизм («псевдоКушинг»), который проявляется неполным подавлением секреции кортизола в НДТ. В нашей выборке пациентов распространенность данного состояния составила 15,4%. Это более высокий показатель по сравнению с данными других авторов. Так, проведя НДТ у 1037 пациентов с ожирением 3 степени в рамках обследования перед бариатрическими вмешательствами, Yavuz D.G. и соавт. обнаружили недостаточную супрессию кортизола у 40 (3,85%) человек, гиперкортизолемию выявлена у 8 (0,77%) [8]. Возможно, более высокая встречаемость патологического результата НДТ в нашем исследовании объясняется тем, что все пациенты, помимо морбидного ожирения, имели СД, т.е. еще один фактор, который может быть ассоциирован с гиперпродукцией глюкокортикоидов. В работе Murasa M. et al. повышенная экскреция кортизола с мочой зафиксирована у 14,6% кандидатов на бариатрические операции, данное нарушение было ассоциировано с наличием предиабета и СД [9]. По обобщенным данным [10], распространенность синдрома Кушинга среди лиц с ожирением

составляет около 1%, среди больных с СД2 она варьирует от 0,6 до 9,3%, частота патологических результатов НДТ составляет от 3,7 до 21%.

В литературе обсуждаются различные механизмы формирования дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у лиц с ожирением. В их числе: повышенная реактивность системы на триггеры с повышением образования кортизола в надпочечниках, гиперпродукция кортизола из кортизона в жировой ткани за счет активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа (11 β -HSD-1), изменения катаболизма кортизола и продукции кортизол-связывающего глобулина в печени [6, 7].

Само по себе наличие функционального гиперкортицизма не является противопоказанием к операции. Однако известно, что даже «мягкая» гиперпродукция глюкокортикоидов ассоциирована с рядом неблагоприятных патофизиологических и клинических состояний, таких как висцеральное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, гипергликемия, АГ, инфекции, повышенное тромбообразование, аффективные расстройства [11]. В связи с этим пациенты с субклиническим гиперкортицизмом могут нуждаться в более тщательной предоперационной подготовке.

Выделив группу лиц с отрицательным тестом с 1 мг дексаметазона, в дальнейшем, применив два других теста для разделения «функциональный/органический Кушинг», мы выявили трех больных с доказанным органическим гиперкортицизмом, и, применив определение АКТГ и тест с 8 мг дексаметазона, выделили один случай АКТГ-независимого и 2 случая АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Среди лиц с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом в одном случае доказано наличие кортикотропиномы и больная оперирована, в другом — с визуализирующимся образованием в гипофизе 2,6 мм — продолжается обследование по алгоритму «гипофизарный/внегипофизарный АКТГ-зависимый гиперкортицизм», а в случае АКТГ-независимого гиперкортицизма — по алгоритму «макронодулярная гиперплазия / двусторонние аденомы».

Заметим, что обнаружение гиперкортицизма у пациентов с морбидным ожирением может быть не столь простой задачей, как кажется на первый взгляд. Прибавка массы тела является классическим признаком синдрома Кушинга. Однако, когда гиперпродукция глюкокортикоидов возникает на фоне уже имеющегося выраженного ожирения, особенно у пациентов с неоднократными эпизодами прибавки и снижения массы тела в анамнезе, «очередное» увеличение веса может не вызывать особых опасений и не становится поводом для дополнительного обследования. Характерное для синдрома Кушинга неравномерное распределение жира у пациентов с морбидным ожирением не всегда очевидно. Из трех описанных нами случаев диспластичность ожирения присутствовала только в одном. В связи с этим, важное значение приобретают другие клинические признаки, позволяющие заподозрить гиперкортицизм. В их числе: стрии, матронизм, миопатия, гирсутизм, тяжелые инфекции, ухудшение качества контроля АГ и СД [12].

В целом, морбидное ожирение не является частым проявлением синдрома Кушинга [12]. Уже при первых описаниях заболевания клиницисты обратили внима-

ние на противоречие между внешним впечатлением о наличии у пациента ожирения и небольшим истинным увеличением веса [13]. В недавней работе М. Parasiliti-Caprino и соавт. обобщили результаты обследования 150 пациентов с установленным диагнозом синдрома Кушинга и 300 пациентов с его отдельными вероятными симптомами и признаками, у которых гиперкортицизм был исключен [14]. На основании данных, полученных в логистическом регрессионном анализе, была создана шкала клинического риска синдрома Кушинга, включающая 12 признаков, среди которых наибольшим весом обладают: возраст моложе 40 лет, остеопороз и отсутствие ожирения (ИМТ < 30 кг/м²).

Наличие явного гиперкортицизма требует пересмотра тактики ведения пациента — кандидата на бариатрическую операцию. Избыточная секреция кортизола повышает и без того высокий операционный риск бариатрического вмешательства, способствуя развитию инфекционных, тромбоэмболических осложнений, электролитных нарушений и аритмий, АГ и гипергликемии [5]. К тому же у пациентов с гиперфункцией надпочечников бариатрическая хирургия может оказаться недостаточно эффективной, поскольку важнейший патогенетический фактор ожирения не будет устранен. Гиперпродукция глюкокортикоидов в послеоперационном периоде может повышать риск повторного набора массы тела, персистенции СД и АГ [15]. Описан летальный исход у пациента с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга, не распознанным до бариатрической операции, после удаления аденомы гипофиза и лечения кетоконазолом [16]. Очевидно, задачей первого этапа лечения у пациента с морбидным ожирением и синдромом Кушинга является устранение гиперкортицизма и лишь после достижения его клинико-лабораторной ремиссии, при необходимости может быть выполнена бариатрическая операция [17].

Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения указывают на необходимость оценки эндокринного статуса для исключения причин вторичного ожирения, включая гиперкортицизм. Для диагностики последнего в качестве скрининговых тестов рекомендованы НДТ, исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой и определение уровня кортизола в слюне в вечернее время [18]. Согласно американским рекомендациям по периоперационному питанию, метаболической и нехирургической поддержке пациентов в бариатрической хирургии [19], решение о проведении скрининга синдромальных форм ожирения принимается индивидуально, с учетом клинических и анамнестических особенностей пациента. Результаты нашего исследования подтверждают целесообразность проведения скрининга гиперкортицизма у всех пациентов с морбидным ожирением и СД2 перед бариатрическими вмешательствами.

Оценка функции надпочечников перед бариатрической операцией может иметь прогностическое значение. Показано, что степень подавления секреции кортизола в НДТ ассоциирована с уменьшением массы тела в послеоперационном периоде. Снижение уровня кортизола после приема дексаметазона ниже 0,97 мкг/дл (<26,8 нмоль/л) является предиктором более интенсивного снижения веса в первые 6 месяцев

после вмешательства [20]. По другим данным, утренний уровень кортизола в сыворотке крови >13 мкг/дл (>358 нмоль/л) является предиктором повторного набора массы тела после операции [21].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести ретроспективный дизайн, относительно небольшой размер выборки, набор больных в одном клиническом центре. Алгоритм обследования был направлен на исключение синдрома Кушинга и не предполагал всестороннюю оценку функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у каждого пациента.

Направления дальнейших исследований

Влияние функции надпочечников и, в частности, функционального гиперкортицизма, на безопасность и эффективность бариатрических операций заслуживает дальнейших исследований. С другой стороны, представляет интерес изучение динамики состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у лиц с морбидным ожирением после бариатрических операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с морбидным ожирением и СД2, направленных на бариатрические операции, выявляется довольно высокая (17,6%) распространенность отдельных

признаков гиперкортицизма. В большинстве случаев имеет место функциональный гиперкортицизм («псевдо-Кушинг»), который проявляется недостаточным подавлением секреции кортизола в НДТ. Вместе с тем у некоторых больных — кандидатов на бариатрические операции выявляется ранее не диагностированный АКГГ-зависимый или АКГГ-независимый гиперкортицизм, что заставляет пересматривать тактику лечения. Полученные результаты в очередной раз подтверждают необходимость скрининга гиперфункции надпочечников у всех пациентов с морбидным ожирением и СД2 перед бариатрическими вмешательствами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств госзадания НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

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

Участие авторов. Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, написание текста; Королева Е.А. — получение, анализ данных, написание текста; Ивайкин Н.В. — 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

1. Zang X, Lin T, Ma J, et al. Comparison of Benefits and Risks of Metabolic Surgery for Long-Term (5 Years) Weight Loss and Diabetes Remission in Overweight/Obese Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2025;41(3):e70033. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.70033>
2. Yang Y, Miao C, Wang Y, He J. The long-term effect of bariatric/metabolic surgery versus pharmacologic therapy in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(5):e3830. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3830>
3. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet.* 2021;397(10287):1830-1841. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00591-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00591-2)
4. Белая Ж.Е., Воронцов А.В., Ильин А.В., и др. Эндогенный гиперкортицизм среди пациентов с ожирением: причина или конкурирующее заболевание. // *Ожирение и метаболизм.* — 2016. — Т. 13. — №1. — С. 57-61. [Belaya ZhE, Vorontsov AV, Il'in AV, et al. Endogenous hypercortisolism in the patient with obesity: the cause or a competing disorder. *Obesity and Metabolism.* 2016;13(1):57-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2016157-61>
5. Varlamov EV, Vila G, Flaseriu M. Perioperative Management of a Patient With Cushing Disease. *J Endocr Soc.* 2022;6(3):bvac010. doi: <https://doi.org/10.1210/jeendo/bvac010>
6. Akalestou E, Genser L, Rutter GA. Glucocorticoid Metabolism in Obesity and Following Weight Loss. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:59. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00059>
7. Moisan MP, Castanon N. Emerging Role of Corticosteroid-Binding Globulin in Glucocorticoid-Driven Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:160. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00160>
8. Yavuz DG, Apaydin T, Gunhan HG, Uygur MM. Assessment of 1 mg Dexamethasone Suppression Test in Patients with Obesity Before Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2020;30(12):4981-4985. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04865-x>
9. Muraca E, Ciardullo S, Perra S, et al. Hypercortisolism and altered glucose homeostasis in obese patients in the pre-bariatric surgery assessment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021;37(3):e3389. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3389>
10. Guarnotta V, Giordano C, Reimondo G. Who and how to screen for endogenous hypercortisolism in type 2 diabetes mellitus or obesity. *J Endocrinol Invest.* 2025;48(Suppl 1):47-59. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02455-7>. Erratum in: *J Endocrinol Invest.* 2025;48(Suppl 1):61. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02487-z>
11. Favero V, Cremaschi A, Parazzoli C, et al. Pathophysiology of Mild Hypercortisolism: From the Bench to the Bedside. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):673. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23020673>
12. Болезнь Иценко-Кушинга. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: УП Принт; 2011. [Itsenko-Cushing's disease. / Edited by Dedov I.I., Melnichenko G.A. - M.: UP Print; 2011. (In Russ.)]
13. Turney HG. Discussion on Disease of the Pituitary Body. *Proc R Soc Med.* 1913;6(Neurol Sect):lxix-lxxviii. doi: <https://doi.org/10.1177/003591571300600856>
14. Parasiliti-Caprino M, Bioletto F, Frigerio T, et al. A New Clinical Model to Estimate the Pre-Test Probability of Cushing's Syndrome: The Cushing Score. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:747549. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.747549>
15. Javorsky BR, Carroll TB, Tritos NA, Salvatori R, Heaney AP, Flaseriu M, Biller BM, Findling JW. Discovery of Cushing's Syndrome After Bariatric Surgery: Multicenter Series of 16 Patients. *Obes Surg.* 2015;25(12):2306-13. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1681-z>
16. Ahmed SF, Mahmood SW, Ismaeil DA, Baba HO, Salih KM, et al. Challenges of Cushing's syndrome and bariatric surgery: a case report with literature review. *J Surg Case Rep.* 2025;2025(6):rjaf366. doi: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjaf366>
17. Borsoi L, Ludvik B, Prager G, Luger A, Riedl M. Cushing's syndrome in a morbidly obese patient undergoing evaluation before bariatric surgery. *Obes Facts.* 2014;7(3):191-6. doi: <https://doi.org/10.1159/000363260>

18. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>
19. Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, And Nonsurgical Support Of Patients Undergoing Bariatric Procedures - 2019 Update: Cosponsored By American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology, The Obesity Society, American Society For Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, And American Society Of Anesthesiologists - Executive Summary. *Endocr Pract*. 2019;25(12):1346-1359. doi: <https://doi.org/10.4158/GL-2019-0406>
20. Şirikçi V, Kırac CO, Findikli HA, Muhammedoğlu B. Assessing the predictive value of the suppressed 1 mg overnight dexamethasone suppression test in success of bariatric surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(28):e38939. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038939>
21. Casteràs A, Fidilio E, Comas M, et al. Pre-Surgery Cortisol Levels as Biomarker of Evolution after Bariatric Surgery: Weight Loss and Weight Regain. *J Clin Med*. 2024;13(17):5146. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13175146>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Климонт Вадим Валерьевич**, д.м.н., профессор [**Vadim V. Klimontov**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2 [address: 2, Timakov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630060]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; Researcher ID: R-7689-2017; Scopus Author ID: 8295977000; e-mail: klimontov@mail.ru

Королева Елена Анатольевна, к.м.н., ст.н.с. [Elena A. Koroleva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8629-7030>; Scopus Author ID: 55522435000; eLibrary SPIN: 9085-1716; e-mail: ekoro@bk.ru

Ивайкин Никита Владимирович, клинический ординатор [Nikita V. Ivaikin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1998-7097>; e-mail: n.ivaikin@g.nsu.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонт В.В., Королева Е.А., Ивайкин Н.В. Скрининг синдрома Кушинга у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа перед бариатрическими операциями // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 54-60. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13269>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Koroleva EA, Ivaikin NV. Screening for Cushing's syndrome in patients with morbid obesity and type 2 diabetes before bariatric surgery. *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):54-60. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13269>

URINARY C PEPTIDE / CREATININE RATIO IS RELATED TO INSULIN RESISTANCE BUT NOT VASCULAR COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES



© Eman Y Morsy¹, Noha G Amin¹, Yasmine A Issa², Rowan KA Khalifa³, Heba S Kassab^{4*}

¹Professor of Internal Medicine, Diabetes and Metabolism Unit, Faculty of Medicine, Alexandria University, Alexandria, Egypt

²Associate Professor of Medical Biochemistry, College of Medicine, Arab Academy of Science, Technology and Maritime Transport, New Alamein, Egypt

³Department of Internal Medicine, Diabetes and Metabolism Unit, Faculty of Medicine, Alexandria University, Alexandria, Egypt

⁴Assistant Professor of Internal Medicine, Diabetes and Metabolism Unit, Faculty of Medicine, Alexandria University, Alexandria, Egypt

BACKGROUND. Insulin resistance (IR) is considered the main mechanism of type 2 diabetes (T2DM). Diabetic vascular complications (DVC) are main causes of morbidity and mortality. Urinary c-peptide to creatinine ratio (UCPCR) is a novel promising biomarker that may be of value in assessment of IR and DVC.

AIM. The present work aimed at studying the relation between UCPCR, IR and DVC in subjects with T2DM.

MATERIALS AND METHODS. This was a cross-sectional study performed on a group of subjects with T2DM. Insulin resistance was assessed by measuring homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR). Laboratory investigations included glycemic parameters and renal functions. Human C-peptide ELISA kit was used to assess c-peptide level in a spot urine sample after processing.

RESULTS. The study included 90 subjects with T2DM. There was highly statistically significant positive correlations between UCPCR and HOMA-IR, FPG and HbA1c with P values of <0.001, 0.006 and 0.005 respectively. FPG, HbA1c, and UCPCR were the independent risk factors for IR in the univariate regression analysis. However, UCPCR was the only independent risk factor for IR in multivariate analysis (OR 16.431 (1.401–192.706)). UCPCR cut-off value (>0.19) nmol/mmol was able to differentiate significantly ($p < 0.001$) between patients with IR and those without IR with good sensitivity, specificity and AUC (85.11%, 60.47% and 0.716 respectively).

CONCLUSION. In patients with T2DM, UCPCR could be used as a simple, noninvasive and available biomarker for IR. It also could be used as a marker of glycemic control. However, UCPCR is not related to DVC.

KEYWORDS: urinary c-peptide to creatinine ratio; insulin resistance; type 2 diabetes; diabetic vascular complications.

RATIONALE

Type 2 diabetes (T2DM) is a highly prevalent disease with a global social and economic burden. Its accompanied vascular complications represent a major cause of morbidity and mortality worldwide. T2DM is an expanding disease with rapidly increasing incidence due to the obesity pandemic which is closely related to T2DM [1].

This link between obesity and T2DM is mediated through insulin resistance (IR). Visceral adipose tissue is considered an endocrinal organ secreting various types of adipokines. These adipokines play a pivotal role in the development of IR and subclinical inflammations which represent the main mechanism of T2DM [2, 3].

Early detection of IR could help in improving patients' outcome and delaying the development of chronic complications. Additionally, IR is the most powerful predictor of T2DM development and also a major therapeutic target in treatment of T2DM. However, measurement of IR faces some difficulties [4].

The gold standard for measurement of IR is the hyperinsulinemic euglycemic clamp technique which is technical-

ly demanding and time consuming. Numerous surrogate marker of IR have been emerged but none of them proved to be an ideal biomarker. Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) is the most commonly used surrogate marker of IR. However, no standard cut off value could be generalized [5, 6].

Serum c-peptide level is a gold standard measurement of endogenous insulin secretion. It has been found that serum c-peptide is strongly correlated to urinary c-peptide and urinary c-peptide to creatinine ratio (UCPCR). Thus, UCPCR could be used as a valuable non-invasive marker of endogenous insulin secretion and IR in patients with T2DM [7, 8]. Recently, low UCPCR was able to identify people with type 1 diabetes (T1DM) with exceptional sensitivity and specificity making it a cost effective, non-invasive marker of T1DM [9]. UCPCR was also identified as an independent risk factor of coronary artery disease in this cohort [10].

AIM OF THE STUDY

The present work aimed at studying the relation between UCPCR, IR and DVC in subjects with T2DM.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

MATERIALS AND METHODS

Site and time of the study

Study site. Included subjects were recruited from diabetic outpatient clinic of Alexandria Main University Hospital, Alexandria, Egypt.

Time of the study. The present study was performed between March 2023 till September 2023.

Study populations

Population: The present study included 90 subjects with T2DM.

Inclusion criteria: Males or females, diagnosed with T2DM, above the age of 18 years.

Exclusion criteria: Severe renal impairment (eGFR <15 ml/min/1.73), subjects with urinary tract infection, pregnant and lactating females.

Sampling method from the study population (or several sampling methods from several study populations)

Sampling was done randomly.

Study design

The present study is a single-center, observational, cross sectional study including one study population.

Sample size calculation

Based on the study of Wang et al, [8] a minimal required sample size of 36 patients with T2DM is needed to assess UCPCR in patients with T2DM and its relation to IR and vascular complications that detect a difference of .3 between the null hypothesis correlation of 0.5 and the alternative hypothesis correlation of 0.78, using One Correlation Power Analysis that achieves 80% power with a target significance level at 5%. Sample size was calculated using NCSS 2004 and PASS 2000 program.

Methods

A detailed history was taken from each participant including age, diabetes duration, smoking and drug history. Physical examination was performed including measuring blood pressure, waist circumference, weight and height from which body mass index (BMI) was calculated [11, 12].

Detailed neurological examination was done and diabetic peripheral neuropathy (DPN) was diagnosed as per American Diabetes Association (ADA) recommendations [13].

Peripheral arterial disease (PAD) was diagnosed by calculating ankle brachial index (ABI). Measuring systolic pressure of dorsalis pedis (DP) and posterior tibial (PT) arteries in each lower limb was done with Doppler examination and sphygmomanometer cuff. Calculation of the ABI was done by dividing the higher pressure of the DP and the PT arteries by the higher systolic pressure of the two brachial arteries. The lower value of the two calculated ABI values was used for analysis [14].

Fundus examination was done for each subject using slit lamp biomicroscope plus fundus lens by expert ophthalmologist in the ophthalmology outpatient clinic to diagnose diabetic retinopathy (DR).

Laboratory investigations were done after overnight fasting for measurement of: fasting plasma glucose (FPG),

fasting insulin and serum creatinine. A spot urine sample was collected for measurement of urinary albumin to creatinine ratio (UACR) and UCPCR.

IR was calculated from FPG and fasting insulin by measuring HOMA-IR using the equation ($\text{HOMA-IR} = \text{fasting glucose (mg/dL)} \times \text{fasting insulin (mU/L)} / 405$) [15].

Estimated glomerular filtration rate was calculated from serum creatinine using CKD-EPI equation. Diabetic kidney disease (DKD) was diagnosed by the presence of albuminuria ($\text{UACR} \geq 30 \text{ mg/g}$) and/or $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ [16].

UCPCR was measured from a spot urine sample collected in aseptic tube, centrifuged for 20 min at 2.000–3.000 rpm and the supernatant was collected. Human C-peptide ELISA kit was used to assess c-peptide level in the processed urine sample [17].

Statistical analysis

Data were analyzed using IBM SPSS software package version 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp, released in 2011). Qualitative data were described using number and percent. Quantitative data were described using mean and standard deviation. Significance of the obtained results was judged at the 5% level. Mann Whitney test was used for analysis of non-normally distributed quantitative variables, to compare between two studied groups. Spearman coefficient was used to correlate between two quantitative variables. Regression analysis was done to detect the most independent factor for IR. Receiver operating characteristic curve (ROC) was generated by plotting sensitivity (TP) on Y axis versus 1-specificity (FP) on X axis at different cut off values. The area under the ROC curve (AUC) denotes the diagnostic performance of the test. Area more than 50% gives acceptable performance and area about 100% is the best performance for the test.

Ethical expert review

The study was conducted according to the ethical standards of the Helsinki Declaration. Approval of the ethical committee of Faculty of Medicine, Alexandria University was obtained (IRB number 00012089) (date: 16/6/2022). Each participant gave a written informed consent before inclusion in the study.

RESULTS

The present study included 90 subjects with T2DM with mean age of 54.91 ± 8.93 years. Thirty six subjects were males while the rest 54 subjects were females. Baseline characteristics of the studied subjects are shown in table 1. Regarding the distribution of vascular complications among the total sample, 17 patients (18.9%) had DN, 30 patients (33.3%) had DKD and 27 patients (30%) had DR and 44 patients (48.9%) had PAD. There were no statistically significant differences in the mean value of UCPCR between subjects with vascular complications (PVD, DN, DKD, and DR) and those without complications.

There were highly statistically significant positive correlations between UCPCR and HOMA-IR, FPG and HbA1c with P values of <0.001, 0.006 and 0.005 respectively. However, no significant correlations were detected between UCPCR and the rest of the studied parameters (Table 2) (Figure 1).

Table 1: Baseline characteristics of the studied subjects (n=90)

	Mean ± SD
Age (years)	54.91 ± 8.93
Gender	
Male	36 (40%)
Female	54 (60%)
Smoking	19 (21.1%)
Hypertension	45 (50%)
Diabetes duration (years)	9.87±7.06
BMI (kg/m ²)	33.14±5.61
Waist circumference (cm)	111.7±12.27
Systolic BP (mmHG)	133.6±17.82
Diastolic BP (mmHG)	84.89±11.14
ABI	1.18±0.28
FPG (mg/dl)	147.1±67.42
F. insulin(μU/mL)	7.87±4.24
HOMA-IR	2.71±1.59
HbA1c (%)	8.73±2.36
Creatinine (mg/dl)	0.80±0.36
e-GFR (ml/min/1.7)	96.64±20.95
UACR (mg/g)	76.61±178.5
UCPCR (nmol/mmol)	0.32±0.23

BMI: Body mass index, BP: blood pressure; ABI: Ankle brachial index, FPG: Fasting plasma glucose; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; HbA1c: glycated hemoglobin; e-GFR: estimated glomerular filtration rate; UACR: Urinary albumin to creatinine ratio; UCPCR: Urinary c-peptide to creatinine ratio; SD: Standard deviation

Table 2: Correlation between UCPCR with different parameters (n = 90)

	Urinary c peptide / Creatinine ratio	
	r _s	p
Age (years)	-0.030	0.782
Diabetes Duration (years)	-0.054	0.616
BMI (kg/m ²)	-0.068	0.522
Waist circumference (cm)	-0.062	0.560
Systolic BP (mmHg)	0.154	0.148
Diastolic BP (mmHg)	0.093	0.381
ABI	-0.190	0.073
FPG (mg/dl)	0.289*	0.006*
HOMA-IR	0.375*	<0.001*
HbA1c (%)	0.294*	0.005*
Creatinine (mg/dl)	-0.075	0.484
e-GFR (ml/min/1.73 m ²)	0.092	0.389
UACR (mg/g)	0.095	0.372

BMI: Body mass index, BP: blood pressure; ABI: Ankle brachial index, FPG: Fasting plasma glucose; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; HbA1c: glycated hemoglobin; e-GFR: estimated glomerular filtration rate; UACR: Urinary albumin to creatinine ratio
r_s: Spearman coefficient *: Statistically significant at p ≤ 0.05.

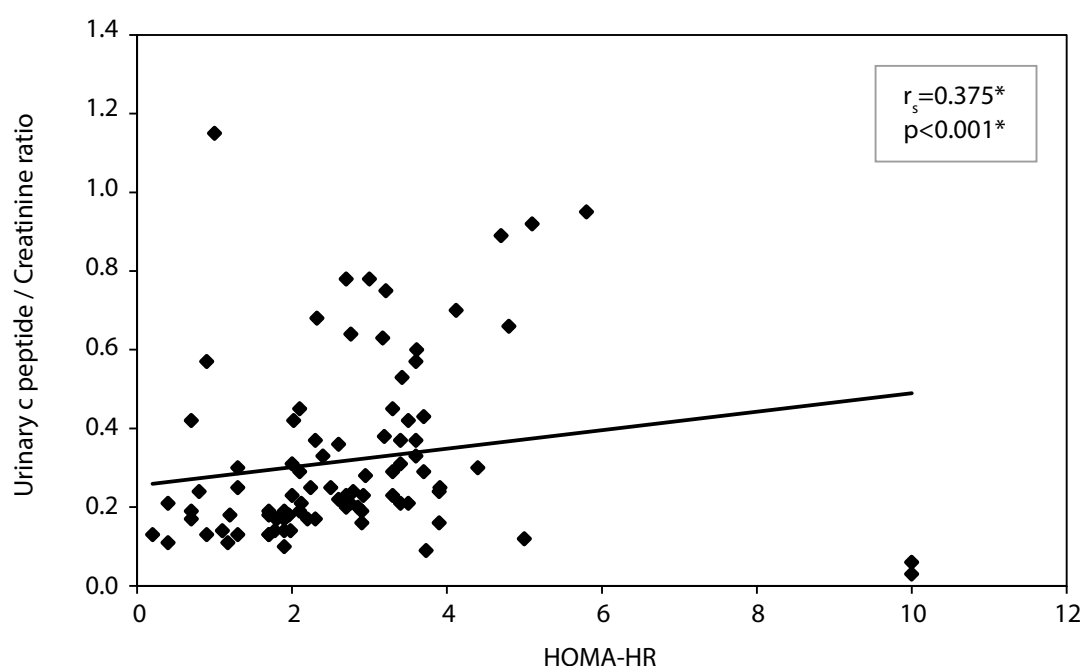
**Figure 1:** Correlation between UCPCR with HOMA-IR (n=90)

Table 3: Univariate and multivariate logistic regression analysis for the parameters affecting HOMA-IR ≥ 2.5 (no. ≥ 2.5 = 47 vs. 43)

	Univariate		#Multivariate	
	p	OR (LL – UL 95%CI)	p	OR (LL – UL 95%CI)
Age (years)	0.323	0.976 (0.931–1.024)		
Diabetes Duration (years)	0.524	0.981 (0.925–1.041)		
BMI (kg/m ²)	0.358	1.036 (0.961–1.117)		
Waist circumference (cm)	0.864	0.997 (0.964–1.031)		
Lower ABI	0.539	1.602 (0.357–7.187)		
Systolic BP (mmHg)	0.696	1.005 (0.981–1.028)		
Diastolic BP (mmHg)	0.132	1.031 (0.991–1.072)		
FPG (mg/dl)	0.007*	1.012 (1.003–1.021)	0.085	1.008 (0.999–1.017)
HbA1c (%)	0.009*	1.303 (1.068–1.589)	0.305	1.127 (0.897–1.416)
e-GFR (ml/min/1.73 m ²)	0.858	1.002 (0.982–1.022)		
UACR (mg/g)	0.649	0.999 (0.997–1.002)		
UCPCR (nmol/mmol)	0.009*	23.379 (2.161–252.92)	0.026*	16.431 (1.401–192.706)

BMI: Body mass index, ABI: Ankle brachial index, BP: blood pressure; FPG: Fasting plasma glucose; HbA1c: glycated hemoglobin; e-GFR: estimated glomerular filtration rate; UACR: Urinary albumin to creatinine ratio; UCPCR: Urinary c-peptide to creatinine ratio

OR: Odd's ratio; C.I: Confidence interval; LL: Lower limit; UL: Upper Limit

#: All variables with $p < 0.05$ was included in the multivariate

*: Statistically significant at $p \leq 0.05$

On performing the logistic regression analysis for detecting parameters affecting IR (HOMA-IR ≥ 2.5); FPG, HbA1c, and UCPCR were the independent risk factors for IR in the univariate analysis. However, UCPCR was the only independent risk factor for IR in multivariate analysis (Table 3).

ROC curve was performed to set the cut off value of UCPCR for diagnosis of IR. A cut off value of UCPCR (>0.19) nmol/mmol was able to differentiate significantly ($p < 0.001$) between patients with IR and those without IR with good sensitivity, specificity and AUC (85.11%, 60.47% and 0.716 respectively) (Figure 2).

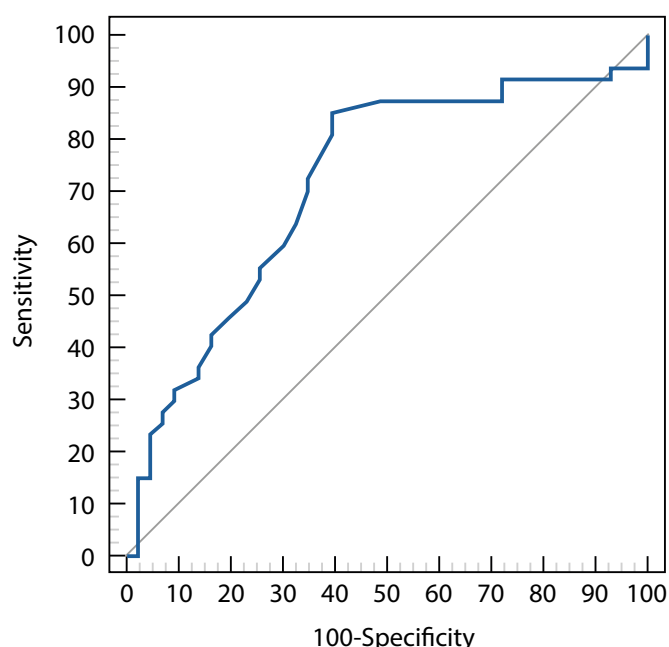


Figure 2: ROC curve for UCPCR to discriminate HOMA-IR ≥ 2.5 (n=47 vs. 43)

DISCUSSION

Representativeness of Samples

The study sample is representative to the studied population. Sample size calculation was done.

Comparison with other publications

UCPCR is an emerging promising biomarker for endogenous insulin secretion and IR. The current work uniquely studied this association and also the relation between UCPCR and DVC. Few previous studies investigated these relations and none of them was on Egyptian population.

The present study included 90 subjects with T2DM. The mean UCPCR of the studied subjects was (0.32 ± 0.23 nmol/mmol).

Previous studies [18–20] demonstrated a highly variable range of UCPCR (0.43–2.47 nmol/mmol) in subjects with T2DM and a much lower values in subjects with T1DM. This wide range of UCPCR values across studies could be attributed to several factors including demographic and clinical data. Wang et al, [18] found a higher level of UCPCR in patients with T2DM and monogenic diabetes compared to T1DM. They also divided patients with T2DM into 2 groups regarding their UCPCR and they found that individuals with UCPCR ≤ 0.20 nmol/mmol had lower BMI, lower serum c-peptide and higher insulin use. Their cohort included higher males (64%) in T2DM group than in our cohort (40%). Besser et al. [19] also differentiated between T2DM, MODY and T1DM using UCPCR. A level of 4.01 (2.84–5.74) nmol/mmol for UCPCR was identified in patients with T2DM. This discrepancy between their results and our results may be due to younger population in Besser et al study (<21 years) than our cohort (54.91 ± 8.93 years). Bhosle et al, [20] concluded that UCPCR can be used to evaluate islets β Cell function in T2DM patients with different renal function status and set a cut-off (UCPCR ≤ 1.13 nmol/g) for identifying severe insulin deficiency in T2DM patients. Moreover, ethnicity, diabetes

duration, age and gender play a crucial role in this variation. Urinary c-peptide excretion declines with increasing age. Furthermore, females have higher values of UCPCR due to lower muscle mass compared to males.

In the current study, the mean value of UCPCR showed a highly statistically significant positive correlation with HOMA-IR in subjects with T2DM. Additionally, UCPCR was the only independent predictor of IR in multivariate regression analysis. HOMA-IR is the most commonly used surrogate marker of IR. Previous studies demonstrated its association with glycemic control, metabolic profile and vascular complications [21].

Wang et al, [8] in concordance with the results of the present study, found a strong positive correlation between UCPCR and HOMA-IR in 1299 hospitalized Chinese subjects with T2DM. Furthermore, Zhou et al, [20] showed a positive correlation between UCPCR and HOMA-IR. Few more studies demonstrated a positive correlation between UCPCR and HOMA-IR in healthy individuals [22, 23], prediabetes [22], and metabolic syndrome [24]. However, in Egypt, only two previous studies [25, 26] discussed the correlation between UCPCR and HOMA-IR. Both cohorts included children with obesity and both showed positive correlations between UCPCR and HOMA-IR in obese children.

The present study could set a cut-off value of (>0.19) nmol/mmol for UCPCR to predict IR in patients with T2DM. By far, this is the first study to detect a cut-off value of UCPCR for detection of IR in patients with T2DM. Additionally, the present study uniquely studied the relation between UCPCR and IR in Egyptian population with T2DM.

The current work, additionally, found a significant positive correlation between UCPCR and FPG. In addition, FPG was detected as an independent risk factor for IR in univariate but not multivariate analysis. An Indian study by Kulkarni et al [27] showed similar results. They suggested that urinary c-peptide and UCPCR could be used as predictors of endogenous insulin secretion. Thus, they concluded that UCPCR could predict glycemic control in subjects with T2DM. Gedam et al [24] and Reinter et al [22] also reported a significant positive correlation between UCPCR and FPG in studied participants.

Regarding the relation between UCPCR and HbA1c, the present work revealed a significant positive correlation between them. HbA1c also was detected as an independent risk factor for IR in univariate but not multivariate analysis. No previous studies were detected concerning the relation between UCPCR and HbA1c in T2DM. However, Hassan et al [25] found similar results but in obese children with IR. Moreover, Reinter et al [22] reported the same correlation in healthy individuals. However, Elzahar et al [28] showed a significant negative correlation between UCPCR and HbA1c in children with T1DM and T2DM. This discordance may arise from the use of different cohort with different age and type of diabetes.

The present work also studied the relation between UCPCR and DVC. Results revealed that there is no relation between UCPCR and DVC (DKD, DR, DN and PAD). In disagreement with these results Wang et al [8] found that UCPCR is an independent risk factor of DKD in univariate and multivariate analysis. This discordance between their results and ours could be attributed to the small number of subjects in each complication subgroup in the present study.

Thus, further studies with larger sample size are encouraged to demonstrate this relation clearly.

Clinical significance of results

UCPCR was highly statistically significantly correlated to IR and glycemic parameters but not DVC in patients with T2DM.

Study limitations

The present study was a single center study. When the studied subjects were divided according to DVC, a small number of subjects was present in each group which resulted in non significant results regarding the relation between UCPCR and DVC.

Next studies

Further studies are required to assess the relation between UCPCR and DVC. Multicenter studies on larger sample size and different study population are needed to generalize the results of the present study.

CONCLUSION

The present study demonstrated a strong association between UCPCR and IR in patients with T2DM. This suggests that UCPCR could be used as a simple, noninvasive and available biomarker for IR in T2DM. UCPCR could be a predictor of endogenous insulin secretion and diabetes control as it showed a strong significant correlation with FPG and HbA1c. However, the present study found no relation between UCPCR and VDC which will need further studies with larger sample size to identify this relation.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. No funding.

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

Contribution of authors. Eman Y Morsy — Substantial contributions to the conception and design of the work; acquisition, analysis, interpretation of data for the work; and Drafting the work and revising it critically for important intellectual content. Noha G Amin — Substantial contributions to the conception and design of the work; acquisition, analysis, interpretation of data for the work; and Drafting the work and revising it critically for important intellectual content. Yasmine A Issa — Substantial contributions to the conception and design of the work; acquisition, analysis, interpretation of data for the work; and Drafting the work and revising it critically for important intellectual content. Rowan KA Khalifa — Substantial contributions to the conception and design of the work; acquisition, analysis, interpretation of data for the work; and Drafting the work and revising it critically for important intellectual content. Heba S Kassab — Substantial contributions to the conception and design of the work; acquisition, analysis, interpretation of data for the work; and Drafting the work and revising it critically for important intellectual content.

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

Acknowledgment. We would like to acknowledge Diabetes and Metabolism Unit, Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Alexandria University where the work was done.

REFERENCES

- DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1(1):1-22. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>.
- Viner R, Segal T, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(1):10-4. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2003.036467>
- Cho M, Park JS, Nam J, et al. Association of abdominal obesity with atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Korea. *Journal of Korean medical science*. 2008;23(5):781-8. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2008.23.5.781>
- Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The lancet*. 2017;389(10085):2239-51. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30539-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30539-1)
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1979;237(3):E214. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
- Bhosle D, Sayyed A, Bhagat A, Sheikh H, Londhe V. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in the diagnosis of insulin resistance and prediabetes. *J Med Sci Clin Res*. 2016;4(9):12705-10. doi: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v4i9.65>
- Jones AG, Besser R, McDonald TJ, et al. Urine C-peptide creatinine ratio is an alternative to stimulated serum C-peptide measurement in late-onset, insulin-treated diabetes. *Diabetic medicine*. 2011;28(9):1034-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03272.x>
- Wang Y, Zou X, Cai X, et al. Urinary C-peptide/creatinine ratio: a useful biomarker of insulin resistance and refined classification of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*. 2021;13(11):893-904. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13203>
- Alshamsi F, Pathan A, Yasin J, et al. Urinary C-peptide creatinine ratio as a non-invasive diagnostic tool for differentiating type 1 from type 2 diabetes mellitus in adult Emirati population: a prospective validation study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1687920. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1687920>
- Iriloizadian R, Afaghi S, Esmaili Tarki F, et al. Urinary c-peptide creatinine ratio (UCPCR) as a predictor of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2023;6(3):e413. doi: <https://doi.org/10.1002/edm.2413>
- Consultation WE. Waist circumference and waist-hip ratio. *Report of a WHO Expert Consultation Geneva: World Health Organization*. 2008;2008:8-11
- Burkhauser RV, Cawley J. Beyond BMI: the value of more accurate measures of fatness and obesity in social science research. *Journal of health economics*. 2008;27(2):519-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2007.05.005>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Supplement_1):S252-S265. doi: <https://doi.org/10.2337/dc25-S012>
- McDermott MM, Criqui MH, Liu K, et al. Lower ankle/brachial index, as calculated by averaging the dorsalis pedis and posterior tibial arterial pressures, and association with leg functioning in peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2000;32(6):1164-71. doi: <https://doi.org/10.1067/mva.2000.108640>
- Ziaee A, Esmailzadeh N, Oveis S, et al. The threshold value of homeostasis model assessment for insulin resistance in Qazvin metabolic diseases study (QMDS): assessment of metabolic syndrome. *J Res Health Sci* 2015;15:94-100
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025; 48 (Supplement_1): S239–S251. doi: <https://doi.org/10.2337/dc25-S011>.
- McDonald TJ, Knight BA, Shields BM, et al. Stability and reproducibility of a single-sample urinary C-peptide/creatinine ratio and its correlation with 24-h urinary C-peptide. *Clinical chemistry*. 2009;55(11):2035-9. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.129312>
- Wang Y, Gao Y, Cai X, et al. Clinical implications of urinary C-peptide creatinine ratio in patients with different types of diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2019;2019(1):1747684. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/1747684>
- Besser RE, Shields BM, Hammersley SE, et al. Home urine C-peptide creatinine ratio (UCPCR) testing can identify type 2 and MODY in pediatric diabetes. *Pediatric diabetes*. 2013;14(3):181-8. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12008>
- Zhou W, Li J, Yuan X, et al. Application of urine C-peptide creatinine ratio in type 2 diabetic patients with different levels of renal function. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1052794. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1052794>
- Bhosle D, Sayyed A, Bhagat A, Sheikh H, Londhe V. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in the diagnosis of insulin resistance and prediabetes. *J Med Sci Clin Res*. 2016;4(9):12705-10. doi: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v4i9.65>
- Reintar S, Pöschhacker M, Obermayer A, et al. Urinary C-Peptide to Creatinine Ratio (UCPCR) as Indicator for Metabolic Risk in Apparently Healthy Adults—A BioPersMed Cohort Study. *Nutrients*. 2023;15(9):2073. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15092073>
- Oram RA, Rawlingson A, Shields BM, et al. Urine C-peptide creatinine ratio can be used to assess insulin resistance and insulin production in people without diabetes: an observational study. *BMJ open*. 2013;3(12):e003193. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003193>
- Gedam M, Sarma D, Choudhury B. Urinary C-peptide Creatinine Ratio and Its Correlation with Parameters of Metabolic Syndrome. *Journal of Endocrinology Research*. 2021;3(2):1-9. doi: <https://doi.org/10.30564/JER.V3i2.3451>
- Hassan AA, Elshall S, Erfan A, et al. Urinary C-peptide and urinary C-peptide creatinine ratio as markers for insulin resistance in obese children and adolescents. *Pediatric Research*. 2022;92(3):805-9. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01847-2>
- Farghaly HS, Metwalley KA, Gamal Y, Saied GM, Farouk Y. Urinary C-peptide creatinine ratio is a significant indicator of non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2022;64(3):482-9. doi: <https://doi.org/10.24953/turkjped.2022.41>
- Kulkarni C, Patil S. Urinary C-Peptide and urine C-peptide/ Creatinine ratio (UCPCR) are possible predictors of endogenous insulin secretion in T2DM subjects—a randomized study. 2016. doi: <https://doi.org/10.22376/IJPBS.2016.7.4.B443-446>
- Elzahr W, Arafa A, Youssef A, Erfan A, El Amrousy D. Urinary C-peptide creatinine ratio to differentiate type 2 diabetes mellitus from type 1 in pediatric patients. *European Journal of Pediatrics*. 2020;179:1115-20. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03606-7>

AUTHORS INFO:

***Heba S Kassab**, MD PhD, Assistant Professor; address: 17 Champollion Street, El Messallah, Alexandria, Egypt, postcode 21131; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-7926>; Web of Science Researcher ID: GRT-0147 -2022; Scopus ID: 57188661935; e-mail: heba.kassab@alexmed.edu.eg

Eman Y Morsy, PhD, Professor; e-mail: Dr.emanyoussef@gmail.com

Noha G Amin, PhD, Professor; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8225-5052>; e-mail: Noha.gaber@alexmed.edu.eg

Yasmine A Issa, PhD, Professor; e-mail: yasmineissa@aast.edu

Rowan KA Khalifa, MD, Doctor; e-mail: Rowan.khalifa210@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Eman YM, Noha GA, Yasmine AI, Rowan KAK, Heba SK. Urinary C Peptide/ Creatinine Ratio Is Related to Insulin Resistance but Not Vascular Complications In Type 2 Diabetes. *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):61-66. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13246>

РАЗЛИЧИЯ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ САХАРА И НЕКАЛОРИЙНЫХ САХАРОЗАМЕНТЕЛЕЙ



© А.А. Раскуражев¹, П.И. Кузнецова^{1*}, С.Н. Морозова¹, К.В. Антонова¹, Н.В. Силина², Н.В. Мазурина², Е.А. Трошина², М.М. Танащян¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Обоснование. Употребление продуктов с высоким содержанием сахара вызывает изменения в функционировании церебральных систем, вовлекая гедонистические и гомеостатические механизмы, что может являться одним из механизмов формирования повышенной тяги к сладкой пище, увеличения массы тела и развития метаболических нарушений. В качестве альтернативы сахарозе широко применяются некалорийные сахарозаменители. Изменения активности зон мозга при применении различных низкокалорийных подсластителей, стимулирующих рецепторы сладкого вкуса, малоизучены.

Цель. Изучить особенности функциональной активности различных областей головного мозга у здоровых добровольцев с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) при употреблении сахарозы и некалорийного сахарозаменителя эритритола (E968).

Материалы и методы. В исследование были включены 12 добровольцев с нормальной массой тела (ИМТ) <25 кг/м². Исследование проводилось на МР-томографе Siemens Magnetom Prisma 3.0T. Протокол МРТ-исследования включал последовательности для получения T2-взвешенных изображений и трехмерных T1-взвешенных изображений для исключения структурной патологии головного мозга и получения анатомических данных, а также последовательность для получения данных фМРТ покоя.

Результаты. Медиана возраста испытуемых — 25 лет [24; 26]; медиана ИМТ — 22,5 [20; 24,8]. По данным фМРТ, при приеме сахара наблюдается активация связей между височными зонами и зрительной корой, что может отражать усиленную сенсорную интеграцию и мотивационную обработку пищевого вознаграждения. Сахарозаменитель оказывает влияние на функциональную связанность; специфически ослабляется связь между структурами мозжечка, теменной коры и островковой коры, что можно трактовать как снижение вовлеченности интегративных сенсорно-мотивационных сетей, активных в состоянии натошак.

Заключение. Динамическое исследование активности головного мозга с помощью фМРТ показало различный паттерн активации зон головного мозга при употреблении сахара и сахарозаменителя.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга; ожирение; пищевое поведение; сахар; сахарозаменитель.

DIFFERENCES IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE BRAIN WHEN USING SUGAR AND LOW-CALORIE SWEETENERS

© Anton A. Raskurazhev¹, Polina I. Kuznetsova¹, Sofia N. Morozova¹, Ksenia V. Antonova¹, Natalia V. Silina², Natalya V. Mazurina², Ekaterina A. Troshina², Marine M. Tanashyan¹

¹Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND. Eating foods with a high sugar content causes changes in the functioning of the cerebral systems, involving hedonic and homeostatic mechanisms, which may be one of the mechanisms for the formation of increased cravings for sweet foods, weight gain and the development of metabolic disorders. Low-calorie sweeteners are widely used as an alternative to sucrose. Changes in the activity of brain areas when using various low-calorie sweeteners that stimulate sweet taste receptors are poorly understood.

AIM. To study the features of functional activity of various brain regions in healthy volunteers using functional magnetic resonance imaging (fMRI) when consuming sugar and the low-calorie sweetener Erythritol (E968).

MATERIALS AND METHODS. The study included 12 volunteers with a normal body weight (BMI) <25 kg/m². The study was performed on a Siemens Magnetom Prisma 3.0T MR tomograph. The MRI examination protocol included sequences for obtaining T2-weighted images and three-dimensional T1-weighted images to exclude structural pathology of the brain and obtain anatomical data, as well as a sequence for obtaining resting fMRI data.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS. The median age of the subjects was 25 years [24; 26]; the median BMI was 22.5 [20; 24.8]. According to fMRI data, when taking sugar, connections between the temporal zones and the visual cortex are activated, which may reflect enhanced sensory integration and motivational processing of food reward. The sweetener has an effect on functional connectivity; the connection between the structures of the cerebellum, parietal cortex and insular cortex is specifically weakened, which can be interpreted as a decrease in the involvement of integrative sensory-motivational networks active on an empty stomach.

CONCLUSION. A dynamic study of brain activity using fMRI showed a different pattern of activation of brain areas when consuming sugar and sweetener.

KEYWORDS: functional magnetic resonance imaging of the brain; obesity; eating behavior; sugar; sweetener.

ОБОСНОВАНИЕ

Высокое содержание сахара в пище оказывает воздействие на системы вознаграждения мозга, связанные с удовлетворением и удовольствием, — механизм положительного подкрепления. Постоянное употребление продуктов с большим количеством легкоусвояемых углеводов может оказывать влияние на функционирование этих систем, что сопровождается повышенной тягой к сладкой пище, при этом повышается риск развития ожирения, сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. За последние десятилетия распространенность ожирения значительно возросла, что представляет серьезную проблему для общественного здоровья [2]. Вместе с тем появляется все больше новых данных, которые подтверждают, что употребление сладких напитков ассоциировано с набором массы тела [3]. Для решения этой проблемы производители продуктов питания используют подсластители в качестве бескалорийной альтернативы сахарозе. При обсуждении потенциального неблагоприятного воздействия некалорийных подсластителей на здоровье [4] следует учитывать особенности отдельных сахарозаменителей, которые принципиально отличаются по химической структуре, свойствам и влиянию на метаболические показатели.

Изучение влияния потребления быстроусвояемых углеводов, в частности сахарозы, а также некалорийных подсластителей, на характер функционального взаимодействия различных корковых и подкорковых структур головного мозга у здоровых индивидуумов представляет собой перспективный подход к исследованию нейробиологических механизмов, лежащих в основе компульсивного переедания и пищевой аддикции. Для проведения данного исследования был выбран эритритол, сахарозаменитель из группы полиолов, поскольку полиолы, помимо низкой калорийности, благоприятно влияют на секрецию инсулина и кишечных гормонов (ГПП-1, холецистокинин, PYY), что может быть полезным дополнением к лечению метаболического синдрома [5, 6].

Учитывая популярность искусственных подсластителей в современной диетологии, их влияние на нейрональную активацию различных областей головного мозга продолжает оставаться предметом научных дискуссий. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) представляет собой мощный инструмент для исследования этих механизмов, позволяя оценивать нейрональную активность *in vivo* в режиме реального времени. Этот метод дает возможность визуализировать изменения кровотока, ассоциированные с нейрональ-

ной активностью, и таким образом выявлять корреляции между потреблением искусственных подсластителей и активацией специфических мозговых регионов, что может способствовать лучшему пониманию нейробиологических основ вкусовых предпочтений и поведения, ассоциированного с питанием [7].

Предварительные данные свидетельствуют о том, что сахарозаменители могут оказывать отличное от сахарозы воздействие на активацию нейрональных систем вознаграждения. Данное различие может влиять на процессы, связанные с ощущением сытости и, как следствие, на регуляцию последующего пищевого поведения.

Анализ функциональных МРТ-данных позволяет идентифицировать изменения в функциональной коннективности между ключевыми нейронными сетями, такими как кортикостриатальная сеть, ответственная за регуляцию поведения, связанного с вознаграждением, и префронтальная кора, участвующая в когнитивном контроле и принятии решений. Выявление дифференциальных паттернов активации и коннективности (связанности) при потреблении сахарозы и сахарозаменителей способствует более глубокому пониманию нейробиологических основ регуляции аппетита и потенциальных стратегий профилактики и лечения расстройств пищевого поведения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности функциональной активности головного мозга у здоровых добровольцев с помощью фМРТ при употреблении сахарозы и эритритола (Е968).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе 1-го неврологического отделения и отдела лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

Время исследования. Исследование проводилось в период с сентября по декабрь 2024 г.

Изучаемые популяции

В исследование были включены 12 добровольцев с нормальной массой тела (ИМТ) ≤ 25 кг/м².

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет, индекс массы тела ≤ 25 кг/м².

Критерии исключения: избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет, наличие имплантированного кардиостимулятора, внутрисердечных катетеров,

электронных помп, наличие металлических элементов или имплантатов в головной области, психические заболевания, онкологические заболевания, сопутствующий прием психостимулирующих, седативных лекарственных препаратов (антидепрессанты, антиконвульсанты), потенциально влияющих на показатели функциональной МРТ.

Дизайн исследования

Одноцентровое, открытое, проспективное, нерандомизированное, контролируемое интервенционное исследование. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование выполнялось в три этапа. Препараты: сахароза; подсластитель эритритол [E968].

1 этап — выполнение структурной МРТ головного мозга, rest-state фМРТ, исследование натошак.

2 этап — исследование rest-state фМРТ через 30 мин после употребления 75 грамм сахарозы, разбавленной в 300 мл теплой питьевой воды.

3 этап — исследование rest-state фМРТ через 60 мин после употребления 75 грамм сахарозаменителя (эритритол [E968]), разбавленной в 300 мл теплой питьевой воды.

Все этапы были разнесены по времени, два исследования не выполнялись в один день.

Протокол МРТ исследования

Исследование было проведено на МР-томографе Siemens Magnetom Prisma 3.0T. Протокол включал последовательности для получения T2-взвешенных изображений (TR 5500 мсек, TE 106 мсек, количество срезов — 40, межсрезовой интервал — 10%, толщина среза — 4 мм, матрица — 320x320 мм, угол отклонения — 90 град, время исследования — 2 мин 14 сек), трехмерных T1 взвешенных изображений (TR 2300 мсек, TE 2,98 мсек, время инверсии 900 мсек, количество срезов — 176, толщина среза — 1 мм, матрица 256x248 мм, угол отклонения — 9 град, время исследования — 5 мин 12 сек) для исключения структурного поражения головного мозга и получение анатомических данных, а также последовательность для получения данных фМРТ покоя (TR 2400 мсек, TE 30 мсек, количество срезов — 64, толщина среза — 23 мм, матрица — 94x94 мм, угол отклонения — 80 град, 190 измерений, время исследования — 4 мин 3 сек, глаза закрыты).

Анализ фМРТ-данных

Обработка данных фМРТ покоя проводилась с использованием пакета программ CONN 20b на базе MATLAB R2022a. После стандартной предобработки в виде пространственного реориентирования, корегистрации, нормализации и сглаживания данных проводилась процедура удаления шума. Затем для исследования функциональных связей использовался корреляционный анализ Пирсона с последующим применением трансформации Фишера для каждого испытуемого, групповой анализ проводился посредством одновыборочного критерия Стьюдента (one-sample t-test) с порогом статистической значимости $p < 0,000001$ с коррекцией на множественные сравнения (эффект множественных сравнений был оценен по частоте ложных обнаружений — FDR (false

discovery rate)). Для сравнительного внутригруппового анализа использовался t-тест для парных выборок с порогом статистической значимости $p < 0,05$ без коррекции на множественные сравнения. Во время предварительного статистического анализа данных фМРТ для каждого обследуемого были получены данные о связях между структурами головного мозга (seed-to-voxel analysis, т.е. от выбранных исходных (seed) зон интереса (ROI, region-of-interest) ко всем вокселям изображения). При последующем групповом анализе исследование корреляций выполнялось между зонами интереса (ROI-to-ROI analysis, т.е. от каждой зоны интереса к остальным согласно встроенным атласам (Harvard-Oxford Atlas и собственный атлас нейрональных сетей, полученный в результате анализа независимых компонент в программе CONN на 497 испытуемых из базы Human connectome project).

Результаты анализа представляются в виде трехмерной схемы, а также в цифровом формате с указанием координат связанных зон и уровня значимости в таблицах, где T — критическая точка распределения Стьюдента, показатель достоверности статистической гипотезы, рекомендуемый к использованию при выборках менее 30 человек с неизвестным стандартным отклонением популяции.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ Научный центр неврологии (протокол №8-4/24 от 16 сентября 2024 г.).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью языка программирования R (4.4.1.) с использованием программной оболочки RStudio (2024.09.0). Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом. Эксплораторный анализ частот активации зон головного мозга, согласно данным фМРТ, проводился путем сравнения количества участников (%) с выявленной активностью в соответствующей зоне. Статистически значимыми признавались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста испытуемых — 25 лет [24; 26]; медиана ИМТ — 22,5 [20; 24,8]. По данным фМРТ, при проведении внутригруппового сравнительного анализа активации зон при употреблении сахарозы по сравнению с эритритолом, были выявлены отличия функциональной коннективности (связности) в виде ее увеличения наиболее значимо между височными извилинами битемпорально и затылочной корой слева, а уменьшения между средней височной извилиной и передней поясной извилиной (рис. 1, табл. 1).

При проведении внутригруппового сравнительного анализа активации зон натошак и при употреблении сахара были выявлены отличия функциональной связности в виде ее увеличения наиболее значимо между мозжечком билатерально и височными извилинами билатерально и теменной корой, а также уменьшения между задней поясной извилиной и затылочной областью слева (рис. 2, табл. 2).

При проведении внутригруппового сравнительного анализа активации зон натошак и при употреблении сахарозаменителя были выявлены отличия функциональной связности в виде ее увеличения наиболее значимо между отделами теменной коры, лобной и затылочной корой, а также уменьшение между мозжечком и теменной корой, теменной корой и корой островка (рис. 3, табл. 3).

Нежелательные явления

В ходе наблюдения у 100% участников отмечалась диарея после приема сахарозаменителя. Нежелательные явления носили транзиторный характер и несколько ограничивали социальную активность в течение дня приема сахарозаменителя. Серьезных нежелательных явлений в ходе проведенного исследования не отмечалось.

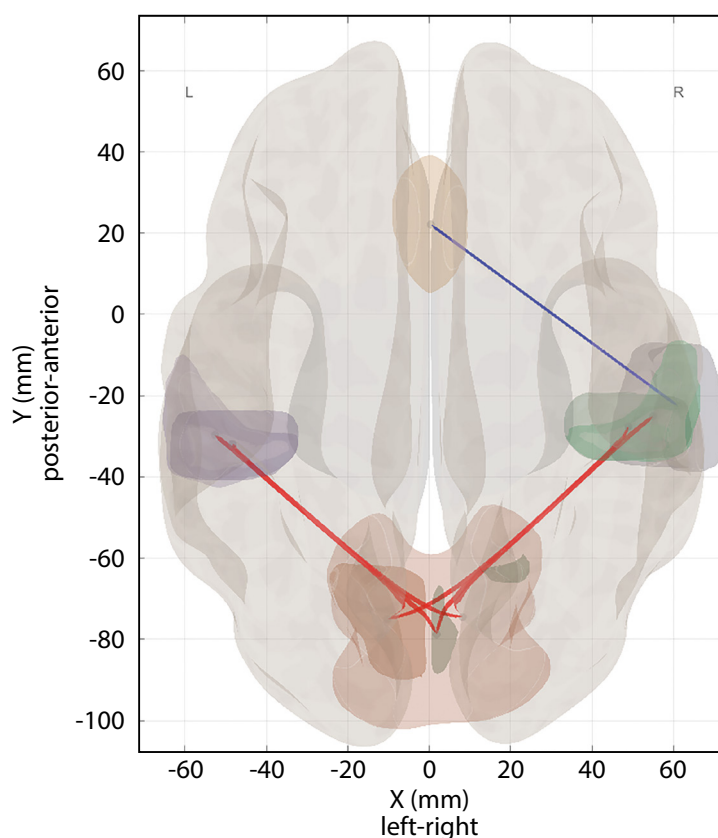


Рисунок 1. Трехмерная визуализация различий функциональных связей головного мозга при приеме сахара и сахарозаменителя (сахар>сахарозаменитель). Красным выделено усиление связей, синим — уменьшение.

Таблица 1. Сравнительный внутригрупповой анализ активации (сахар>сахарозаменитель)

Связанные зоны		T*	p
Задние отделы верхней височной извилины (Planum temporale) справа	Зрительная кора	4,82	0,0005
Задние отделы верхней височной извилины (Planum temporale) слева	Зрительная кора	4,44	0,0009
Задние отделы верхней височной извилины (Planum temporale) слева	Кора над шпорной бороздой справа	4,22	0,0014
Оперкулярная часть теменной коры справа	Кора шпорной борозды слева	4,30	0,0012
Задние отделы верхней височной извилины (Planum temporale) справа	Кора над шпорной бороздой справа	3,81	0,0029
Оперкулярная часть теменной коры слева	Кора шпорной борозды слева	3,50	0,0049
Задние отделы средней височной извилины справа	Передние отделы поясной извилины	-4,38	0,0011

*T — критическая точка распределения Стьюдента, показатель достоверности статистической гипотезы, рекомендуемый к использованию при выборках менее 30 человек с неизвестным стандартным отклонением популяции.

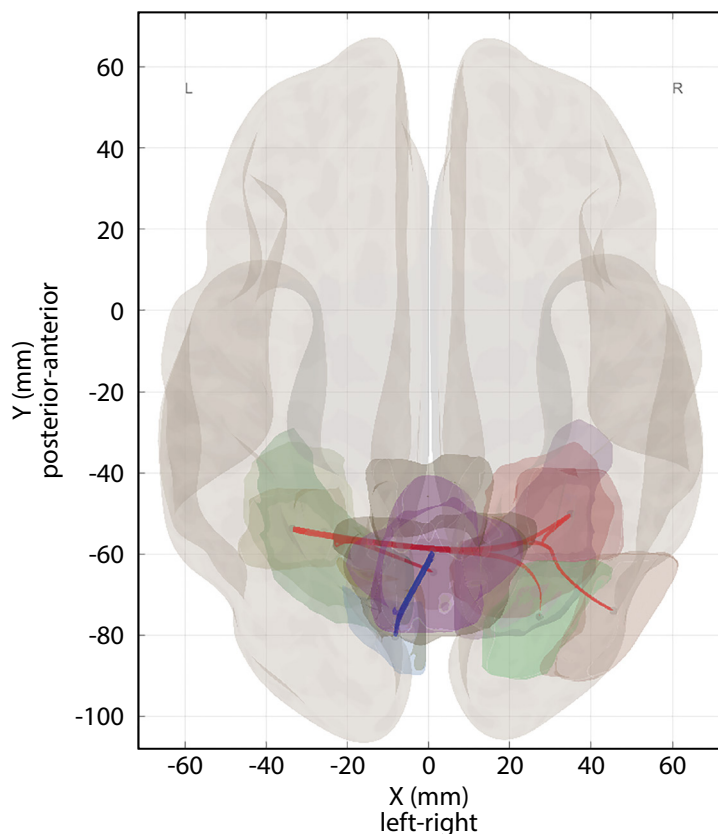


Рисунок 2. Трехмерная визуализация различий функциональных связей головного мозга натошак по сравнению с приемом сахара (натошак>сахар). Красным выделено усиление связей, синим — уменьшение.

Таблица 2. Сравнительный внутригрупповой анализ активации (натошак>сахар)

Связанные зоны		T*	p
Правое полушарие мозжечка	Височно-затылочная фузиформная извилина слева	5,75	0,0001
Левое полушарие мозжечка	Височно-затылочная фузиформная извилина слева	4,31	0,0012
Левое полушарие мозжечка	Затылочная фузиформная извилина справа	4,01	0,0020
Левое полушарие мозжечка	Височно-затылочная фузиформная извилина справа	3,71	0,0034
Левое полушарие мозжечка	Височно-затылочная фузиформная извилина слева	4,43	0,0010
Правое полушарие мозжечка	Височно-затылочная фузиформная извилина справа	3,55	0,0045
Правое полушарие мозжечка	Нижние отделы латеральной затылочной коры справа	3,66	0,0037
Червь мозжечка	Височно-затылочная фузиформная извилина слева	3,73	0,0033
Предклинье	Кора над шпорной бороздой слева	-4,91	0,00046
Задние отделы поясной извилины	Кора над шпорной бороздой слева	-4,35	0,0011
Задние отделы поясной извилины	Клин слева	-4,20	0,0014
Предклинье	Клин слева	-3,86	0,0026

*Т — критическая точка распределения Стьюдента, показатель достоверности статистической гипотезы, рекомендуемый к использованию при выборках менее 30 человек с неизвестным стандартным отклонением популяции.

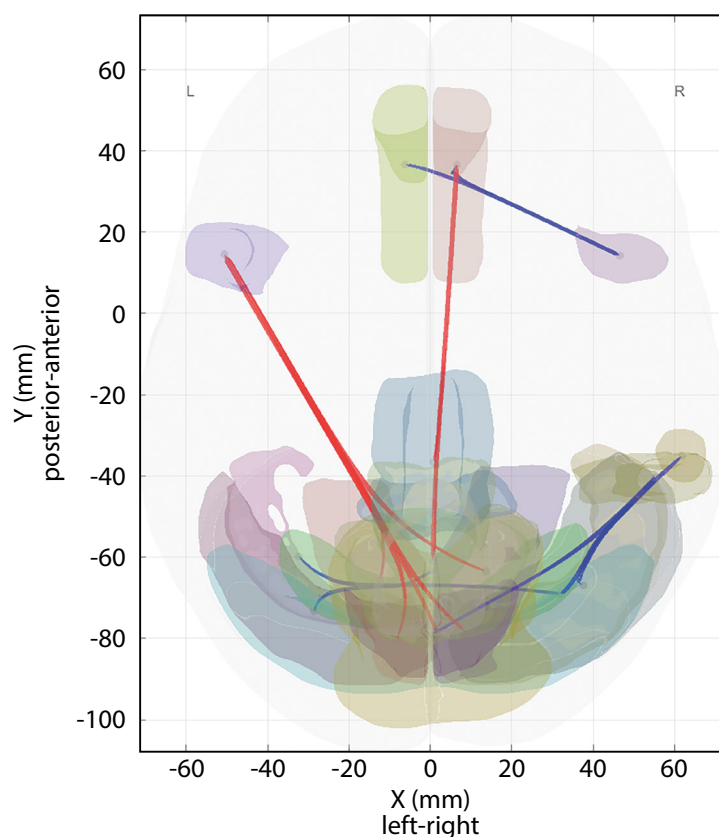


Рисунок 3. Трехмерная визуализация различий функциональных связей головного мозга натошак по сравнению с сахарозаменителем (натошак>сахарозаменитель). Красным выделено усиление связей, синим — уменьшение.

Таблица 3. Сравнительный внутригрупповой анализ активации (натошак>сахарозаменитель)

Связанные зоны		T*	p
Предклинье	Околопоясная кора справа	3,52	0,0047
Задние отделы поясной коры	Околопоясная кора справа	3,58	0,0043
Ножка мозжечка справа	Надкраевая извилина, задние отделы справа	-5,38	0,0002
Задняя доля мозжечка	Надкраевая извилина, задние отделы справа	-5,06	0,0003
Ножка мозжечка справа	Надкраевая извилина справа	-3,61	0,0040
Ножка мозжечка справа	Надкраевая извилина, задние отделы справа	-4,78	0,0005
Ножка мозжечка слева	Передняя область мозжечка Cerebellar.Anterior	-4,20	0,0014
Ножка мозжечка справа	Левое полушарие мозжечка	-3,80	0,0029
Околопоясная кора справа	Передние отделы островка справа	-4,74	0,0006
Околопоясная кора слева	Передние отделы островка справа	-4,76	0,0005
Задние отделы поясной коры	Околопоясная кора справа	3,73	0,0033
Нижняя лобная извилина, оперкулярная часть слева	Правая язычная извилина	5,38	0,0002
Нижняя лобная извилина, оперкулярная часть слева	Левая язычная извилина	4,67	0,0006
Нижняя лобная извилина, оперкулярная часть слева	Зрительная кора	4,63	0,0007
Нижняя лобная извилина, оперкулярная часть слева	Клин справа	4,21	0,0014
Нижняя лобная извилина, оперкулярная часть слева	Клин слева	3,94	0,0023

*Т — критическая точка распределения Стьюдента, показатель достоверности статистической гипотезы, рекомендуемый к использованию при выборках менее 30 человек с неизвестным стандартным отклонением популяции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании с использованием функциональной МРТ сравнивались особенности нейрональной связности головного мозга в ответ на прием сахара, сахарозаменителя и в состоянии натощак. Полученные данные позволяют раскрыть дифференцированные паттерны функционирования сенсорных, интегративных и мотивационных нейросетей, формирующих пищевое поведение.

Избыточное употребление легкоусвояемых углеводов является важной клинической проблемой, поскольку ведет в итоге к широкому спектру метаболических и сосудистых расстройств. Употребление сахара может изменить функционирование нейронных цепей, связанных с вознаграждением, контролем и когнитивными функциями. Есть указания на взаимосвязь зависимости от сахара с тревожностью, депрессией и снижением когнитивных способностей [1]. Система гомеостаза, которая регулирует режим питания в зависимости от потребности в энергии, состоит из двух путей, являющихся антагонистами. Орехисигенный путь включает нейропептид Y (NPY) и белок, связанный с агути (AgRP), которые стимулируют прием пищи и вырабатываются в дугообразном ядре гипоталамуса (медиобазальный отдел), критической области, участвующей в гомеостатическом энергетическом балансе [8]. Напротив, анорексигенный путь, включающий выработку нейронами проопиомеланокортина (POMC) в дугообразном ядре гипоталамуса, оказывает противоположный эффект, подавляя прием пищи [9].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что потребление сахарозы по-разному влияет на эти противоположные гомеостатические и гедонистические пути. В исследовании на мышах было показано, что предварительное употребление сахарозы ведет к увеличению приема пищи, и это изменение в поведении сопровождалось колебаниями NPY и AgRP. Это говорит о том, что потребление сахарозы привело к временному снижению содержания орехисигенных пептидов с последующей активацией орехисигенных пептидов через пути, стимулирующие потребление калорий [10]. В другом исследовании на мышах, которых содержали на диете с высоким содержанием жиров и ограничивали доступ к воде, подслащенной сахарозой, было обнаружено снижение экспрессии mPOMC в гипоталамусе. Кроме того, эти мыши потребляли большее количество пищи с высоким содержанием жиров в те дни, когда был доступ к подслащенной воде, что позволяет предположить, что это снижение сигнала насыщения могло способствовать развитию гиперфагии в этой группе [11]. Было также показано, что хроническое ограниченное потребление пищи с высоким содержанием сахарозы приводит к снижению активности анорексигенной окситоциновой системы в гипоталамусе, что связано с чувством сытости и прекращением приема пищи [12].

Тип потребляемых углеводов играет важную роль в ощущении сытости, так, в исследовании на животных, в котором сравнивались эффекты 24-часового приема сахарозы, глюкозы, фруктозы или кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы, было обнаружено,

что глюкоза приводит к заметному повышению уровня гормона насыщения холецистокинина в гипоталамусе, в то время как фруктоза приводит к снижению уровня этого пептида [13]. Это говорит о том, что по сравнению с фруктозой глюкоза может быть более эффективной для достижения чувства насыщения. Это подтверждается исследованиями на животных, где при употреблении глюкозы подавляется прием пищи, а прием фруктозы, наоборот, стимулирует потребление [14]. Кроме того, у людей также по сравнению с приемом глюкозы употребление фруктозы приводит к более низким значениям глюкозы в сыворотке крови, инсулина и глюкагоноподобного полипептида 1, гормона, связанного с чувством сытости [15, 16].

Замена сахара некалорийными подсластителями стала общепринятой стратегией снижения высокого потребления легкоусвояемых углеводов и риска развития многочисленных неинфекционных заболеваний, в частности, таких как ожирение и СД2 [17]. Несмотря на значительный рост коммерческого использования искусственных подсластителей и их потребления, положительное влияние замены сахара на динамику снижения массы тела остается спорным [18]. Эта неопределенность часто объясняется несоответствием между сладким вкусом сахарозаменителей и низким содержанием энергии (отсутствие эффекта насыщения после приема пищи), что может привести к компенсаторному перееданию с точки зрения объема и/или частоты приема пищи [19].

Apps M.A. и соавт. показали, что потребление сахарозаменителя сукралозы в больших количествах, в отличие от сахарозы, значительно увеличивает связь между гипоталамусом и передней поясной корой — областью мозга, которая играет решающую роль в обеспечении внимания, мотивации и получении вознаграждения [20]. Кроме того, потребление сукралозы по сравнению с водой привело к большей взаимосвязи между гипоталамической областью и левой верхней теменной долей, отвечающей за соматосенсорную интеграцию. Эти результаты свидетельствуют о том, что сахарозаменитель сукралоза может усиливать функциональную связь между регионами головного мозга, координирующими аппетит, с вознаграждением и мотивацией и потенциально влияющие на поведение в поисках пищи. Кроме того, различия в связях зависели от веса. При нормальном весе потребление сукралозы в сравнении с сахарозой увеличивало связь между гипоталамусом и супрамаргинальной извилиной, угловой извилиной, постцентральной извилиной и верхней лобной извилиной, в то же время снижая связь с областями, ответственными за память и обработку данных. Эта закономерность была более выражена в группе со здоровым весом, чем в группах с избыточным весом и ожирением, у которых после приема сукралозы наблюдались меньшие изменения коннективности или их отсутствие по сравнению с потреблением сахарозы. Дополнительно, при сравнении сукралозы и воды в разных весовых группах были выявлены четкие закономерности, свидетельствующие о том, что нейрональная чувствительность к подсластителям может различаться в зависимости от массы тела. Эти результаты показывают, как состояние веса может влиять на нейрональные

реакции на некалорийные подсластители, что может иметь потенциальные последствия для регуляции аппетита и пищевого поведения [21].

В исследовании с использованием внутрижелудочной инфузии глюкозы или сахарина бодрствующим крысам натошак во время фМРТ глюкоза приводила к повышению активации в нескольких областях мозга, включая ключевые компоненты мезолимбических нервных путей по сравнению с сахаринном. Более того, глюкоза, но не сахарин, вызывала резкую реакцию в гипоталамусе. Таким образом, при введении калорийного подсластителя в обход вкусовых рецепторов путем внутрижелудочного введения и натошак калорийный подсластитель приводил к более выраженной активации как гедонистической, так и гомеостатической областей [22, 23].

В проведенном нами внутригрупповом сравнительном анализе активации зон головного мозга при употреблении сахарозы по сравнению с эритритолом были выявлены отличия функциональной коннективности между височными извилинами битемпорально и затылочной корой слева, а также уменьшением связанности между средней височной извилиной и передней поясной извилиной.

Наиболее значимые различия были показаны при сравнении внутригруппового анализа активации зон натошак и при употреблении сахарозаменителя, которые показали увеличение связанности между отделами теменной коры, лобной и затылочной корой, а также уменьшение между мозжечком и теменной корой, теменной корой и корой островка, что может свидетельствовать об ином паттерне активации зон головного мозга при приеме сахарозаменителя, по сравнению с приемом сахарозы, что в целом согласуется с данными других исследователей [24]. Особый интерес представляет выявленная разница в паттернах кортико-мозжечковой интеграции, что указывает на возможную роль мозжечка не только в моторно-ассоциативных, но и в когнитивно-эмоциональных компонентах пищевого поведения. Мозжечок, традиционно связанный с координацией движений и равновесием, также играет ключевую роль в различных аспектах функций высшего порядка. Новые исследования пролили свет на более широкий вклад мозжечка в когнитивные, эмоциональные процессы и процессы вознаграждения [25]. В совокупности, выявленные паттерны функциональной коннективности могут рассматриваться как нейробиологические основы различий пищевой мотивации, предпочтений и потенциальных стратегий модификации поведения при нарушениях пищевого поведения или метаболических заболеваниях.

Ограничения исследования

Исследование было открытым. Тем не менее, с учетом трудоемкости использованных инструментальных методов, количество обследованных добровольцев в целом было сопоставимо с объемом выборок, изучавшихся в подобных работах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведенного исследования при приеме сахарозы наблюдается активация связей между височными зонами и зрительной корой, что может отражать усиленную сенсорную интеграцию и мотивационную обработку пищевого вознаграждения. Состояние натошак характеризуется усилением интеграции моторно-сенсорных, затылочно-височных, кортико-мозжечковых сетей, что, вероятно, связано с активизацией систем внутренней ориентировки и энергетического гомеостаза. Эритритол оказывает промежуточное влияние на функциональную связанность; специфически ослабляется связь между структурами мозжечка, теменной коры и островковой коры, что можно трактовать как снижение вовлеченности интегративных сенсорно-мотивационных сетей.

В условиях резкого роста распространенности ожирения и ассоциированных с ним заболеваний исследования влияния сахара и сахарозаменителей на нейрональные механизмы могут помочь разработать более эффективные стратегии профилактики и лечения. Полученные данные фМРТ свидетельствуют о фундаментальном различии в том, как мозг обрабатывает калорийные и некалорийные сигналы о поступлении сладкой пищи. Сахароза (пищевой сахар) активирует «полный» путь вознаграждения, интегрируя вкусовой сигнал с метаболическим сигналом энергии. Сахарозаменители же, в частности эритритол, создают диссоциацию между сладким вкусом и отсутствием энергетического вознаграждения, что отражается в ином паттерне нейрональной активации. Эти различия могут иметь важные последствия для понимания регуляции аппетита, формирования пищевых предпочтений и потенциального влияния сахарозаменителей на метаболическое здоровье.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках создания новых лабораторий («Лаборатория нейрофармакологической функциональной МРТ», Российский центр неврологии и нейронаук. Регистрационный номер 125011400227-9).

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

Участие авторов. Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Морозова С.Н. — концепция и дизайн исследования, обработка данных, написание рукописи; Антонова К.В., Силина Н.В., Мазурина Н.В. — сбор и обработка данных, написание рукописи; Танащян М.М., Трошина Е.А. — редактура и одобрение финальной версии рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Qin D, Qi J, Shi F, et al. About Sugar Addiction. *Brain Behav.* 2025;15(7):e70338. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.70338>
- Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т.19. — №1. — С.96-105 [Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism.* 2022;19(1):96-105. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
- Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(4):1084-102. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.058362>
- Aguayo-Guerrero JA, Méndez-García LA, Solleiro-Villavicencio H, et al. Sucralose: From Sweet Success to Metabolic Controversies—Unraveling the Global Health Implications of a Pervasive Non-Caloric Artificial Sweetener. *Life (Basel).* 2024;14(3):323. doi: <https://doi.org/10.3390/life14030323>
- 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
- Силина Н.В., Мазурина Н.В., Ершова Е.В. и соавт. Постприандальная секреция инсулина и пептида YY при приеме эритритола и сахарозы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т.27. — №6. — С.536-542. [Silina NV, Mazurina NV, Yershova EV, et al. 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>
- Van Opstal AM, Hafkemeijer A, van den Berg-Huysmans AA, et al. Brain activity and connectivity changes in response to nutritive natural sugars, non-nutritive natural sugar replacements and artificial sweeteners. *Nutr Neurosci.* 2021;24(5):395-405. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1639306>
- Schneeberger M, Gomis R, Claret M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *J Endocrinol.* 2014;220(2):25-46. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0398>
- Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci.* 1998;1(4):271-2. doi: <https://doi.org/10.1038/1082>
- Gaysinskaya VA, Karatayev O, Shuluk J, Leibowitz SF. Hyperphagia induced by sucrose: relation to circulating and CSF glucose and corticosterone and orexigenic peptides in the arcuate nucleus. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;97(3):521-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.10.008>
- Soto M, Chaumontet C, Even PC, et al. Intermittent access to liquid sucrose differentially modulates energy intake and related central pathways in control or high-fat fed mice. *Physiol Behav.* 2015;140:44-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.12.008>
- Mitra A, Gosnell BA, Schiöth HB, et al. Chronic sugar intake dampens feeding-related activity of neurons synthesizing a satiety mediator, oxytocin. *Peptides.* 2010;31(7):1346-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.04.005>
- Colley DL, Castonguay TW. Effects of sugar solutions on hypothalamic appetite regulation. *Physiol Behav.* 2015;139:202-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.11.025>
- Cha SH, Wolfgang M, Tokutake Y, et al. Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(44):16871-5. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0809255105>
- Page KA, Sinha R, Sherwin RS. Differential effects of fructose and glucose on cerebral blood flow—reply. *JAMA.* 2013;309(17):1769. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.3367>
- Murray S, Tulloch A, Criscitelli K, Avena NM. Recent studies of the effects of sugars on brain systems involved in energy balance and reward: Relevance to low calorie sweeteners. *Physiol Behav.* 2016;164(Pt B):504-508. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.004>
- Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307-15. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1814>
- McGlynn ND, Khan TA, Wang L, et al. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e222092. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.2092>
- Budzinska A, Byl L, Teyssie F, et al. Caloric labels do not influence taste pleasantness and neural responses to erythritol and sucrose. *Neuroimage.* 2025;308:121061. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2025.121061>
- Apps MA, Rushworth MF, Chang SW. The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others. *Neuron.* 2016;90(4):692-707. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.018>
- Chakravarti SP, Jann K, Veit R, et al. Non-caloric sweetener effects on brain appetite regulation in individuals across varying body weights. *Nat Metab.* 2025;7(3):574-585. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-025-01227-8>
- Tsurugizawa T, Uneyama H. Differences in BOLD responses to intragastrically infused glucose and saccharin in rats. *Chem Senses.* 2014;39(8):683-91. doi: <https://doi.org/10.1093/chemse/bju040>
- Sciafani A, Zukerman S, Ackroff K. Postoral glucose sensing, not caloric content, determines sugar reward in C57BL/6J mice. *Chem Senses.* 2015;40(4):245-58. doi: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv002>
- Meyer-Gerspach A, Wingrove J, Beglinger C, et al. Erythritol and xylitol differentially impact brain networks involved in appetite regulation in healthy volunteers. *Nutritional Neuroscience.* 2021;25, 2344 – 2358. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1965787>
- Rudolph S, Badura A, Lutz S, et al. Cognitive-Affective Functions of the Cerebellum. *J Neurosci.* 2023;43(45):7554-7564. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1451-23.2023>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Кузнецова Полина Игоревна**, к.м.н. [Polina I. Kuznetsova, MD, PhD]; адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80 [address: 125367, Moscow, Volokolamskoe shosse, h. 80]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>; Scopus Author ID: 57191089917; e-mail: kuznetsova@neurology.ru

Раскуражев Антон Алексеевич, к.м.н. [Anton A. Raskurazhev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>; Scopus Author ID: 57191092653; e-mail: raskurazhev@neurology.ru

Морозова Софья Николаевна, к.м.н. [Sofia N. Morozova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>; Scopus Author ID: 57201358482; e-mail: morozova@neurology.ru

Антонова Ксения Валентиновна, д.м.н. [Ksenia V. Antonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>; Scopus Author ID: 7004672742; e-mail: antonova@neurology.ru

Силина Наталья Валерьевна [Natalia V. Silina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6170-6603>; e-mail: similnatav@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

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru
Танашян Маринэ Мовсесовна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marine M. Tanashyan, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; Scopus Author ID: 6506228066; e-mail: mtanashyan@neurology.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Морозова С.Н., Антонова К.В., Силина Н.В., Мазурина Н.В., Трошина Е.А., Танашян М.М. Различия в функциональной активности мозга при употреблении сахара и некалорийных сахарозаменителей // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 67-76. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13291>

TO CITE THIS ARTICLE:

Raskurazhev AA, Kuznetsova PI, Morozova SN, Antonova KV, Silina NV, Mazurina NV, Troshina EA, Tanashyan MM. Differences in the functional activity of the brain when using sugar and low-calorie sweeteners. *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):67-76. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13291>

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ЭНДОТОКСЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ (ОБЗОР)



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

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

Артериальная гипертензия является ведущим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости. Образ жизни и характер питания играют важную роль как в патогенезе гипертензии, так и в развитии сопутствующих метаболических нарушений, включающих атеросклероз, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Характер питания и развитие артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями связаны с микробиотой кишечника, продуктами ее метаболизма и низкоинтенсивной несептической эндотоксемией, которая может развиваться как фоновое состояние. Осознанное управление составом микробиоты кишечника, ее метаболитами и проницаемостью стенки кишечника с помощью диетических стратегий может рассматриваться как один из подходов к профилактике и лечению артериальной гипертензии и метаболических нарушений.

Целью данного обзора является поиск, обобщение и обсуждение существующих литературных данных о роли метаболитов микробиоты кишечника в патогенезе развития артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями, а также систематизация имеющихся данных о влиянии диеты на микробиоту кишечника у данной категории лиц. Материалы и методы: поиск и отбор литературных источников осуществлялся в системе опубликованных исследований в научных базах cyberleninka.ru, elibrary.ru, link.springer.com, frontiersin.org, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, Web of Science, Google Scholar и других.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертензия; атеросклероз; ожирение; микробиота кишечника; короткоцепочечные жирные кислоты; липополисахарид; эндотоксемия; диета.

THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA AND ENDOTOXEMIA IN THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC DISORDERS (REVIEW)

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

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

Arterial hypertension is the leading modifiable risk factor for cardiovascular morbidity, and lifestyle and diet play an important role both in the pathogenesis of hypertension and in the development of concomitant metabolic disorders, including atherosclerosis, obesity, and type 2 diabetes mellitus. The nature of nutrition and the development of hypertension with metabolic disorders are largely related to the intestinal microbiota, the products of its metabolism and low-intensity non-septic endotoxemia, which can develop as a background condition. Conscious manipulation of the composition and metabolites of the intestinal microbiota and intestinal wall permeability through dietary strategies can be considered as one of the approaches in the prevention and treatment of hypertension and metabolic disorders. The aim of the review was to search, summarize and discuss real literature data on the role of intestinal microbiota and endotoxemia in the pathogenesis of the development of arterial hypertension and the atherosclerotic process, as well as to systematize data on the effect of diet on intestinal microbiota in individuals of this category. Materials and methods: the search and selection of literary sources was carried out in systemic studies in the scientific databases cyberleninka.ru, elibrary.ru, link.springer.com, frontiersin.org, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, Web of Science, Google Scholar and others.

KEYWORDS: hypertension; obesity; intestinal microbiota; short chain fatty acid; lipopolysaccharide; endotoxemia, diet.

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и самым важным фактором риска предотвратимой смерти во всем мире. Патогенез эссенциальной гипертензии до конца не изучен и объясняется сложным взаимодействием генетических и поведенческих факторов, причем генетическими факторами могут быть объяснены только 3–4% различий в систолическом артериальном давлении. Факторы образа жизни также

играют важную роль в патогенезе гипертензии, изменяя артериальное давление на 4–5 мм рт.ст. Одним из факторов образа жизни, способных влиять на течение гипертензии, является характер питания и состав микробиоты кишечника [1].

У здоровых взрослых людей микробиота кишечника представлена триллионами микроорганизмов, в основном принадлежащих к видам Firmicutes и Bacteroidetes. Изменения в соотношении этих групп (соотношение F/B

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

используется для оценки экологии микробиоты (α -разнообразия) служат биомаркерами патологических состояний в микробном сообществе [2].

У пациентов с АГ по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы наблюдается более высокое соотношение Firmicutes к Bacteroidetes, что указывает на потенциальный дисбиоз [3].

Появление несбалансированной микробиоты кишечника может быть вызвано такими факторами образа жизни, как неправильное питание, стресс, прием лекарств, возраст, инфекции и нарушения иммунитета [2].

Помимо видового состава, важную роль в поддержании здоровья играют метаболиты микробиоты, влияющие как на организм в целом, так и на состояние сердечно-сосудистой системы. К метаболитам микробиоты относятся в первую очередь: короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), липополисахариды (ЛПС) и N-оксид триметиламина (ТМАО), которые синергично участвуют в патогенезе артериальной гипертензии, атеросклероза и воспаления [4, 31].

Уменьшение α -разнообразия кишечной микробиоты играет важную роль в патогенезе гипертензии, поскольку приводит к снижению выработки КЦЖК, которые необходимы для поддержания целостности сосудов и регуляции воспалительных реакций. Повышение проницаемости кишечника позволяет бактериальным эндотоксинам (в первую очередь липополисахариду) попадать в кровоток, вызывая системное воспаление и окислительный стресс. Данные процессы приводят к дисфункции эндотелия, вазоконстрикции и повышению артериального давления. Таким образом, сохранение микробного разнообразия необходимо для снижения риска и замедления прогрессирования гипертензии [3].

На сегодняшний день исследование патогенетических механизмов АГ продолжается для более глубокого понимания сложных механизмов взаимодействия между микробиотой, метаболитами и сосудистым здоровьем.

Целью обзора является поиск, обобщение и обсуждение имеющихся литературных данных о роли микробиоты кишечника и ее метаболитов в патогенезе развития артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями, а также систематизация имеющихся данных по влиянию диеты на микробиоту кишечника у данной категории лиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе использовались данные, полученные из опубликованных научных работ, размещенных в базах данных PubMed, eLIBRARY, cyberleninka.ru, link.springer.com, frontiersin.org, Web of Science и Google Scholar, зарегистрированных в период с 2015 по 2025 годы. Всего было отобрано и проанализировано 482 источника. При этом были исключены статьи более ранних лет и те, которые не полностью соответствовали тематике исследования. Для проведения литературного обзора использовались статьи, содержащие экспериментальные и клинические данные по современным вопросам, связанным с взаимосвязью метаболитов микробиоты кишечника — в том числе эндотоксемии, короткоцепочечных жирных кислот и параметров воспаления — в патогенезе артериальной гипертензии. Также

рассматривались вопросы методов диетотерапии, направленных на коррекцию нарушений микробиоты кишечника в группах исследуемых пациентов.

РОЛЬ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — это органические жирные кислоты с числом атомов углерода менее шести, к которым относятся в первую очередь ацетат, пропионат и бутират, составляющие 95% КЦЖК, вырабатываемых кишечной микробиотой в толстой и слепой кишке, в общей концентрации примерно 150 ммоль/л. Соотношение трех основных короткоцепочечных жирных кислот (ацетата, пропионата и бутирата) составляет примерно 3:1:1, и они различаются по своим источникам, распределению и потенциальному влиянию на физиологию хозяина.

Всасываясь в кишечнике КЦЖК попадают в другие органы через портальную вену, печень и общий кровоток. Несмотря на низкую концентрацию КЦЖК в периферическом кровотоке, данные метаболиты в качестве сигнальных молекул, вовлечены в различные физиологические и патологические процессы организма, к которым относится регуляция артериального давления и обмена веществ, поскольку ацетат и бутират могут использоваться в качестве субстратов для синтеза липидов, в то время как пропионат может служить средой для глюконеогенеза в печени [5].

Важно отметить, что КЦЖК продуцируется именно микробиотой, поскольку уровень КЦЖК в кишечнике увеличивается более чем в 100 раз при наличии микробиоты по сравнению со стерильным кишечником в исследованиях на животных, а уровень КЦЖК в сыворотке крови коррелирует с содержанием пищевых волокон в рационе [6].

Подтверждением того, что кишечник является основным источником КЦЖК, являются данные Cummings JH, приведенные в работе Nogal A et al., согласно которым концентрация ацетата, пропионата и бутирата в портальной крови (375 мкмоль/л) почти в 5 раз выше, чем в периферической венозной крови (79 мкмоль/л) [7, 8].

КЦЖК участвуют в развитии гипертензии через следующие механизмы:

- специфические рецепторы GPR41, GPR43 и Olfr78,
- вегетативную нервную систему,
- иммунную систему и воспаление,
- метаболическую регуляцию [5].

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ КЦЖК

Рецепторы, связанные с G-белками, представляют собой рецепторы клеточной поверхности, которые опосредуют клеточные реакции на многочисленные биоактивные молекулы, включая гормоны и нейромедиаторы. Подвид рецепторов G-белков — GPR41 и GPR43 — участвует в распознавании короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [9].

Еще в 2016 г. Natarajan N et al. было продемонстрировано, что КЦЖК способны снижать артериальное давление путем воздействия на Gpr41 и уменьшения активного

сосудистого тонуса без изменения пассивных характеристик кровеносных сосудов. Значение Gpr41 в развитии гипертензии также было подтверждено тем, что у мышей с нокаутированным геном Gpr41 выявлялась гипертензия сосудистого происхождения [8].

Дополнительным рецептором КЦЖК является рецептор Olfr78 (OR51E2). Исследование Pluznick JL. et al. показало, что Gpr41 и Olfr78 играют противоположные роли в регуляции АД, поскольку Gpr41 активируется при базальной концентрации КЦЖК и способствует снижению АД, тогда как Olfr78 активируется только при значительном повышении концентрации КЦЖК и служит «тормозом» для снижения АД, опосредованного Gpr41, предотвращая чрезмерную гипотонию при повышении уровня КЦЖК [6].

Помимо эндотелия сосудов, GPR41 и GPR43 экспрессируются в адипоцитах и гепатоцитах, играя роль в регуляции адипогенеза и метаболизме липидов, а также в мышечных волокнах, в которых играют роль в повышении усвоения глюкозы и чувствительности к инсулину, а также в различных клетках кишечника [9].

В работе Nøhr MK et al. было продемонстрировано, что GPR41 (FFAR3) экспрессируется также в постганглионарных симпатических нейронах вегетативной периферической нервной системы, что подтверждает способность КЦЖК действовать не только через энтероэндокринную, но и вегетативную нервную систему [11].

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

При нормальном функционировании вегетативная нервная система, состоящая из симпатических, парасимпатических и энтеральных структур, эффективно регулирует кровоток и сердечный выброс. Последствия чрезмерной активации симпатической нервной системы, приводящие к гипертензии, многочисленны и включают: сердечно-сосудистые и метаболические нарушения.

Эффекты активации симпатической нервной системы опосредуются норадреналином, обладающим сосудосуживающими свойствами, что способствует повышению артериального давления.

Что касается метаболического эффекта, то адренергические нейромедиаторы воздействуют на жировые клетки, усиливая липолиз и приводя к увеличению высвобождения жирных кислот, на печень, усиливая глюконеогенез, на β -клетки поджелудочной железы, снижая секрецию инсулина. И наоборот, свободные жирные кислоты могут усиливать симпатическую активность.

Повышение симпатической активности в течение длительного времени может привести к развитию не только АГ, но и инсулинорезистентности, и ожирения, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний. Перевозбуждение симпатической нервной системы при ожирении рассматривается как компенсаторный механизм, позволяющий увеличить расход энергии и таким образом восстановить энергетический баланс. Ослабление же симпатической реакции может способствовать набору веса и усугублять инсулинорезистентность, поддерживая таким образом порочный круг: набор веса — инсулинорезистентность — активация симпатической нервной

системы с ослабленной реакцией — набор веса. На вегетативный дисбаланс указывает также снижение парасимпатической активности у пациентов с АГ [12].

В отличие от симпатической и парасимпатической систем, энтеральная вегетативная система и ее связь с артериальным давлением изучена недостаточно.

Согласно данным Sharkey KA et al., энтеральная нервная система представляет собой сложную систему нейронов и глии, которая распространяется в виде непрерывной сети ганглиев и нервных пучков в стенке кишечника по всей длине желудочно-кишечного тракта. Энтеральная система осуществляет внутренний нервный контроль функций кишечника, связанных с пищеварением, а также взаимодействует с иммунной системой, микробиотой кишечника и эпителием для поддержания защиты слизистой оболочки и барьерной функции. Величина энтеральной нервной системы не имеет себе равных в периферической нервной системе, поскольку содержит ~200 миллионов нейронов [13].

В работе Muller PA et al., показано, что микробиота кишечника способна модулировать функционирование внекишечных симпатических нейронов и внешнюю симпатическую активацию кишечника через схему «кишечник — мозг» [14].

Согласно данным Onyszkiewicz et al., взаимосвязь энтерального компонента вегетативной нервной системы, микробиоты и артериального давления реализуется двумя путями: путем стимуляции всех органов, участвующих в контроле АД попаданием метаболитов бактерий в системный кровоток, и путем стимуляции метаболитами бактерий сенсорных волокон кишечной нервной системы [15].

В работе Richards EM et al. представлена гипотеза о роли кишечной микробиоты и нейровоспаления в развитии АГ, включающая в себя двунаправленную связь между кишечной микробиотой и эпителием кишечника, при которой дисфункция «кишечник — мозг» через медиаторы воспаления, бактериальные метаболиты в кровотоке, а также изменения в поступлении афферентной информации, приводит к несбалансированной активности вегетативной нервной системы, нейровоспалению и гипертензии [16].

Таким образом, одним из ключевых механизмов влияния на энтеральную вегетативную реакцию является регуляция проницаемости стенки кишечника для микробиоты кишечника и ее метаболитов, а также воспалительный ответ, связанный с этим.

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ЛИПОПОЛИСАХАРИДА В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Поддержание целостности кишечного барьера имеет решающее значение для сохранения общего состояния здоровья организма и предотвращения воспаления [17].

Кишечник человека имеет несколько уровней защиты, которые препятствуют проникновению микроорганизмов или продуктов жизнедеятельности микроорганизмов в кровоток.

- Первый уровень защиты состоит из слизи, которая отделяет микробиоту кишечника от одного слоя эпителиальных клеток различных типов, образующих кишечный эпителиальный барьер.

- Второй уровень представлен непрерывным барьером из эпителиальных клеток кишечника, который регулирует всасывание органических молекул. Решающую роль в функционировании данного барьера играют т.н. белки плотных контактов (окклюдины, клаудины, зонулины), определяющие проницаемость и здоровье кишечного барьера.
- Третий уровень защиты представлен кишечно-сосудистым барьером, который участвует в контроле проникновения микроорганизмов в воротную вену [18].

В барьерной функции кишечника также важна роль щелочной фосфатазы, способной осуществлять детоксикацию ЛПС, а также антибактериальных белков и IgA, секретируемых клетками кишечника [19].

Кишечная микробиота в норме играет защитную роль в слизистой оболочке пищеварительного тракта, участвуя в поддержании физиологической целостности белков плотных контактов, а также вырабатывая из пищевых волокон КЦЖК, играющих также защитную роль для кишечного барьера. Однако проницаемость кишечного барьера может изменяться под воздействием экзогенных факторов (питание, прием медикаментов) или эндогенных факторов, таких как воспаление [18].

Нарушение барьерной функции кишечника, согласно концепции «дырявого кишечника» приводит к проникновению продуктов жизнедеятельности бактерий в системный кровоток, что может вызвать в организме провоспалительное состояние [20].

К механизмам нарушения проницаемости кишечника можно отнести снижение уровня белков плотного соединения, включая *zonula occludens-1*, клаудин-1 и окклюдин, а также выработку микробиотой кишечника липополисахарида (ЛПС) [17].

Липополисахарид (ЛПС) — компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий и мощный эндотоксин, который связывается с рецепторами TLR4/CD14/MD2 на поверхности клеток и вызывает секрецию провоспалительных цитокинов [21].

Согласно данным обзора Okunlola FO et al., ЛПС, возникающая при дисбиозе и нарушении барьерной функции кишечника, ингибирует белки плотных соединений и проникает в системный кровоток, где связывается с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) и запускает активацию воспалительных путей с образованием IL-6, IL-1, IL-27 и TNF- α [17].

По данным исследований на животных, приведенных в обзоре Richards EM et al., показана прямая роль цитокинов в развитии гипертензии, при которых центральное введение провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) повышает артериальное давление с параллельным повышением экспрессии провоспалительных цитокинов в кардиорегуляторных областях мозга. Напротив, введение противовоспалительного цитокина IL-10 оказывает антигипертензивное действие, а центральная сверхэкспрессия IL-10 снижает уровень TNF- α , IL-1 β и ослабляет воспаление в гипоталамусе и симпатическое возбуждение у крыс [16].

Согласно результатам исследования Kim S et al., значительное повышение ЛПС, а также повышение уровня зонулина, белка, регулирующего плотные соединения в эпителии кишечника у пациентов с высоким артериальным давлением, свидетельствует о повышенном воспа-

лении и проницаемости кишечника, что дополнительно подтверждает наличие дисфункции кишечного барьера в патогенезе АГ [22].

Помимо бактериальных инфекций, источником ЛПС является нормальная микрофлора в т.ч. микробиота кишечника, поскольку при распаде бактериальных клеток микробиоты также высвобождаются эндотоксины, способные проникать через кишечный барьер, воротную вену и печень в общий кровоток [23].

По мнению Viola F et al., эффекты ЛПС, проникающего в системный кровоток, можно охарактеризовать как несептическую эндотоксемию низкой степени тяжести. Согласно исследованиям, проведенным на здоровых людях, эндотоксемия низкой степени определяется как циркулирующий уровень ЛПС, превышающий 20 нг/мл, причем по сравнению с пациентами с сепсисом, эндотоксемия низкой степени характеризуется как минимум в два раза более низким уровнем ЛПС в крови и отсутствием специфической клинической картины [18].

По мнению Kumar P et al., несмотря на то, что в организме существует естественный защитный механизм инактивации циркулирующего ЛПС ретикулоэндотелиальными клетками печени, при избытке ЛПС, который не удаляется устранить с помощью описанного механизма, возникает системное воспалительное повреждение с развитием эндотоксемии, развитие которой связано с такими заболеваниями как атеросклероз, сахарный диабет 2 типа и болезни печени [23, 24].

Согласно Fuke N et al., метаболическая эндотоксемия — это состояние, при котором уровень ЛПС в крови повышен, независимо от наличия явной инфекции [24].

По данным Wiedermann CJ et al., эндотоксемия с уровнем выше 50 пг/мл является серьезным фактором риска раннего атерогенеза у пациентов с хроническими или рецидивирующими бактериальными инфекциями и возникает в результате бактериальной транслокации или нарушения кишечного барьера, что позволяет использовать эндотоксемию в качестве прогностического маркера атерогенеза [25, 26].

В исследовании Clemente-Postigo M et al. была обнаружена положительная корреляция между повышенным уровнем ЛПС во фракции хиломикрон и повышенной концентрацией триглицеридов в сыворотке крови в течение 3 часов после приема пищи с высоким содержанием жиров, что позволило предположить, что высвобождающийся в кишечнике ЛПС поглощается мицеллами и всасывается из кишечника вместе с липидами [27].

Примечательно, что, попав в системный кровоток, большая часть (более 90%) ЛПС связывается с липопротеинами, демонстрируя следующее родство в порядке убывания: липопротеины высокой плотности (ЛПВП) > липопротеины низкой плотности (ЛПНП) > липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), что объясняет факт того, что у людей с низким уровнем ЛПВП наблюдается более сильная воспалительная реакция на ЛПС [23, 28].

Важно отметить, что большая часть ЛПС в плазме крови связывается с липопротеинами. Не связанные ЛПС нарушают целостность монослоя эндотелиальных клеток. Таким образом, образование комплексов ЛПС-липопротеид способствуют снижению острой токсичности в эндотелиальных клетках, но при этом не связанный ЛПС

может инициировать хронический воспалительный процесс в стенках артерий [29].

В исследовании Carnevale R. et al. анализ образцов с атеросклерозом, взятых у кандидатов на каротидную эндактерэктомию, продемонстрировал, что в атеросклеротических бляшках человека локализуется ЛПС *кишечной палочки*, тогда как в нормальных артериях он отсутствует, и данный ЛПС может вызывать воспаление посредством взаимодействия с TLR4 [30].

В работе Драпкиной О.М. и др. указывается, что в составе атеросклеротических бляшек выявлено присутствие бактериальных молекул и ДНК более 50 видов бактерий по сравнению с контрольными тканями, причем появляется все больше доказательств прямого влияния воспаления на скорость прогрессирования атеросклероза: чем более выражен воспалительный фон, тем выше вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, и наоборот [31].

Обобщенные механизмы влияния микробиоты кишечника на развитие атеросклероза сводятся к:

- влиянию повышенной проницаемости кишечной стенки и микробных метаболитов на транслокацию бактериальных токсинов в системный кровоток,
- прямому повреждающему действию ЛПС и бактериальных токсинов на сосудистую стенку, а также
- развитию хронического низкоуровневого системного воспаления и эндотелиальной дисфункции [32].

Помимо медикаментозных методов влияния на данные патологические процессы, следует рассмотреть возможность управления микробиомом кишечника и его барьерными функциями при использовании диеты, в качестве актуального терапевтического метода лечения АГ [22] и атеросклероза.

РОЛЬ ДИЕТЫ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ МИКРОБИОТЫ

Существует прямая связь между состоянием слизистого барьера толстой кишки и характером питания, поскольку при хроническом или периодическом дефиците пищевых волокон микробиота кишечника использует гликопротеины слизи в качестве источника питательных веществ, что может приводить к разрушению слизистого барьера толстой кишки, способствуя развитию воспалительных заболеваний по типу колита, вызванного агрессивными энтеральными патогенами [33].

Согласно мнению Park JE et al., подтверждается роль нарушения диеты как ключевого фактора метаболической эндотоксемии и связанных с ней изменений в составе микробиоты кишечника и дисфункции кишечного барьера [34].

В работе San Diego L et al. показано, что рацион влияет на разнообразие кишечных микроорганизмов и выработку КЦЖК, а также на показатели артериального давления путем повышения концентрации бутирата, как продукта ферментации клетчатки, в кишечнике [35].

По данным работы Nogal A et al. также показано, что ферментация клетчатки способна увеличить выработку КЦЖК и количество бактерий, вырабатывающих КЦЖК. Так как КЦЖК улучшают целостность кишечного барьера, метаболизм глюкозы и липидов, регулируют иммунную систему, воспалительные реакции и артериальное давление, то воздействие на микробиоту кишечника с помо-

щью диетических стратегий, приводящих к увеличению выработки КЦЖК, может положительно сказаться на кардиометаболическом здоровье, поскольку диета является одним из самых сильных факторов, влияющих на состав и функции микробиоты [8].

Данное предположение подтверждается результатами большого нарративного обзора Abrignani V et al., посвященного влиянию средиземноморской диеты, богатой растительной пищей с минимальной обработкой, следование которой приводит к снижению массы тела, улучшает показатели сердечно-сосудистой системы, такие как уровень липидов и маркеров воспаления, и даже предотвращает развитие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения, способствует снижению артериального давления, позитивно влияет на функционирование симпатической нервной системы, вызывая снижение средней частоты сердечных сокращений и вариабельности сердечного ритма. Также средиземноморская диета связана с более низкими концентрациями таких медиаторов воспаления, как С-реактивный белок, интерлейкин-6, и фактор некроза опухоли-α [36].

В качестве альтернативных примеров можно привести вредное воздействие западной диеты с низким содержанием клетчатки, которое может лежать в основе гипертензии благодаря недостаточной выработке КЦЖК и передаче сигналов GPR43 [37].

Также, по данным Netto Candido TL et al., Kumar P et al., диета с высоким содержанием жиров связана со снижением разнообразия кишечных бактерий, что приводит к повышенной проницаемости кишечной стенки и усилению транслокации ЛПС в системный кровоток, изменениям в иммунной системе и развитию системного воспаления низкой интенсивности, способствуя метаболической эндотоксинемию [23, 38].

Диеты, обогащенные глюкозой и фруктозой согласно Rosendo-Silva D et al., вызывают потерю белков плотных контактов и повышают проницаемость кишечного барьера, о чем свидетельствуют уровни ЛПС в плазме. Возможно, в меньшей степени, чем после высокожировой диеты, но рафинированные сахара все же связаны с опосредованным TLR4 воспалением толстой кишки и повышенной проницаемостью [39].

По данным исследования Chen L et al., на состав микробиоты кишечника и уровень КЦЖК, помимо количества потребляемой клетчатки, также влияет уровень натрия, поскольку снижение содержания натрия в рационе увеличивает уровень КЦЖК в крови [40].

Резюмируя данные Overby NB et al., растительная диета, богатая сложными углеводами, связана с увеличением количества бактерий, вырабатывающих КЦЖК, в то время как повышенное потребление насыщенных жиров, продуктов животного происхождения и простых сахаров связано со снижением количества короткоцепочечных жирных кислот из-за сокращения выработки и увеличения выведения КЦЖК [41].

Исходя из сказанного, не случайно, что ограничения в употреблении жиров, сахара и соли, а также рекомендации по увеличению потребления клетчатки, такие как средиземноморская диета, являются важной частью современных клинических рекомендаций по питанию [42]. Эти подходы основаны на научных данных

о влиянии питания на здоровье сердечно-сосудистой системы и метаболические процессы. Поэтому углубленное изучение особенностей питания и их воздействия на организм имеет ключевое значение для разработки эффективных и целенаправленных лечебных стратегий при таких состояниях, как артериальная гипертензия, атеросклероз и другие факторы кардиометаболического риска. Такой подход позволяет не только улучшить профилактику заболеваний, но и повысить эффективность их лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные исследования подтверждают ключевую роль микробного разнообразия кишечной микробиоты в патогенезе артериальной гипертензии и метаболических нарушений. Взаимодействие микроорганизмов с кишечной стенкой и системным кровотоком через продуцируемые ими метаболиты, такие как КЦЖК и липополисахариды, оказывает значительное влияние на проницаемость кишечника, воспалительные процессы и регуляцию артериального давления. Нарушения барьерных функций кишечника и печени способствуют развитию эндотоксемии, которая, в свою очередь, способствует ускоренному атерогенезу и метаболическим дисфункциям. Современные подходы к коррекции

метаболитов микробиоты кишечника с использованием диетических стратегий могут стать эффективным инструментом профилактики и лечения артериальной гипертензии, атеросклероза и связанных с ними метаболических нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках НИР за счет средств Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 635045, Томск, Россия.

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

Участие авторов. Петелина Т.И. — существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи. Горбачевский А.В. — существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи. Авдеева К.С. — существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи. Валеева Л.Л. — существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи. Капустина А.А. — существенный вклад в получение и анализ данных; написание статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Verhaar BJH, Collard D, Prodan A, Levels JHM, Zwinderman AH, et al. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study. *Eur Heart J*. 2020;41(44):4259-4267. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa704>
- Ge Y, Wang J, Wu L, Wu J. Gut microbiota: a potential new regulator of hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1333005. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1333005>
- Tsiavos A, Antza C, Trakatelli C, Kotsis V. The Microbial Perspective: A Systematic Literature Review on Hypertension and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2024;16(21):3698. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16213698>
- Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*. 2020;12(10):2982. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12102982>
- Wu Y, Xu H, Tu X, Gao Z. The Role of Short-Chain Fatty Acids of Gut Microbiota Origin in Hypertension. *Front Microbiol*. 2021;12:730809. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.730809>
- Pluznick JL. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):25. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0722-5>
- Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1987;28(10):1221-7. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.28.10.1221>
- Nogal A, Valdes AM, Menni C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-24. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897212>
- Lee DH, Kim MT, Han JH. GPR41 and GPR43: From development to metabolic regulation. *Biomed Pharmacother*. 2024;175:116735. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116735>. Epub 2024 May 13. Erratum in: *Biomed Pharmacother*. 2024 Oct;179:117380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117380>
- Natarajan N, Hori D, Flavahan S, Stepan J, Flavahan NA, Berkowitz DE, Pluznick JL. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol Genomics*. 2016;48(11):826-834. doi: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2016>
- Nøhr MK, Egerod KL, Christiansen SH, Gille A, Offermanns S, Schwartz TW, Møller M. Expression of the short chain fatty acid receptor GPR41/FFAR3 in autonomic and somatic sensory ganglia. *Neuroscience*. 2015;290:126-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.040>
- Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):170. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01356-w>
- Sharkey KA, Mawe GM. The enteric nervous system. *Physiol Rev*. 2023;103(2):1487-1564. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2022>
- Muller PA, Schneeberger M, Matheis F, Wang P, Kerner Z, Ilanges A, et al. Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit. *Nature*. 2020;583(7816):441-446. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2474-7>. Epub 2020 Jul 8. Erratum in: *Nature*. 2020;585(7823):E2. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2657-2>
- Onyszkiewicz M, Gawrys-Kopczynska M, Konopelski P, Aleksandrowicz M, Sawicka A, et al. Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors. *Pflugers Arch*. 2019;471(11-12):1441-1453. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02322-y>
- Richards EM, Li J, Stevens BR, Pepine CJ, Raizada MK. Gut Microbiome and Neuroinflammation in Hypertension. *Circ Res*. 2022;130(3):401-417. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319816>
- Okunola FO, Okunola AR, Adetuyi BO, Soliman MES, Alexiou A, Papadakis M, Fawzy MN, El-Saber Batiha G. Beyond the gut: Unraveling the multifaceted influence of microbiome on cardiovascular health. *Clin Nutr ESPEN*. 2025;67:71-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.03.002>
- Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, Pignatelli P, Carnevale R, Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(1):24-37. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00737-2>

19. Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, Ghosh S. Intestinal Barrier Dysfunction, LPS Translocation, and Disease Development. *J Endocr Soc.* 2020;4(2):bvz039. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz039>
20. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020;127(4):553-570. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
21. Farhana A, Khan YS. Biochemistry, Lipopolysaccharide. 2023 Apr 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2025
22. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K, Mohammed M, Handberg EM, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(6):701-718. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20180087>
23. Kumar P, Schroder EA, Rajaram MVS, Harris EN, Ganesan LP. The Battle of LPS Clearance in Host Defense vs. Inflammatory Signaling. *Cells.* 2024;13(18):1590. doi: <https://doi.org/10.3390/cells13181590>
24. Fuke N, Nagata N, Suganuma H, Ota T. Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors. *Nutrients.* 2019;11(10):2277. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11102277>
25. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(7):1975-81. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00448-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00448-9)
26. Покусаяева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю. Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — № 3 (63). — С. 13–19. [Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu. Age and gender features of systemic endotoxemia indicators and their relationship with recognized laboratory risk factors of atherosclerosis // *Obesity and Metabolism*. — 2019. — No. 3 (63). C - 13–19. (In Russ)] doi: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.03.13-19>
27. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Murri M, Boto-Ordoñez M, Perez-Martinez P, et al. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. *J Lipid Res.* 2012;53(5):973-978. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.P020909>
28. Levels JH, Abraham PR, van den Ende A, van Deventer SJ. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin. *Infect Immun.* 2001;69(5):2821-8. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.69.5.2821-2828.2001>
29. Wang H, Reddy ST, Fogelman AM. The role of gut-derived oxidized lipids and bacterial lipopolysaccharide in systemic inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(5):277-282. doi: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000841>
30. Carnevale R, Nocella C, Petrozza V, Cammisotto V, Pacini L, et al. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia Coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci Rep.* 2018;8(1):3598. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22076-4>
31. Драпкина О.М., Жамалов Л.М. Микробиота кишечника — новый фактор риска атеросклероза? // *Профилактическая медицина*. — 2022. — Т. 25, № 11. — С. 92–97. [Drapkina O.M., Zhamalov L.M. Gut microbiota — a new risk factor for atherosclerosis? // *Preventive Medicine*. — 2022. — Vol. 25, No. 11. — C. 92–97. (In Russ)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed2022511192>
32. Верховская Е.В., Колесова Е.П., Ванюркин А.Г. Микробиом и атеросклероз: состояние проблемы // *Артериальная гипертензия*. — 2024. — Т. 30, № 5. — С. 451–466. [Verkhovskaya E.V., Kolesova E.P., Vanyurkin A.G. Microbiome and atherosclerosis: current state of the problem // *Arterial Hypertension*. — 2024. — Vol. 30, No. 5. — C. 451–466. (In Russ)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2443>
33. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell.* 2016;167(5):1339-1353.e21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.043>
34. Park JE, Park HY, Kim YS, Park M. The Role of Diet, Additives, and Antibiotics in Metabolic Endotoxemia and Chronic Diseases. *Metabolites.* 2024;14(12):704. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo14120704>
35. San Diego L, Hogue T, Hampton-Marcell J, Carroll IM, Purdom T, Colleran H, Cook MD. Gut Butyrate Reduction in Blood Pressure Is Associated with Other Vegetables, Whole Fruit, Total Grains, and Sodium Intake. *Nutrients.* 2025;17(8):1392. doi: <https://doi.org/10.3390/nu17081392>
36. Abrignani V, Salvo A, Pacinella G, Tuttolomondo A. The Mediterranean Diet, Its Microbiome Connections, and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4942. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25094942>
37. Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, Tsyganov K, Ziemann M, Kiriazis H, et al. Deficiency of Prebiotic Fiber and Insufficient Signaling Through Gut Metabolite-Sensing Receptors Leads to Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020;141(17):1393-1403. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043081>
38. Netto Candido TL, Bressan J, Alfenas RCG. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutr Hosp.* 2018;35(6):1432-1440. English. doi: <https://doi.org/10.20960/nh.1792>
39. Rosendo-Silva D, Viana S, Carvalho E, Reis F, Matafome P. Are gut dysbiosis, barrier disruption, and endotoxemia related to adipose tissue dysfunction in metabolic disorders? Overview of the mechanisms involved. *Intern Emerg Med.* 2023;18(5):1287-1302. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03262-3>
40. Chen L, He FJ, Dong Y, Huang Y, Wang C, Harshfield GA, Zhu H. Modest Sodium Reduction Increases Circulating Short-Chain Fatty Acids in Untreated Hypertensives: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hypertension.* 2020;76(1):73-79. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14800>
41. Overby HB, Ferguson JF. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Facilitate Microbiota-Host Cross talk and Modulate Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(2):8. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01125-2>
42. Стародубова А.В., Чазова И.Е., Тутельян В.А. Евразийские клинические рекомендации по питанию при сердечно-сосудистых заболеваниях (2024) // *Евразийский кардиологический журнал*. — 2024. — № 4(49). — С. 6–67. [Starodubova A.V., Chazova I.E., Tutelyan V.A. Eurasian clinical guidelines on nutrition in cardiovascular diseases (2024) // *Eurasian Cardiology Journal*. — 2024. — No. 4(49). — C. 6–67. (In Russ)] doi: <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-4-6-66>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

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

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

Авдеева Ксения Сергеевна, к.м.н. [Ksenia S. Avdeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>;

Researcher ID: J-1751-2017; Scopus Author ID: 57210713674; eLibrary SPIN: 8239-3942; e-mail: avdeeva_03@mail.ru

Валеева Лиана Леонидовна, м.н.с. [Liana L. Valeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-1907>;

Researcher ID: NBX-2398-2025; Scopus Author ID: 57304131200; eLibrary SPIN: 4044-3971; e-mail: valeeva@infarkta.net

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

e-mail: anastasiakap@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Петелина Т.И., Горбачевский А.В., Авдеева К.С., Валеева Л.Л., Капустина А.А. Роль микробиоты кишечника и эндотоксемии в патогенезе артериальной гипертензии и метаболических нарушений (ОБЗОР) // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 77-84. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13257>

TO CITE THIS ARTICLE:

Petelina TI, Gorbachevskii AV, Avdeeva KS, Valeeva LL, Kapustina AA. The role of intestinal microbiota and endotoxemia in the pathogenesis of arterial hypertension and metabolic disorders (REVIEW). *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):77-84. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13257>

ВИТАМИН D — НЕДОСТАЮЩИЙ ЭЛЕМЕНТ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ И САХАРНОГО ДИАБЕТА?



© Е.А. Пигарова, И.А. Кацобашвили*, Л.К. Дзеранова

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

Восполнение дефицита витамина D оказывает убедительный положительный эффект на скелетную систему (профилактика рахита/остеомаляции; при выраженном дефиците — снижение риска некоторых переломов и падений). При этом для внекостных эффектов, к которым относят острые респираторные, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение, данные смешанные, поскольку крупные рандомизированные клинические исследования у неселективных популяций в целом не подтвердили значимого клинического преимущества назначения витамина D, тогда как метааналитические и подгрупповые данные указывают на значимую пользу у лиц с восполнением исходного дефицита. Режим дозирования и исходный статус 25(OH)D являются ключевыми модификаторами эффекта. Поэтому в настоящее время эксперты рекомендуют целенаправленный подход — скрининг и коррекцию дефицита и недостаточности в группах риска с достижением и поддержанием целевого уровня витамина D. В данном обзоре литературы делается акцент на эффектах восполнения дефицита витамина D у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; 25(OH)D; колекальциферол; метаболизм витамина D; метаболиты витамина D; рахит; остеомаляция; костные эффекты; внекостные эффекты; плейотропные эффекты; дефицит витамина D; недостаточность витамина D.

VITAMIN D — THE MISSING ELEMENT IN THE TREATMENT OF OBESITY AND DIABETES?

© Ekaterina A. Pigarova, Ilana A. Katsobashvili*, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Vitamin D supplementation has a significant positive effect on the skeletal system (prevention of rickets/osteomalacia; in severe deficiency, reduction in the risk of certain fractures and falls). However, for extraskeletal effects, which include acute respiratory infections, cardiovascular diseases, cancer, type 2 diabetes, and obesity, the data are mixed. Large randomized clinical trials in non-selected populations have generally failed to confirm a significant clinical benefit from vitamin D supplementation, while meta-analytic and subgroup data indicate a significant benefit in individuals with corrected baseline deficiency. Dosage regimen and baseline 25(OH)D status are key effect modifiers. Therefore, experts currently recommend a targeted approach — screening and correcting deficiency and insufficiency in at-risk groups, achieving and maintaining target vitamin D levels. This literature review focuses on the effects of vitamin D supplementation in patients with obesity and carbohydrate metabolism disorders.

KEYWORDS: vitamin D; 25(OH)D; cholecalciferol; vitamin D metabolism; vitamin D metabolites; rickets; osteomalacia; bone effects; extraskeletal effects; pleiotropic effects; vitamin D deficiency; vitamin D insufficiency.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит витамина D — глобальная проблема здравоохранения, затрагивающая мужчин и женщин всех возрастных групп. Основными причинами дефицита витамина D в современном обществе являются недостаток пребывания на солнце и ограниченная доступность витамина D из натуральных пищевых источников. Другие факторы риска, которые могут вызвать или усугубить дефицит витамина D: пигментация кожи, беременность, хронические воспалительные заболевания кишечника, сопровождаемые мальабсорбцией, ожирение, пожилой возраст [1]. Признание глобального масштаба дефицита витамина D вызвало экспоненциальный рост тестирования витамина D [2] и исследовательской деятельности, которая привела к новому пониманию роли витамина D при различных состояниях [3].

Восполнение дефицита витамина D оказывает убедительный положительный эффект на скелетную систему (профилактика рахита/остеомаляции; при выраженном дефиците — снижение риска некоторых переломов и падений) [4, 5, 6]. При этом для внекостных эффектов, к которым относят острые респираторные заболевания, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, сахарный диабет 2 типа (СД2) и ожирение, данные смешанные, поскольку крупные рандомизированные клинические исследования у неселективных популяций в целом не подтвердили значимого клинического преимущества назначения витамина D, тогда как метааналитические и подгрупповые данные указали на наличие значимой пользы у лиц с восполнением исходного дефицита данного витамина [3, 7, 8, 9]. В обзоре современной литературы делается акцент на эффектах восполнения дефицита витамина D у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Витамин D — это группа секостероидов, характеризующихся разорванной связью в одном из стероидных колец холестерина, образующихся в результате сложного каскада ферментативных и неферментативных реакций [10]. Холекальциферол (витамин D3, лекарственный препарат — колекальциферол) и эргокальциферол (витамин D2) — две основные формы витамина D. Различие между ними заключается в наличии дополнительной двойной связи между атомами углерода 22, 23 и метильной группой на атоме углерода 24 в боковой цепи витамина D2. Витамин D3 синтезируется преимущественно в коже человека под действием солнечного света ультрафиолетового диапазона с длиной волны 280–315 нм. В отличие от этого, витамин D2 поступает исключительно из экзогенных источников и имеет преимущественно растительное происхождение. Многие продукты питания, такие как жирная рыба, печень и яичный желток, содержат витамин D3, поэтому рацион обеспечивает 10–20% от общего количества витамина D в организме человека [3]. Тогда как естественные источники витамина D2 обеспечивают менее 1% общего количества витамина D. Более высокое количество витамина D можно получить из обогащенных продуктов, таких как молоко и маргарин, в странах, где проводится такое обогащение, или витаминных добавок [1, 11]. Учитывая одинаковые пути метаболизма, D2 и D3 объединяются единым термином: «витамин D».

Витамин D активируется двумя реакциями гидроксирования, которые происходят в печени и почках. Печеночные цитохромы P450 CYP2R1 (микросомальный) и CYP27A1 (митохондриальный) гидроксилируют витамин D по углероду в 25-м положении, что приводит к образованию 25(OH)D, который является наиболее распространенным, но все еще неактивным, метаболитом витамина D в крови. Именно 25(OH)D лучше всего отражает запасы витамина D в организме. Фермент 1-альфа-гидроксилаза (CYP27B1) присоединяет вторую гидроксигруппу в положении 1, образуя активный 1,25(OH)2D (кальцитриол) [1]. Помимо почек, CYP27B1 также экспрессируется во многих других типах клеток, так что 1,25(OH)2D может продуцироваться большинством внепочечных тканей, где выполняет преимущественно аутокринную или паракринную функции [1, 3]. При этом внепочечный синтез 1,25(OH)2D вносит небольшой вклад в циркулирующую концентрацию и, таким образом, влияет на кальций-фосфорный обмен, но внутриклеточно образующиеся концентрации, как правило, превышают таковые в крови, что позволяет более эффективно регулировать ядерные рецепторы витамина D, отвечающие за плеiotропные эффекты. Инактивация витамина D в основном связана с функционированием фермента CYP24A1, который метаболизирует 25(OH)D в 24,25(OH)2D и 1,25(OH)2D в 1,24,25(OH)3 D [12]. Витамин D также может превращаться из 25(OH)D через активацию других путей метаболизма с образованием 3-эпимеров и различных лактонов, имеющих свои особенности активности воздействия на рецептор и тропности к связывающим белкам.

В кровотоке все метаболиты витамина D связаны с витамином D-связывающим белком (DBP), альбумином и ли-

попротеинами, которые изменяют доступность витамина для различных органов и тканей. Известно, например, что витамин D в комплексе с DBP может эффективно захватываться из циркуляции такими тканями, как почки, околощитовидные железы и плацента, через рецепторный комплекс мегалин-кубулин [13].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА D

Активная форма витамина D — кальцитриол (1,25(OH)2D) — проникает в клетки и связывается с рецептором витамина D (VDR), который является ядерным рецептором — супермодулятором транскрипции ДНК. Связавшись с VDR, образуется комплекс VDR с ретиноидным X-рецептором (RXR), который перемещается в ядро и связывается со специфическими участками ДНК, являющимися элементами ответа на витамин D (VDRE) в промоторе генов-мишеней [14]. Комплекс 1,25(OH)2D/VDR/RXR задействует либо транскрипционные коактиваторы (такие как p160 и TIF2), либо репрессоры (такие как N-CoR и SMRT) для регуляции экспрессии целевых генов [15, 16, 17]. Помимо ядерного VDR (nVDR), описаны также цитоплазматический VDR (cVDR) и мембранный VDR (mVDR) [14, 18], но до сих пор не до конца изучено, выполняют ли cVDR и mVDR различные функции по сравнению с nVDR, особенно независимо от процесса транскрипции или витамина D.

В результате взаимодействия комплекса 1,25(OH)2D/VDR/RXR с VDRE происходит регуляция транскрипции этих генов, таким образом модулируется синтез белков, участвующих в костных и внескостных (плеiotропных) эффектах витамина D (рис. 1).

Кроме того, некоторые эффекты витамина D реализуются посредством быстрых негеномных путей с участием мембраносвязанных рецепторов, что приводит к немедленным клеточным реакциям, таким как поглощение кальция, независимо от прямых изменений транскрипции генов [19].

ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D НА АДИПОЦИТЫ

Витамин D оказывает сложное и многоаспектное влияние на адипоциты, регулируя их дифференцировку, метаболизм липидов и воспалительные процессы через ряд молекулярных механизмов на уровне генов и сигнальных путей.

Прежде всего необходимо отметить влияние витамина D на регуляцию адипогенеза — процесс превращения преадипоцитов в зрелые адипоциты. Это происходит через ингибирование транскрипционных факторов C/EBPα (CCAAT enhancer binding protein-alpha) и PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), которые критичны для адипогенеза. Это ингибирование снижает экспрессию генов, ответственных за формирование адипоцитарного фенотипа и накопление липидов. VDR конкурирует с PPARγ за общий кофактор — RXR, что также снижает активность PPARγ и ограничивает адипогенез. Влияние может варьировать в зависимости от стадии дифференцировки и типа адипоцитов [20, 21].

Витамин D модулирует липидный обмен неодинаково в разных типах жировой ткани. В подкожной жировой клетчатке витамин D стимулирует липогенез,

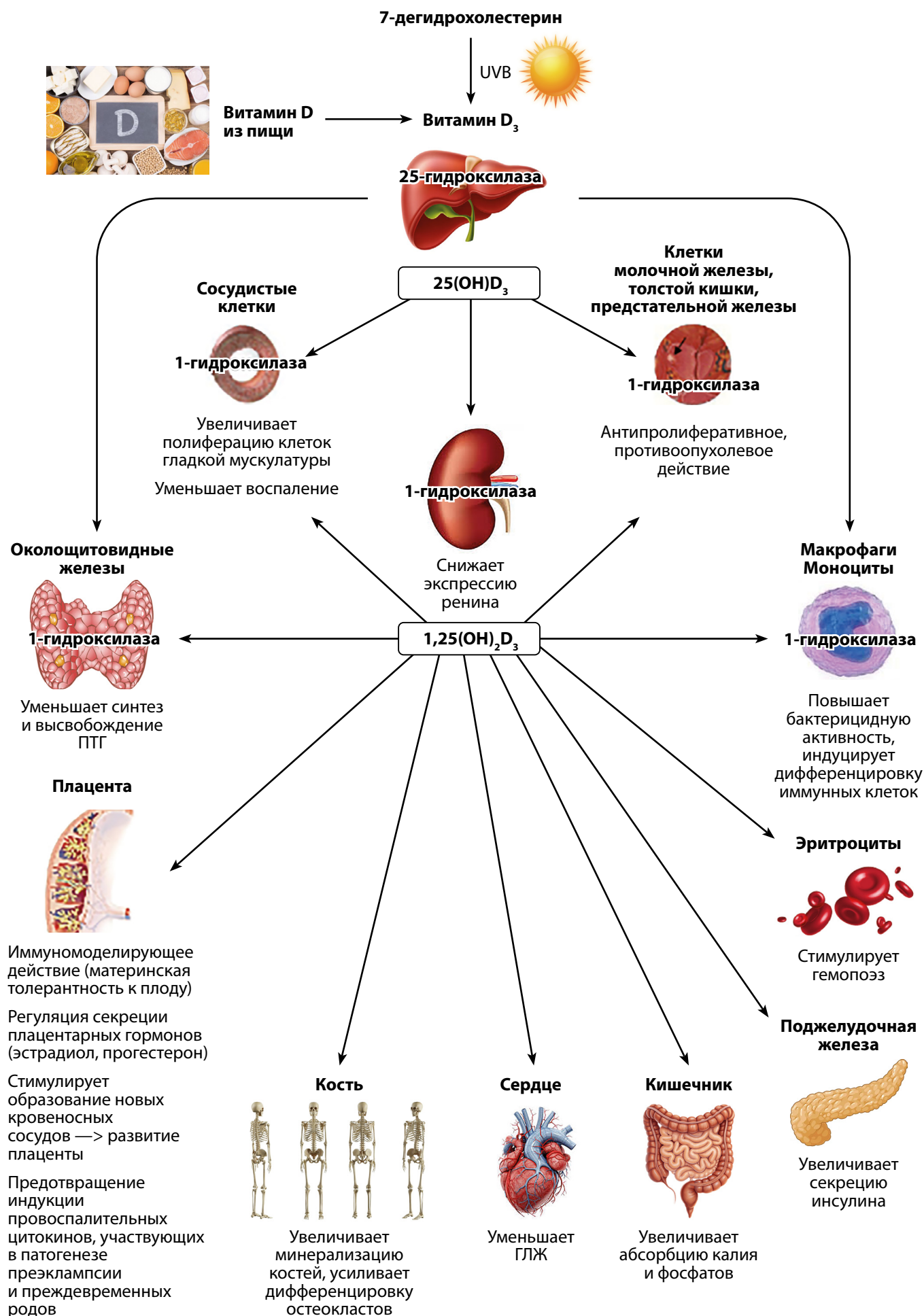


Рисунок 1. Костные и внекостные (плейотропные) эффекты витамина D.

увеличивая активность и уровень ферментов липогенеза, таких как синтаза жирных кислот (FAS) и липопротеинлипаза (LPL), что способствует накоплению триглицеридов. При этом в висцеральной жировой клетчатке витамин D подавляет липогенез, снижая экспрессию ключевых генов липогенеза (FAS, стеарил-CoA десатураза (SCD1), цитозольная форма ацетил-CoA карбоксилазы (ACC1)), что может приводить к уменьшению липогенеза и массы тела. Все эти эффекты опосредованы через nVDR и, возможно, через mVDR, что может указывать на отличающиеся сигнальные механизмы, имеющие место в различных депо жировой ткани [22].

Витамин D оказывает противовоспалительное действие в адипоцитах, подавляя экспрессию провоспалительных адипокинов, таких как лептин и интерлейкин-6 (IL-6), а также тормозя активацию сигнальных путей NF- κ B и ERK1/2, являющихся ключевыми внутриклеточными контроллерами, регулирующими такие процессы, как воспаление, пролиферация и выживание клеток [23]. Благодаря этим механизмам витамин D снижает воспалительный статус адипоцитов и может способствовать уменьшению метаболических осложнений, связанных с ожирением и хроническим воспалением жировой ткани [23].

Адипоциты, помимо VDR, экспрессируют также ферменты метаболизма витамина D, такие как 25-гидроксилазы (CYP2R1, CYP27A1, CYP2J2) и 1-альфа-гидроксилазу (CYP27B1), что позволяет им синтезировать активный витамин D локально, и, таким образом, самостоятельно регулировать внутриклеточный уровень активного витамина D [22].

ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D ПО РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Научные исследования свидетельствуют о существенном влиянии витамина D на регуляцию углеводного обмена и метаболизм глюкозы [23]. Это связано с множеством различных факторов, которые касаются как функционирования самих β -клеток поджелудочной железы, так и клеток-мишеней действия инсулина.

Витамин D влияет на регуляцию секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы через несколько молекулярных механизмов. Основным действующим веществом является активная форма, 1,25(OH) $_2$ D $_3$, которая связывается с внутриклеточными VDR в β -клетках [23]. Рецепторы VDR активируют транскрипционные факторы VDRE, регулируя экспрессию генов, ответственных за секрецию инсулина и поддержание функции β -клеток. В частности, витамин D способствует повышению экспрессии связывающих белков (кальбиндин, парвальбумин), которые поддерживают внутриклеточный кальциевый гомеостаз, а также увеличивают кальциевую проницаемость клеточной мембраны через активацию различных сигнальных путей (включая киназы PKA PKC), открытие кальциевых каналов, что способствует усилению кальциевых потоков, необходимых для высвобождения везикул инсулина в кровь в ответ на гипергликемию [24, 25, 26, 27].

Витамин D снижает воспаление и апоптоз β -клеток через снижение активных форм ядерного фактора NF- κ B, что важно для сохранения функции клеток в условиях гипергликемии и инсулинорезистентности. В результате

эти механизмы обеспечивают улучшение чувствительности β -клеток к глюкозе и их способность адекватно секретировать инсулин, что актуально при профилактике и лечении сахарного диабета [23].

Известно, что как фермент активации витамина D, 1-альфа-гидроксилаза, так и VDR, присутствуют не только в β -клетках поджелудочной железы, но и в мышцах, жировой ткани, печени и т.д. [24]. Активация VDR кальцитриолом (как правило, образуемым через локальную конверсию) способна влиять на транскрипцию генов, связанных с действием инсулина в клетках-мишенях, отвечающих за инсулиночувствительность, поскольку элемент ответа VDRE имеется в промоторе гена — рецептора к инсулину (INS-R) и генах, отвечающих за нисходящую сигнализацию (путь PI3K/Akt) [24, 28].

В периферических тканях активные метаболиты витамина D повышают чувствительность к инсулину, стимулируя экспрессию INS-R и активируя сигнальные пути, связанные с метаболизмом жиров и глюкозы, что способствует улучшению гликемического контроля [25, 28].

БИОДОСТУПНОСТЬ ВИТАМИНА D ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА

Биодоступность витамина D для различных тканей организма может значительно отличаться и зависит от сложных механизмов его транспорта, метаболизма и распределения между тканями. Витамин D после всасывания из кишечника связывается с транспортными белками, главным образом с витамин D-связывающим белком (VDBP) и альбумином. Таким образом, он может находиться в плазме в свободной (менее 1%), связанной с альбумином (10–15%) или с VDBP (85–90%) форме, что определяет его биодоступность для клеток разных тканей [29].

VDBP — это главный транспортный белок для циркулирующих метаболитов витамина D, таких как 25(OH)D и 1,25(OH) $_2$ D. Подавляющая часть циркулирующих метаболитов витамина D связывается с VDBP, что влияет на их транспортировку и экспозицию в тканях. Он обеспечивает их стабильное присутствие в крови, защищая от быстрого выведения и деградации, а также регулирует преимущественную доступность для тканей, таких как околощитовидные железы, почки и плацента, в первую очередь для обеспечения кальций-фосфорного обмена [29]. Различные ткани организма обладают специфическими способностями поглощать и накапливать витамин D. Например, концентрация витамина D в мышцах в 1,4–2,6 раза, а в жировой ткани в 7–13 раз выше, чем в крови [23, 28, 30].

В тканях витамин D, связанный с VDBP, может быть внутриклеточно высвобожден с помощью комплекса мембранных рецепторов, состоящего из мегалина (LRP2) и кубилина (CUBN), позволяющего клеткам поглощать VDBP и освобождать активные формы витамина D уже внутри клеток [31]. Экспрессия этих транспортных белков ограничена преимущественно такими тканями, как почки, плацента и околощитовидные железы, и в меньшей степени — эндометрием и придатком яичка [31].

VDBP с высоким сродством связывается с метаболитами витамина D, в частности с 25(OH)D и 1,25(OH) $_2$ D. Сродство DBP к 25(OH)D очень высокое, с K_d приблизительно

$1,5 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ при 37°C . Кроме того, сродство $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ к VDBP в 10–100 раз ниже по сравнению с $25(\text{OH})\text{D}_3$, но достаточно, чтобы быть его основным переносчиком [32]. Сродство VDBP к холекальциферолу (витамину D_3) значительно ниже, чем его сродство к гидроксированным метаболитам витамина D. Это указывает на то, что VDBP наиболее эффективно транспортирует метаболиты витамина D, когда они находятся в гидроксированных формах, а не в исходном соединении. Иерархия аффинности следующая: $25\text{OH}\text{D} > 1,25(\text{OH})_2\text{D} > \text{холекальциферол}$, что отражает физиологическую значимость VDBP в поддержании уровня циркулирующих активных метаболитов витамина D, а не их неактивного предшественника. При этом нативный витамин D, циркулирующий в несвязанной форме, обладает наибольшей биодоступностью для большинства тканей организма [32, 33].

Альбумин — также важный транспортный белок, который связывает более низкоаффинные формы витамина D и его метаболитов. Биодоступность витамина D, связанного с альбумином, считается выше, чем в связи с VDBP, поскольку альбумин связывает витамин менее прочно, что облегчает его высвобождение и проникновение в ткани [29]. Его роль особенно важна у пациентов с низким уровнем VDBP, так как он компенсирует недостаточную транспортную функцию VDBP, например, при заболеваниях печени, почек [29].

Таким образом, витамин D неодинаково доступен для всех тканей, и только его минимальная часть, как правило, свободная фракция и в меньшей степени связанная с альбумином, может быть использована тканями, не вовлеченными в кальций-фосфорный обмен, а именно для реализации внекостных (плейотропных эффектов).

КЛАССИФИКАЦИЯ УРОВНЕЙ ВИТАМИНА D

Классификация уровней витамина D основана на содержании его основного метаболита $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови. Общепринятые категории, согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [1], включают:

- выраженный дефицит: менее 10 нг/мл ($<25 \text{ нмоль/л}$);
- дефицит: менее 20 нг/мл ($<50 \text{ нмоль/л}$);
- недостаточность: от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л);
- адекватный уровень: 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л);
- целевой (достаточный) уровень: 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л);
- потенциально токсичный уровень: выше 150 нг/мл ($> 375 \text{ нмоль/л}$).

Данные диапазоны отражают физиологическую обеспеченность витамином D и коррелируют с рисками различных костных заболеваний: дефицит и недостаточность способствуют развитию рахита, остеопении, остеопороза, тогда как достаточные уровни поддерживают нормальный обмен кальция и здоровье костей. Уровни выше нормы могут приводить к гиперкальциемии и другим осложнениям, поэтому требуют контроля [1, 34].

Оптимальные уровни витамина D для плейотропных (внекостных) эффектов обычно обозначаются в границах 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л). В этом диапазоне витамин D оказывает положительное влияние на регуляцию экс-

прессии тысяч генов, улучшение функции β -клеток поджелудочной железы, защиту от метаболических заболеваний, иммунную систему с модуляцией воспаления, синтез антимикробных пептидов, а также регуляцию ренин-ангиотензиновой системы (табл. 1) [35, 36].

ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК ВИТАМИНА D ПРИ ОЖИРЕНИИ

У пациента с ожирением нормализация уровня витамина D вызывает целый каскад изменений — как биохимических, так и клинических, причем часть из них будет более выражена или, наоборот, замедлена по сравнению с людьми без ожирения из-за особенностей метаболизма витамина D и исходного воспалительного фона.

Несколько систематических обзоров и метаанализов оценили влияние добавок витамина D на лечение ожирения и связанные с ним антропометрические показатели. Основные выводы недавних комплексных исследований представлены далее.

Прием добавок витамина D значительно снижает индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ), хотя его влияние на общую массу тела и жировую массу выражено достаточно минимально.

Обобщенный метаанализ Musazadeh V. и соавт., охватывающий 14 уже проведенных метаанализов с участием более 15 000 человек, показал, что прием добавок в дозах более 5000 МЕ/сут в течение до 16 недель заметно снижает ИМТ ($-0,11 \text{ кг/м}^2$) и ОТ ($-0,79 \text{ см}$), особенно у пациентов с избыточной массой тела, ожирением, НАЖБП и диабетом, а также у лиц старше 50 лет. Прием добавок, по-видимому, более эффективен в качестве дополнительного лечения в сочетании с другими стратегиями контроля веса [45].

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенных Perna S. и посвященных оценке пользы добавок витамина D для программ снижения веса, были объединены результаты 11 РКИ с участием 947 человек, в которых анализировалось влияние добавок витамина D на параметры снижения массы тела у людей с избыточным ИМТ и ожирением. Было обнаружено, что добавки витамина D значительно снижали ИМТ ($-0,32 \text{ кг/м}^2$) и окружность талии ($-1,42 \text{ см}$), но не оказывали существенного влияния на общую потерю веса. Исследование подчеркнуло потенциальную пользу витамина D в программах снижения веса [46].

Систематический обзор и метаанализ группы авторов под руководством Corsello A., посвященные детям и подросткам с ожирением, указывают на благоприятное влияние добавок витамина D на массу тела и метаболические параметры, хотя также подчеркивают необходимость дополнительных исследований среди более молодых групп населения [47].

В систематическом обзоре и метаанализе Golzarand M. и соавт. показано, что добавки витамина D оказывают умеренное, но клинически малозначительное влияние на процент жировой массы ($-0,31\%$, 95% ДИ: $-1,07$ до $0,44$) [48].

При подробном обзоре и метаанализе исследований Hu L. и соавт., посвященных липидному профилю, продемонстрировано, что применение добавок витамина D приводит к значительному снижению триглицеридов ($-6,13 \text{ мг/дл}$) и общего холестерина ($-4,45 \text{ мг/дл}$),

Таблица 1. Молекулярные эффекты витамина D на адипоциты

Table 1. Molecular effects of vitamin D on adipocytes

Направление влияния	Действие витамина D (1,25(OH) ₂ D)	Основные механизмы
Дифференцировка адипоцитов [37]	Подавление образования зрелых адипоцитов	Ингибирование PPAR γ , C/EBP α
Липидный обмен [38, 39]	Усиление липолиза, снижение липогенеза	Активация PPAR- δ , HSL, ATGL, уменьшение накопления триглицеридов
Чувствительность к инсулину [39, 40]	Повышение чувствительности к инсулину	Повышение GLUT4, IR, модуляция IRS-1 (снижает фосфорилирование IRS-1 в положении серина 307 — модификацию, которая нарушает передачу сигнала от инсулина, тем самым усиливая действие инсулинового рецептора и поглощение глюкозы)
Секреция адипокинов [41, 42]	Повышение синтеза адипонектина (защита от ИР). Снижение синтеза лептина, резистина (связаны с ожирением и ИР)	Регуляция транскрипции через VDR
Воспаление [43]	Снижение продукции TNF- α , IL-6, MCP-1	Подавление NF- κ B, уменьшение макрофагальной инфильтрации
Окислительный стресс [44]	Уменьшение ROS	Антиоксидантное действие, защита митохондрий

Примечание: PPAR γ — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма; C/EBP α , транскрипционный фактор — белок-альфа, связывающий энхансер CCAAT; PPAR- δ — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором дельта; HSL — гормоночувствительная липаза; ATGL — адипоцитарная триглицеридлипаза; GLUT4 — транспортер глюкозы 4; IR — инсулиновый рецептор, IRS-1 — субстрат инсулинового рецептора 1; VDR — рецептор к витамину D; TNF- α — фактор некроза опухолей альфа; IL-6 — интерлейкин 6; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок 1; NF- κ B — транскрипционный ядерный фактор каппа-B; ROS — активные формы кислорода.

а также к значительному повышению концентрации холестерина ЛПВП (+1,54 мг/дл). При этом стратифицированный анализ показал более выраженное снижение уровня триглицеридов в исследованиях со средней исходной концентрацией триглицеридов ≥ 150 мг/дл (-23,58 мг/дл) и при приеме витамина D в течение ≤ 26 недель (-11,44 мг/дл) [49].

Витамин D, как было показано в метаанализе Nikooyeh B. и соавт., может считаться стимулятором секреции адипонектина в адипоцитах у пациентов с диабетом, и этот эффект может усиливаться при ежедневном приеме витамина D в сочетании с кальцием, но может и ослабляться при увеличении ИМТ [50].

Таким образом, можно подчеркнуть, что, хотя уровень витамина D часто ниже у людей с ожирением из-за различных физиологических факторов, прием добавок сам по себе может оказывать ограниченное влияние на общую массу тела и ОТ, как правило недостаточное для его использования в качестве самостоятельного средства для снижения веса. Но при этом все же может оказывать положительное действие на метаболизм.

ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК ВИТАМИНА D ПРИ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Витамин D, как показывают фундаментальные работы, улучшает состояние при диабете, главным образом посредством молекулярных механизмов, которые усиливают секрецию инсулина, сохраняют функцию бета-клеток поджелудочной железы и повышают чувствительность различных тканей к инсулину. Ключевые ме-

ханизмы включают активацию рецепторов витамина D (VDR) в бета-клетках, регуляцию потока кальция, необходимого для экзоцитоза инсулина, снижение инсулинорезистентности посредством модуляции субстрата инсулинового рецептора и противовоспалительное действие (табл. 2).

Клинические исследования, в том числе представленные в виде РКИ, в настоящее время уже объединены в систематические обзоры и метаанализы.

Систематический обзор Yu J. и соавт. освещает связь витамина D с развитием сахарного диабета 1 типа (СД1) и роль витамина D в поддержании функции β -клеток, особенно на ранних этапах жизни для снижения риска заболевания. Авторами были проанализированы 22 статьи, посвященные изучению роли витамина D в культивируемых линиях β -клеток, островках или перфузируемой поджелудочной железе, и 28 статей, посвященных изучению витамина D у людей или островках поджелудочной железы человека. В целом, по мнению авторов, исследования демонстрируют тот факт, что к моменту постановки клинического диагноза СД1 имеется уже практически полная потеря β -клеток, что объясняет отсутствие эффективности витамина D, если его прием инициируется после начала заболевания. Однако, учитывая очень низкую токсичность витамина D и известную пользу сохранения положительного результата теста на С-пептид для снижения риска долгосрочных осложнений, авторы рекомендуют рассмотреть возможность ежедневного приема витамина D пациентам и лицам с высоким риском развития СД1. Это связано с тем, что проанализированные исследования

Таблица 2. Молекулярные эффекты витамина D при сахарном диабете

Table 2. Molecular effects of vitamin D in diabetes melitus

Направление влияния	Действие витамина D (1,25(OH) ₂ D)	Основные механизмы
β-клетки поджелудочной железы [51]	Повышение выживаемости β-клеток поджелудочной железы	Уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов, окислительного стресса и апоптоза
Секреция инсулина [52]	Повышение экспрессии генов, связанных с секрецией инсулина	Способствование деполяризации мембраны β-клеток, что приводит к открытию потенциалзависимых кальциевых каналов и повышению внутриклеточной концентрации ионов Ca ²⁺ , что запускает мобилизацию инсулиновых везикул и их экзоцитоз
Чувствительность к инсулину [39, 40]	Повышение чувствительности к инсулину	Повышение GLUT4, IR, модуляция IRS-1 (снижает фосфорилирование IRS-1 в положении серина 307 — модификацию, которая нарушает сигнализацию инсулина, тем самым усиливая сигнализацию инсулинового рецептора и поглощение глюкозы)
Секреция адипокинов [41, 42]	Повышение синтеза адипонектина (защита от ИР). Снижение синтеза лептина, резистина (связаны с ожирением и ИР)	Регуляция транскрипции через VDR
Окислительный стресс [44]	Уменьшение ROS	Антиоксидантное действие, защита митохондрий

Примечание: GLUT4 — транспортер глюкозы 4; I IRS-1 — субстрат инсулинового рецептора 1; VDR — рецептор к витамину D; ROS — активные формы кислорода.

демонстрируют: поддержание оптимального уровня витамина D в крови может снизить риск развития СД1 и потенциально способствовать замедлению развития абсолютного или почти абсолютного дефицита инсулина [53].

Метаанализ Molani-Gol R. и соавт. охватывает 31 РКИ у пациентов с предиабетом и оценивает влияние витамина D на параметры гликемического контроля, включая функцию бета-клеток (НОМА-β). Объединение результатов РКИ показало, что добавление витамина D значительно снизило уровни глюкозы крови натощак (-0,377 мг/дл (средняя взвешенная разница)), инсулина (-0,174 мкЕд/мл), HbA_{1c} (-0,479%) и триглицеридов сыворотки (0,385 мг/дл) по сравнению с контрольной группой. Влияние витамина D на инсулинорезистентность, выявленное с помощью оценки модели гомеостаза, двухчасового перорального теста на толерантность к глюкозе (глюкоза в плазме), оценки модели гомеостаза функции β-клеток, индекса массы тела и риска диабета у участников, не было значимым [54].

Систематический обзор и метаанализ, проведенные Chen W., анализируют эффективность витамина D при улучшении гликемического контроля у пациентов с СД2, включая снижение значений глюкозы, HbA_{1c} и инсулина, что косвенно связано с улучшением функции бета-клеток [55]. Авторами были объединены 39 РКИ с участием 2982 пациентов. Результаты показали значительное снижение в группе, принимавшей витамин D, глюкозы крови натощак; -0,49 ммоль/л), HbA_{1c} (-0,30%), НОМА-IR (-0,39) и инсулина (-1,31 мкМЕ/мл). Анализ подгрупп показал, что влияние добавок витамина D на гли-

кемический контроль зависит от дозировки и продолжительности приема, а также от исходного уровня 25(OH)D и индекса массы тела пациентов с СД2. Эффект, как продемонстрировано авторами, был особенно выражен при кратковременном применении витамина D в высоких дозах у пациентов с дефицитом витамина D, избыточным весом, исходным уровнем HbA_{1c} 8% или выше. Авторы заключают, что добавки витамина D могут быть рекомендованы в качестве дополнительной терапии для пациентов с СД2 [55].

Zhang X.J. и соавт. провели сетевой метаанализ для оценки сравнительной эффективности различных стратегий приема добавок витамина D в отношении показателей глюкозы у взрослых с СД2 [56]. Сетевой метаанализ, включавший 40 РКИ, показал, что по сравнению с плацебо прием витамина D3 повышал уровень 25(OH)D, причем объединенная разность средних величин показывала ступенчатое увеличение от доз <1000 МЕ/л до ≥4000 МЕ/сут и повышение при ранжировании вероятностей от 46,7 до 91,2% соответственно, что, как отмечено, было в пользу дозозависимого эффекта. Результаты исследования, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что добавление витамина D может быть эффективным в улучшении гликемического контроля у взрослых с СД2.

Chien M.C. и соавт. обобщили систематические обзоры и метаанализы (16 работ, суммарно 250 569 женщин), оценивающие влияние дефицита витамина D и приема добавок витамина D во время беременности на состояние здоровья матери и ребенка. Результаты показали, что дефицит витамина D во время беременности

связан с повышенным риском преждевременных родов, рождением детей с низкой массой тела для гестационного возраста, привычного выкидыша, бактериального вагиноза и гестационного сахарного диабета. При этом добавки витамина D во время беременности увеличивают массу тела при рождении и снижают риск преэклампсии у матери, самопроизвольного аборта, дефицита витамина D, смертности плода и новорожденного, а также синдрома дефицита внимания, гиперактивности и расстройств аутистического спектра в детском возрасте. У женщин с гестационным сахарным диабетом добавки витамина D во время беременности могут снизить риск гипербилирубинемии у матери, многоводия, макросомии, дистресса плода и госпитализации новорожденного [57].

Таким образом, современные систематические обзоры и метаанализы демонстрируют смешанные, но преимущественно положительные данные о влиянии витамина D на функцию β -клеток поджелудочной железы и компенсацию углеводного обмена при СД.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ ОПТИМАЛЬНЫХ УРОВНЕЙ ВИТАМИНА D

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2021 г.), определение статуса витамина D проводится путем измерения концентрации общего 25(OH)D в сыворотке крови, который отражает суммарное содержание метаболитов витамина D₂ и D₃. Для профилактики дефицита витамина D взрослым лицам рекомендуется ежедневное поступление 800–1000 МЕ холекальциферола или сопоставимые дозы при более редком приеме, например, 10 000 МЕ 2 раза в месяц [1].

При выявлении низких уровней витамина D рекомендуется применение лекарственных препаратов витамина D₃ — холекальциферола [58]. В случае дефицита витамина D (уровень <20 нг/мл) лечение следует начинать с применения насыщающей дозы холекальциферола, составляющей 400 000 МЕ. В случаях недостаточности (20–30 нг/мл) используется половинная суммарная насыщающая доза — 200 000 МЕ. После насыщения назначают поддерживающую терапию по 1000–2000 МЕ в сутки для сохранения концентрации 25(OH)D в целевом диапазоне — 30–60 нг/мл. Частота приема (ежедневно, еженедельно или ежемесячно) подбирается индивидуально с учетом предпочтений пациента и ожидаемой приверженности лечению.

Пациентам с ожирением, синдромами мальабсорбции или приемом лекарственных средств, влияющих на метаболизм витамина D, могут потребоваться более высокие дозы — в 2–3 раза выше стандартных, с последующим переходом на поддерживающие дозы не менее 3000–6000 МЕ в сутки [1, 58].

Одним из лекарственных препаратов холекальциферола, применяемых как для профилактики, так и для коррекции дефицита витамина D, является Солигамма®, выпускаемая в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 10 000 МЕ в 1 маленькой таблетке. Для восполнения дефицита у взрослых рекомендуется назначение по 5 таблеток (всего 50 000 МЕ) один раз в не-

делю в течение 8 недель, что соответствует суммарной насыщающей дозе 400 000 МЕ. При недостаточности витамина D применяется аналогичная схема в течение 4 недель (суммарно 200 000 МЕ). В зависимости от желаемого уровня кальцидиола (25(OH)D) в сыворотке крови, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение точная доза и продолжительность лечения должны быть установлены врачом, необходимо учитывать официальные национальные рекомендации [59].

У пациентов с ожирением, мальабсорбцией или нарушением всасывания/метаболизма витамина D дозировка должна быть увеличена в 2–3 раза либо продлена длительность приема, при этом предпочтение отдается последнему варианту. После достижения целевых уровней витамина D рекомендуется поддерживающая терапия — по 2–4 таблетки Солигаммы® (20 000–40 000 МЕ) раз в неделю.

Пациентам с исходным уровнем 25(OH)D <20 нг/мл показано проведение расширенного обследования, включающего оценку параметров кальций-фосфорного обмена (ПТГ, общий кальций, альбумин, фосфор, креатинин). После завершения насыщающей терапии также следует определить уровень общего кальция, скорректированного по альбумину, для исключения первичного гиперпаратиреоза и редких нарушений метаболизма витамина D [1].

Контроль эффективности терапии осуществляется через 12–24 недели от начала лечения путем повторного определения концентрации 25(OH)D. Учитывая фармакокинетические особенности холекальциферола, анализ крови рекомендуется проводить не ранее чем через 3 дня после приема доз, превышающих 10 000 МЕ [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, следует подчеркнуть комплексность и многоуровневый характер роли витамина D в метаболизме, функционировании жировой ткани и регуляции углеводного обмена. Витамин D — это не только классическое средство профилактики костно-минеральных нарушений, но и важный фактор метаболического здоровья, включая жировой и углеводный обмен. Значительный прогресс в понимании метаболизма, механизмов действия и клинической значимости витамина D составил основу клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов с освещением в том числе особенностей оптимального дозирования холекальциферола у разных групп населения (например, при ожирении), определил целевые оптимальные уровни с учетом костных и внекостных эффектов. Важным направлением современной медицины является также интеграция терапии витамином D в стратегию профилактики и лечения метаболических и других хронических заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках государственного задания. НИОКТР 124020700097.

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

Участие авторов. Пигарова Е.А. — автор разработал общую концепцию статьи, провел критический обзор литературы, написал и отредактировал основные части статьи, уделяя внимание ясности и логичности изложения материала; Кацобашвили И.А. — автор провел критический обзор литературы, написал основные части статьи, участвовал в рецензировании статьи; Дзеранова Л.К. — автор участвовал в обсуждении и интерпретации полученных результатов, что

позволило сделать обоснованные выводы, провел финальную проверку статьи, обеспечив её соответствие всем научным стандартам и требованиям.

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

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Повалиева А.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Суплотова Л.А., Трошина Е.А. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т.24. — №4. — С.4-26. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Povaliaeva AA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZHE, Dzeranova LK, Karonova TL, Suplotova LA, Troshina EA. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(4):4-26. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12937>
- Schumacher LD, Jäger L, Meier R, Rachamin Y, Senn O, Rosemann T, Markun S. Trends and Between-Physician Variation in Laboratory Testing: A Retrospective Longitudinal Study in General Practice. *J Clin Med*. 2020;9(6):1787. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9061787>
- Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2017. — Т.20. — №3. — С.90-101. [Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):90-101. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101>
- Moon RJ, D'Angelo S, Curtis EM, Ward KA, Crozier SR, et al.; MAVIDOS Trial Group. Pregnancy vitamin D supplementation and offspring bone mineral density in childhood follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2024;120(5):1134-1142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2024.09.014>
- Reid IR. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):935-945. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ycl.2017.07.005>
- Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(11):2603-2623. doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02279-6>
- Tice JA, Halalau A, Burke H. Vitamin D Does Not Prevent Cancer or Cardiovascular Disease: The VITAL Trial: Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bube V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE (2019) Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 380 (1):33-44. *J Gen Intern Med*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05648-x>
- Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(1):159-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2011.09.009>
- Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, Faramand A. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4673. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4673>. Erratum in: *BMJ*. 2020;370:m2329. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2329>
- Herrmann M, Farrell CL, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E. Assessment of vitamin D status - a changing landscape. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(1):3-26. doi: <https://doi.org/10.1515/ccclm-2016-0264>
- Maganova IS, Pigarova EA, Shulpekova NV, Dzeranova LK, Eremkina AK, et al. [Vitamin D metabolite and calcium phosphorus metabolism in in patients with primary hyperparathyroidism on the background of bolus therapy with colecalciferol]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2021;67(6):68-79. Russian. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12851>
- Alonso N, Zelzer S, Eibinger G, Herrmann M. Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance. *Calcif Tissue Int*. 2023;112(2):158-177. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00961-5>
- Повалиева А.А., Пигарова Е.А., Романова А.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., Рожинская Л.Я. Витамин D-связывающий белок как многофункциональный компонент сыворотки крови. // *Вестник РАМН*. — 2021. — Т.76. — №1. — С.103–110. [Povaliaeva AA, Pigarova EA, Romanova AA, Dzeranova LK, Zhukov AY, Rozhinskaya LY. Vitamin D-binding protein: multifunctional component of blood serum. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(1):103-110. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1396>
- Zheng S, Zhu L, Wang Y, Hua Y, Ying J, Chen J. Key genes of vitamin D metabolism and their roles in the risk and prognosis of cancer. *Front Genet*. 2025;16:1598525. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1598525>
- Dhawan P, Peng X, Sutton AL, MacDonald PN, Croniger CM, et al. Functional cooperation between CCAAT/enhancer-binding proteins and the vitamin D receptor in regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase. *Mol Cell Biol*. 2005;25(1):472-87. doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.25.1.472-487.2005>
- Shri Preethi M, Premkumar K, Asha Devi S. Molecular docking study on vitamin D supplements to understand their interaction with VDR-RXRα heterodimer and VDRE of TAGAP gene. *J Biomol Struct Dyn*. 2023;41(15):7009-7018. doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2114939>
- Doms S, Verlinden L, Janssens I, Vanhevel J, Eerlings R, et al. Coactivator-independent vitamin D receptor signaling causes severe rickets in mice, that is not prevented by a diet high in calcium, phosphate, and lactose. *Bone Res*. 2024;12(1):44. doi: <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00343-7>
- Zhang Y, Zhou J, Hua L, Li P, Wu J, Shang S, Deng F, Luo J, et al. Vitamin D receptor (VDR) on the cell membrane of mouse macrophages participates in the formation of lipopolysaccharide tolerance: mVDR is related to the effect of artesunate to reverse LPS tolerance. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):124. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01137-w>
- Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Ожирение, сахарный диабет и витамин D. // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т.21. — №3. — С.316-324. [Pigarova EA, Dzeranova LK. Obesity, diabetes and vitamin D. *Obesity and metabolism*. 2024;21(3):316-324. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/omet13161>
- Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutr Rev*. 2008;66(1):40-6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.00004.x>
- Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. 2012;108(11):1915-1923. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114512003285>
- Szymczak-Pajor I, Miazek K, Selmi A, Balcerzyk A, Śliwińska A. The Action of Vitamin D in Adipose Tissue: Is There the Link between Vitamin D Deficiency and Adipose Tissue-Related Metabolic Disorders? *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):956. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23020956>
- Nimitphong H, Guo W, Holick MF, Fried SK, Lee MJ. Vitamin D Inhibits Adipokine Production and Inflammatory Signaling Through the Vitamin D Receptor in Human Adipocytes. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29(3):562-568. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23109>
- Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. Role of Hypovitaminosis D in the Pathogenesis of Obesity-Induced Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019;11(7):1506. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11071506>

25. Wu J, Atkins A, Downes M, Wei Z. Vitamin D in Diabetes: Uncovering the Sunshine Hormone's Role in Glucose Metabolism and Beyond. *Nutrients*. 2023;15(8):1997. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15081997>
26. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):205-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jec.2013.09.010>
27. Taneera J, Yaseen D, Youssef M, Khaliq A, Al Shehadat OS, Mohammed AK, Bustanji Y, Madkour MI, El-Huneidi W. Vitamin D augments insulin secretion via calcium influx and upregulation of voltage calcium channels: Findings from INS-1 cells and human islets. 2025;599:112472. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2025.112472>
28. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Яценко Д.А. Витамин D — вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т.19. — №1. — С.123-133. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Yatsenko DA. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):123-133. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12835>
29. Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Романова А.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., Рожинская Л.Я. Витамин D-связывающий белок как многофункциональный компонент сыворотки крови. // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2021. — Т. 76. — №1. — С.103-110. [Povalyayeva A.A., Pigarova E.A., Romanova A.A., Dzeranova L.K., Zhukov A.Yu., Rozhinskaya L.Ya. Vitamin D-binding protein as a multifunctional component of blood serum. // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. - 2021. - T. 76. - No. 1. — P.103-110. (In Russ.)]
30. Cipriani C, Pepe J, Piemonte S, Colangelo L, Cilli M, Minisola S. Vitamin D and its relationship with obesity and muscle. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:841248. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/841248>
31. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(4):256-66. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm778>
32. Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:317. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00317>
33. Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:910. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00910>
34. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. «Точка отсечения» витамина D: метод подавления избыточной секреции ПТГ. // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т.16. — №3. — С.88-93. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The «cut-off point» of vitamin D: a method of suppressing excessive secretion of PTH. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):88-93. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet10196>
35. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т.62. — №4. — С.60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV, Melnichenko GA, Dedov II. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
36. Żmijewski MA. Nongenomic Activities of Vitamin D. *Nutrients*. 2022;14(23):5104. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14235104>
37. Park CY, Han SN. The Role of Vitamin D in Adipose Tissue Biology: Adipocyte Differentiation, Energy Metabolism, and Inflammation. *J Lipid Atheroscler*. 2021;10(2):130-144. doi: <https://doi.org/10.12997/jla.2021.10.2.130>
38. Li X, Liu Y, Wang J, Chen X, Reichetzeder C, et al. Vitamin D Is Associated with Lipid Metabolism: A Sex- and Age-Dependent Analysis of a Large Outpatient Cohort. *Nutrients*. 2024;16(22):3936. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16223936>
39. Yu M, Chen S, Liu X, Dong H, Wang DC. The impact of vitamin D supplementation on glycemic control and lipid metabolism in polycystic ovary syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2025;25(1):110. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-025-01920-5>
40. Guo Y, Zhu L, Ge Y, Zhang H. Improving effect of vitamin D supplementation on obesity-related diabetes in rats. *Minerva Endocrinol*. 2020;45(1):29-35. doi: <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.18.02914-0>
41. Nimitphong H, Guo W, Holick MF, Fried SK, Lee MJ. Vitamin D Inhibits Adipokine Production and Inflammatory Signaling Through the Vitamin D Receptor in Human Adipocytes. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29(3):562-568. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23109>
42. Nikooyeh B, Neyestani TR. Can vitamin D be considered an adiponectin secretagogue? A systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;212:105925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105925>
43. Wei X, Wang Y, Liu W, Zhang D, Zhou C, Jiang Z, Li W, Li X, Miao Y. Vitamin D against diabetic adipose tissue inflammation through SHP-1/STAT3 pathway. *Int Immunopharmacol*. 2025;162:115131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115131>
44. Sun X, Zemel MB. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 modulation of adipocyte reactive oxygen species production. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(8):1944-53. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.232>
45. Musazadeh V, Zarezaheh M, Ghalichi F, Kalajahi FH, Ghoreishi Z. Vitamin D supplementation positively affects anthropometric indices: Evidence obtained from an umbrella meta-analysis. *Front Nutr*. 2022;9:980749. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.980749>
46. Perna S. Is Vitamin D Supplementation Useful for Weight Loss Programs? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):368. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55070368>
47. Corsello A, Macchi M, D'Oria V, Pigazzi C, Alberti I, Treglia G, De Cosmi V, Mazzocchi A, Agostoni C, Milani GP. Effects of vitamin D supplementation in obese and overweight children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2023;192:106793. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106793>
48. Golzarand M, Hollis BW, Mirmiran P, Wagner CL, Shab-Bidar S. Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(10):1345-1357. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0132-z>
49. Hu L, Velu P, Prabakar K, Hernández-Wolters B, Kord-Varkaneh H, Xu Y. Effect of Vitamin D Supplementation on Lipid Profile in Overweight or Obese Women: A Meta-analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutr Rev*. 2025;83(9):1657-1668. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae226>
50. Nikooyeh B, Neyestani TR. Can vitamin D be considered an adiponectin secretagogue? A systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;212:105925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105925>
51. He LP, Li CP, Liu CW, Gu W. The Regulatory Effect of Vitamin D on Pancreatic Beta Cell Secretion in Patients with Type 2 Diabetes. *Curr Med Chem*. 2024. doi: <https://doi.org/10.2174/0109298673270429240805050928>
52. Bornstedt ME, Gjerlaugsen N, Pepaj M, Bredahl MKL, Thorsby PM. Vitamin D Increases Glucose Stimulated Insulin Secretion from Insulin Producing Beta Cells (INS1E). *Int J Endocrinol Metab*. 2019;17(1):e74255. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.74255>
53. Yu J, Sharma P, Girgis CM, Gunton JE. Vitamin D and Beta Cells in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14434. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232214434>
54. Molani-Gol R, Rafraf M, Safari S. Effects of vitamin D supplementation on metabolic parameters, anthropometric measures, and diabetes risk in patients with prediabetes: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab (Lond)*. 2025;22(1):99. doi: <https://doi.org/10.1186/s12986-025-00994-1>
55. Chen W, Liu L, Hu F. Efficacy of vitamin D supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(12):5713-5726. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15941>
56. Zhang XJ, Wang HF, Gao X, Zhao Y. Effects of Oral Vitamin D Supplementation on Vitamin D Levels and Glycemic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Biomed Environ Sci*. 2025;38(6):716-726. doi: <https://doi.org/10.3967/bes2025.066>
57. Chien MC, Huang CY, Wang JH, et al. Effects of vitamin D in pregnancy on maternal and offspring health-related outcomes: An umbrella review of systematic review and meta-analyses. *Nutr Diabetes*. 2024; 14(1):35. doi: <https://doi.org/10.1038/s41387-024-00296-0>

58. Каронова Т.Л., Салухов В.В., Дзгоева Ф.Х., Пигарова Е.А., Галстян Г.Р., Булгакова С.В., Вагапова Г.Р., Волкова Н.И., Киселева Т.П., Маркова Т.Н., Ремизов О.В., Скакун Л.А., Тюльганова В.Л., Являнская В.В. Дефицит витамина D у пациентов с избыточной массой тела: современные стратегии и практические аспекты. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2025. — Т.71. — №1. — С.92-98. [Karonova TL, Salukhov VV, Dzgoeva FKh, Pigarova EA, Galstyan GR,

Bulgakova SV, Vagapova GR, Volkova NI, Kiseleva TP, Markova TN, Remizov OV, Skakun LA, Tul'ganova VL, Yavlyanskaya VV. Vitamin D deficiency in overweight patients: current strategies and practical aspects. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):92-98. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl13557>

59. ОХЛП Солигамма® N РУ ЛП-N(003704)-(PF-RU) [Official instructions for the drug Soligamma®(In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Кацобашвили Илана Александровна [Ilana A. Katsobashvili, MD]**; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4388-6097>; eLibrary SPIN: 7274-3990; e-mail: kacobashvili.ilana@mail.ru

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пигарова Е.А., Кацобашвили И.А., Дзеранова Л.К. Витамин D — недостающий элемент в терапии ожирения и сахарного диабета? // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 85-95. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13304>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pigarova EA, Katsobashvili IA, Dzeranova LK. Vitamin D — the missing element in the treatment of obesity and diabetes?. *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):85-95. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13304>

ДЛИНА ТЕЛОМЕР И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР



© М.Б. Заурова*, А.А. Нечитайло, И.И. Фомочкина, А.А. Шевандова, Е.В. Коврижных, А.В. Кубышкин

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Метаболический синдром является распространенным патофизиологическим комплексом нарушений обмена веществ, который характеризуется центральным типом ожирения, артериальной гипертензией, гипергликемией, гиперинсулинемией, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину. Данный симптомокомплекс также представлен атерогенной дислипидемией, проявляющейся увеличением содержания триглицеридов, снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и холестерина. В настоящее время метаболический синдром приобрел статус одной из основных проблем общественного здравоохранения всего мира, за счет чего привлекает внимание большого количества исследователей. Существует множество направлений изучения данного патофизиологического комплекса, одним из которых является анализ зависимости между формированием метаболического синдрома и генетическими маркерами клеточного старения, в частности длиной теломер хромосом. В ходе систематического анализа отечественной и зарубежной литературы, опубликованной в течение последних 6 лет, было установлено, что большинство авторов склоняются к наличию положительной связи между формированием метаболического синдрома и его отдельных компонентов, в том числе окислительного стресса как ключевого патогенетического звена и изменением длины теломер хромосом, что позволяет рассматривать данный параметр в качестве потенциального биомаркера формирования метаболического синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; теломеры; теломераза; инсулинорезистентность; диабет; окислительный стресс; ожирение.

TELOMERE LENGTH AND FEATURES OF METABOLIC SYNDROME DEVELOPMENT: A SYSTEMATIC REVIEW

© Mariam B. Zaurava*, Alena A. Nechitailo, Irina I. Fomochkina, Alina A. Shevandova, Ekaterina V. Kovrizhnykh, Anatoliy V. Kubyshkin

Orders of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", Simferopol, Russia

Metabolic syndrome is a common pathophysiological complex of metabolic disorder, which is characterized by a central type of obesity, arterial hypertension, hyperglycemia, hyperinsulinemia, decreased sensitivity of peripheral tissues to insulin. This symptom complex is also associated with atherogenic dyslipidemia, which is characterized by increased triglyceride levels, decreased high-density lipoprotein (HDL) levels, and increased cholesterol levels. It should be noted that metabolic syndrome has become one of the main public health problems around the world and attracts the interest of researchers in this area. There are a large number of directions for studying this pathophysiological complex, one of which is the dependence of metabolic syndrome development on the length of chromosome telomeres. Analysis of scientific literature over the past 6 years showed that most authors agree that there is a positive correlation between the development of metabolic syndrome and its components, including oxidative stress as a key pathogenic factor, and changes in the length of chromosome telomeres, suggesting that this parameter could be used as a potential biomarker for the development of metabolic syndrome.

KEYWORDS: metabolic syndrome; telomeres; telomerase; insulin resistance; diabetes; oxidative stress; obesity.

Метаболический синдром (МС) в соответствии с современными представлениями характеризуется как комплекс патофизиологически взаимосвязанных нарушений, ведущими признаками которого являются центральный тип ожирения, артериальная гипертензия, гипергликемия, гиперинсулинемия, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и дислипидемия (увеличение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ)). По сведениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)

на 2016 г., распространенность МС составляет 20–40% среди лиц разных возрастных групп [1]. К факторам, влияющим на развитие МС, относят гиподинамию, неправильное питание, гормональный дисбаланс, а также генетическую предрасположенность. Генетическая природа МС подтверждена наблюдениями за однойцовыми близнецами, у которых конкордантность по данному заболеванию достигает 90%. По различным источникам, вклад наследственности в развитие МС составляет от 51 до 60% [2].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ДЛИНОЙ ТЕЛОМЕР

В настоящее время МС не считают болезнью, в связи с тем, что он представляет собой сложный комплекс метаболических и генетических факторов риска, которые могут привести к развитию различных нозологий, таких, как сахарный диабет 2 типа (СД2) [3]. Одной из причин возникновения такого состояния является малоподвижный образ жизни и развивающаяся в итоге избыточная масса тела. Рядом исследований последних 10–15 лет было показано, что индекс массы тела (ИМТ) и развитие метаболического синдрома, а впоследствии и СД2, имеет связь с длиной теломер [4].

Теломеры представляют собой специализированные структуры на концах линейных хромосом эукариотических клеток, состоящие из многократно повторяющихся последовательностей нуклеотидов и образующие комплекс с шелтериновыми белками. Иными словами, это структуры, защищающие концы хромосом и целостность генома. В случае их повреждения и нарушения структуры ДНК клетка теряет способность к репликации и делению, а затем подвергается апоптозу. В течение жизни теломеры претерпевают постепенное укорачивание, ввиду существования лимита Хейфлика, который отражает предел количества делений клетки, а также подавления фермента теломеразы. Длина этих концевых структур детерминирована генетическими факторами и внешними условиями среды. Теломеры имеют как материнское, так и отцовское происхождение. Хотя наследование теломер до конца еще не выяснено, представляется, что их длина является основным фактором возникновения возрастных заболеваний и, следовательно, коррелирует с ожидаемой продолжительностью жизни. Родители с большой длиной теломер наследуют своим потомкам длинные теломеры, что, в свою очередь, обеспечивает большую продолжительность жизни [5]. Более короткие теломеры являются маркером кумулятивного повреждения, которому подверглась клетка [6], а у взрослых ассоциируются с диабетом [7], раком [8], сердечно-сосудистыми заболеваниями [9] и смертностью [10]. Исходя из этого, длина теломер может выступать в роли биомаркера старения организма. Длина теломер лейкоцитов отрицательно коррелирует с возрастом и развитием возраст-ассоциированных заболеваний. Установлено, что окислительный стресс приводит к укорочению длины теломер лейкоцитов, в том числе у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [11].

Теломеры характеризуются переменным количеством повторов TTAGGG и связанных с ними белков. Чтобы защитить концы хромосом, большинству клеток требуется несколько десятков или даже несколько сотен таких повторов, которые создают эффективную защитную структуру, предотвращающую их распознавание как сломанных. Защитная функция теломер в итоге нарушается в тех клетках, которые не могут полностью компенсировать их потерю. Повторы теряются при каждой репликации ДНК. Основным механизмом, предотвращающим эрозию теломер, является экспрессия теломеразы — обратной транскриптазы, которая добавляет повторы TTAGGG к 3'-концам хромосом. Однако процесс рекомбинации также может удлинять теломеры во вре-

мя эмбриогенеза и в некоторых опухолевых клетках [12]. Теломеры поддерживают целостность генома в нормальных клетках, а их прогрессирующее укорочение во время последовательных клеточных делений вызывает хромосомную нестабильность. Таким образом, длина теломер и активность теломеразы имеют большое значение для инициации рака и выживания опухолей [13].

Теломераза представляет собой фермент, ответственный за сохранение и продление теломер и состоящий из двух частей: компонента теломеразной РНК (TERC) и каталитического компонента — теломеразной обратной транскриптазы (TERT). TERT использует TERC в качестве матрицы для синтеза новых повторов ДНК теломер во время одноцепочечного повторения, которое позволяет поддерживать длину теломер. Некоторые типы клеток, такие как стволовые клетки, предшественники клеток крови, активированные лимфоциты и большинство раковых клеток, имеют высокую активность теломеразы для обеспечения бесконечного деления клеток [14].

В отличие от канонических обратных транскриптаз, основанных только на белках, отличительной особенностью теломеразы является то, что в дополнение к процессу добавления нуклеотидов она катализирует процессное добавление повторяющейся последовательности для удлинения теломерного выступа, процесс, называемый повторным добавлением. В этом уникальном процессе фрагмент матрицы РНК перерабатывается после каждого добавления теломерного повтора путем перемещения обратно в исходное положение, чтобы выравниваться с концом теломеры для следующего раунда повторного синтеза [15].

Наиболее изученным нарушением, связанным с длиной теломер, является синдром коротких теломер. Диагноз у 90% людей с данным синдромом ставится во взрослом возрасте, и обычно у них также диагностируется распространенное возрастное заболевание — идиопатический легочный фиброз. В половине случаев виновниками являются гетерозиготные мутации теломеразной обратной транскриптазы [16].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР

Уровни теломеразы в большинстве соматических клеток человека снижаются при дифференцировке с помощью механизмов, которые включают альтернативный сплайсинг (АС) гена *TERT* и подавление транскрипции [12]. Альтернативный сплайсинг пре-мРНК каталитической субъединицы теломеразы человека (hTERT) оказывает существенное влияние на активность теломеразы. Помимо участия в регуляции активности теломеразы, АС обеспечивает клетки различными вариантами сплайсинга, которые могут обладать альтернативной биологической активностью [17]. Связь между экспрессией вариантов сплайсинга hTERT, активностью теломеразы и длиной теломер была хорошо изучена при развитии эмбрионов человека и эмбриональных стволовых клеток (ЭСК). Авторы показали, что поддержание гомеостаза теломер имеет решающее значение для функциональности и долговечности активно пролиферирующих клеток, таких как ЭСК человека [17].

Роль вариантов сплайсинга hTERT в регуляции патологических процессов далека от ясности, поскольку большинство исследований носят описательный характер и основаны только на наблюдении уровней экспрессии вариантов сплайсинга hTERT при различных заболеваниях, преимущественно раковых [17]. Геномный скрининг на рецидивирующие промоторные мутации гена *hTERT* и мутаций в генах, участвующих в альтернативном пути удлинения теломер, таких как *ATRX* (ген *ATRX* кодирует белок, участвующий в метилировании ДНК и регуляции экспрессии ряда генов) и *DAXX* (death-associated protein 6 — ген, кодирующий связанный со смертью белок 6), показал, что эти геномные изменения способствуют активации механизмов поддержания теломер в раковых клетках [13].

Важную роль в регулировании длины теломер также играет мышечный белок ирисин, который образуется в организме при физической нагрузке. Ирисин воздействует на клетки белого жира, стимулируя экспрессию разобщающего белка 1 (UP1) и активацию сигнального пути p38 митоген-активированной протеинкиназы (p38MAPK) [18], и способствует превращению белой жировой ткани в бурую [19].

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДЫ ОТБОРА ЛИТЕРАТУРЫ

Протокол и регистрация — не предусматривались.

Критерии приемлемости

Оценка исследований на соответствие критериям включения проводилась в три этапа: оценка заголовка, аннотации, полного текста статьи.

Критерии включения:

- в обзоре выполнена оценка ассоциации МС с изменением длины теломер;
- дата публикации — не ранее 2018 г.

Критерии исключения:

- СД1 и другие специфические типы СД;
- исследование взаимосвязи длины теломер с кардиометаболическими факторами;
- исследование теломеразы и теломер в теории старения.

Источники информации

Два исследователя независимо друг от друга осуществляли поиск публикаций в электронных базах библиотек PubMed, Embase, eLIBRARY.RU, опубликованных на всех языках в период с января 2018 по декабрь 2023 гг.

Стратегия поиска

Поисковый запрос включал следующие слова: «((metabolic syndrome) AND telomere) OR ((shortening of telomeres) AND metabolic syndrome)» AND «((oxidative stress) AND (telomere))». В русскоязычных базах использовали слова для поиска: «метаболический синдром», «теломеры», «окислительный стресс», «укорочение длины теломер».

Отбор исследований

Исходно проводился скрининг названия и резюме потенциальных исследований, в случае недостаточной информативности изучался полный текст статьи.

Процесс сбора данных

Два исследователя независимо друг от друга изучили базы данных библиотек и получили потенциально релевантные исследования. Затем еще один рецензент оценивал соответствие полного текста статей критериям включения. Спорные моменты разрешались путем совместного обсуждения. Для прозрачности и полной отчетности анализа поиск исследований был представлен в виде блок-схемы (рис. 1).

ОТБОР ИССЛЕДОВАНИЙ И ХАРАКТЕРИСТИКА ИСТОЧНИКОВ

Изучено 55 источников. Анализ проведен по материалам оригинальных статей, системных обзоров на русском и английском языках, описывающих изменения длины теломер хромосом при метаболическом синдроме. Включены 8 полнотекстовых статей, 5 обзоров. Контакт с авторами статей не устанавливался. Всего в списке литературы представлен 41 источник. Этапы поиска по базам данных представлены на рисунке 1.

ДЛИНА ТЕЛОМЕР КАК МАРКЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

В настоящее время механизм развития МС и его связь с генетической предрасположенностью, действием внешних, социальных и других факторов остается предметом научных дискуссий. Одним из возможных генетических факторов, способствующих формированию МС, считается длина теломер хромосом. Впервые о наличии подобной связи было сообщено в исследовании Y. Higuchi и соавт. В 2009 г. [20]. После данного сообщения интерес к изучению взаимосвязи длины теломер с формированием МС возрос, и особенно количество проводимых исследований и публикаций начало расти после 2018 года.

Ряд авторов в проведенных исследованиях установил зависимость длины теломер с более выраженными нарушениями углеводного обмена и более высокой степенью инсулинорезистентности (ИР). По данным исследования, проведенного в США, где приняли участие 2596 человек, было показано, что у диабетиков теломеры, как правило, короче, чем у здоровых [21]. Аналогичным образом, резистентность к инсулину, по-видимому, обратно пропорциональна длине теломер. По мере увеличения ИР длина теломер имеет тенденцию к уменьшению, что свидетельствует об активации клеточного старения.

Группа ученых из Великобритании, Нидерландов и США также получили результаты, свидетельствующие о взаимосвязи между длиной теломер лейкоцитов (LTL) и МС [4]. Методом исследования стала менделевская рандомизация (MR) — способ тестирования причинно-следственных связей между модифицируемыми факторами риска и показателями здоровья, основанный на использовании генетической информации в рамках инструментальных переменных [22]. Исследователями продемонстрировано, что ожирение, определяемое повышенным ИМТ, связано с более короткой LTL и, таким образом, могло ускорить развитие заболеваний, связанных со старением. В ходе исследования были получены механистические представления

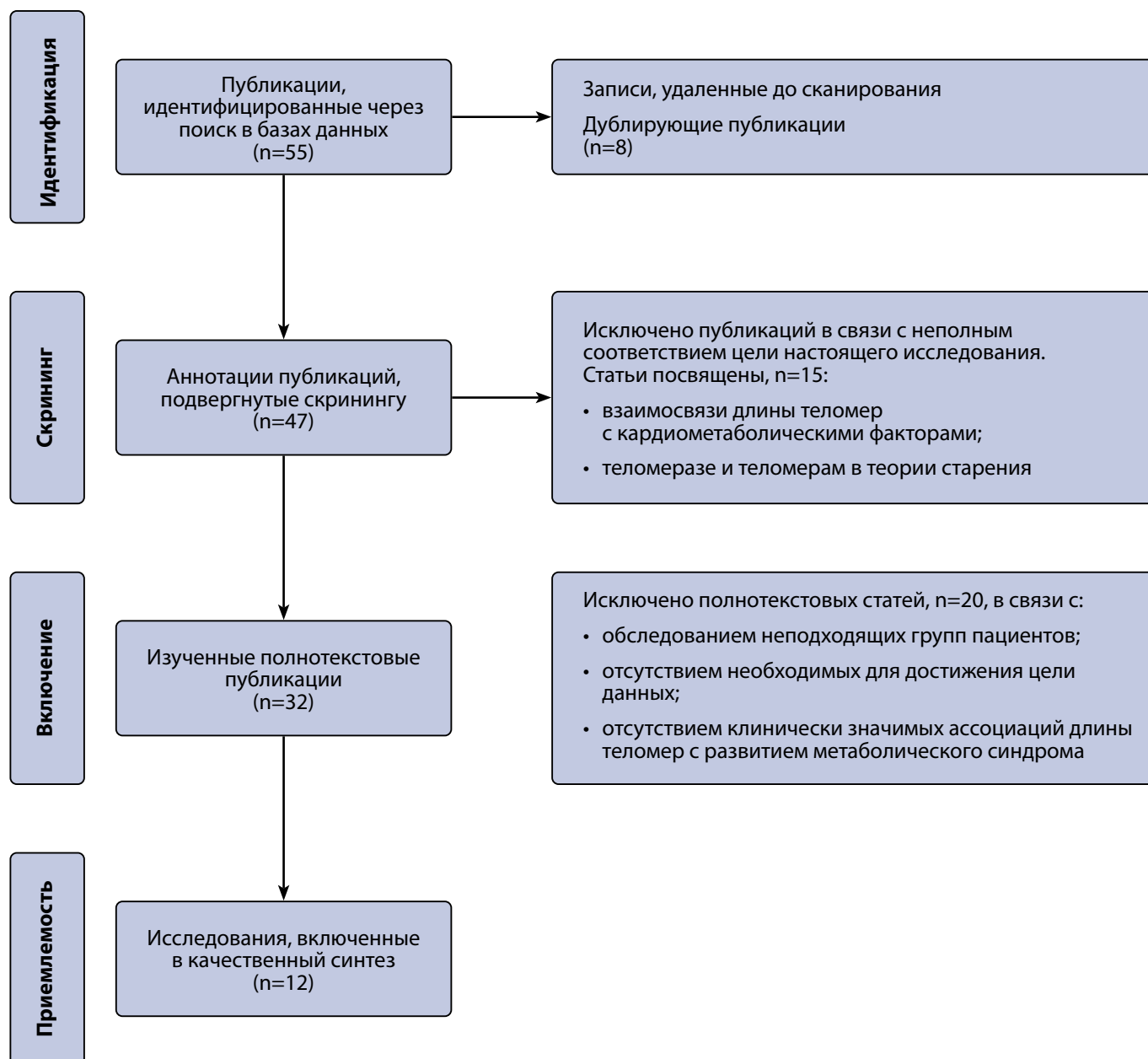


Рисунок 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Figure 1. A block diagram of the design of the conducted research.

о причинно-следственных связях ИМТ и ЛПНП с LTL. По-видимому, субклиническое воспаление, определяемое по циркулирующему С-реактивному белку (СРБ), омега-6, омега-3 жирным кислотам, может опосредовать связь более высокого ИМТ и/или гиперхолестеринемии с измененным LTL [4].

В исследовании, проведенном в Российской Федерации в 2020 г., были получены результаты, которые свидетельствуют о том, что длина теломер и активность теломеразы прогрессивно снижаются по мере усиления инсулинорезистентности [23]. У пациентов с диабетом преобладали короткая длина теломер и низкая активность теломеразы, а самые низкие показатели при этом были у пациентов с СД2. Было выявлено, что у пациентов с ИР повышение уровня гликированного гемоглобина увеличивает вероятность выявления «коротких» теломер в 2,4 раза, а при СД — в 4,26 раза, повышение глюкозы плазмы натощак — на 90%, увеличение индекса ИР (HOMA-IR) — на 35%. В свою очередь HOMA-IR свя-

зан с риском развития атеросклероза, повышения ИМТ, ТГ и другими показателями и является хорошим параметром для отражения метаболизма [24]. Нарастание ИР повышает риск выявления «низкой» активности теломеразы на 53% и риск выявления «очень низкой» активности теломеразы на 92%, в то время как снижение инсулинорезистентности повышает шанс увеличения активности теломеразы до «очень высокой» на 51% [23].

Группа ученых из Великобритании и Нидерландов, проведя идентичное исследование в 2021 г., предположила, что укорочение теломер, возможно, не является основной причиной клеточного старения и дисфункции в жировой ткани человека. Их исследование показало, что генетически предсказанная большая LTL ассоциировалась с более высоким риском развития МС, который, по-видимому, в первую очередь обусловлен патогенетическими связями между большей LTL и повышенным артериальным давлением (АД), а также перераспределением жира в верхней части тела [27].

Еще одним ответвлением данного направления является исследование связи наличия МС при беременности с длиной теломер ребенка или антропометрическими показателями (вес, ИМТ) и АД [10]. Антенатальные факторы являются особенно важным фактором, определяющим длину теломер. Неблагоприятные воздействия во время беременности, такие как стресс матери, курение (в том числе пассивное) и более высокий уровень загрязнения воздуха, связаны с более короткими теломерами, измеряемыми в пуповинной крови [28, 29], плаценте и легочной ткани плода. На каждый 1 кг/м² увеличения ИМТ до беременности теломеры, измеренные в пуповинной крови, были короче на 0,50%, в то время как теломеры, измеренные в плаценте, были короче на 0,66% [30]. Гестационный диабет (ГД) при беременности был связан с более короткими теломерами, измеренными в пуповинной крови в одном исследовании [31], но не в других [10].

УКОРОЧЕНИЕ ТЕЛОМЕР — ПРИЧИНА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА?

Как показывает проведенный анализ, данные о взаимосвязи длины теломер и признаков развития МС во многом противоречивы (табл. 1). Из приведенных выше результатов систематического обзора по представленной проблеме следует отметить, что однозначного мнения исследователей о зависимости длины теломер и формирования МС не существует. Кроме того, в литературе встречаются противоположные мнения, что именно является первичным: укорочение теломер увеличивает риск формирования МС [4, 23, 32–34] или развитие МС запускает механизмы, приводящие к укорочению теломер [14, 35, 36].

При анализе публикаций можно выделить несколько возможных механизмов изменения длины теломер.

Таблица 1. Результаты исследований, включенных в анализ

Table 1. The results of the studies included in the analysis

ФИО исследователя, год публикации, страна	Общее количество публикаций	Характеристика групп пациентов	Вид исследования	Результат
Nellie Y Loh 2021, Великобритания [4]	422 797 чел.	Антропометрические данные (n = до 694 649 человек), гликемические (n = до 151 188), липидные (n=до 188 577 человек), АД (n = до 757 601 субъекта)	Менделевская рандомизация	Увеличение LTL было связано с более высоким отношением талии к бедрам с поправкой на ИМТ, не было обнаружено значимых ассоциаций с другими признаками МС
Boran Chen 2023, Китай [34]	Не указывается	Деления на группы не проводилось	Менделевская рандомизация	Достоверная ассоциация к метаболическому синдрому
Tarachand Devrajani 2023, Пакистан [42]	388 чел.	Здоровые добровольцы (n=90), с метаболическим синдромом (n=298), пациенты с контролируемым и неконтролируемым MetS (n=149)	Поперечное исследование	Анализ эффекта МС на длину теломер показал значимую отрицательную корреляцию $r=-0,8698^{**}$, n=298
Gavia-García Graciela 2021, Мексика [32]	Не указывается	Деления на группы не проводилось	Корреляционный анализ	Имеется положительная связь между компонентами МС и уровнями окислительного стресса в результате кумулятивных эффектов
Xuemin Peng 2021, Китай [33]	344 чел.	344 пациента китайской национальности хань в возрасте 14–83 лет, среди которых — 184 пациента с СД2 с МС и 160 пациентов с СД2 без МС соответствующего возраста	Перекрестное исследование	У пациентов с СД2 с МС уровень LTL был значительно выше, чем у пациентов без МС, особенно когда пациенты с СД2 имели плохой гликемический контроль

Продолжение таблицы 1

ФИО исследователя, год публикации, страна	Общее количество публикаций	Характеристика групп пациентов	Вид исследования	Результат
Grunnet L.G. 2019, Дания [38]	120 чел.	Молодые здоровые мужчины с низкой массой тела при рождении (LBW) (n=55) и нормальной массой тела при рождении (NBW) (n=65)	Когортное исследование	В объединенной группе лиц с низкой массой при рождении (LBW) и нормальной массой при рождении (NBW) была выявлена обратная связь между длиной теломер и уровнем глюкозы натощак и длиной теломер и уровнем HbA _{1c}
Dejan Reljic 2023, Германия [43]	117 чел.	117 пациентов (49,8±13,6 года, ИМТ: 38,2±6,2 кг/м ²) были рандомизированы в НИТ (n=40), МИТ (n=37) или неактивную контрольную группу (n=40)	Рандомизированное контролируемое испытание	Не было обнаружено существенного влияния возраста, пола и уровня образования на изменения TL, обнаружено снижение z-баллов тяжести МС
Dale McAninch 2020, Австралия [26]	5 628 чел.	Деления на группы не проводилось	Многоцентровое проспективное когортное исследование	У детей матерей, у которых во время беременности был МС, теломеры были на 14% короче, чем у детей матерей без МС во время беременности
Дудинская Е.Н. 2020, Россия [23]	305 чел.	Здоровые (без нарушений углеводного обмена, n=175), лица с ИР (индекс НОМА-IR≥2,5, n=80) и пациенты	Обсервационное одноцентровое одномоментное неконтролируемое исследование	Длина теломер лейкоцитов достоверно уменьшалась по мере нарастания ИР. Активность теломеразы достоверно снижалась по мере нарастания нарушений углеводного обмена
Тронько Н.Д. 2020, Украина [14]	161 чел.	Деления на группы не проводилось	Проспективное нерандомизированное	Выявлена согласованность выделенных факторных признаков (супероксиддисмутаза, изменение тонуса парасимпатической нервной системы, активность теломеразы) с риском укорочения теломер
Кузник Б.И. 2021, Россия [36]	Не указывается	Деления на группы не проводилось	Корреляционный анализ	Выявлена связь окислительного стресса с укорочением длины теломер хромосом
Соболева О.А. 2023, Россия [35]	Не указывается	Деления на группы не проводилось	Корреляционный анализ	Активация свободно-радикальных процессов, сопровождающаяся окислительной деструкцией молекул ДНК, может вызывать укорочение теломерных повторов

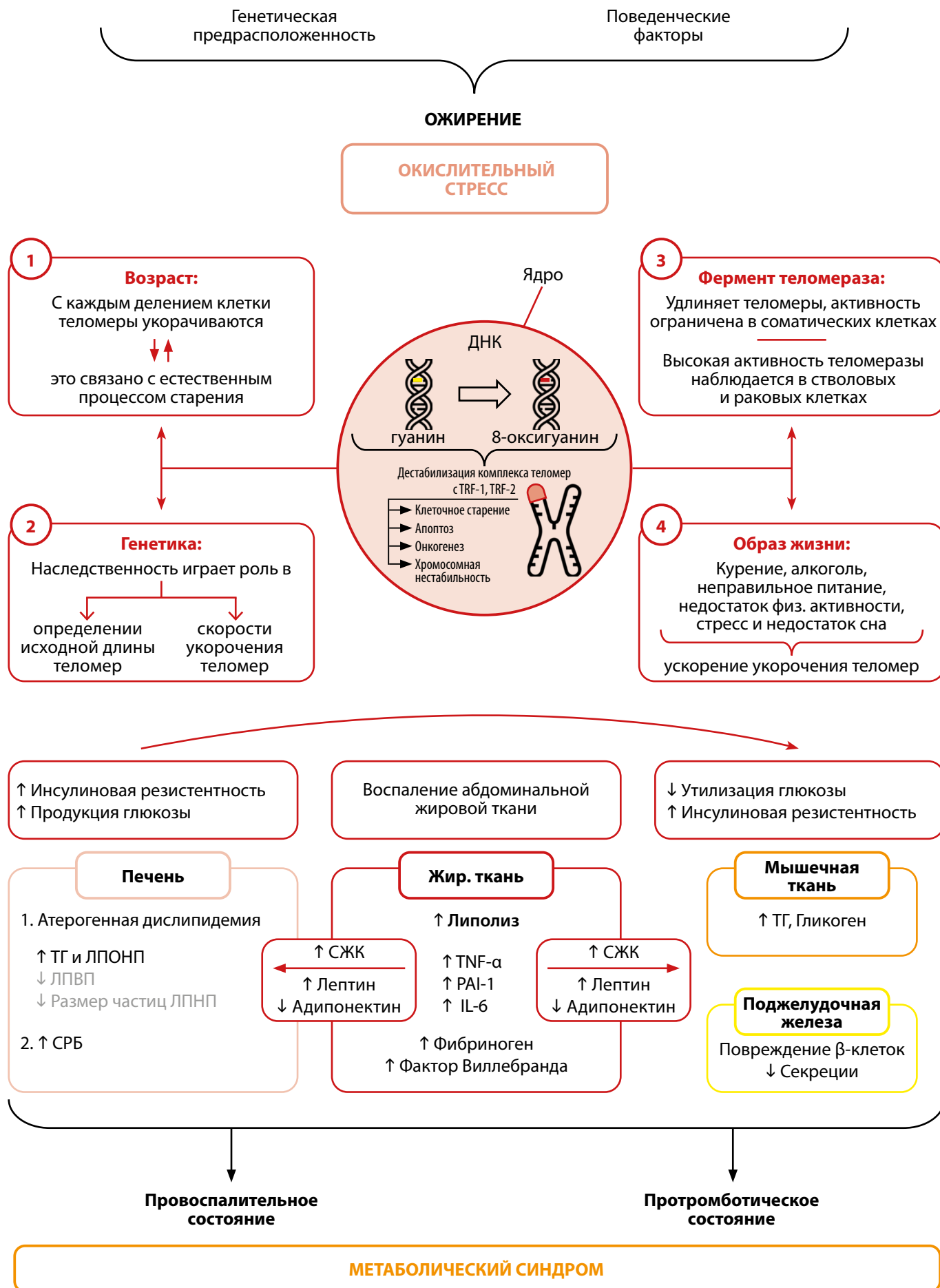


Рисунок 2. Схема патогенеза МС с возможным механизмом изменения длины теломер.

Figure 2. Pathogenesis of MS, with a possible mechanism for telomere length changes.

Например, в одном из исследований длина теломер была отрицательно связана с уровнем глюкозы натощак и гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) [38]. Данный результат можно связать с другой публикацией, в которой исследовалась активность теломеразы [23]. При этом по мере ухудшения показателей, отражающих состояние углеводного обмена, активность данного фермента достоверно уменьшалась, а с нарастающей ИР уменьшалась и длина теломер. Таким образом, данные публикации в определенной степени дополняют и не противоречат друг другу [14, 23, 38].

В то же время есть исследования, в которых авторы обнаружили противоречивые данные о том, что длина теломер у лиц с СД2 и МС была значительно выше, чем у таких же пациентов без МС, но с недостаточным уровнем контроля гликемии (гемоглобин $A1c \geq 7\%$) [33]. Еще несколько авторов связывают изменение длины теломер с ИМТ и антропометрическими данными: были получены сведения о том, что более высокий уровень ИМТ связан с более коротким LTL [4].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК КЛЮЧЕВОЙ МЕХАНИЗМ УКОРОЧЕНИЯ ТЕЛОМЕР ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Однако обращает на себя внимание тот факт, что в числе отобранных для метаанализа публикаций, большинство авторов связывают компоненты МС и сопровождающего его окислительного стресса, с изменением длины теломер хромосом [32, 35, 36]. Вероятнее, именно этот процесс может являться одним из возможных механизмов укорочения теломер при МС с развитием последующих метаболических нарушений (рис. 2). Выработка активных форм кислорода (АФК) регулируется окислительно-восстановительными сигнальными механизмами. АФК могут участвовать в нормальных физиологических процессах или способствовать неадаптивным реакциям, которые в свою очередь приводят к метаболической дисфункции. Основными источниками АФК внутри клетки являются никотинамидадениндинуклеотидфосфоксидаза (NOX) и митохондрии. В последних АФК образуются в процессе окислительного фосфорилирования. Основной продукт оксидативного стресса — супероксид-анион, вступающий в реакцию практически со всеми биомолекулами, приводя к окислительному повреждению [39]. Избыточная продукция АФК может возникать при таких расстройствах, как ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, хроническое воспаление и дислипидемия [40]. Активация свободно-радикальных процессов вызывает изменения структуры ДНК и может способствовать укорочению теломерных повторов. Они состоят из 6 нуклеотидов, из которых три последних это гуанин. Супероксид-анион, являющийся продуктом окислительного стресса, способен взаимодействовать с данным нуклеотидом, образуя 8-оксигуанин. При отсутствии адекватной репарации это приводит к разрывам ДНК, что и вызывает нестабильность генома.

Следует отметить, что окислительный стресс может быть как следствием, так и пусковым механизмом ожирения, которое сопровождается МС. Повышенное потребление жиров, углеводов и насыщенных жирных кислот,

а особенно трансизомеров жирных кислот, приводит к усилению окислительного стресса через различные биохимические процессы, такие как синтез супероксид-аниона посредством окислительного фосфорилирования, аутоокисление глицеральдегида, активация протеинкиназы C, а также полиольный и гексозаминовый пути [41]. Окислительный стресс также играет значительную роль в развитии ожирения, стимулируя отложение жировой ткани, включая пролиферацию преадипоцитов, дифференцировку и рост адипоцитов [41]. Окислительный стресс также является причиной эндотелиальной дисфункции, характеризующейся снижением биодоступности сосудорасширяющих факторов, особенно оксида азота (NO), и увеличением активности эндотелиальных сократительных факторов [41]. Свободные жирные кислоты (СЖК) накапливаются в неадипозной ткани в условиях МС. Во время липолиза из митохондрий поступает более высокая концентрация СЖК. Повышенное β -окисление, нарушение переключения на углеводный субстрат и снижение активности цикла трикарбоновой кислоты (ЦТК) с продуктами неполного окисления могут вызывать избыточную продукцию супероксид-аниона через митохондриальную цепь переноса электронов [41].

Возможное участие окислительного стресса в укорочении длины теломер при формировании метаболического синдрома является лишь одним из механизмов. Дальнейшие исследования по изучению взаимосвязей между длиной теломер, развитием других патологий и возрастными изменениями позволят раскрыть истинную роль теломер в развитии метаболического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного анализа опубликованных данных с января 2018 по декабрь 2023 гг. были получены неоднозначные результаты. В связи с этим все еще остается большое количество вопросов, на которые необходимо ответить.

Требуется дальнейшее изучение влияния компонентов МС на изменение длины теломер хромосом с уточнением конкретных молекулярных механизмов данного процесса. Детальное изучение и разъяснение противоречивых вопросов позволит в будущем понять, возможно ли использование определения длины теломер в качестве генетического маркера развития МС, а впоследствии и СД2. Если на основании исследований удастся разработать объективный диагностический критерий, то это даст возможность заблаговременно начать профилактические мероприятия и предотвратить развитие основного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» в рамках проекта МОЛ/2024/4.

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

Участие авторов. Заурова М.Б. — разработка дизайна исследования, редактирование статьи; Нечитайло А.А. — анализ данных, редактирование статьи; Фомочкина И.И. — интерпретация результатов, внесение существенных правок в статью; Шевандова А.А. — редактирование статьи; Коврижных Е.В. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Кубышкин А.В. — разработка концеп-

ции и дизайна исследования, внесение существенных правок в статью.

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. Успенский Ю.П., Петренко Ю.В., Гулунов З.Х., и др. Метаболический синдром. Учебное пособие — СПб: 2017. [Uspenskiy YuP, Petrenko YuV, Gulunov ZH, et al. Metabolic Syndrome: A Study Guide. St. Petersburg; 2017. (In Russ.)]
2. Зорина В.В., Мельникова Е.С., Иванова А.А. и др. Ассоциация полиморфизмов rs9939609 гена FTO, rs7903146 гена TCF7L2, rs1799883 гена FABP2 с морбидным ожирением у женщин. // *Медицинская генетика*. — 2022. — Т.21. — №7. — С. 52-55. [Zorina VV, Melnikova ES, Ivanova AA, et al. Association of FTO rs9939609, TCF7L2 rs7903146, FABP2 rs1799883 polymorphisms with morbid obesity in women. *Medical Genetics*. 2022;21(7):52-55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.07.52-55>
3. Wang HH, Lee DK, Liu M, et al. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(3):189-230. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.3.189>
4. Loh NY, Rosoff D, Noordam R, et al. Investigating the impact of metabolic syndrome traits on telomere length: a Mendelian randomization study. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(8):2189-2198. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23810>
5. Anifandis G, Samara M, Simopoulou M, et al. Insights into the Role of Telomeres in Human Embryological Parameters. Opinions Regarding IVF. *J Dev Biol*. 2021; 9(4):49. doi: <https://doi.org/10.3390/jdb9040049>
6. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(2):75-95. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00314-w>
7. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere biology and human phenotype. *Cells*. 2019; 8(1):73. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8010073>
8. Lin J, Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2022;73:101507. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101507>
9. Wang Q, Zhan Y, Pedersen NL et al. Telomere length and all-cause mortality: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2018;48:11–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.09.002>
10. Gorenjak V, Petrelis AM, Stathopoulou MG, et al. Telomere length determinants in childhood. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(2):162–177. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0235>
11. Акопян А.А., Кириллова К.И., Стражеско И.Д. и др. Связь полиморфизма генов TNF, MMP9, CYBA с субклиническими изменениями артериальной стенки и факторами риска сердечно сосудистых заболеваний // *Гены и клетки*. — 2020. — Т.15. — №2. — С. 81-88. [Akopyan AA, Kirillova KI, Strazhesko ID, et al. Association of TNF, MMP9, CYBA polymorphism with subclinical arterial wall changes and cardiovascular diseases risk factors. *Genes & Cells*. 2020;15(2): 81-88. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.23868/202004020>
12. Lansdorp PM. Telomeres, aging, and cancer: the big picture. *Blood*. 2022; 139(6): 813–821. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021014299>
13. Jafri MA, Ansari SA, Alqahtani MH, et al. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med*. 2016; 8(1): 69. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0324-x>
14. Тронько Н.Д., Черская М.С., Кухарский В.М., и др. Высокая активность теломеразы, парасимпатии и супероксиддисмутазы — причина укорочения теломер у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом. // *The Scientific Heritage*. — 2020. — №50. — С. 63-70. [Tronko N, Cherska M, Kukharsky V, et al. High activity of telomerase, parasympathetic and superoxide dismutase – the cause of telomere shortening in patients with cerebral atherosclerosis and diabetes mellitus. *The Scientific Heritage*. 2020; (50): 63- 70. (In Russ.)]
15. Wan F, Ding Y, Zhang Y, et al. Zipper head mechanism of telomere synthesis by human telomerase. *Cell research*. 2021; 31(12): 1275-1290. doi: <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00586-7>
16. Armanios M. The role of telomeres in human disease. *Annual Rev Genomics Human Genet*. 2022;23: 363-381. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-010422-091101>
17. Plyasova AA; Zhdanov DD. Alternative Splicing of Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) and Its Implications in Physiological and Pathological Processes. *Biomedicines*. 2021; 9(5): 526. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050526>
18. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А., и др. Ирисин, бетатрофин, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром. Эпигенетические механизмы регуляции // *Успехи физиологических наук*. — 2018. — Т.49. — №1. — С. 72-86. [Khavinson VKH, Kuznik BI, Ryzhak GA, et al. Irisin, Betatrophin, Diabetes, Obesity and Metabolic Syndrome. Epigenetic Regulatory Mechanisms. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in physiological sciences*. 2022; 21(7): 52-55. (In Russ.)]
19. Радугин Ф. М., Тимкина Н. В., Каронова Т. Л. Метаболические свойства ирисина в норме и при сахарном диабете // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №. 3. — С. 332-339. [Radugin FM, Timkina NV, Karonova TL. Metabolic properties of irisin in health and in diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2022; 19(3): 332-339. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12899>
20. Higuchi Y, Maeda T, Guan JZ, et al. Diagonal earlobe crease are associated with shorter telomere in male Japanese patients with metabolic syndrome. *Circ J*. 2009;73(2):274-279. doi: <https://doi.org/10.1253/circj-cj-08-0267>
21. Tucker LA. Insulin Resistance and Biological Aging: The Role of Body Mass, Waist Circumference, and Inflammation. *Biomed Res Int*. 2022;2022:2146596. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/2146596>
22. Плотников Д.Ю. Менделевская рандомизация: применение генетической информации в эпидемиологических исследованиях (обзор) // *Научные результаты биомедицинских исследований*. — 2023. — Т.9. — №2. — С. 158-172. [Plotnikov DY. Mendelian randomization: using genetic information in epidemiological studies (review). *Research Results in Biomedicine*. 2023; 9(2): 158- 172. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-1>
23. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Браилова Н.В., и др. Биология теломер и метаболические нарушения: роль инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №4. — С. 35-44. [Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Brailova NV, et al. Telomere biology and metabolic disorders: the role of insulin resistance and type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):35-44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12510>
24. Yuan X, Yang Q, Yao Y, et al. Role of HOMA-IR and IL-6 as screening markers for the metabolic syndrome in patients with chronic schizophrenia: a psychiatric hospital-based cross-sectional study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2024;274(5):1063-1070. doi: <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01618-6>
25. Wang X, Cheng Z. Cross-Sectional Studies: Strengths, Weaknesses, and Recommendations. *Chest*. 2020;158(1S):S65-S71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.012>
26. McAninch D, Bianco-Miotto T, Gatford KL, et al. The metabolic syndrome in pregnancy and its association with child telomere length. *Diabetologia*. 2020;63(10):2140–2149. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05242-0>
27. Loh NY, Noordam R, Christodoulides C. Telomere length and metabolic syndrome traits: A Mendelian randomisation study. *Aging Cell*. 2021; 20(8): e13445. doi: <https://doi.org/10.1111/acer.13445>

28. Liu B, Song L, Zhang L, et al. Prenatal second-hand smoke exposure and newborn telomere length. *Pediatric Research*. 2020;87(6):1081-1085. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0594-2>
29. Lulkiewicz M, Bajser J, Koczyński P, et al. Telomere length: how the length makes a difference. *Molecular Biology Reports*. 2020;47(9):7181-7188. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05551-y>
30. Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, et al. Developmental origins of metabolic diseases. *Physiological reviews*. 2021;101(3):739-795. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2020>
31. Cheng F, Carroll L, Joglekar MV, et al. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(2): 117-126. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30365-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30365-X)
32. Gavia-García G, Rosado-Pérez J, Arista-Ugalde T L, et al. Telomere Length and Oxidative Stress and Its Relation with Metabolic Syndrome Components in the Aging. *Biology*. 2021;10(4):253. doi: <https://doi.org/10.3390/biology10040253>
33. Peng X, Huang J, Xia S, et al. Association of leukocyte telomere length with metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci*. 2021; 26: 43. doi: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_793_20
34. Chen B, Yan Y, Wang H, Xu J. Association between genetically determined telomere length and health-related outcomes: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *Aging Cell*. 2023;22(7):e13874. doi: <https://doi.org/10.1111/ace1.13874>
35. Соболева О.А., Торгунакова А.В. Окислительный стресс и длина теломер хромосом человека // *Тенденции развития науки и образования*. — 2023. — № 97. — С. 145-147. [Soboleva OA, Torgunakova AV Oxidative stress and telomere length of human chromosomes. *Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya = Trends in the development of science and education*. 2023; (97): 145-147. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18411/trnio-05-2023-511>
36. Кузник Б.И., Линькова Н.С., Ивко О.М. Оксидативный стресс, старение и короткие пептиды // *Успехи физиологических наук*. — 2021. — Т.52. — № 2. — С. 13-20. [Kuznik BI, Linkova NS, Ivko OM. Oxidative Stress, Aging and Short Peptides. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in physiological sciences*. 2021;52(2):13-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S0301179821020041>
37. Останина Ю.О., Яхонтов Д.А., Звонкова А.В., и др. Системное воспаление у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца различных возрастных групп. // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. — 2019. — Т.34. — №3. — С. 97- 102. [Ostanina YuO, Yakhontov DA, Zvonkova AV, et al. Systemic inflammation in patients with hypertension and coronary artery disease in different age groups. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(3):97-102. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-97-102>
38. Grunnet LG, Pilgaard K, Alibegovic A, et al. Leukocyte telomere length is associated with elevated plasma glucose and HbA1c in young healthy men independent of birth weight. *Sci Rep*. 2019;9(1):7639. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43387-0>
39. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants*. 2020; 9(3): 236. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9030236>
40. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, et al. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24(9): 7898. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24097898>
41. Čolak E, Pap D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *Journal of Medical Biochemistry*. 2021;40(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.5937/jomb0-24652>
42. Devrajani T, Abid S, Shaikh H, et al. Relationship between aging and control of metabolic syndrome with telomere shortening: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2023;13(1):17878. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44715-1>
43. Reljic D, Frenk F, Herrmann HJ, et al. Effects of very low volume high intensity versus moderate intensity interval training in obese metabolic syndrome patients: a randomized controlled study. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 2836. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82372-4>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Заурова Мариамь Борисовна [Mariam B. Zaurava]**; адрес: Россия, Крым, Симферополь, 295051, бульвар Ленина, 5/7 [address: 5/7 Lenin Boulevard, 295051, Simferopol, Crimea, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3307-907X>; eLibrary SPIN: 4558-7001; e-mail: zaurava.mariam@bk.ru

Нечитайло Алена Андреевна [Alena A. Nechitailo]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3127-9465>; e-mail: nechitailo.aliona@yandex.ru

Фомочкина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор [Irina I. Fomochkina, MD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>; ResearcherID: AAC-7912-2022; Scopus Author ID: 24449143700; eLibrary SPIN: 3281-4940; e-mail: fomochkina_i@mail.ru

Шевандова Алина Алексеевна [Alina A. Shevandova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9448-6034>; ResearcherID: ABA-5691-2020; Scopus Author ID: 57218800193; eLibrary SPIN: 6199-4876; e-mail: Shevandova_A_A@mail.ru

Коврижных Екатерина Викторовна [Ekaterina V. Kovrizhnykh]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3231-6091>; eLibrary SPIN: 6669-2975; e-mail: medkkovr@mail.ru

Кубышкин Анатолий Владимирович, д.м.н., профессор [Anatoliy V. Kubyshkin, MD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>; Researcher ID: AAU-1822-2020; Scopus Author ID: 7004172980; eLibrary SPIN: 6797-9631; e-mail: kubyshkin_av@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Заурова М.Б., Нечитайло А.А., Фомочкина И.И., Шевандова А.А., Коврижных Е.В., Кубышкин А.В. Длина теломер и особенности развития метаболического синдрома: систематический обзор // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 96-105. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13248>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zaurava MB, Nechitailo AA, Fomochkina II, Shevandova AA, Kovrizhnykh EV, Kubyshkin AV. Telomere length and features of metabolic syndrome development: a systematic review. *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):96-105. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13248>

ОСОБЕННОСТИ АНГИОГЕНЕЗА КАК КОМПОНЕНТА РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



© К.С. Мадонов*, Я.А. Данилова, И.В. Камалихин, Д.Г. Сардаева, Т.И. Власова

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, Россия

Сахарный диабет (СД) — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины, характеризующаяся высокой заболеваемостью с непрерывным ростом, снижением продолжительности и качества жизни, многочисленными и тяжелыми осложнениями. Среди расстройств, наблюдаемых при СД, отмечают недостаточность ангиогенеза — процесса образования новых сосудов из уже имеющихся. Данный процесс играет важную роль в репаративной регенерации, обеспечивая формирование грануляционной ткани. Недостаточность ангиогенеза при СД обуславливает снижение скорости и качества заживления ран у таких пациентов. Мы провели обзор литературы со следующими целями: собрать актуальные данные о механизмах ангиогенеза и его регуляции, выявить звенья ангиогенеза, подверженные патологическому влиянию сахарного диабета; и выявить потенциальные мишени фармакологической терапии, способные компенсировать данное влияние. В статье представлена современная концепция ангиогенеза, включающая основные клетки — участницы процесса и факторы, влияющие на них — биомеханические и биохимические, активаторы и ингибиторы (гипотеза «ангиогенного переключателя»). Отдельное внимание уделено роли сигнальных молекул. Результаты проведенной работы позволят применить полученные данные в исследованиях, направленных на разработку персонализированного подхода к ведению пациентов с сахарным диабетом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; ангиогенез; репаративная регенерация; сигнальные молекулы.

FEATURES OF ANGIOGENESIS AS A COMPONENT OF REPARATIVE REGENERATION IN DIABETES MELLITUS

© Konstantin S. Madonov*, Yana A. Danilova, Il'ya V. Kamalihin, Dar'ya G. Sardaeve, Tat'yana I. Vlasova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University", Saransk, Russian Federation

Diabetes mellitus is one of the most pressing problems of modern medicine, characterized by high morbidity (with continuous growth), a decrease in the duration and quality of life, numerous and severe complications. Among the disorders observed in diabetes mellitus, the insufficiency of angiogenesis, the process of formation of new vessels from existing ones, is noted. This process plays an important role in reparative regeneration, ensuring the formation of granulation tissue. The insufficiency of angiogenesis in diabetes mellitus causes a decrease in the rate and quality of wound healing in such patients. We conducted a literature review with the following objectives: to collect up-to-date data on the mechanisms of angiogenesis and its regulation, to identify the links of angiogenesis that are subject to the pathological influence of diabetes mellitus; and to identify potential targets of pharmacological therapy that can compensate for this effect. The results of this work will allow us to apply the data obtained in studies aimed at developing a personalized approach to the management of patients with diabetes mellitus.

KEYWORDS: diabetes mellitus; angiogenesis; reparative regeneration; signaling molecules.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) остается одной из наиболее актуальных проблем мирового здравоохранения. К концу 2021 г. заболеваемость СД в мире превысила 537 млн человек, что означает двукратное увеличение за последние 10 лет. В Российской Федерации на начало 2022 г. на диспансерном учете состояло почти 5 млн человек (3,3% населения), однако реальная заболеваемость, по мнению экспертов, выше. Кроме того, прогнозы заболеваемости, как во всем мире, так и в Российской Федерации, указывают на дальнейшее усугубление данной проблемы в количественном отношении [1].

При СД наблюдается широкий перечень расстройств гомеостаза. Одним из таких расстройств является нарушение процесса репаративной регенерации, морфологического и функционального восстановления организма после повреждения. В свою очередь, в клинической практике данное расстройство приводит к развитию хронических незаживающих ран. Процесс заживления раны включает остановку кровотечения, воспалительную реакцию, направленную на отторжение нежизнеспособных тканей и очищение раны, заполнение раневого дефекта грануляционной тканью, эпителизацию и образование рубца. Формирование грануляционной ткани происходит в процессе ангиогенеза — образования сосудов из уже

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

существующих. Ангиогенез требует взаимодействия большого количества факторов, многие из которых затрагивают патологическое влияние расстройств при СД, что обуславливает нарушение данного процесса и, как следствие, репаративной регенерации и заживления ран в целом [2].

Учитывая распространенность СД, проблема репаративной регенерации у пациентов с этим заболеванием имеет важное значение, особенно при трофических нарушениях, травмах и послеоперационных состояниях. Существующие методы решения данной проблемы несовершенны, и очевидна необходимость дальнейшего изучения, в частности особенностей ангиогенеза у пациентов с СД. Данные исследования не только расширят представления о механизмах нарушений, но и определят новые стратегии и фармакологические мишени терапии, корригирующей нарушения ангиогенеза, репаративной регенерации и заживления ран у пациентов с СД.

РАЗДЕЛ 1

АНГИОГЕНЕЗ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Ангиогенез является сложным генетически детерминированным последовательным процессом, требующим взаимодействия большого количества факторов, определяющих соотношение между стимулирующими и ингибирующими сигналами и, следовательно, стадийность процесса. Выделяют следующие этапы ангиогенеза: 1) разрушение базальной мембраны (БМ) и внеклеточного матрикса (ВКМ) старых сосудов, 2) миграцию эндотелиальных клеток (ЭК), 3) пролиферацию ЭК, 4) формирование тубулярных эндотелиальных структур и БМ с образованием новых сосудов. Таким образом, в поврежденной области образуется обильная молодая капиллярная сеть, которая в дальнейшем подвергается контролируемой регрессии с образованием ткани, соответствующей физиологической норме [3].

Основными клетками — участницами ангиогенеза являются зрелые ЭК; предшественники ЭК (ПЭК); гладкомышечные клетки (ГМК) и перициты, дифференцирующиеся из мезенхимальных стволовых клеток (МСК); обсуждается роль гемопоэтических клеток-предшественниц [3]. Кроме того, на ангиогенез влияют и другие клетки, участвующие в заживлении ран: кератиноциты, фибробласты, нейтрофилы, моноциты/макрофаги, Т- и В-лимфоциты, тучные клетки [4].

Факторы, влияющие на ангиогенез, в соответствии с их природой можно разделить на биомеханические и биохимические, а в соответствии с результатом их действия — на активаторы и ингибиторы [4, 5]. В настоящее время общепризнана гипотеза об ангиогенном «переключателе»: ангиогенез «включается» при преобладающем воздействии активаторов и «выключается» при преобладании ингибиторов [5, 6].

К биомеханическим факторам относят механические воздействия тока крови на ЭК по типу механотрансдукции. Результаты исследований демонстрируют влияние параметров гемодинамики на выраженность и характер ангиогенных реакций ЭК [7, 8]. Согласно современным представлениям, турбулентный ток крови, сопутствующее ему нестабильное напряжение сдвига, а также повышение трансэндотелиального тока жидкости способ-

ствуют активации ангиогенеза. Напротив, ламинарный ток крови, стабильное напряжение сдвига и снижение трансэндотелиального тока жидкости способствуют завершению ангиогенеза и поддержанию ангиогенного покоя. К ангиогенным реакциям, изменяющимся под действием биомеханических факторов, относятся миграция, пролиферация и апоптоз ЭК, а также продукция ими биохимических факторов [5].

К биохимическим факторам относят биологически активные вещества, оказывающие влияние на ангиогенез и способные выступать маркерами для количественной и качественной оценки данного процесса (табл. 1). Основным инициатором секреции биохимических активаторов является гипоксия, запуск их каскада способствует разрушению старых сосудов, образованию новых и их стабилизации, после чего происходит «переключение» на ингибиторы, которые прерывают ангиогенез и подвержают регрессии нестабилизированные сосуды [3, 4, 6].

РАЗДЕЛ 2

НАРУШЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ СД

Нарушение ангиогенеза при СД носит тканеспецифический характер и отличается разнонаправленностью. В одних случаях регистрируется повышение выраженности ангиогенеза, что обуславливает развитие диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии. В других — такие феномены, как нарушение заживления ран и образования сосудистых коллатералей, эмбриональная васкулопатия и отторжение трансплантата, обусловленные недостаточной выраженностью ангиогенеза [15].

Недостаточность ангиогенеза при СД в значительной степени неспецифически связана с его макро- и микрососудистыми осложнениями, вызывающими хроническое нарушение трофики тканей. В условиях хронической гипоксии стирается градиент основного иницирующего и пролонгирующего фактора, что в сочетании с нарушением энергетического и пластического обмена формирует постоянно активный, но незавершенный патологический ангиогенез [15, 16]. Помимо данной неспецифической основы, в настоящее время выделяют ряд специфических воздействий СД на ангиогенез.

Влияние на клетки — участницы ангиогенеза

Состояние эндотелия сосудов при СД характеризуется термином «эндотелиальная дисфункция (ЭД)». Данное патологическое состояние при СД развивается на фоне гипергликемии, представляет собой генетически опосредованное неадаптивное ремоделирование ЭК с нарушением следующих функций: вазомоторной (снижение синтеза вазодилататоров — оксид азота (NO), простациклин; повышение синтеза вазоконстрикторов — эндотелин), адгезионной (повышение синтеза адгезинов — VCAM-1, PECAM-1, Р- и Е-селектины, TF), гемостазрегулирующей (повышение синтеза ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и фактора фон Виллебранда), ангиогенной (дисбаланс биохимических факторов ангиогенеза) [17, 18, 19, 20, 21, 22].

Обсуждая механизмы формирования ЭД (в том числе и ангиогенной) при СД, одним из значимых аспектов является изменение метаболизма и пути утилизации

Таблица 1. Основные биохимические факторы ангиогенеза

Table 1. The main biochemical factors of angiogenesis

Фактор	Эффекты и механизмы их реализации
Активаторы	Стимуляция ангиогенеза
Факторы, индуцированные гипоксией-1 α ,2 α (HIF-1 α , HIF-2 α)	Стимуляция синтеза других биохимических факторов ангиогенеза: VEGF (основной), PlGF, ANFPT-1,2, FGF-2, TGF- β , IL-8, PDGF-b и др. [9]
Факторы роста эндотелия сосудов (VEGF):	
VEGF-A	Повышение проницаемости сосудов: образование везикулоvasкулярных органелл, сосудистых пор; открытие соединений между прилежащими ЭК; активация кальций-зависимых каналов, синтез NO, активация Akt в дополнение к активации пути Erk1/2
	Стимуляция пролиферации ЭК: активация митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK)
	Стимуляция инвазии ЭК: повышение синтеза MMP, uPA, uPAR, TTPA
	Стимуляция миграции ЭК: активация киназы фокальной адгезии (FAK), p38
	Супрессия апоптоза ЭК: индукция PI3K/Akt, Bcl2, A1, серивина, XIAP или FAK, ингибирование каспаз
VEGF-C	Формирование анастомозов между растущими сосудами [10]
Плацентарные факторы роста-1,2 (PlGF-1,2)	Потенцирование эффектов VEGF-A: взаимодействуют с VEGFR-1 [10]
Нейропилины-1-2 (NRP-1,2)	Потенцирование эффектов VEGF: являются корецепторами VEGF [10]
Циклооксигеназа-2 (COX-2)	Повышение экспрессии VEGF [10]
Факторы роста фибробластов-1-4 (FGF-1-4)	Стимуляция пролиферации и миграции ЭК [11]
Трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β)	Стабилизация новообразованных сосудов, стимуляция формирования ВКМ и препятствие его деградации [12]
Эпидермальный фактор роста (EGF)	Стабилизация новообразованных сосудов [4, 5]
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	Супрессия апоптоза, хемотаксис перicyтов и гладкомышечных клеток, стимуляция синтеза VEGF, трубеобразования и формирования ВКМ [12]
Ангиопоэтин-1 (ANGPT-1)	Подавление апоптоза и образование межклеточных контактов ЭК, взаимодействие с перicyтами, стабилизация новообразованных сосудов [12, 13, 14]
Ангиопоэтин-2 (ANGPT-2)	Стимуляция ангиогенеза (в присутствии VEGF-A): взаимодействует с рецептором Tie-2 [12, 13, 14]
Интерлейкин-8 (IL-8)	Стимуляция пролиферации, миграции и подавление апоптоза ЭК — за счет взаимодействия с рецепторами CXCR-2, независим от VEGF [12]
Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)	Повышение синтеза IL-8, стабилизация новообразованных сосудов [4, 5]
Ангиогенин	Стимуляция ангиогенеза [4, 5]
Ингибиторы	Угнетение ангиогенеза
ANGPT-2	Дестабилизация новообразованных сосудов, регрессия сосудистого русла, стимуляция апоптоза ЭК (в отсутствие VEGF-A): взаимодействует с рецептором Tie-2 [12, 13, 14]
Тромбоспондин-1,2	Угнетение миграции, пролиферации и стимуляция апоптоза ЭК; (TSP-1) ингибирование VEGF, VEGFR-2, FGF-2, PDGF [10, 12]
Вазогибин-1	Угнетение миграции и пролиферации ЭК за счет угнетения экспрессии VEGFR-2 [10, 12]
Ангиостатины	Угнетение миграции, пролиферации и стимуляция апоптоза ЭК; снижение синтеза VEGF [10, 12]
Эндостатин	Угнетение пролиферации ЭК и тубулогенеза (образуется в ЭК при действии VEGF, FGF-2, но в отсутствие гипоксии, TNF α , IL-1) [10, 12]

глюкозы ЭК. Снижается активность пентозофосфатного пути и, следовательно, выработка основного внутриклеточного восстановителя, никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфата (NADPH) — и повышается уровень окислительного стресса. Последнему дополнительно способствует индуцируемая гипергликемией активация NADPH-оксидазы, продуцирующих активные формы кислорода (АФК). Гипергликемия также активирует аргиназу, ферментирующую аргинин — предшественник оксида азота (NO), вместо которого образуются супероксидные радикалы. АФК и реактивные формы азота вызывают разрывы цепей ДНК, что приводит к изменению ферментативной активности в ЭК, остановке гликолиза и запуску «патологических» путей утилизации глюкозы: полиоловый путь и гексозаминовый путь. При активации полиолового пути происходит превращение глюкозы в сорбитол ферментом альдозоредуктазой, данный процесс дополнительно расходует NADPH и повышает уровень АФК; превращение сорбитола в фруктозу ферментом сорбитолдегидрогеназой; данный процесс способствует образованию конечных продуктов гликирования (КПГ). Гексозаминовый путь активируется вследствие накопления фруктоза-6-фосфата и в условиях гипергликемии препятствует нормальному ангиогенному поведению: активируются специфический белок 1 (Sp1), который стимулирует синтез PAI-1, и транскрипционный фактор каппа-би (NF- κ B) — главный фактор провоспалительной активации ЭК. Кроме того, остановка гликолиза и накопление его промежуточных продуктов повышает образование метилглиоксаля, который дополнительно способствует выработке АФК и КПГ, снижает синтез HIF-1 α , и повышает синтез *de novo* диацилглицерола, что в дальнейшем активирует протеинкиназу C, которая стимулирует ряд внутриклеточных сигнальных путей, приводя к нарушению функции клеток через активацию NF- κ B в ЭК и гладкомышечных клетках, угнетение растворимой гуанилатциклазы, опосредующей эффекты NO [21, 22, 23].

Eelen G. с соавт. показано, что гипергликемия вызывает в ЭК митохондриопатию (дефекты митохондриального биогенеза, митофагия, накопление поврежденных митохондрий, их фрагментация, нарушение функциональности и увеличение продукции АФК) [21].

При СД снижается популяция ПЭК. ПЭК больных диабетом обладают сниженной способностью продуцировать функциональные ангиогенные ростки и трубки в ишемических моделях, что нарушает формирование грануляционной ткани, рост капилляров и отложение коллагена [24].

В ранах при СД отмечается дефицит макрофагов. Учитывая, что макрофаги являются источником ряда активаторов ангиогенеза, особенно VEGF, следовательно, их недостаток снижает уровень данных факторов и нарушает течение ангиогенеза. Кроме того, показана функциональная неполноценность макрофагов при СД вследствие нарушения поляризации макрофагов и ее модуляции в условиях гипергликемии и окислительного стресса. В нормальных ранах макрофаги переключаются с провоспалительного фенотипа на прорепаративный, поддерживающий регенерацию тканей. В диабетических ранах, при дефиците макрофагов, их измененный

фенотип не стимулирует восстановление тканей. Показано, что макрофаги в области раны мышей db/db (генетическая модель ожирения, СД II типа и дислипидемии, результат мутации в гене рецептора лептина) демонстрируют сниженный эффероцитоз, что повышает апоптотическую нагрузку и выраженность воспаления в ране [4, 24, 25, 26, 27, 28].

Исследования подтверждают роль тучных клеток в заживлении ран, которые являются источником ангиогенных факторов FGF, VEGF, TGF- β 1. Показано, что их влияние наиболее значимо на завершающем этапе ангиогенеза, контролируемой регрессии новообразованного капиллярного русла [4, 29].

Влияние на факторы ангиогенеза

В кожных ранах пациентов с СД отмечается заметное снижение уровня VEGF, в кожных ранах мышей db/db также отмечается снижение уровней VEGF и mPHK VEGF, а обработка ран VEGF ускоряет заживление ран по сравнению с необработанным контролем. Замедленное заживление ран при СД объясняют недостаточным синтезом mPHK VEGF на ранних стадиях раневого процесса. Отмечают, что снижение уровня mPHK VEGF связано с инсулинорезистентностью даже при отсутствии клинического СД. Инсулин активирует путь P13k/Akt, что усиливает экспрессию VEGF. Zhou et al. продемонстрировали сниженную активность P13k/Akt при инсулинорезистентности (у крыс). Zhou K. et al. утверждают, что аномальные паттерны рецепторов VEGF (повышенный уровень VEGF-1 и сниженный уровень VEGF-2) и сниженные уровни mPHK VEGF являются основной причиной незаживающего состояния ран [15, 30].

Ангиогенные эффекты VEGF, TGF, FGF зависят от NO и могут быть заблокированы ингибиторами синтазы оксида азота (NOS). Такую активность проявляет асимметричный диметиларгинин (ADMA), продукт гидролиза метилированных белков, эндогенный конкурентный ингибитор NOS, концентрация которого в плазме у пациентов с СД2 увеличивается более чем в 2 раза после приема жирной пищи. Активность основного фермента ADMA диметиларгининдиметиламиногидролазы (DDAH) снижена при гипергликемии, что обуславливает повышение уровня ADMA. В эксперименте на мышах ADMA ингибирует ангиогенез, индуцированный bFGF. Данный эффект нивелируется пероральным введением L-аргинина, предшественника NO, что подтверждает данную концепцию. В свою очередь, описано снижение уровня L-аргинина в плазме при СД, что сопряжено с ЭД [31, 32].

При СД отмечается нарушение экспрессии bFGF вследствие тканеспецифического снижения уровня mPHK bFGF. При этом в отдельных тканях зарегистрировано повышение синтеза bFGF. Отмечается, что оба эффекта устраняются с помощью инсулина [11].

В исследовании Beer H.D. с соавт. было показано, что мыши db/db экспрессируют более низкие уровни PDGF и его рецептора в ранах. Известно, что местное применение PDGF ускоряет скорость заживления диабетических ран (за счет влияния на процесс ангиогенеза и за счет стимуляции пролиферативной фазы репаративной регенерации, в т. ч. синтеза фибробластами компонентов ВКМ) [33, 34].

Установлено, что в диабетических ранах снижается отношение ANG-1 к ANG-2. Снижение уровня ANG-1 нарушает ангиогенез. Одновременно отмечается повышение уровня ANG-2, который на фоне дефицита VEGF проявляет антиангиогенные свойства [12, 13, 14].

Важную роль в ангиогенезе играет регуляция генов посредством микроРНК. МикроРНК представляют собой некодирующие РНК длиной около 21-25 нуклеотидов, которые участвуют в экспрессии генов путем связывания с мРНК-мишенью с последующим подавлением синтеза мРНК или ее деградацией. Выявлено, что высокая экспрессия отдельных микроРНК коррелировала с угнетением ангиогенеза. Например, miR-200b угнетает ангиогенез за счет влияния на фактор транскрипции глобина-2 и VEGFR210. К другим микроРНК, влияющим на ангиогенез, относятся miR-130a, miR-21, miR-146a, miR-198 и miR-26b. Нейтрализация miR-200b и miR-26b приводит к улучшению заживления раны [4, 35, 36, 37].

Согласно классическим представлениям, активация фибринолитической системы способствует ангиогенезу: плазмин разрушает компоненты МКМ и БМ (фибронектин, ламинин, протеогликан), высвобождает и активирует bFGF. Кроме того, поддерживая проходимость сосудов, плазмин способствует локальной трофике тканей. Плазмин образуется из плазминогена при помощи активаторов плазминогена (tPA и uPA). СД ассоциирован со сниженным уровнем uPA при повышенном уровне ингибиторов активатора плазминогена (PAI-1). Эта комбинация, в свою очередь, поддерживает низкий уровень плазмينا, что препятствует адекватной деградации МКМ и БМ и дополнительно ухудшает трофику тканей [15].

В диабетических ранах повышен уровень металлопротеаз (в хронической раневой жидкости уровень MMPs почти в 60 раз выше, чем в острых ранах). Высокий уровень металлопротеаз характерен для фазы воспаления, так как позволяет обеспечить очищение раны и облегчить миграцию клеток — участниц репаративной регенерации. Однако сохранение высокого уровня металлопротеаз в фазу пролиферации нарушает ангиогенез и стабилизацию новообразованных сосудов за счет разрушения их компонентов ВКМ. Одной из возможных причин хронического высокого уровня металлопротеаз могут быть высокие концентрации глюкозы, которые повышают экспрессию MMPs и снижают экспрессию TIMPs: прямо — за счет формирования провоспалительного микроокружения и косвенно — за счет накопления КППГ [4].

РАЗДЕЛ 3

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ СД

Основная цель медицинских исследований в краткосрочной перспективе — совершенствование диагностических и лечебных подходов к рассматриваемой проблеме. Изучение ангиогенеза как компонента репаративной регенерации при СД позволяет определить перспективные терапевтические мишени, воздействие на которые способно ускорить и улучшить заживление ран у пациентов с СД.

Поскольку рассматриваемое нарушение является вторичным и этиотропная терапия в данных рамках не-

возможна, наиболее эффективная стратегия — прерывание патогенетической цепи на уровне ключевого звена, гипергликемии. Контроль уровня глюкозы в крови позволяет снизить выраженность как недостаточности ангиогенеза, так и его избыточных проявлений в отдельных тканях [15]. Другими дополнительными мишенями при недостаточности ангиогенеза могут быть:

- гипоксия.

Устранение хронической гипоксии позволяет восстановить градиент парциального давления кислорода между очагом раны и соседними тканями, а также улучшить метаболизм клеток. В исследовании Ya Guan et al. показаны результаты применения системы непрерывного насыщения диабетических ран кислородом, также содержащей компоненты, поглощающие АФК. В эксперименте данный метод существенно способствовал заживлению резаных ран у мышей db/db. Авторы связывают данный эффект со стимуляцией ангиогенеза — выживание клеток, их миграция, образование тубулярных структур (активация сигнального пути p-Erk1/2, активация экспрессии VEGF-A, FGF-2, PDGF-B), и снижением окислительного (поглощение АФК) и воспалительного (снижение количества воспалительных клеток и провоспалительных цитокинов) стресса [16, 38];

- баланс факторов ангиогенеза.

Коррекция дисбаланса факторов ангиогенеза, в первую очередь низкого уровня активаторов за счет их экзогенного введения, приводит к улучшению созревания грануляционной ткани и улучшению заживления ран, что подтверждают многочисленные исследования. К биохимическим факторам ангиогенеза, которые считаются перспективными терапевтическими агентами, относят: VEGF, FGF, PDGF, EGF, др. Продолжается разработка и совершенствование систем их доставки: гель, крем, раствор, микросферы, нановолокна, др. Перспективным вариантом является применение обогащенной тромбоцитами плазмы, как среды с высоким содержанием активаторов ангиогенеза. Ограничениями данного лечебного метода являются высокая стоимость препаратов, действующим веществом которых являются факторы ангиогенеза, их побочные эффекты и риск усугубления проявлений избыточного ангиогенеза в отдельных тканях [4, 36, 39];

- генетическая регуляция факторов ангиогенеза.

МикроРНК, выявленные регуляторы ангиогенеза, в настоящее время активно исследуются в качестве перспективных терапевтических мишеней. Одним из методов воздействия на них является применение ингибиторов микроРНК (anti-miRs, "antagomirs"). Так, снижение уровня miR-92a соответствующим ингибитором увеличивало ангиогенез и заживление резаной раны в эксперименте на диабетических мышах [4, 35, 36, 37];

- повышение уровня гемопоэтических стволовых клеток CD34b и стимуляция их дифференцировки.

Введение данных клеток способствует улучшению ангиогенеза за счет их дифференцировки в ЭК, что было продемонстрировано в эксперименте с заживлением кожных ран мышей. Следует отметить, что клетки больных СД менее эффективно дифференцируются, чем клетки здоровых, что является значительным ограничением данного метода. В настоящее время изучаются способы векторной стимуляции дифференцировки данных клеток с целью улучшения ангиогенеза [40, 41];

- коррекция метаболизма клеток.

Аргинин — условно незаменимая аминокислота, играет важную роль в поддержании адекватной функции сосудистого эндотелия и, как следствие, регуляции сосудистого тонуса, гемодинамики, заживления ран и микроциркуляции. Пищевой аргинин — основной источник синтеза eNO. Диета, обогащенная аргинином, потенциально способна компенсировать недостаток данной аминокислоты у пациентов с СД. Показано, что введение аргинина дозозависимо стимулирует выработку NO, снижение АД, агрегации тромбоцитов, и при длительном введении — повышает чувствительность к инсулину и инсулино-опосредованную вазодилатацию. Высокие дозы аргинина могут иметь побочные эффекты, альтернативой может служить L-цитруллин [14, 42].

Клинические данные подтверждают, что метформин обладает цитопротекторными эффектами относительно ЭК, важную роль в его фармакодинамике отводят восстановлению сигнального пути Hedgehog. Кроме того, метформин подавляет механизм аутофагии, который способен инициировать ингибиторы ангиогенеза [43, 44].

Также определенный интерес представляют подходы ингибирования повышенного образования АФК. На примере применения синтетического аналога витамина Е было показано снижение интенсивности перекисного окисления липидов. Сообщают о снижении содержания конъюгированного диена в образцах ран мышей с диабетом, получавших раксифеласт, гидрофильный антиоксидант, подобный витамину Е. Кроме того, показано, что терапия раксифеластом значительно увеличивает экспрессию VEGF в кожных ранах мышей db/db и увеличивает плотность раневых капилляров, прочность на разрыв и содержание коллагена [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушение ангиогенеза как компонента репаративной регенерации у пациентов с СД представляет собой сложное многофакторное состояние. В качестве основных негативных звеньев здесь следует выделить дисфункцию клеток — участниц ангиогенеза

(в первую очередь, ЭК, ПЭК и макрофагов) и формирование дисрегуляторных сигналов со стороны микроокружения (дисбаланс факторов ангиогенеза). Ключевым звеном патогенеза является гипергликемия. Коррекция повышенного уровня глюкозы в крови у пациентов с СД в настоящее время является наиболее обоснованным и рекомендованным к применению в клинической практике методом, однако уже определены иные перспективы в этом направлении. Во-первых, некоторые сахароснижающие препараты, например, метформин, наряду с основным эффектом также способны благоприятно влиять на процесс ангиогенеза. Во-вторых, активно проводятся исследования искусственной регуляции сигнальных процессов посредством экзогенного введения факторов ангиогенеза, изучается эффективность управления гипоксией, и, наконец, наиболее отдаленной перспективой является воздействие на метаболизм отдельных клеток с целью прерывания патологических цепей на уровне внутриклеточных обменных процессов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (№24-25-00278, <https://rscf.ru/project/24-25-00278/>) на базе ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева».

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

Участие авторов. Власова Т.И. — разработка базового дизайна исследования, контроль модификаций дизайна исследования; правка статьи, обобщение полученных данных; Мадонов К.С., Камалихин И.В. — модификация дизайна исследования в разделах, касающихся патофизиологических аспектов; написание второго и третьего разделов статьи; Данилова Я.А., Сардаева Д.Г. — модификация дизайна исследования в разделах, касающихся физиологических аспектов; написание первого раздела статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 10-й выпуск (дополненный). / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т.24. — №15. — С. 1-148. [Standarts of specialized diabetes care, 10th edition (revised). Ed by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. *Sakharnyy diabet*. 2021;24(15):1-148. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
2. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Особенности заживления ран у больных с синдромом диабетической стопы. // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т.7. — №4. — С. 42-47. [Komelyagina EYu, Antsiferov MB. Wound healing in diabetic foot patients. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2018;7(4):42-47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-14005>
3. Пронина Е.А., Степанова Т.В., Кириязи Т.С. и др. Особенности ангиогенеза при регенерации тканей кожи (обзор). // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2019. — Т.15. — №1. — С. 104-107. [Pronina EA, Stepanova TV, Kiriyaizi TS, et al. Features of angiogenesis in skin tissue regeneration (review). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2019;15(1):104-107. (In Russ.)]
4. Patel S, Srivastava S, Singh MR, Singh D. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;112:108615. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108615>
5. Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н. Факторы, регулирующие ангиогенез. // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — Т.5. [Kurtukova MO, Bugaeva IO, Ivanov AN. Factors regulating angiogenesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;5. (In Russ.)]
6. Юдина А.Ю., Богданов-мл. А.А., Пирогов Ю.А. *Магнитно-резонансная томография в изучении ангиогенеза и его молекулярных маркеров*. / Под ред. Пирогова Ю.А. — М.: Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова; 2008. [Yudina AYU, Bogdanov-ml. AA, Pirogov YuA. *Magnitno-rezonansnaya tomografiya v izuchenii angiogeneza i ego molekulyarnykh markerov*. Ed by Pirogov YuA. Moscow: Fizicheskii fakul'tet MGU imeni M.V. Lomonosova; 2008. (In Russ.)]
7. Chouinard-Pelletier G, Jahnsen ED, Jones EA. Increased shear stress inhibits angiogenesis in veins and not arteries during vascular development. *Angiogenesis*. 2013;16(1):71-83. doi: <https://doi.org/10.1007/s10456-012-9300-2>
8. Galie PA, Nguyen DH, Choi CK et al. Fluid shear stress threshold regulates angiogenic sprouting. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(22):7968-73. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1310842111>

9. Zhang Z, Yao L, Yang J et al. PI3K/Akt and HIF 1 signaling pathway in hypoxia ischemia (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2018;18(4):3547-3554. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>
10. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. 2019;176(6):1248-1264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
11. Liu Y, Liu Y, Deng J, et al. Fibroblast Growth Factor in Diabetic Foot Ulcer: Progress and Therapeutic Prospects. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2021;12:744868. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.744868>
12. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in Chronic Inflammatory Skin Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):12035. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222112035>
13. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019;8(5):471. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8050471>
14. Isidori AM, Venneri MA, Fiore D. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 in metabolic disorders: Therapeutic strategies to restore the highs and lows of angiogenesis in diabetes. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39(11): 1235–1246. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0502-0>
15. Martin A, Komada MR, Sane DC. Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus. *Medicinal Research Reviews*. 2003;23(2):117-45. doi: <https://doi.org/10.1002/med.10024>
16. Guan Y, Niu H, Liu Z et al. Sustained oxygenation accelerates diabetic wound healing by promoting epithelialization and angiogenesis and decreasing inflammation. *Science Advances*. 2021;7(35):eabj0153. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj0153>
17. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2019. — Т.18. — №2 — С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2019;18(2):19–27. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>
18. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №1 — С. 47–55. [Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD et al. The Role of Diabetes in the Onset and Development of Endothelial Dysfunction. *Problemy endokrinologii*. 2020;66(1):47–55. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl1221>
19. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. // *Казанский медицинский журнал*. — 2015. — Т.96. — №4 — С. 659–665. [Mel'nikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2015;96(4):659–665. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-659>
20. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2022. — Т.21. — №2 — С. 4–15. [Vlasova TI, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelial dysfunction as the typical pathological state. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2022;21(2):4–15. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15>
21. Eelen G, de Zeeuw P, Simons M, Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circulation Research*. 2015;116(7):1231–1244. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.302855>
22. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *Journal of Diabetes*. 2017;9(5):434–449. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12521>
23. Кирилюк М.Л., Ищенко В.А. Патогенез диабетической ретинопатии: обзор литературы. // *Международный эндокринологический журнал*. — 2019. — Т.15. — №7 — С. 567–575. [Kirilyuk ML, Ishchenko VA. Pathogenesis of diabetic retinopathy: a literature review. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2019;15(7):567–575. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.7.2019.186061>
24. Okonkwo UA, DiPietro LA. Diabetes and Wound Angiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(7):1419. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18071419>
25. Louiselle AE, Niemiec SM, Zgheib C, Liechty KW. Macrophage polarization and diabetic wound healing. *Translational Research*. 2021;236:109–116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.05.006>
26. Sharifiaghdam M, Shaabani E, Faridi-Majidi R et al. Macrophages as a therapeutic target to promote diabetic wound healing. *Molecular Therapy*. 2022;30(9):2891–2908. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.07.016>
27. Basu Mallik S, Jayashree BS, Shenoy RR. Epigenetic modulation of macrophage polarization - perspectives in diabetic wounds. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018;32(5):524–530. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.01.015>
28. Okizaki S, Ito Y, Hosono K et al. Suppressed recruitment of alternatively activated macrophages reduces TGF- β 1 and impairs wound healing in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015;70:317–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.10.020>
29. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunological Reviews*. 2018;282(1):121–150. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12634>
30. Zhou K, Ma Y, Brogan MS. Chronic and non-healing wounds: The story of vascular endothelial growth factor. *Medical Hypotheses*. 2015;85(4):399–404. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.06.017>
31. Malone-Povolny MJ, Maloney SE, Schoenfish MH. Nitric Oxide Therapy for Diabetic Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials*. 2019;8(12):e1801210. doi: <https://doi.org/10.1002/adhm.201801210>
32. Honing ML, Morrison PJ, Banga JD et al. Nitric oxide availability in diabetes mellitus. *Diabetes / Metabolism Reviews*. 1998; 14(3):241–249. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sic\)1099-0895\(199809\)14:3<241::aid-dmr216>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/(sic)1099-0895(199809)14:3<241::aid-dmr216>3.0.co;2-r)
33. Beer HD, Longaker MT, Werner S. Reduced expression of PDGF and PDGF receptors during impaired wound healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 1997;109(2):132–138. doi: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12319188>
34. Brown RL, Breeden MP, Greenhalgh DG. PDGF and TGF- α act synergistically to improve wound healing in the genetically diabetic mouse. *Journal of Surgical Research*. 1994;56(6):562–570. doi: <https://doi.org/10.1006/jsre.1994.1090>
35. Icli B, Nabzdyk CS, Lujan-Hernandez J et al. Regulation of impaired angiogenesis in diabetic dermal wound healing by microRNA-26a. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2016;91:151–159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.01.007>
36. Veith AP, Henderson K, Spencer A et al. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019;146:97–125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.09.010>
37. Xu J, Zgheib C, Hu J et al. The role of microRNA-15b in the impaired angiogenesis in diabetic wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2014;22(5):671–677. doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.12217>
38. Burgess JL, Wyant WA, Abdo Abujamra B et al. Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1072. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57101072>
39. Шестакова В.Г. Стимулированный ангиогенез и его роль в репаративной регенерации кожи. // *Журнал анатомии и гистопатологии*. — 2018. — Т.7. — №3 — С. 117–124. [Shestakova V.G. Stimulated angiogenesis and its role in reparative skin regeneration. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2018;7(3):117–124. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-3-117-124>
40. Sivan-Loukianova E, Awad OA, Stepanovic V et al. CD34+ blood cells accelerate vascularization and healing of diabetic mouse skin wounds. *Journal of Vascular Research*. 2003;40(4):368–377. doi: <https://doi.org/10.1159/000072701>
41. Fujita Y, Kawamoto A. Therapeutic Angiogenesis Using Autologous CD34-Positive Cells for Vascular Diseases. *Annals of Vascular Diseases*. 2022; 15(4):241–252. doi: <https://doi.org/10.3400/avd.ra.22-00086>
42. Zhou Y, Liu G, Huang H, Wu J. Advances and impact of arginine-based materials in wound healing. *Journal of Materials Chemistry B*. 2021; 9(34):6738–6750. doi: <https://doi.org/10.1039/d1tb00958c>
43. Buraschi S, Neill T, Goyal A et al. Decorin causes autophagy in endothelial cells via Peg3. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*. 2013;110(28):2582–2591. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1305732110>
44. Niu C, Chen Z, Kim KT et al. Metformin alleviates hyperglycemia-induced endothelial impairment by downregulating autophagy via the Hedgehog pathway. *Autophagy*. 2019;15(5):843–870. doi: <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1569913>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мадонов Константин Сергеевич [Konstantin S. Madonov];** адрес: Россия, 430910, Саранск, Луховка, ул. Садовая, д. 268 [address: 268 Sadovaya street, 430910 Saransk, Luhovka, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3709-1458>; eLibrary SPIN: 9919-6959; e-mail: MKS-34@yandex.ru

Данилова Яна Андреевна [Yana A. Danilova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4173-9648>; e-mail: danilowa.y.a@yandex.ru

Камалихин Илья Владимирович [Ilya V. Kamalikhin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6641-6437>; eLibrary SPIN: 3103-4569; e-mail: ilyakama1993@yandex.ru

Сардаева Дарья Геннадьевна [Dar'ya G. Sardaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9418-1786>; eLibrary SPIN: 9788-1860; e-mail: sardaieva96@mail.ru

Власова Татьяна Ивановна, д.м.н., доцент [Tat'yana I. Vlasova, MD, Associated professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2624-6450>; eLibrary SPIN: 5314-3771; e-mail: v.t.i@bk.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мадонов К.С., Данилова Я.А., Камалихин И.В., Сардаева Д.Г., Власова Т.И. Особенности ангиогенеза как компонента репаративной регенерации при сахарном диабете // *Ожирение и метаболизм*. — 2026. — Т. 23. — №2. — С. 106-113. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13086>

TO CITE THIS ARTICLE:

Madonov KS, Danilova YaA, Kamalihin IV, Sardaeva DG, Vlasova TI. Features of angiogenesis as a component of reparative regeneration in diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):106-113. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13086>

СПЕКТР ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМ ОЖИРЕНИЯ И СВЯЗАННЫХ С НИМ РАССТРОЙСТВ: ПРАДЕРА-ВИЛЛИ-ПОДОБНЫЕ СИНДРОМЫ (ЧАСТЬ 1)



© Е.Г. Панченко^{1,2,3*}, Е.П. Атавина-Ермакова⁴, А.Ф. Николаева¹, Т.В. Бойко^{1,2}, О.В. Васюкова⁴, Д.А. Копытина⁴, Н.Г. Мокрышева⁴, С.И. Куцев¹

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

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

³ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», Москва, Россия

Прадера-Вилли-подобные синдромы (ПВПС) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся набором ключевых клинических проявлений, включающих мышечную гипотонию, ожирение, задержку психомоторного и речевого развития, поведенческие проблемы в отсутствие аномалий метилирования хромосомного района 15q11.2q13. Фенотипические проявления ПВПС имеют значительное перекрытие с классическим синдромом Прадера-Вилли (СПВ) — заболеванием из группы нарушений геномного импринтинга. К ПВПС относят некоторые хромосомные синдромы (делеции 1p36, 2pter, 3p26.3, 6q, 10q26, 19p, субтеломерной делеции 12q, парацентрической инверсии Xq26q28, Xq27-qter дисомии, дупликаций 6q, 15q, Xq21.1q21.31, Xq23q25), болезни импринтинга (синдромы Ангельмана, Темпл, псевдогипопаратиреоз 1A, C типов, псевдопсевдогипопаратиреоз и синдром Шаафа-Янг) и моногенные синдромные формы ожирения (синдромы Мартина-Белл, Барде-Бидля, Альстрёма, Коэна, Бьерсона-Форсмана-Лемана, *MYT1L*-синдром, *SIM1*-ассоциированное СПВ-подобное ожирение, *GNAI1*-ассоциированное нарушение развития нервной системы). В связи с этим сочетание генетической гетерогенности ПВПС и отсутствия у его представителей характерного для СПВ молекулярно-генетического дефекта создает существенные сложности для дифференциальной диагностики в клинической практике. Данный обзор систематизирует современные литературные данные, направленные на детализацию фенотипа, тактику ведения и стратегии лечения синдромов Прадера-Вилли-подобного спектра.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Прадера-Вилли; Прадера-Вилли-подобный фенотип; болезни импринтинга; моногенное ожирение; вариант нуклеотидной последовательности.

SPECTRUM OF GENETIC FORMS OF OBESITY AND RELATED DISORDERS: PRADER-WILLI-LIKE SYNDROMES (PART 1)

© Elizaveta G. Panchenko^{1,2,3*}, Evgeniia P. Atavina-Ermakova⁴, Alexandra F. Nikolaeva¹, Timur V. Boyko^{1,2}, Olga V. Vasyukova⁴, Daria A. Kopytina⁴, Natalia G. Mokrysheva⁴, Sergey I. Kutsev¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

³Morozov Children's City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department

⁴Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Prader-Willi-like syndromes (PWLS) represent a heterogeneous group of disorders characterized by a set of key clinical features, including muscular hypotonia, obesity, psychomotor and speech developmental delay, and behavioral problems, in the absence of methylation abnormalities within the chromosomal region 15q11.2q13. The phenotypic manifestations of PWLS show substantial overlap with the classical Prader-Willi syndrome (PWS), a disorder belonging to the group of imprinting disorders. PWLS include certain chromosomal syndromes (deletions of 1p36, 2pter, 3p26.3, 6q, 10q26, 19p, subtelomeric deletion of 12q, paracentric inversion Xq26q28, Xq27-qter disomy, duplications of 6q, 15q, Xq21.1q21.31, Xq23q25), imprinting disorders (Angelman syndrome, Temple syndrome, pseudohypoparathyroidism types 1A and 1C, pseudopseudohypoparathyroidism, Schaaf-Yang syndrome), and monogenic syndromic forms of obesity (Fragile X syndrome, Bardet-Biedl syndrome, Alström syndrome, Cohen syndrome, Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome, *MYT1L*-related syndrome, *SIM1*-associated PWS-like obesity, *GNAI1*-associated neurodevelopmental disorder). The combination of the genetic heterogeneity of PWLS and the absence of the specific genetic defect observed in PWS creates significant challenges for differential diagnosis in clinical practice. This literature review systematizes current research data aimed at refining the phenotypic characterization, management approaches, and treatment strategies for syndromes within the Prader-Willi-like spectrum.

KEYWORDS: Prader-Willi syndrome; Prader-Willi-like phenotype; imprinting disorders; monogenic obesity; single nucleotide sequence variant.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2026

Received: 26.01.2026. Accepted: 20.03.2026.

Ожирение и метаболизм. – 2026. – Т. 23. – № 2. – С. 114-124

doi: <https://doi.org/10.14341/ommet13334>

Obesity and metabolism. 2026;23(2):114-124



Ожирение, будучи хроническим многофакторным заболеванием, приобрело масштабы глобальной пандемии. По последним оценкам, распространенность избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения планеты достигает 2,5 млрд человек, что составляет порядка 43% лиц старше 18 лет [1]. При этом ожирение обладает выраженным генетическим компонентом, что подтверждается данными о наследуемости индекса массы тела (ИМТ), которая варьирует в пределах 40–50% в общей популяции и достигает 70–80% в субпопуляции лиц с ожирением [2]. В связи с этим диагностический поиск у пациентов с ожирением требует комплексной оценки, включающей анализ фенотипических особенностей, данных лабораторного и инструментального обследований. Морбидное ожирение с ранней манифестацией характерно для моногенных форм, этиологией которых являются варианты нуклеотидной последовательности и вариации числа копий, затрагивающих один ген [3]. Патогномичным признаком является значительное превышение показателей ИМТ, при котором коэффициент стандартного отклонения ИМТ (SDS) зачастую превышает +3,0 уже в первые 3–6 лет жизни [4]. С клинической точки зрения моногенные формы ожирения подразделяются на синдромальные (ассоциированные с задержкой психомоторного развития, черепно-лицевыми дисморфиями и иными признаками дисморфогенеза) и несиндромальные (синдромоподобные) [5]. Несмотря на то, что распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации достигает 25,3% [6], на долю верифицированных моногенных форм ожирения, по данным современных исследований, приходится не менее 5–7% случаев в структуре данной патологии [7], что подчеркивает важность молекулярно-генетического тестирования для определения тактики ведения таких пациентов.

За последние годы было описано множество случаев пациентов с клиническими характеристиками, схожими с синдромом Прадера-Вилли (СПВ), у которых стандартные методы молекулярно-генетического тестирования не выявляют характерных для СПВ нарушений [8–11].

Доминирующим и зачастую инициирующим диагностический поиск симптомом в данной когорте пациентов выступает морбидное ожирение с ранним дебютом [12]. Для обозначения этого гетерогенного контингента больных в клинической практике утвердился термин «Пациенты с Прадера-Вилли-подобным фенотипом». Дифференциально-диагностический ряд при подозрении на СПВ и Прадера-Вилли-подобный (ПВП) фенотип на сегодняшний день включает широкий спектр генетических синдромов. Помимо классических, таких как синдром Ангельмана, ломкой X-хромосомы (Мартин-Белл) и Темпл, а также некоторых микрохромосомных синдромов (делеции 1p36, 2pter, 3p26.3, 6q, 10q26, 19p, субтеломерной делеции 12q, парацентрической инверсии Xq26q28, Xq27-qter дисомии, дупликаций 6q, 15q, Xq21.1q21.31, Xq23q25), в него входят моногенные формы ожирения [8, 13]. Также дифференциальную диагностику СПВ часто проводят с синдромами Альстрема, Барде-Бидля, Ангельмана, Коэна, Бёрьесона-Форсмана-Лемана и некоторыми другими состояниями [14].

В рамках настоящего обзора систематизированы современные литературные данные, направленные на де-

тализацию фенотипа, тактику ведения и стратегии лечения синдромов Прадера-Вилли-подобного спектра.

СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА

Синдром Ангельмана (СА) — генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с пенетрантностью, зависящей от родительского происхождения (болезнь импринтинга), связанное с аномальным метилированием в области 15q11.2q13 или патогенным генетическим вариантом в гене *UBE3A* материнского аллеля, картированном на 15-й хромосоме в локусе 11.2 (15q11.2) и кодирующем убиквитин-протеинлигазу E3A (*UBE3A* — Ubiquitin Protein Ligase E3A) (PMID: 20301323). Частота синдрома Ангельмана варьируется от 1 на 20 000 до 1 на 12 000 живорожденных [16].

Белок *UBE3A* обладает широким спектром функций: взаимодействует с компонентами протеасомы, регулируя ее активность; участвует в сигнальном пути Wnt, влияя на стабильность β -катенина; участвует в регуляции циркадных ритмов, контролируя деградацию белка BMAL1; регулирует mTOR сигнальный путь; участвует в процессах синаптической пластичности, формируя дендритные шипики и регулируя активность потенциалзависимых калиевых каналов малой проводимости [17–23].

В нейронах наблюдается инактивация отцовского аллеля *UBE3A*, обусловленная экспрессией антисмыслового транскрипта *UBE3A-ATS*, которая инициируется с неметилированного отцовского аллеля *SNRPN*. В результате этих молекулярных событий функционально активным остается аллель *UBE3A* материнского происхождения [24].

СА характеризуется тяжелой задержкой развития, когнитивным дефицитом, серьезными нарушениями речевого развития, атаксией, тремором конечностей, а также необычным поведением (счастливое выражение лица, частый смех и улыбка, повышенная возбудимость). Также у этих пациентов часто встречаются микроцефалия и эпилепсия. Задержка развития впервые отмечается примерно в возрасте шести месяцев, однако характерные клинические признаки проявляются только после года. В младенчестве для них характерны гипотония, трудности вскармливания, выталкивание языка, нарушения сосания и глотания, частое слюнотечение, чрезмерное заглатывание. У пациентов с синдромом Ангельмана отмечаются такие фенотипические особенности, как уплощенный затылок, выраженная затылочная борозда, макростомия, широко расставленные зубы, выступающий язык и прогнатия. Ожирение в основном развивается у детей старшего возраста и встречается менее чем в 80% случаев [25]. Пациенты с СА по причине однородительской дисомии имеют более высокий риск ожирения по сравнению с делеционным типом [26–30].

Основные клинические проявления синдрома Ангельмана представлены в таблице 1 [25].

Причинами синдрома Ангельмана являются материнские делеции 15q11.2q13 (65–75%); отцовская однородительская дисомия хромосомы 15 (3–7%); патогенные и вероятно-патогенные варианты материнского аллеля гена *UBE3A* (10–15%); гипометилирование центра импринтинга (ЦИ) в результате микроделетий (0,3%) или невозможности переключения импринта в гаметогенезе (2,5–3%); несбалансированная транслокация хромосом

Таблица 1. Наиболее частые клинические проявления синдрома Ангельмана

Признак	Частота проявления
Эпилепсия	90%
Проблемы со сном: частые пробуждения, диссомнии, нерегулярные циклы сна и бодрствования	80–90%
Поведенческие нарушения: гипермоторная активность, улыбчивость и смешливость, агрессия, тревожность, черты аутистического спектра	100%
Задержка моторного развития, тремор	100%
Задержка речевого развития /когнитивные нарушения	100%
Проблемы с кормлением/желудочно-кишечным трактом	85%
Микроцефалия, которая проявляется к 2 годам; чаще всего встречается у людей с делецией 15q11.2q13	25–80%
Лицевые дисморфии: уплощенный затылок, макростомия, широко расставленные зубы, выступающий язык, прогнатия	<80%
Страбизм	40–50%
Сколиоз	дети: 10–30%; взрослые: 30–50%

или небольшая интерстициальная делеция в области 15q11.2q13 (менее 1%). Примерно 10% заболевания развивается в результате пока не идентифицированного генетического механизма. Тест первой линии для пациентов с синдромом Ангельмана — метилчувствительная MLPA. При выявлении гипометилирования *SNRPN* рекомендовано выполнение микросателлитного анализа трио или SNP-хромосомного микроматричного анализа трио для поиска однородительской диссомии отцовского происхождения. В случае отсутствия делеций и гипометилирования *SNRPN* по результатам метилчувствительной MLPA рекомендовано выполнение секвенирования гена *UBE3A*. Мутации могут быть как унаследованы по материнской линии, так и возникать *de novo* на материнском аллеле [15, 25].

Лечение синдрома Ангельмана в основном симптоматическое, поскольку для него до сих пор не существует патогенетической терапии. Однако в настоящее время широко изучаются способы реактивации отцовской копии гена *UBE3A* и антисмысловая терапия как потенциальные методы лечения данного синдрома [31, 32].

СИНДРОМ ТЕМПЛА

Синдром Темпла (СТ) — генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с пенетрантностью, зависящей от родительского происхождения (болезнь импринтинга), связанное с аномальным метилированием в области 14q32 [33].

Частота встречаемости СТ, по данным Orphanet, составляет менее 1 случая на 1 млн новорожденных. В литературе описано менее 100 случаев заболевания [34].

На длинном плече 14-й хромосомы в локусе 32 расположен кластер импринтированных генов, включающий гены, экспрессирующиеся с отцовского аллеля — *DLK1* и *RTL1*, а также гены, экспрессирующиеся с материнского аллеля — *MEG3*, *RTL1as* (антисмысловой транскрипт гена *RTL1*), *MEG8*, наряду с многочисленными генами малых ядерных РНК (small nucleolar RNA) и микроРНК [35].

Паттерны экспрессии этих импринтированных генов регулируются паттернами метилирования двух дифференциально метилированных регионов (Differentially Methylated Regions — DMRs): основной DMR между отцовски экспрессируемым *DLK1* и матерински экспрессируемым *MEG3* (*MEG3/DLK1* Intergenic Differentially Methylated Region — *MEG3/DLK1:IG-DMR*), чей паттерн устанавливается в родительских гаметтах, и вторичный DMR в области промотора гена *MEG3* (*MEG3*: Transcription Start Site Differentially Methylated Region — *MEG3:TSS-DMR*), формирующийся в постзиготическом периоде [36]. В соматических тканях человека оба дифференциально метилированных региона характеризуются гиперметилированием на аллеле отцовского происхождения и гипометилированием на аллеле материнского происхождения. Однако в плацентарной ткани *MEG3:TSS-DMR*, в отличие от *MEG3/DLK1:IG-DMR*, чей паттерн метилирования сохраняется, гипометилирован в независимости от родительского происхождения аллелей, что свидетельствует о тканеспецифической регуляции импринтинга. *MEG3/DLK1:IG-DMR* функционирует как иерархически вышестоящий регулятор, определяющий эпигенетический статус *MEG3:TSS-DMR* в соматических клетках, но не в плаценте [37]. Таким образом, поддержание неметилированного статуса *MEG3:TSS-DMR* в соматических тканях возможно лишь при сохранении неметилированного статуса *MEG3/DLK1:IG-DMR*, что отражает функциональную зависимость между этими двумя регуляторными элементами.

Для синдрома Темпла характерны задержка внутриутробного развития, задержка роста, мышечная гипотония, проблемы с кормлением в младенчестве, гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие. Из фенотипических особенностей отмечаются выступающий лоб, относительная микроцефалия, акромикрия [33].

Большинство пациентов демонстрируют Сильвера-Рассела- (в среднем до 2 лет) [33] и Прадера-Вилли-подобный фенотип, в том числе в случае MLID [34], так как, несмотря на задержку внутриутробного развития, у большинства пациентов в дальнейшем может развиваться

избыточная масса тела и ожирение [34, 38–40]. В исследовании Томое Огава и соавт., в котором предоставлены данные 60 пациентов с синдромом Темпл, медиана возраста выявления ожирения составила 9,2 года [33].

К развитию синдрома Темпл приводят материнская однородительская дисомия хромосомы 14 (72–78% случаев), гипометилирование *MEG3*-DMR аллеля отцовского происхождения (12–20%), делеция 14q32.2 отцовского происхождения (10%). Гипометилирование *MEG3*-DMR и делеция 14q32.2 в сочетании с гипометилированием *MEG3*-DMR, часто сопровождается гиперметилированием *MEG8*-DMR [41]. Синдром Темпл в рамках мультислокусных нарушений импринтинга (MLID) встречается редко, ассоциирован с гомозиготным вариантом гена *ZNF445* [42]. Тест первой линии для пациентов с синдромом Темпл — метилчувствительная MLPA. При выявлении гипометилирования *MEG3* или гипометилирования *MEG3* в сочетании с гиперметилированием *MEG8* рекомендовано выполнение микросателлитного анализа трио или SNP-хромосомного микроматричного анализа трио для поиска однородительской дисомии материнского происхождения.

Лечение в основном симптоматическое, поскольку для него до сих пор не существует патогенетической терапии. Основная терапия при синдроме Темпл направлена на лечение низкорослости в сочетании с мышечной гипотонией, преждевременного полового развития и психоневрологических особенностей.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ОСТЕОДИСТРОФИЯ ОЛБРАЙТА

Наследственная остеодистрофия Олбрайта (НОО) — набор специфических фенотипических признаков, которые, в зависимости от наличия или отсутствия резистентности к гормонам, могут свидетельствовать о таких заболеваниях, как псевдогипопаратиреоз типа 1А (ПГП типа 1А), псевдогипопаратиреоз типа 1С (ПГП типа 1С) и псевдопсевдогипопаратиреоз (ППГП) [43]. Ключевыми признаками являются низкий рост, брахидактилия типа Е (укорочение преимущественно 4-х и/или 5-х пястных и плюсневых костей и дистальной фаланги большого пальца), лунообразное лицо и подкожные кальцинаты [43, 44].

Псевдогипопаратиреоз (ПГП) — группа наследственных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования с пенетрантностью, зависящей от родительского происхождения (болезнь импринтинга), этиологией которых в основном является дефект гена *GNAS*, картированного на длинном плече 20-й хромосомы в локусе 13.32 (20q13.32) и кодирующего α -субъединицу Gs-белка (*GNAS* - Guanine Nucleotide-binding protein, Alpha Stimulating activity polypeptide) (PMID: 29072892). Распространенность псевдогипопаратиреоза, по сведениям из Orphanet, составляет 1–9 случаев на 1 млн человек, у мальчиков это заболевание встречается в 2 раза реже, чем у девочек. Выделяют три формы псевдогипопаратиреоза: ПГП типа 1 (подтипы 1А, 1В, 1С), ПГП типа 2 и псевдопсевдогипопаратиреоз (ППГП). Чаше синдром Прадера-Вилли клинически дифференцируют с ПГП типа 1А, ПГП типа 1С и ППГП [14].

Ключевым звеном патогенеза ПГП 1А и ПГП типа 1С типа является феномен тканеспецифичного геномного

импринтинга: в тех тканях, где экспрессия *GNAS* является биаллельной, частичная функциональная активность Gs-белка сохраняется благодаря экспрессии отцовского аллеля, однако в проксимальных почечных канальцах, ткани щитовидной железы, гонадах и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса экспрессия гена происходит исключительно с материнского аллеля. Его инактивация обуславливает состояние гаплонедостаточности и приводит к полному нарушению передачи сигналов от рецепторов, сопряженных с Gs-белком, в случае с ПГП типа 1А, или же неспособности α -субъединицы Gs-белка реагировать на активацию рецептора, в случае с ПГП типа 1С [45, 46]. При ППГП тканеспецифическая экспрессия *GNAS* с материнского аллеля сохраняется, однако, потеря 50% активности Gs за счет мутаций на отцовском аллеле нарушает функцию рецептора, сопряженного с Gs-белком [47].

Для псевдогипопаратиреоза типов 1А и 1С типов характерно сочетание фенотипа НОО с резистентностью к гормонам, включая паратиреоидный гормон (ПТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), соматотропин-рилизинг-гормон (СРГ), кальцитонин и гонадотропины. Для них также характерно раннее развитие патологического ожирения, оно может начинаться уже в младенчестве, до 2 лет, и может предшествовать эндокринным нарушениям [43, 48–50]. Часто встречается апноэ сна (у 45%), но лишь отчасти оно связано с ожирением [43]. У 79% пациентов наблюдается интеллектуальный дефицит. Различить ПГП типа 1А от ПГП типа 1С можно только с помощью анализов *ex vivo* [51]. При ППГП у пациентов наблюдается нормокальциемия и отсутствует резистентность к гормонам, но имеется фенотип НОО. Ожирение и интеллектуальная недостаточность встречаются реже, чем при ПГП типа 1А, и составляют около 10% случаев [43].

Этиологией ПГП типа 1А являются инактивирующие варианты материнского аллеля гена *GNAS* в экзонах 1–12 (NM_000516.7), для типа 1С — в экзоне 13 (NM_000516.7), включая как точковые варианты, так и редкие генные перестройки. Мутации могут быть как унаследованы по материнской линии, так и возникать *de novo* на материнском аллеле, причем оба типа мутаций имеют схожую частоту. ППГП возникает при инактивирующих патогенных и вероятно патогенных генетических вариантах на отцовском аллеле гена *GNAS*, которые могут быть как унаследованы по отцовской линии, так и возникать *de novo* на отцовском аллеле [43]. Точковые варианты детектируются с помощью секвенирования (особое внимание следует уделить экзону 1, поскольку этот экзон содержит CG богатый регион, вследствие чего покрытие может быть неполным), тогда как геномные перестройки можно проанализировать с помощью количественных методов, таких как мультиплексная лигированно зависимая амплификация зондов (MLPA) или сравнительная геномная гибридизация (или хромосомный микроматричный анализ) [52].

Специфической терапии НОО на данный момент не разработано. Для пациентов с псевдогипопаратиреозом типов 1А и 1С в первую очередь важна коррекция гипокальциемии, при ее наличии. Терапия гипокальциемии аналогична лечению других форм гипопаратиреоза. Гипотиреоз и резистентность к гонадотропинам тоже корректируются с помощью традиционной заместительной гормональной терапии. Также в некоторых случаях

может рассматриваться терапия рекомбинантным гормоном роста [53]. Ожирение в составе данных синдромов представляет собой сложную проблему, так как не имеет специфического лечения. Современные стратегии включают стандартные рекомендации по снижению веса [6].

СИНДРОМ ШААФА-ЯНГ

Синдром Шаафа-Янг (СШЯ) — генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с пенетрантностью, зависящей от родительского происхождения (болезнь импринтинга), в основе которого лежит дефект гена *MAGEL2*, картированного на длинном плече 15-й хромосомы в локусе 11.2 (15q11.2) и кодирующего меланома-ассоциированный антиген L2 (MAGE family member L2 - *MAGEL2*) [54]. На сегодняшний день по сведениям из базы данных Orphanet в мире зарегистрировано более 250 случаев синдрома Шаафа-Янг.

Белки семейства антигенов меланомы регулируют активность RING-домен содержащих E3 убиквитин-лигаз, отвечающих за убиквитинилирование белков и их последующую протеасомную деградацию [55].

Также считается, что *MAGEL2* функционирует как регулятор нейроэндокринных функций гипоталамуса [56].

Заболевание манифестирует только в том случае, если дефект происходит на отцовском аллеле, поскольку материнская копия *MAGEL2* импринтирована [57]. *MAGEL2* наряду с *SNRPN*, *MKRN3*, *NDN* и др. входит в критический регион, ассоциированный с развитием синдрома Прадера-Вилли [13]. Полная делеция гена *MAGEL2*, по-видимому, приводит к менее выраженным клиническим проявлениям по сравнению с вариантами, приводящими к синтезу укороченного белка, и, как правило, не ассоциируется с развитием синдрома Шаафа-Янг [58]. Предполагается, что утрата всей отцовской копии гена *MAGEL2* вместе с промотором может вызывать гиперэкспрессию материнского аллеля, что подтверждается экспериментальными данными на мышиных моделях с отсутствием отцовской копии гена [59].

К основным клиническим проявлениям СШЯ относятся генерализованная мышечная гипотония, респираторный дистресс-синдром и трудности кормления в младенчестве, задержка развития, интеллектуальная недостаточность, расстройства аутистического спектра, гиперфагия и ожирение в детском или подростковом возрасте [60].

Также для пациентов с СШЯ характерны эндокринопатии, такие как дефицит гормона роста, гипогонадотропный гипогонадизм, нестабильность температуры тела и нарушение циркадных ритмов [60].

Контрактуры суставов являются одним из ранних и клинически значимых признаков, а при более тяжелом течении наблюдается множественный врожденный артрогрипоз, который возникает вследствие сниженной или отсутствующей двигательной активности плода [60].

Полифагия, а в последующем и ожирение, встречается у меньшинства молодых пациентов с СШЯ и, как правило, появляются в более старшем возрасте, в отличие от пациентов с СПВ [60].

В лицевом фенотипе у пациентов с СШЯ отмечаются такие признаки, как макроцефалия, квадратная форма головы и лица, антимонголоидный разрез глаз, гиперте-

лоризм, низко посаженные ушные раковины, выступающая переносица, короткий фильтр, микрогнатия [61].

В 2013 г. впервые были описали четыре пациента с вариантами, приводящими к сдвигу рамки считывания и вариантами, приводящими к образованию стоп-кодона (3 *de novo* и 1 унаследованный от отца) на отцовском аллеле гена *MAGEL2*. У этих больных отмечались клинические проявления, частично перекрывающиеся с синдромом Прадера-Вилли — включая неонатальную гипотонию, трудности кормления и симптомы дефицита внимания с гиперактивностью [62]. В 99% случаев причиной синдрома Шаафа-Янг являются точковые мутации гена *MAGEL2*, среди которых, согласно данным HGMD® Professional (версия 2025.1), преобладают варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона, также встречаются миссенс-варианты; реже причинами являются делеции и дупликации, что делает секвенирование нового поколения приоритетным для молекулярной диагностики синдрома Шаафа-Янг.

Патогенетическая терапия для СШЯ в настоящее время не разработана. Пациенты нуждаются в предоставлении комплексной терапии, включающей логопедическую коррекцию, психотерапевтическую и психиатрическую помощь, физиотерапию, зондовое кормление (через желудочный или назогастральный зонд), а также заместительную гормональную терапию при необходимости.

СИНДРОМ ЛОМКОЙ X-ХРОМОСОМЫ (СИНДРОМ МАРТИНА-БЕЛЛ)

Синдром ломкой X-хромосомы или синдром Мартина-Белл (СМБ), — X-сцепленное доминантное заболевание, связанное с полной мутацией гена *FMR1* или другими вариантами с потерей функции. Ген *FMR1* картирован на длинном плече X-хромосомы в локусе 27.3 (Xq27.3) и кодирует белок, ассоциированный с синдромом ломкой X-хромосомы (FMRP — Fragile X Mental Retardation Protein) (PMID: 29083768). СМБ с полной мутацией встречается примерно у 1 из 7000 мужчин и 1 из 11 000 женщин, однако, его точная частота неизвестна [63].

Основной этиологический фактор СМБ — увеличение количества тринуклеотидных CGG-повторов в 5'-нетранслируемой области гена *FMR1*. Количество тринуклеотидных повторов CGG в пределах 5–44 расценивается как нормальный диапазон, тогда как аллели, содержащие 45–54 повтора, относятся к промежуточному диапазону (“серой зоне”), а аллели с 55–200 повторами классифицируются как премутационные [64].

Аллели с промежуточным количеством тринуклеотидных CGG-повторов не оказывают клинически значимого воздействия на состояние здоровья человека. Премутационные аллели *FMR1* не влияют на нарушение формирования синапсов и нейрональную пластичность, однако могут проявлять своё действие в более позднем возрасте в виде синдрома первичной недостаточности яичников, ассоциированного с *FMR1* (Fragile X-associated Primary Ovarian Insufficiency- FXPOI), или синдрома тремора и атаксии, связанного с *FMR1* (Fragile X-associated Tremor and Ataxia Syndrome — FXTAS) [65, 66]. В отличие от этого, синдром ломкой X-хромосомы развивается уже в детском возрасте и, характеризуется наличием более чем 200 CGG-повторов [67].

Для аллелей с нормальным и промежуточным количеством CGG-повторов установлено, что наследование аллеля от отца сопровождается более высокой вероятностью изменения числа CGG-повторов по сравнению с передачей аллеля от матери [68]. При этом премутационные аллели *FMR1*, имеющие отцовское происхождение, как правило, сохраняют стабильность и передаются без значительных изменений, тогда как премутационные аллели материнского происхождения, имеют тенденцию к дальнейшему увеличению числа повторов и переходу критического порога в 200 CGG-повторов в последующих поколениях [64]. Дополнительным фактором, определяющим стабильность аллеля *FMR1* при передаче, является количество и позиция вставок триплета нуклеотидов AGG в составе CGG-повторяющейся последовательности: присутствие таких AGG-вставок обеспечивает более стабильную передачу аллеля без значительных экспансий в процессе наследования [69].

Кроме того, описаны редкие случаи синдрома ломкой X-хромосомы, связанные не с экспансией тринуклеотидных повторов, а с внутригенными точковыми генетическими вариантами или делециями в последовательности *FMR1* — менее, чем в 1% случаев [70–72].

Белковый продукт гена *FMR1* — белок FMRP выполняет широкий спектр функций, имеющих ключевое значение для развития и нормального функционирования нервной системы. Он играет центральную роль в нейрогенезе головного мозга, связываясь с рибосомами и регулируя трансляцию определенных мРНК, вовлеченных в формирование и созревание нейрональных синапсов. Помимо участия в трансляционном контроле, FMRP влияет на стабильность мРНК и их внутриклеточный транспорт, а также взаимодействует с различными ионными каналами, регулируя их функциональную активность [73, 74]. Известно, что экспрессия FMRP усиливается под действием метаболитов глутаматных рецепторов 5-го типа (Metabotropic Glutamate Receptor type 5 — mGluR5), формируя механизм отрицательной обратной связи, который ограничивает чрезмерную активацию mGluR-сигнального пути и тем самым поддерживает физиологическое соотношение между возбуждением и торможением в синапсах. Потеря FMRP в нейронах сопровождается повышенной экспрессией глутаматных рецепторов 5-го типа, что способствует гипервозбудимости нейронов [75, 76]. Также установлено, что дефицит белка FMRP приводит к снижению синтеза γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), а также к уменьшению экспрессии ее рецепторов, что приводит к нарушению баланса тормозных и возбуждающих нейромедиаторов [77]. В результате совокупности влияния описанных выше патогенетических механизмов, при дефиците FMRP происходит нарушение формирования когнитивных функций и страдает нормальное интеллектуальное развитие.

СМБ является наиболее распространенной наследственной причиной интеллектуальной недостаточности от легкой до тяжелой степени и самой частой моногенной причиной расстройств аутистического спектра [78]. Фенотипическая картина синдрома очень вариабельна. Для пациентов характерны длинное, узкое лицо с выступающими подбородком и лбом, гипермобильные пальцы и крупные ушные раковины, однако эти проявления становятся более заметными с возрастом [78]. Фенотипи-

ческие особенности мужчин с СМБ различаются в зависимости от стадии полового созревания. Так, к препубертатным особенностям относятся мышечная гипотония, гастроэзофагеальный рефлюкс, страбизм, судороги, нарушения сна, гипермобильность суставов, плоскостопие, сколиоз, рецидивирующий средний отит, а также задержка моторного и речевого развития с первых лет жизни [72]. К постпубертатным особенностям относятся пролапс митрального клапана, расширение корня аорты и макроорхидизм [72]. Особенности поведения у пациентов с СМБ являются важной проблемой во всех возрастах, у детей до двух лет может наблюдаться снижение ответных реакций и активности, затем постепенно могут нарастать симптомы синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а во время или после полового созревания могут усиливаться тревожность, раздражительность и агрессивное поведение [72]. Фенотипические и поведенческие особенности, наблюдаемые у мужчин с СМБ, были зарегистрированы и у женщин с выявленной полной мутацией *FMR1* в гетерозиготном состоянии, но с меньшей частотой и в более легкой форме [72].

В редких случаях при СМБ может наблюдаться Прадера-Вилли-подобный фенотип (ПВП СБМ), ввиду развития гиперфагии, приводящей к ожирению, и задержка полового созревания. Melissa Raspa и соавт. в своем исследовании выявили, что у мальчиков с синдромом ломкой X-хромосомы ожирение встречалось чаще (31%) по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста (18%) [79]. По результатам исследований на территории Российской Федерации частота ПВП СМБ не превышает 6% [80]. Пересекающиеся фенотипические признаки СМБ и ПВП СБМ связывают с взаимодействием белка CYFIP1 (цитоплазматический FMRP-взаимодействующий белок 1) и FMRP. CYFIP1 — белковый продукт гена *CYFIP1*, который локализован в ассоциированной с синдромом Прадера-Вилли (СПВ) и Ангельмана (СА) импринтированной области 15q11q13. Комплекс FMRP и CYFIP1 связывается с фактором инициации трансляции 4E у эукариот (Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E — eIF4E), участвующим в подавлении трансляции определенных мРНК в дендритах и синапсах нейронов. Синаптическая стимуляция приводит к высвобождению CYFIP1 из комплекса FMRP-CYFIP1-eIF4E, что позволяет осуществлять трансляцию [81]. У пациентов с фенотипом ПВП СМБ обнаруживается сниженная экспрессия *CYFIP1*, что не позволяет должным образом формировать комплекс eIF4E-CYFIP1-FMRP в синапсах и приводит к нарушению синаптической пластичности [78, 82].

Тестом первой линии для диагностики СМБ является анализ метилирования промоторной области гена *FMR1*; при отсутствии аномального метилирования возможно выполнение секвенирования гена *FMR1* и поиска делеций и дупликаций [72].

Терапия СМБ в первую очередь ориентирована на коррекцию симптомов заболевания, включая логопедическую помощь, поведенческую терапию, сенсорную интеграцию, трудотерапию и специальное образование. Лекарственные средства, используемые для симптоматического лечения, направлены на минимизацию некоторых поведенческих проблем, связанных с СМБ.

Понимание молекулярных механизмов СМБ может открыть потенциальные направления для разработки

новых методов терапии. Например, синдром ломкой X-хромосомы ассоциирован с усиленной активацией сигнальных путей ERK и mTORC1, которые ингибируются метформином. Таким образом, можно предположить, что он может быть потенциальным средством для лечения СМБ, однако, необходимы дальнейшие исследования [78]. В своей работе Dragana Protic и соавт. рассматривали новые таргетные методы лечения СМБ такими препаратами как сертралин (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), метформин, каннабидиол, акампрокат, ловастатин, миноциклин [83].

СИНДРОМ БАРДЕ-БИДЛЯ

Синдром Барде-Бидля (СББ) — генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, относящееся к первичным ци-

лиопатиям. Распространенность СББ составляет от 1:100 000 до 1:160 000 в Северной Америке и Европе и может достигать до 1:13 500 — 1:18 000 в некоторых изолированных группах населения [84].

Развитие СББ связано с патогенными и вероятно-патогенными вариантами в генах, кодирующих белки, необходимые для правильной сборки и функционирования первичных ресничек [85]. У млекопитающих первичные реснички, обладающие уникальной структурой «9+0» (девять периферических дуплетов микротрубочек без центральной пары), лишены способности к движению [86]. Эти структуры выполняют сигнальные функции, участвуя в передаче сигналов через рецепторы, сопряженные с G-белком (в лептин-меланокортиновом сигнальном пути) и Wnt-сигнальных путях [87–89]. Кроме того, первичные реснички играют важную роль в формировании асимметрии полушарий головного мозга и регулируют поддержание гомеостаза тканей [90, 91].

Таблица 2. Диагностические критерии постановки диагноза синдрома Барде-Бидля

Возраст	Клинические критерии	Уровни достоверности при постановке диагноза
Внутриутробно	Основные: - Постаксиальная полидактилия - Гиперэхогенные включения в почках Вспомогательные: - Гидрометроколюмпос - Транспозиция внутренних органов	Постановка диагноза с высоким уровнем достоверности: - пренатальное подтверждение синдрома Барде-Бидля с помощью генетического тестирования; - наличие по крайней мере одного основного критерия; Постановка диагноза с умеренным уровнем достоверности: - подтвержденный синдром Барде-Бидля у сибса пробанда; - наличие по крайней мере одного основного критерия; или - наличие двух основных и одного вспомогательного критерия
С рождения до 16-ти лет	Основные: - Постаксиальная полидактилия - Раннее ожирение - Дистрофия сетчатки с ранним началом - Аномалии и дисфункция почек Вспомогательные: - Гидрометроколюмпос - Микропенис - Аносмия/гипосмия - Нарушения развития нервной системы	Постановка диагноза с высоким уровнем достоверности: - подтверждение синдрома Барде-Бидля у ребенка с помощью генетического тестирования; - наличие по крайней мере одного основного критерия; или - наличие по крайней мере четырех основных критериев; или - наличие по крайней мере трех основных и двух вспомогательных критериев; Постановка диагноза с умеренным уровнем достоверности: - подтвержденный синдром Барде-Бидля у сибса пробанда; - наличие по крайней мере двух основных критериев
С 16-ти лет	Основные: - Постаксиальная полидактилия - Ожирение - Дистрофия сетчатки - Аномалии/дисфункция почек Вспомогательные: - Гипогонадизм - Микропенис - Аносмия/гипосмия - Нарушения развития нервной системы	Постановка диагноза с высоким уровнем достоверности: - подтверждение синдрома Барде-Бидля с помощью генетического тестирования; - дистрофия сетчатки; - наличие по крайней мере еще одного основного критерия; или - дистрофия сетчатки; - наличие по крайней мере еще трех основных критериев; или - дистрофия сетчатки; - наличие по крайней мере еще двух основных критериев; - наличие по крайней мере двух вспомогательных критериев; Постановка диагноза с умеренным уровнем достоверности: - подтвержденный синдром Барде-Бидля у сибса пробанда; - наличие по крайней мере двух основных критериев

Биогенез и функциональная стабильность первичных ресничек обеспечиваются механизмом интрафлагеллярного транспорта (ИФТ). Данный процесс опосредуется двумя основными белками: кинезином-2, который осуществляет anterograde перемещение молекулярных грузов к дистальному концу реснички, и динеином-2, отвечающим за их retrograde транспорт к основанию органеллы [92]. Ключевую роль в организации и регуляции ИФТ играют мультисубъединичные белковые комплексы, такие как BBSome-комплекс и BBS-шаперонный комплекс, и другие белки первичных ресничек, не входящие в состав комплексов [93]. Роль нейрональных первичных ресничек в регуляции энергетического гомеостаза была убедительно продемонстрирована в экспериментах с двойным нокаутом генов *Kif3a* (кинезин-подобный белок 3A) и *Ift88* (белок интрафлагеллярного транспорта 88) на мышиных моделях. У животных наблюдалось развитие гиперфагии, ожирения и повышение концентраций лептина, инсулина и глюкозы в плазме крови [94].

СББ отличается клиническим полиморфизмом и характеризуется дистрофией сетчатки, аномалиями развития почек, гипогонадотропным гипогонадизмом и/или пороками развития мочеполовой системы, полидактилией, интеллектуальной недостаточностью, а также метаболическими нарушениями, включая раннее ожирение и повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа [95, 96]. У пациентов с СББ ожирение обычно развивается в раннем детстве, у 60% пациентов в возрасте от 2 до 5 лет [84].

Диагностические критерии постановки диагноза синдрома Барде-Бидля (адаптировано из [97]) представлены в таблице 2.

У пациентов с СББ были выявлены различные варианты по меньшей мере в 26 генах, еще 4 гена были классифицированы как «гены-модификаторы», их количество продолжает расти [84]. В глобальном масштабе наиболее частой причиной заболевания являются дефекты в генах *BBS1* и *BBS10*. Данная тенденция наблюдается и в российской когорте пациентов [98]. Вместе с тем для российской популяции пациентов с синдромом Барде-Бидля характерна уникальная особенность — высокая, достигающая 24%, частота патогенных и вероятно-патогенных вариантов в гене *BBS7*, что значительно превосходит средний по миру показатель (~1,5–2%). В данном гене идентифицирован многократно встречающийся вариант (NM_176824.3(*BBS7*):c.1967_1968delinsC, p.(Leu656ProfsTer18)), что позволяет предположить у него эффект основателя на территории РФ [99]. Метод диагностики, приоритетный для синдрома Барде-Бидля — секвенирование нового поколения.

В настоящее время для пациентов синдромом Барде-Бидля разработана патогенетическая терапия поли-

фагии и ожирения в виде сетмеланотида, синтетического агониста рецептора меланокортина-4 (MC4R), которая показала положительный эффект в виде уменьшения полифагии и снижения массы тела [100].

Также на мышиных моделях (мыши с нокаутом гена *Bbs5*) была оценена терапия агонистами рецепторов ГПП-1. По данным транскриптомного анализа при дефекте *Bbs5* было выявлено нарушение регуляции эндокринных сигнальных путей, а функциональный анализ подтвердил дефекты в сигнальных путях инсулина, лептина и холецистокинина, в то время как чувствительность к рецептору глюкагоноподобного пептида-1 сохранялась. Лечение агонистами рецепторов ГПП-1 приводило к уменьшению гиперфагии и набора массы тела, улучшению толерантности к глюкозе у мышей с двойным нокаутом *Bbs5* [101].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При наличии схожести клинических проявлений каждому из синдромов в большинстве случаев присущи уникальные диагностические критерии. Так, наследственная остеодистрофия Олбрайта, как и СПВ, характеризуется низкорослостью и ожирением, однако отличается характерным фенотипом с лунообразным лицом и отсутствием мышечной гипотонии. А для синдрома Темпл, в отличие от СПВ, характерны гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие и иные черты лица, хотя оба состояния характеризуются мышечной гипотонией, проблемами с кормлением в младенчестве, низким ростом и ожирением. Для синдрома Прадера-Вилли не характерна полидактилия, как для синдрома Барде-Бидля, хотя и при нем она встречается не всегда.

Прадера-Вилли-подобные синдромы представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которая требует междисциплинарной помощи с индивидуальным подходом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования: статья подготовлена в рамках выполнения государственного задания № 124020700098-5 (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России) и № 125040704897-7 (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»).

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. World health organization. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>. Presented at: 2016
2. Künzel R, Faust H, Bundalian L, et al. Detecting monogenic obesity : a systematic exome-wide workup of over 500 individuals. *Int J Obes (Lond)*. 2025;(September 2024). doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-025-01819-0>
3. Bouchard C. Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research. *Obesity*. 2021;29(5). doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23116>
4. Renard E, Meyre D. Medical semiology of patients with monogenic obesity: A systematic review. *Obes Rev*. 2024;(September 2023):1-23. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13797>
5. Saeed S, Froguel P. Obesity : exploring its connection to brain function through genetic and genomic perspectives. *Mol Psychiatry*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02737-9>
6. Vasyukova OV, Okorokov PL, Malievskiy OA, Neimark AE, Zorin EA, et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):439-453. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13194>

7. Collet T hai, Schwitzgebel V. Exploring the therapeutic potential of precision medicine in rare genetic obesity disorders: a scientific perspective. *Front Nutr*. 2024. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1509994>
8. Juriaans AF, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. The Spectrum of the Prader-Willi-like Pheno-and Genotype: A Review of the Literature. *Endocr Rev*. 2022;43(1). doi: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnab026>
9. Candelero E, Feinstein MM, Ramirez-Montano D, Gomez JF, Pachajoa H. First case report of prader-will-like syndrome in Colombia. *Front Genet*. 2018;9(MAR). doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00098>
10. Gilhuis HJ, Van Ravenswaaij CMA, Hamel BJC, Gabreëls FJM. Interstitial 6q deletion with a Prader-Willi-like phenotype: A new case and review of the literature. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2000;4(1). doi: <https://doi.org/10.1053/ejpn.1999.0259>
11. de Vries BBA, Fryns JP, Butler MG, et al. Clinical and molecular studies in fragile X patients with a Prader-Willi-like phenotype. *J Med Genet*. 1993;30(9). doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.30.9.761>
12. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(7). doi: <https://doi.org/10.1172/JCI68035>
13. Cheon CK. Genetics of prader-will syndrome and prader-will-like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(3). doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.3.126>
14. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S. NCBI Bookshelf - GeneReviewsTM. Prader-Willi Syndrome. *GeneReviews[Intranet]*. Published online 2017
15. Zaitaev DV, Nemtsova MV, Strelnikov VV. Epigenetic Regulation Disturbances on Gene Expression in Imprinting Diseases. *Molekuliarnaia biologiya*. 2022;56(1). doi: <https://doi.org/10.31857/S0026898421060148>
16. Manik Madaan MDM. Angelman Syndrome. StatPearls [Internet]. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560870/>
17. Tomaić V, Banks L. Angelman syndrome-associated ubiquitin ligase UBE3A/E6AP mutants interfere with the proteolytic activity of the proteasome. *Cell Death Dis*. 2015;6(1). doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.572>
18. Kuslansky Y, Sominsky S, Jackman A, et al. Ubiquitin ligase E6AP mediates nonproteolytic polyubiquitylation of β -catenin independent of the E6 oncoprotein. *Journal of General Virology*. 2016;97(12). doi: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000624>
19. Gossan NC, Zhang F, Guo B, et al. The E3 ubiquitin ligase UBE3A is an integral component of the molecular circadian clock through regulating the BMAL1 transcription factor. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(9). doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gku225>
20. Sun J, Baudry M, Bi X. Novel neurobiological roles of UBE3A. *Oncotarget*. 2017;8(8). doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15105>
21. Dindot SV, Antalffy BA, Bhattacharjee MB, Beaudet AL. The Angelman syndrome ubiquitin ligase localizes to the synapse and nucleus, and maternal deficiency results in abnormal dendritic spine morphology. *Hum Mol Genet*. 2008;17(1). doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm288>
22. Kim H, Kunz PA, Mooney R, Philpot BD, Smith SL. Maternal loss of Ube3a impairs experience-driven dendritic spine maintenance in the developing visual cortex. *Journal of Neuroscience*. 2016;36(17). doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4204-15.2016>
23. Sun J, Zhu G, Liu Y, et al. UBE3A Regulates Synaptic Plasticity and Learning and Memory by Controlling SK2 Channel Endocytosis. *Cell Rep*. 2015;12(3). doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.06.023>
24. Lopez SJ, Segal DJ, LaSalle JM. UBE3A: An E3 ubiquitin ligase with genome-wide impact in neurodevelopmental disease. *Front Mol Neurosci*. 2019;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00476>
25. Dagli AI, Mathews J, Williams CA. Angelman Syndrome Summary Genetic counseling. Published online 2025:1-32
26. Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, et al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet*. 2001;38(12). doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.38.12.834>
27. Poyatos D, Guitart M, Gabau E, et al. Severe phenotype in Angelman syndrome resulting from paternal isochromosome 15. *J Med Genet*. 2002;39(2). doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.39.2.e4>
28. Varela MC, Kok F, Otto PA, Koiffmann CP. Phenotypic variability in Angelman syndrome: Comparison among different deletion classes and between deletion and UPD subjects. *European Journal of Human Genetics*. 2004;12(12). doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201264>
29. Saitoh S, Wada T, Okajima M, Takano K, Sudo A, Niikawa N. Uniparental disomy and imprinting defects in Japanese patients with Angelman syndrome. In: *Brain and Development*. 2005;27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2003.12.013>
30. Luk HM, Lo IFM. Angelman syndrome in Hong Kong Chinese: A 20 years' experience. *Eur J Med Genet*. 2016;59(6-7). doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.05.003>
31. Meng L, Ward AJ, Chun S, Bennett CF, Beaudet AL, Rigo F. Towards a therapy for Angelman syndrome by targeting a long non-coding RNA. *Nature*. 2015;518(7539). doi: <https://doi.org/10.1038/nature13975>
32. Powell WT, Coulson RL, Gonzales ML, et al. R-loop formation at Snord116 mediates topotecan inhibition of Ube3a-antisense and allele-specific chromatin decondensation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(34). doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1305426110>
33. Ogawa T, Narusawa H, Nagasaki K, et al. Temple Syndrome: Comprehensive Clinical Study in Genetically Confirmed 60 Japanese Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(9):3041-3051. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae883>
34. Juriaans AF, Kerkhof GF, Mahabier EF, et al. Temple Syndrome: Clinical Findings, Body Composition and Cognition in 15 Patients. *J Clin Med*. 2022;11(21). doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11216289>
35. Baena N, Monk D, Aguilera C, et al. Novel 14q32.2 paternal deletion encompassing the whole DLK1 gene associated with Temple syndrome. *Clin Epigenetics*. 2024;1-11. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01652-8>
36. Kagami M, Yanagisawa A, Ota M, et al. Temple syndrome in a patient with variably methylated CpGs at the primary MEG3/DLK1:IG-DMR and severely hypomethylated CpGs at the secondary MEG3:TSS-DMR. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0640-2>
37. Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, et al. The IG-DMR and the MEG3-DMR at human chromosome 14q32.2: Hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers. *PLoS Genet*. 2010;6(6). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000992>
38. Gillesen-Kaesbach G, Albrecht B, Eggemann T, et al. Molecular and clinical studies in 8 patients with Temple syndrome. *Clin Genet*. 2018;93(6). doi: <https://doi.org/10.1111/cge.13244>
39. Kayashima T, Katahira M, Harada N, et al. Maternal isodisomy for 14q21-q24 in a man with diabetes mellitus. *Am J Med Genet*. 2002;111(1). doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10511>
40. Prasasya R, Grotheer KV, Siracusa LD, Bartolomei MS. Temple syndrome and Kagami-Ogata syndrome: Clinical presentations, genotypes, models and mechanisms. *Hum Mol Genet*. 2020;29. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa133>
41. Beygo J, Küchler A, Gillesen-Kaesbach G, et al. New insights into the imprinted MEG8-DMR in 14q32 and clinical and molecular description of novel patients with Temple syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2017;25(8). doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.91>
42. Kagami M, Hara-Isono K, Matsubara K, et al. ZNF445: a homozygous truncating variant in a patient with Temple syndrome and multilocus imprinting disturbance. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01106-5>
43. Haldeman-Englert CR, Hurst AC, Levine MA. *Disorders of GNAS Inactivation*. 1993
44. Kopytina DA, Vasyukova OV, Salakhov RR, Okorokov PL, Kopytina EV, et al. Identification of novel pathogenic variants in the GNAS gene in children with morbid obesity and pseudohypoparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):412-424. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13169>
45. Tafaj O, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism: one gene, several syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(4). doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0588-4>
46. Makazan N V, Orlova EM, Kareva MA. Pseudo-hypothyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(3). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561347-56>
47. Jüppner H. Molecular Definition of Pseudohypoparathyroidism Variants. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(6). doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab060>
48. Kayemba-Kay's S, Tripon C, Heron A, Hindmarsh P. Pseudohypoparathyroidism type 1a-subclinical hypothyroidism and rapid weight gain as early clinical signs: A clinical review of 10 cases. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2016;8(4). doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2743>

49. Roizen JD, Danzig J, Groleau V, et al. Resting energy expenditure is decreased in pseudohypoparathyroidism type 1A. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(3). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3895>
50. Fitch N. Albright's hereditary osteodystrophy: A review. *Am J Med Genet*. 1982;11(1). doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320110104>
51. Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(6). doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32835a255c>
52. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: First international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(8). doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0>
53. Giovanna Mantovani, Emanuele Ferrante, Claudia Giavoli, Agnes Linglart, Marco Cappa, et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type Ia: first study on the effect on growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5011–5017. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1649>
54. McCarthy J, Lupo PJ, Kovar E, et al. Schaaf-Yang syndrome overview: Report of 78 individuals. *Am J Med Genet A*. 2018;176(12). doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40650>
55. Doyle JM, Gao J, Wang J, Yang M, Potts PR. MAGE-RING protein complexes comprise a family of E3 ubiquitin ligases. *Mol Cell*. 2010;39(6). doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.08.029>
56. Hoyos Sanchez MC, Bayat T, Gee RRF, Fon Tacer K. Hormonal Imbalances in Prader–Willi and Schaaf–Yang Syndromes Imply the Evolution of Specific Regulation of Hypothalamic Neuroendocrine Function in Mammals. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241713109>
57. Schubert T, Schaaf CP. MAGEL2 (patho-)physiology and Schaaf–Yang syndrome. 2025;2(April 2024):35-48. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.16018>
58. Buiting K, Di Donato N, Beygo J, et al. Clinical phenotypes of MAGEL2 mutations and deletions. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-40>
59. Fountain M, Schaaf C. Prader-Willi Syndrome and Schaaf-Yang Syndrome: Neurodevelopmental Diseases Intersecting at the MAGEL2 Gene. *Diseases*. 2016;4(1). doi: <https://doi.org/10.3390/diseases4010002>
60. Schaaf CP, Marbach F. Schaaf-Yang Syndrome Summary Genetic counseling. Published online 2025:1-21
61. Gregory LC, Shah P, Sanner JRF, et al. Mutations in MAGEL2 and L1CAM Are Associated with Congenital Hypopituitarism and Arthrogryposis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(12). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00631>
62. Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, et al. Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet*. 2013;45(11). doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2776>
63. Razak KA, Dominick KC, Erickson CA. Developmental studies in fragile X syndrome. *J Neurodev Disord*. 2020;12(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09310-9>
64. Gillett DA, Tigro H, Wang Y. FMR1 Disorders : Basics of Biology and Therapeutics in Development. Published online 2024:1-15
65. Tassone F, Adams J, Berry-Kravis EM, et al. CGG repeat length correlates with age of onset of motor signs of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144(4). doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30482>
66. Karimov CB, Moragianni VA, Cronister A, et al. Increased frequency of occult fragile X-associated primary ovarian insufficiency in infertile women with evidence of impaired ovarian function. *Human Reproduction*. 2011;26(8). doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/der168>
67. Willemsen R, Levenga J, Oostra B. CGG repeat in the FMR1 gene: Size matters. *Clin Genet*. 2011;80(3). doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01723.x>
68. Nolin SL, Glicksman A, Tortora N, et al. Expansions and contractions of the FMR1 CGG repeat in 5,508 transmissions of normal, intermediate, and premutation alleles. *Am J Med Genet A*. 2019;179(7). doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61165>
69. Yrigollen CM, Durbin-Johnson B, Gane L, et al. AGG interruptions within the maternal FMR1 gene reduce the risk of offspring with fragile X syndrome. *Genetics in Medicine*. 2012;14(8). doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2012.34>
70. Saldarriaga W, Payán-Gómez C, González-Teshima LY, Rosa L, Tassone F, Hagerman RJ. Double Genetic Hit: Fragile X Syndrome and Partial Deletion of Protein Patched Homolog 1 Antisense as Cause of Severe Autism Spectrum Disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2020;41(9). doi: <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000850>
71. Jiraanont P, Manor E, Tabatadze N, et al. De Novo Large Deletion Leading to Fragile X Syndrome. *Front Genet*. 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.884424>
72. Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, Todd PK. *FMR1 Disorders*; 1993
73. Protic DD, Aishworiya R, Salcedo-Arellano MJ, et al. Fragile X Syndrome: From Molecular Aspect to Clinical Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23041935>
74. Deng PY, Klyachko VA. Channelopathies in fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2021;22(5). doi: <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00445-9>
75. Ligsay A, Hagerman RJ. Review of targeted treatments in fragile X syndrome. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(3). doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01045>
76. Gross C, Hoffmann A, Bassell GJ, Berry-Kravis EM. Therapeutic Strategies in Fragile X Syndrome: From Bench to Bedside and Back. *Neurotherapeutics*. 2015;12(3). doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0355-9>
77. Braat S, D'Hulst C, Heulens I, et al. The GABAA receptor is an FMRP target with therapeutic potential in fragile X syndrome. *Cell Cycle*. 2015;14(18). doi: <https://doi.org/10.4161/15384101.2014.989114>
78. Los WLSHBMSE. *Fragile X Syndrome*; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459243/>
79. Raspa M, Bailey DB, Bishop E, Holiday D, Olmsted M. Obesity, food selectivity, and physical activity in individuals with fragile X syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2010;115(6). doi: <https://doi.org/10.1352/1944-7558-115.6.482>
80. Е.Г. Панченко, Е.Б. Кузнецова ОАС [и др.]. Прадера-Вилли подобный фенотип синдрома Мартина-Белл. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2022. — Т.67. — №4. — С. 266.
81. de Rubeis S, Bagni C. Regulation of molecular pathways in the Fragile X Syndrome: Insights into Autism Spectrum Disorders. *J Neurodev Disord*. 2011;3(3). doi: <https://doi.org/10.1007/s11689-011-9087-2>
82. Nowicki ST, Tassone F, Ono MY, et al. The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2007;28(2). doi: <https://doi.org/10.1097/01.DBP.00000267563.18952.c9>
83. Protic D, Salcedo-Arellano MJ, Dy JB, Potter LA, Hagerman RJ. New Targeted Treatments for Fragile X Syndrome. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(4). doi: <https://doi.org/10.2174/1573396315666190625110748>
84. Beales PL, Haqq AM, Zacchia M, Miller J, Dollfus H, Shoemaker AH. Hyperphagia in Bardet – Biedl syndrome : Pathophysiology, burden, and management. 2025;(May 2024):1-9. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13915>
85. Melluso A, Secondulfo F, Capolongo G, Capasso G, Zacchia M. Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S338653>
86. Yang DJ, Hong J, Kim KW. Hypothalamic primary cilium: A hub for metabolic homeostasis. *Exp Mol Med*. 2021;53(7). doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00644-5>
87. Mykytyn K, Askwith C. G-Protein-Coupled receptor signaling in cilia. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(9). doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028183>
88. Wang Y, Bernard A, Comblain F, et al. Melanocortin 4 receptor signals at the neuronal primary cilium to control food intake and body weight. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(9). doi: <https://doi.org/10.1172/JCI142064>
89. Niehrs C. Cilia as Wnt signaling organelles. *Trends Cell Biol*. 2025;35(1):24-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2024.04.001>
90. Djenoune L, Mahamdeh M, Truong TV, et al. Cilia function as calcium-mediated mechanosensors that instruct left-right asymmetry. *Science (1979)*. 2023;379(6627). doi: <https://doi.org/10.1126/science.abq7317>
91. Sun JS, Yang DJ, Kinyua AW, et al. Ventromedial hypothalamic primary cilia control energy and skeletal homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(1). doi: <https://doi.org/10.1172/JCI138107>

92. Mitra A, Gioukakis E, Mul W, Peterman EJG. Delivery of intraflagellar transport proteins to the ciliary base and assembly into trains. Published online 2025:1-17
93. Priya S, Nampoothiri S, Sen P, Sripriya S. Bardet-Biedl syndrome: Genetics, molecular pathophysiology, and disease management. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(9). doi: <https://doi.org/10.4103/0301-4738.194328>
94. Davenport JR, Watts AJ, Roper VC, et al. Disruption of Intraflagellar Transport in Adult Mice Leads to Obesity and Slow-Onset Cystic Kidney Disease. *Current Biology*. 2007;17(18). doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.034>
95. Shoemaker A. Bardet-Biedl syndrome: A clinical overview focusing on diagnosis, outcomes and best-practice management. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(S2). doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15494>
96. Forsyth R, Gunay-aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview 1. Clinical Characteristics of Bardet-Biedl Syndrome Establishing the Clinical Diagnosis of Bardet-Biedl Syndrome. Published online 2025:1-21
97. Dollfus H, Lilien MR, Maffei P, et al. Bardet-Biedl syndrome improved diagnosis criteria and management : Inter European Reference Networks consensus statement and recommendations. *European Journal of Human Genetics*. 2024;(May). doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01634-7>
98. Florea L, Caba L, Gorduza EV. Bardet-biedl syndrome—multiple kaleidoscope images: Insight into mechanisms of genotype–phenotype correlations. *Genes (Basel)*. 2021;12(9). doi: <https://doi.org/10.3390/genes12091353>
99. Orlova M, Gundorova P, Kadnikova V, Polyakov A. Spectrum of pathogenic variants and high prevalence of pathogenic BBS7 variants in Russian patients with Bardet – Biedl syndrome. 2024;(July):1-9. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1419025>
100. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(12). doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00277-7)
101. Singh A, Haq N, Yang M, et al. Transcriptome-guided GLP-1 receptor therapy rescues metabolic and behavioral disruptions in a Bardet-Biedl syndrome mouse model. :1-14

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

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

Николаева Александра Федоровна, н.с. [Alexandra F. Nikolaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3805-8879>; eLibrary SPIN: 2973-6070; ID РИНЦ: 1230208; WoS: GNP-5006-2022; Scopus Author ID: 58137347800; e-mail: Nikolaevaepi@gmail.com

Бойко Тимур Вячеславович [Timur V. Boyko]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3084-0707>; e-mail: boyko.timur@inbox.ru

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

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; 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

Куцев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Sergey I. Kutsev, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>; eLibrary SPIN: 5544-8742; Scopus ID: 8296960500; Researcher ID: L-3633-2018; AuthorID: 80842; e-mail: kutsev@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Панченко Е.Г., Атавина-Ермакова Е.П., Николаева А.Ф., Бойко Т.В., Васюкова О.В., Копытина Д.А., Мокрышева Н.Г., Куцев С.И. Спектр генетических форм ожирения и связанных с ним расстройств: Прадера-Вилли-подобные синдромы (часть 1) // *Ожирение и метаболизм*. – 2026. – Т. 23. – №2. – С. 114-124. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13334>

TO CITE THIS ARTICLE:

Panchenko EG, Atavian-Ermakova EP, Nikolaeva AF, Boyko TV, Vasyukova OV, Kopytina DA, Mokrysheva NG, Kutsev SI. Spectrum of genetic forms of obesity and related disorders: Prader-Willi-like syndromes (part 1). *Obesity and metabolism*. 2026;23(2):114-124. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13334>

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

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

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

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

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

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

1.3.1. Русскоязычная аннотация

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

регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений, новостей, некрологов, редакторских заметок – не более 150 слов).

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова - от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

1.3.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию
- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом, или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

1.3.3. **Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материалы и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).

1.3.4. **Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

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

присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен

этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

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

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

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

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

