

CONSILIUM MEDICUM

Том 26, №4, 2024

VOL. 26, No. 4, 2024

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGY

Роль генов и миокинов в прогнозировании
риска развития саркопении

■
Ингибиторы натрий-глюкозного
котранспортера 2: механизмы
кардиоренальной защиты

■
Перспективы таргетной терапии
болезни Грейвса

■
Эффективность применения
низкокалорийных диет для лечения
пациентов с ожирением

■
Дисбиоз кишечной микробиоты
и сахарный диабет 2-го типа,
современные стратегии коррекции

■
Влияние спортивных нагрузок на работу
эндокринной системы у мужчин

■
Эффективность применения витаминов
группы В у пациентов с диабетической
полинейропатией

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 26, №4, 2024

consilium.orscience.ru

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,

Первый Московский государственный

медицинский университет

им. И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет),

Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2024, том 26, №4

Белая Жанна Евгеньевна,

д.м.н., профессор, Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Россия

Бирюкова Елена Валерьевна,

д.м.н., профессор, Российский университет
медицины, Московский клинический научно-
практический центр им. А.С. Логинова,
Москва, Россия

Мельниченко Галина Афанасьевна,

академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр
эндокринологии, Москва, Россия

Пигарова Екатерина Александровна,

к.м.н., Национальный
медицинский исследовательский
центр эндокринологии,
Москва, Россия

Трошина Екатерина Анатольевна,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Россия

Фадеев Валентин Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Шестакова Марина Владимировна,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 22 000 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consilium.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2024 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Юлия Агафонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 325)
j.agafonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Ева Буковская

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин, Мария Васильева

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 26, NO. 4, 2024

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2024, Volume 26, No. 4

Zhanna E. Belaya,

M.D., Ph.D., Professor, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Elena V. Biryukova,

M.D., Ph.D., Professor, Russian University of Medicine, Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Centre, Moscow, Russia

Galina A. Melnichenko,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Ekaterina A. Pigarova,

M.D., Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Ekaterina A. Troshina

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Valentin V. Fadeev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Marina V. Shestakova,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 22 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2024.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Yuliya Agafonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 325)

j.agafonova@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Eva Bukovskaya

Literary editor-proofreader:

Maria Manzyuk

Design and Layout:

Sergey Sirotnin, Maria Vasilieva

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Ушколова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адашкевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигорова А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Секачева М.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Семилгазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПЕДИАТРИЯ

Гепле Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Горелов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусева Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Жолобова Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозов Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Яцки С.П., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olsiova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
 Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai A. Ognерubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PEDIATRICS

Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

НОВОСТИ

Современные подходы к терапии сахарного диабета 2-го типа

Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2024». Обзор съезда 29–31 марта 2024 года

215

ОБЗОР

Роль генов и миокинов в прогнозировании риска развития саркопении

Ф.В. Валеева, Ж.А. Родыгина, Т.С. Йылмаз

219

ОБЗОР

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: механизмы кардиоренальной защиты

М.В. Леонова

225

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Сравнительный анализ ассоциации полиморфизма rs9939609 гена FTO у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в татарской и якутской популяциях

Ф.В. Валеева, Н.И. Павлова, А.А. Бочуров, А.В. Крылов, Л.А. Сыдыкова, В.А. Алексеев, К.Б. Хасанова, И.И. Ахметов, Т.А. Киселева

232

ОБЗОР

Перспективы таргетной терапии болезни Грейвса

О.В. Максим, В.В. Салухов, Б.В. Ромашевский

238

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Сравнение форм углеводного обмена у детей с муковисцидозом

Н.В. Лябина, П.А. Тихоновский, О.И. Симонова, С.Г. Быстрова, И. Соколов, И.В. Широкова

246

ОБЗОР

Эффективность применения низкокалорийных диет для лечения пациентов с ожирением

Е.А. Трошина, К.А. Комшилова, Н.В. Силина, Е.В. Ершова, Ф.Х. Дзгоева

251

ОБЗОР

Дисбиоз кишечной микробиоты и сахарный диабет 2-го типа, современные стратегии коррекции

Р.А. Исаева, З.Р. Алиметова, Г.Ш. Исаева

257

ОБЗОР

Влияние спортивных нагрузок на работу эндокринной системы у мужчин

М.А. Берковская, А.А. Эльмурзаева, А.Л.-А. Эдаев, Т.Ю. Селахов, Х.М. Токаев, И.Д. Гурова

263

ОБЗОР

Эффективность применения витаминов группы В у пациентов с диабетической полинейропатией

Д.И. Трухан, И.В. Друк

269

Contents

NEWS

Modern approaches to the treatment of diabetes mellitus

Moscow City Congress of Endocrinologists «Endocrinology of the capital – 2024»
Review of the congress on March 29–31, 2024, Moscow, Russia

215

REVIEW

The role of genes and myokines of developing sarcopenia

Farida V. Valeeva, Zhanna A. Rodygina, Tatyana S. Yilmaz

219

REVIEW

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of cardiorenal protection

Marina V. Leonova

225

ORIGINAL ARTICLE

Comparative analysis of the association of polymorphism rs9939609 of the *FTO* gene in patients with type 2 diabetes mellitus in the Tatar and Yakut populations

Farida V. Valeeva, Nadezhda I. Pavlova, Alexey A. Bochurov, Alexey V. Krylov, Liubov A. Sydykova, Vladislav A. Alekseev, Kamilya B. Khasanova, Ildus I. Ahmetov, Tatiana A. Kiseleva

232

REVIEW

Prospects for targeted therapy of Graves' disease

Oksana V. Maksim, Vladimir V. Salukhov, Boris V. Romashevskiy

238

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of the forms of carbohydrate metabolism in children with cystic fibrosis

Nadezhda V. Liabina, Pavel A. Tikhonovskiy, Olga I. Simonova, Serafima G. Bystrova, Ina Sokolov, Irina V. Shirokova

246

REVIEW

The effectiveness of low-calorie dietary interventions in managing obesity in patients

Ekaterina A. Troshina, Kseniya A. Komshilova, Natalia V. Silina, Ekaterina V. Ershova, Fatima K. Dzgoeva

251

REVIEW

Dysbiosis of the intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus, modern correction strategies

Regina A. Isaeva, Zulfiya R. Alimetova, Guzel Sh. Isaeva

257

REVIEW

The impact of physical exercise on the endocrine system in men

Marina A. Berkovskaya, Asya A. Elmurzaeva, Api L.-A. Edaev, Timerlan Yu. Selakhov, Habib M. Tokaev, Irina D. Gurova

263

REVIEW

Effectiveness of use of group B vitamins in patients with diabetic polyneuropathy

Dmitry I. Trukhan, Inna V. Druk

269

Современные подходы к терапии сахарного диабета 2-го типа

Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2024»

Обзор съезда 29–31 марта 2024 года

Аннотация

XVII Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2024» – одно из крупнейших в России медицинских мероприятий в области эндокринологии, где представлены доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения и персонализации терапевтической тактики. Ведущие российские эксперты обсудили результаты современных подходов к терапии сахарного диабета 2-го типа, проанализировали основные мировые тенденции к комбинированному подходу выбора лекарств, представили новые данные по эффективности и безопасности применения сахароснижающей терапии для беременных, обсудили значение неалкогольной жировой болезни печени в нарушении углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающая терапия, углеводный обмен, неалкогольная жировая болезнь печени

Для цитирования: Современные подходы к терапии сахарного диабета 2-го типа. Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология столицы – 2024». Обзор съезда 29–31 марта 2024 года. Consilium Medicum. 2024;26(4):215–218. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202765

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

NEWS

Modern approaches to the treatment of diabetes mellitus. A review

Moscow City Congress of Endocrinologists «Endocrinology of the capital – 2024»

Review of the congress on March 29–31, 2024, Moscow, Russia

Abstract

The XVII Moscow City Congress of Endocrinologists, "Endocrinology of the Capital – 2024," is one of the most significant medical events in Russia's field of endocrinology. The event brings together leading domestic and international experts in endocrinology to present reports, symposia, and seminars on the latest developments in treatment and personalized therapeutic strategies. Leading Russian experts discussed recent advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus. They analyzed the current global trends in combined drug therapy, presented new data on hypoglycemic medication safety and efficacy for pregnant women with type 2 diabetes mellitus, and discussed the significance of non-alcoholic fatty liver disease in carbohydrate metabolism disorders.

Keywords: diabetes mellitus, hypoglycemic medications, carbohydrate metabolism, non-alcoholic fatty liver disease

For citation: Modern approaches to the treatment of diabetes mellitus: A review. Moscow City Congress of Endocrinologists "Endocrinology of the capital – 2024". Review of the congress on March 29–31, 2024. Consilium Medicum. 2024;26(4):215–218. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202765

Спикеры / Speakers

Черникова Наталья Альбертовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. эндокринологии, ст. науч. сотр. отд. персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО

Natalia A. Chernikova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Аметов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, рук. сетевой каф. ЮНЕСКО «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема», засл. деят. науки РФ

Aleksander S. Ametov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Маркова Татьяна Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», зав. эндокринологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ №52»

Tatiana N. Markova – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine

Шестакова Екатерина Алексеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Ekaterina A. Shestakova – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Endocrinology

Хор терапевтических практик сахарного диабета 2-го типа: главный солист – эндокринолог

Н.А. Черникова

Наталья Альбертовна Черникова начала свой доклад с обсуждения стандартов Американской диабетической федерации по оказанию медицинской помощи больным сахарным диабетом (СД) 2024 г. и конкретно зарубежной практики лечения сердечно-сосудистых заболеваний с применением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и иНГЛТ-1/2 [1].

Сегодня выбор препаратов не вызывает у нас каких-то сомнений, и при постановке диагноза «сердечная недостаточность» мы уже точно знаем об эффективности и безопасности, российские стандарты соответствуют международным.

Также Наталья Альбертовна рассказала об исследовании EMPRISE, где доказывается реальное преимущество применения иНГЛТ в сравнении с другими препаратами. Процент смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, результаты исследований показали благоприятное влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую систему и почки без увеличения риска для безопасности [2].

Спикер отметила, что у нас достаточно высокая рождаемость и много беременных, в том числе с СД 2-го типа (СД 2). Появились новые исследования безопасности препаратов в отношении назначения на ранних сроках беременности. В исследованиях участвовали крупные национальные регистры Северной Европы и израильская база данных [3]. Несмотря на то, что некоторые оценки являлись неточными, результаты не указывают на значительное повышение риска основных врожденных пороков развития по сравнению с риском, связанным с СД 2 у матери, требующим лечения 2-й линии. Хотя это и обнадеживает, необходимы подтверждения из других исследований, и постоянный мониторинг позволит получить более точные оценки по мере накопления данных.

Ранняя патогенетическая обоснованная комбинированная терапия СД 2: причины и последствия

А.С. Аметов

Александр Сергеевич Аметов начал свой доклад с суждения проблемы потери секреторной способности β-клеток задолго до постановки диагноза СД 2. Многофакторная природа нарушений при СД 2 указывает на целесообразность применения комбинированной терапии уже на начальной стадии развития заболевания.

По данным Международной диабетической федерации, более 425 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет во всем мире страдают СД 2. В 2045 г. число людей достигнет 629 млн. Столь быстрый рост распространенности СД 2 связан с увеличением числа больных с ожирением. Целый комплекс механизмов с участием многих органов и гормональных систем поддерживает гомеостаз глюкозы, а нарушение функции этой системы приводит к развитию и прогрессированию инсулинорезистентности и развитию осложнений. Раннее начало терапии, направленной на максимальное количество патофизиологических мишеней, позволяет замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить его. Цель исследования Александра Сергеевича – оценить влияние комбинированной терапии ситаглиптином и метформином на жировой обмен у больных СД 2. В результате интенсификации терапии добавлением ситаглиптина к метформину у больных СД 2 по сравнению с монотерапией метформином получены более выраженные важные негликемические эффекты в виде уменьшения депо висцерального жира, улучшения показателей функциональной активности β-клеток поджелудочной железы,

что является ведущим механизмом патогенеза улучшения гликемического контроля [4].

Также Александр Сергеевич поговорил об исследовании VERIFY, которое представляло собой рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах пациентов с впервые диагностированным СД 2, проведенное в 254 центрах в 34 странах. Результат 5-летнего исследования показал, что раннее вмешательство в виде комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином обеспечивает более значительные и длительные долгосрочные преимущества по сравнению с современным стандартом начальной монотерапии метформином для пациентов с впервые диагностированным СД 2 [5].

Закончился доклад мотивирующей речью для врачей о том, что добиться хороших прогнозов более чем реально, а завершением презентации стала цитата Альберта Эйнштейна: «Разум, однажды расширивший свои границы, никогда не вернется в прежние».

Современная сахароснижающая терапия для лечения диабета 2-го типа: ожидания, реальность и перспектива

Т.Н. Маркова

Татьяна Николаевна начала свой доклад со статистических данных о распространенности СД 2.

Во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости СД 2. Он ассоциирован с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек. При этом риски развития осложнений начинают повышаться уже на ранних этапах нарушения углеводного обмена.

Согласно российским Клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых» у пациентов с указаниями на высокий риск АССЗ или уже имеющиеся АССЗ, хроническую сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек, вид сахароснижающего лечения может существенно влиять на индивидуальный прогноз, а включение в схему лечения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 или иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях является болезнью-модифицирующим подходом к лечению [6].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 дапаглифлозин, представитель класса иНГЛТ-2, показал снижение риска госпитализаций из-за сердечной недостаточности на 27% (отношение рисков – 0,73, 95% доверительный интервал 0,61–0,88) у пациентов с СД 2 и двумя или более дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст ≥55 лет у мужчин или ≥60 лет у женщин и один или более из следующих факторов: дислипидемия, гипертензия или табакокурение), а также у пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием [7]. Дапаглифлозин также снижал частоту вторичных комбинированных точек, включающих устойчивое снижение скорости клубочковой фильтрации почек, терминальную стадию почечной недостаточности, смерть от осложнений почек или сердечно-сосудистую смерть, на 24% [7].

Закончила Татьяна Николаевна свое вводное выступление рассуждением о комплаентности пациентов проводимой терапии.

Впервые выявленный СД 2: выбор подхода и терапия выбора. Как улучшить прогноз и продлить благоприятное течение заболевания?

Е.А. Шестакова

Екатерина Алексеевна продолжила дискуссию и подняла тему приверженности терапии у пациентов с СД 2,

опираясь на исследование COSMIC [8], где изучалась долгосрочная эффективность и безопасность начальной комбинированной терапии ситаглиптином и метформином у пациентов с СД 2 в клинической практике, также оценивались прогностические маркеры терапевтической эффективности одновременного применения ситаглиптина и метформина.

Уровни гликированного гемоглобина у пациентов с долгосрочным ответом сравнивались с уровнями у пациентов, не ответивших на ранний период (тех, кто не ответил на оценку через 1 год), уровни гликированного гемоглобина снизились на $1,57 \pm 1,10\%$ и $0,35 \pm 0,90\%$ в долгосрочной перспективе у ответивших и ранних не ответивших соответственно ($p < 0,001$).

Настоящее исследование показывает, что начальная комбинированная терапия ситаглиптином и метформином является привлекательной терапевтической стратегией с долгосрочной эффективностью и хорошим профилем безопасности для пациентов с неконтролируемым СД 2 [8].

НАЖБП и нарушения толерантности к глюкозе

Е.А. Трошина

Екатерина Анатольевна начала свой доклад вводными данными о распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди взрослого населения.

В последние годы НАЖБП становится все более распространенным осложнением различных нарушений метаболизма глюкозы, что делает особенно важным изучение новых направлений в причинах, диагностике и лечении этих осложнений.

Существуют убедительные доказательства того, что начало СД 2 часто предшествует началу НАЖБП; мнение о том,

что НАЖБП – это просто «печеночное проявление», устарело. НАЖБП считается ранним и важным предиктором развития СД и других клинических проявлений метаболического синдрома. Недавно предложили переименовать неалкогольный стеатогепатит в метаболически ассоциированную жировую болезнь печени на основании таких признаков, как избыточная масса тела/ожирение, СД 2 и признаки так называемых метаболических нарушений [9].

В последнее десятилетие ведется активный поиск эффективных методов лечения НАЖБП. Нормализация массы тела с помощью диеты и увеличения физической активности является основой нефармакологического лечения НАЖБП. Изменение образа жизни, ведущее к снижению массы тела, не только улучшает чувствительность тканей к инсулину, но и приводит к уменьшению жировой массы печени. Фармакотерапия также направлена на борьбу с основными факторами риска развития НАЖБП, включая ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемию, дислипидемию и воспаление. В настоящее время ряд исследований направлен на поиск сахароснижающих препаратов, способных влиять на патологические изменения. Такие препараты должны снижать массу тела, уменьшать количество сердечно-сосудистых событий, предотвращать возникновение поздней стадии НАЖБП, а также иметь низкую стоимость, длительную безопасность и улучшать качество жизни. Большой интерес представляют поливалентные молекулы, одной из которых является урсодезоксихолевая кислота (Урсосан® форте, ПРО.МЕД. ЦС), используемая в лечении НАЖБП.

Одновременное влияние на сердечно-сосудистый риск и целевое снижение массы тела при лечении НАЖБП оценено в международном многоцентровом исследовании УСПЕХ, проведенном в реальной клинической практике [10]. Исследование показало, что урсодезоксихолевая кис-

лота – УДХК (Урсосан® форте, ПРО.МЕД. ЦС) в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 6 мес может улучшить показатели аланин-аминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ-глутамилтрансферазы, общего холестерина и триглицеридов в условиях первичной медицинской помощи независимо от снижения массы тела. Благоприятное влияние УДХК (Урсосан® форте, ПРО.МЕД. ЦС) на уровни аланин-аминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и γ-глутамил-трансферазы являлось выраженным в течение первых 3 мес лечения. Исследование также продемонстрировало благоприятное влияние УДХК (Урсосан® форте, ПРО.МЕД. ЦС) на прогрессирование толщины комплекса интима–медиа сонной артерии у мужчин и женщин и снижение 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие долгосрочные исследования с контрольными группами.

Источник финансирования. Материал подготовлен при поддержке компании ПРО.МЕД. ЦС.

Funding source. The paper was prepared with the support of PRO.MED.CS.

Литература/References

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: *Standards of Care in Diabetes-2024*. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl_1):S111-25. DOI:10.2337/dc24-S006
2. Karasik A, Lanzinger S, Chia-Hui Tan E, et al. Empagliflozin cardiovascular and renal effectiveness and safety compared to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors across 11 countries in Europe and Asia: results from the EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety (EMPRISE) study. *Diabetes Metab*. 2023;49:101418.
3. Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, et al. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. *JAMA Intern Med*. 2024;184(2):144-52. DOI:10.1001/jamainternmed.2023.6663
4. Ametov AS, Gusenbekova DG. Influence of IDPP-4 on Fat Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Clin Experiment Med Sci*. 2019;4(6):78-86. DOI:10.11648/j.jicems.20180406.11
5. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019; 394(10208):1519-29. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32131-2
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(25):4-102 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(25):4-102 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12507
7. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1102-10. DOI:10.1111/dom.13217
8. Ku EJ, Jung KY, Kim YJ, et al. Four-Year Durability of Initial Combination Therapy with Sitagliptin and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes in Clinical Practice; COSMIC Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129477. DOI:10.1371/journal.pone.0129477
9. Brar G, Tsukamoto H. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: global perspective and emerging science. *J Gastroenterol*. 2019;54:21-5. DOI:10.1007/s00535-018-01542-w
10. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959-75. DOI:10.3748/wjg.v27.i10.959

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Роль генов и миокинов в прогнозировании риска развития саркопении

Ф.В. Валеева, Ж.А. Родыгина✉, Т.С. Йылмаз

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Саркопения связана с прогрессирующей генерализованной слабостью скелетных мышц, со стойким снижением мышечной силы, функции и качества жизни у пожилых людей. Наличие данного заболевания ухудшает прогноз возрастных пациентов. Соответственно, в настоящее время изучение этиологии и патогенеза саркопении, а также выявление ранних маркеров диагностики данного заболевания являются актуальным направлением. Известно, что миокины, секретируемые скелетными мышцами, играют значительную роль в регуляции мышечной массы и функции, метаболическом гомеостазе. Нарушение синтеза миокинов может способствовать развитию саркопении. В статье показана ассоциация полиморфизма различных генов с развитием заболевания. Объединены современные знания о миокинах и генетических факторах как потенциальных биомаркерах для ранней диагностики саркопении.

Ключевые слова: саркопения, миокины, гены, NRF2, MTHFR, ACTN3, FTO, KLF5, миостатин, ИЛ-6, декорин, ирисин

Для цитирования: Валеева Ф.В., Родыгина Ж.А., Йылмаз Т.С. Роль генов и миокинов в прогнозировании риска развития саркопении. Consilium Medicum. 2024;26(4):219–224. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202735

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The role of genes and myokines of developing sarcopenia: A review

Farida V. Valeeva, Zhanna A. Rodygina✉, Tatyana S. Yilmaz

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Sarcopenia is associated with progressive generalized skeletal muscle weakness, persistent decline in muscle strength, function, and quality of life in the elderly population. The presence of sarcopenia worsens the prognosis of older patients. In this regard, the study of the etiology and pathogenesis of sarcopenia, the identification of early markers for the diagnosis of this disease are relevant areas today. Myokines are secreted by skeletal muscle and play an important role in the regulation of muscle mass and function, metabolic homeostasis. Myokine synthesis disruption may contribute to the development of sarcopenia. In addition, we can see the polymorphism association of various genes with the development of the disease. This review brings together current knowledge about myokines and genetic factors as potential biomarkers for the early diagnosis of sarcopenia.

Keywords: sarcopenia, myokines, genes, NRF2, MTHFR, ACTN3, FTO, KLF5, myostatin, IL-6, decorin, irisin

For citation: Valeeva FV, Rodygina ZhA, Yilmaz TS. The role of genes and myokines of developing sarcopenia: A review. Consilium Medicum. 2024;26(4):219–224. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202735

Саркопения – гериатрическое прогрессирующее генерализованное заболевание, характеризующееся снижением мышечной массы (ММ) и силы, которое связано с рядом неблагоприятных последствий для здоровья, включая падения, переломы, утрату независимости, снижение качества жизни (КЖ) и смертность. Данное заболевание актуально не только для пожилых людей, но и для лиц среднего возраста, а также для определенных групп населения, имеющих онкологические заболевания, дисфункцию почек, заболевания печени и метаболические нарушения. Саркопения является важным прогностическим показателем выживаемости и клинических осложнений у приведенных категорий пациентов [1]. Увеличение продолжительности жизни связано с ростом распространенности саркопении. По последним данным, в Российской Федерации заболеваемость саркопенией среди лиц пожилого возраста достигает 22,1%, а среди лиц старческого возраста – 35,2% [2].

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) также относится к возраст-ассоциированным заболеваниям. В настоящее время установлено, что саркопения может быть причиной развития СД 2, а СД 2, в свою очередь, способствует ее развитию [3, 4]. Снижение ММ, уменьшение утилизации глюкозы, меж- и внутримышечное накопление жировой ткани (ЖТ), активация провоспалительных миокинов – основные звенья патогенеза, способствующие развитию и прогрессированию СД 2 при саркопении [3]. В то же время показано, что у пациентов с СД 2 распространенность саркопении выше [5–7], при этом высокий уровень гликозилированного гемоглобина и стаж диабета являются ключевыми факторами риска развития саркопении [8, 9].

Высокая частота встречаемости саркопении у лиц с СД 2 может объясняться различными механизмами. Так, в условиях инсулинорезистентности развивающаяся хроническая гипергликемия оказывает негативное воздействие на мышечную ткань (МТ) [3, 10]. Накопление в скелетных

Информация об авторах / Information about the authors

✉Родыгина Жанна Андреевна – врач-ординатор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: zhanna.rodygina.99@mail.ru

Валеева Фариди Вадутовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

Йылмаз Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

✉Zhanna A. Rodygina – Medical Resident, Kazan State Medical University. E-mail: zhanna.rodygina.99@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1916-1336

Farida V. Valeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-6000-8002

Tatyana S. Yilmaz – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0002-0003-1283

мышцах (СМ) конечных продуктов гликозилирования, усиление оксидативного стресса и развитие митохондриальной дисфункции непосредственно ведут к снижению силы хвата, разгибания ног и скорости ходьбы [3, 5, 6, 11]. Нарушения в передаче сигналов инсулина являются причиной снижения анаболизма и повышения катаболизма белка, что в конечном итоге приводит к уменьшению ММ и силы [5, 11, 12].

При СД 2 повышается продукция некоторых воспалительных цитокинов, которые могут способствовать потере ММ и силы [3, 5, 9, 10]. Известно, что уровни интерлейкина (ИЛ)-6 и высокочувствительного С-реактивного белка повышены у пациентов с саркопенией, что может негативно влиять на качество и количество мышц [3, 8, 10].

Немаловажной причиной саркопении при СД 2 являются хронические осложнения диабета. Так, на фоне диабетической нейропатии происходит уменьшение количества мотонейронов, что в совокупности с макрососудистыми осложнениями приводит к атрофии мышц и снижению их силы [3, 5, 10].

Диагностика саркопении не составляет труда. Силу мышц верхних конечностей оценивают с помощью кистевой динамометрии. Для оценки силы нижних конечностей используют тест «Встань и иди» и определяют скорость ходьбы. Самый популярный инструментальный метод диагностики ММ в клинической практике – биоимпедансометрия [13]. К сожалению, приведенные методы только подтверждают факт уже имеющихся выраженных изменений в мышцах. Отсутствие эффективных методов лечения столь грозного и прогностически неблагоприятного заболевания заставляет ученых многих стран продолжить изучение этиопатогенеза саркопении с целью поиска ранних маркеров данной патологии. Соответственно, большой научный интерес представляют выявление генов-кандидатов и изучение вклада цитокинов в развитие саркопении.

В данный обзор включены зарубежные и отечественные исследования о роли генов в развитии саркопении и ассоциации миокинов (миостатина, ИЛ-6, ирисина, декорина), опубликованные в 2014–2024 гг. Источники литературы взяты на платформах Google Scholar и PubMed.

Ядерный фактор эритроидного происхождения 2, известный как родственный фактор 2 (NRF2), является убиквитинным фактором транскрипции, необходимым для защиты клеток и тканей от окислительного стресса (ОС) и поврежденных [14]. Человеческий NRF2 расположен в цитогенетическом бэнде 2q31.2 хромосомы 2 и содержит 5 экзонов. Матричная РНК (мРНК) NRF2 имеет длину 2859 пар оснований, а полноразмерный транскрипт кодирует белок, содержащий 605 аминокислотных (аа) остатков. NRF2 считается центральным регулятором внутриклеточных антиоксидантных реакций и необходим для активности генов детоксикации, а также участвует в восстановлении функции митохондрий. Функция NRF2 и ее снижение связаны с некоторыми возрастными заболеваниями, такими как саркопения.

В исследовании китайских ученых X. Yan и соавт. (2022 г.) представлены первые доказательства того, что NRF2 способствует Drp1-зависимому делению (dynamin-related protein 1) митохондрий во время долгосрочных физических упражнений для улучшения митохондриальной функции мышц у пожилых лиц. Исследователи указывают на то, что NRF2 стабилизирует Drp1, регулируя его деубиквитинирование. Более того, активация NRF2 с помощью физических упражнений влияет на динамические изменения в митохондриях, может увеличить экспрессию Drp1 и ослабить фенотипы, подобные саркопении [15].

В. Ahn и соавт. (2018 г.) также показали, что дефицит NRF2 значительно снижает активность ферментов антиоксидантной защиты и связан с избытком активных форм кислорода в СМ у пожилых пациентов, что вызывает окис-

лительно-восстановительный дисбаланс и увеличение маркеров окислительных модификаций. Нокаут гена NRF2 усугубляет возрастную потерю массы СМ и сократительную дисфункцию, которые отрицательно влияют на КЖ пациентов [16].

В то же время в других источниках имеется информация о том, что ген NRF2 не влияет на ММ пожилых пациентов, о чем свидетельствует проведенное в 2019 г. исследование, в котором выявлено, что дефицит NRF2 с возрастом усиливает выработку активных форм кислорода митохондриями в СМ и усугубляет возрастной ОС, но мало влияет на функцию митохондрий или ММ [17].

В ряде научных исследований упоминается роль дефицита гена NRF2 в возникновении инсулинорезистентности как важного звена патогенеза развития саркопении у лиц пожилого возраста [18, 19].

Немаловажную роль играет ген метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR), который участвует в создании фермента, который называется метилентетрагидрофолат-редуктазой. Данный фермент играет роль в переработке аминокислот, строительных блоков белков. Ген человека картирован в хромосомной области 1p36.3 и состоит из 11 экзонов.

Некоторые варианты полиморфизма гена MTHFR, например T677, включающего замену цитозина тиминном, могут привести к синтезу термолabileльной формы фермента метилентетрагидрофолатредуктазы со сниженной активностью, что влечет повышение уровня гомоцистеина в организме. Сообщается, что гипергомоцистеинемия может быть связана с саркопенией и способна опосредовать ингибирование пролиферации клеток-сателлитов (резидентных мышечных предшественников/стволовых клеток со свойствами регенеративной способности) путем усиления передачи сигналов p38 MAPK (сигнальных путей) в различных типах тканей, усиления окислительного повреждения СМ и индуцирования миостатина, ингибитора миогенеза, в СМ [20].

В исследовании F. Urzi и соавт. (2021 г.) представлены доказательства того, что генотипы генов MTHFR, NRF2 связаны с риском саркопении у пожилых людей европеоидной расы [21]. В данной научной работе идентифицированы аллель С полиморфных вариантов (rs1801131 A/C) гена MTHFR и аллель С гена NRF2 (rs12594956 A/C) как факторы риска развития саркопении у пожилых людей [21].

Британскими учеными установлено, что развитие саркопении у пожилых женщин с ожирением имеет связь с вариантами гена MTHFR rs1801131 и rs1537516, оказывающими влияние на мышечную функцию, метаболизм гомоцистеина и метилирование ДНК [13].

В части влияния на мышечный аппарат представляет интерес изучение гена ACTN3, который кодирует белок α -актинин-3, стабилизирующий сократительный аппарат СМ, и участвует в большом количестве метаболических процессов. Данный ген лоцируется в цитогенетическом бэнде 11q13.2. Ген ACTN3 человека кодирует белок α -актинин-3, который специфически экспрессируется в быстрых гликолитических волокнах типа Ix и 50% быстрых окислительных волокон типа IIa и связан с генерацией сократительной силы на высоких скоростях [22]. Ген ACTN3, по мнению ученых, также может влиять на развитие саркопении. Согласно исследованиям выявлена связь между полиморфизмом ACTN3 R577X и данным заболеванием у пожилых лиц. Люди с имеющимся аллелем X обладали большей предрасположенностью к развитию саркопении [22–24]. В проведенной японскими учеными научной работе установлено, что пациенты в возрасте ≥ 60 лет с генотипом XX ACTN3 подвержены потере костной массы и ММ в большей степени [25]. Однако в нескольких работах продемонстрировано, что изучаемый полиморфизм не влияет на склонность к развитию саркопении. M. Kahraman и соавт. (2022 г.) не обна-

ружили никакой связи между полиморфизмом гена ACTN3 R577X и саркопенией [26], а A. Boshnjaku и соавт. (2021 г.) в своей научной работе вовсе не выявили прямых значимых связей 3 генотипов ACTN3 (RR, RX и XX) с мышечной силой, ММ и функциональными характеристиками [27]. В то же время имеются противоположные данные о влиянии аллеля X на прогрессирование саркопении. Испанские ученые выявили, что женщины старше 75 лет с аллелем R имели более высокий риск развития саркопении по сравнению с женщинами, гомозиготными по ACTNR XX [28].

Не стоит оставлять без внимания другие гены-кандидаты, участвующие в метаболических процессах, а также в возникновении и развитии саркопении. H. Jin и соавт. (2022 г.) выявили RPS10, NUDT3 и GPD1L как важные генетические биомаркеры саркопении. Данные генетические локусы были связаны с липидным и энергетическим метаболизмом, что позволяет предположить, что гены, участвующие в метаболической дисрегуляции, могут приводить к патогенезу возрастной саркопении [29].

В другом исследовании, проведенном корейскими учеными, идентифицированы 15 важных генов, которые могут быть связаны с остеосаркопенией: RUNX 1, NGFR, CH3L1, BCL3, PLA2G2A, MYBPH, TERP1, SEMA6B, CSPG4, ACSL5, SLC25A3, NDUFB5, CYC1, ACAT1, TCAP [30].

Имеются данные о генах, которые могут быть использованы как маркеры риска развития и ранней диагностики саркопении. Известно, что нокдаун FTO вызывает уменьшение диаметра мышечных трубок и способствует фенотипу, подобному старению, в СМ [31]. P. Khanal и соавт. (2020 г.) определили 4 полиморфизма у разных генов, которые имеют связь с данным заболеванием: FTO rs9939609, ESR1 rs4870044, NOS3 rs1799983 и TRHR rs7832552. Ученые утверждают, что приведенная информация может быть использована для выявления лиц с более высоким риском саркопении и содействия раннему целенаправленному вмешательству для компенсации высокого риска возникновения данного заболевания [13, 32].

X. Zhang и соавт. (2021 г.) установили, что полиморфизмы FTO rs9939609 и rs9936385 связаны с развитием саркопении у тибетских женщин, а гомозиготы TT имели более высокий риск саркопении [33]. В то же время такие ученые США, как A. Attaway и соавт. (2023 г.), в ходе эксперимента установили, что нокдаун FTO *in vitro* уменьшал диаметр мышечных трубок и индуцировал саркопенический фенотип, связанный со старением, который ухудшался при хронической гипоксии. Полиморфизм rs1558902A>T в гене FTO был связан с саркопенией в независимых когортах [31]. Однако имеется и диаметрально противоположное мнение по поводу данного гена, в частности S. Perna сообщает об отсутствии связи между саркопенией и геном FTO [34]. Разнонаправленные данные исследований требуют дальнейшего изучения.

H. Li и соавт. (2019 г.) обнаружили 5 генов, предрасполагающих к саркопении: HSPB1, PBX4, FZD5, HMGAI и AARS2 [35]. Метилирование ДНК представляет собой механизм регуляции экспрессии генов без изменения исходных последовательностей генов. Метилирование цитозин-фосфат-гуаниновых островков в промоторах генов связано с молчанием генов, а метилирование цитозин-фосфат-гуаниновых островков внутригеновых областей может препятствовать экспрессии генов за счет снижения эффективности элонгации РНК-полимеразы II. Паттерны метилирования ДНК могут модифицироваться многими факторами, такими как возраст, загрязнение воздуха, образ жизни, питание и тренировки. У данных генов цитозин-фосфат-гуаниновые островки в промоторах и внутригеновых областях показали более высокие уровни метилирования в саркопенической группе [35].

Результаты исследований китайских ученых показывают, что ген CUL3 играет решающую роль в возрастной

мышечной атрофии (МА), опосредуя деградацию никотинового рецептора ацетилхолина в месте нервно-мышечного соединения. Приведенные результаты способствуют пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе возрастной МА, и дают представление о потенциальных терапевтических стратегиях борьбы с саркопенией [31, 36]. В дополнительных исследованиях Q. Xu и соавт. (2022 г.) выявлено 2 новых потенциальных гена (CUL3 и COPS5) МА, которые могут иметь отношение к саркопении [37].

L. Liu и соавт. (2021 г.) отмечают, что экспрессия KLF5 значительно увеличивалась с возрастом и наличием саркопении [38]. По их мнению, KLF5 регулирует связанные с атрофией программы, включая метаболические изменения и E3-убиквитинлигазу-опосредованный протеолиз [38]. Однако, по мнению X. Zhang и соавт. (2019 г.), ген KLF5 играет совершенно противоположную роль в организме [39]. KLF5 играет важную роль в миогенезе, который влияет на восстановление и регенерацию мышц, а также может уменьшить старение мышц или саркопению [39].

В свою очередь немецкие ученые S. Schluessel и соавт. (2023 г.) пришли к выводу о том, что в СМ гены FBXO32 и TRIM63 преимущественно экспрессируются во время МА и участвуют в целенаправленной деградации специфических белков, что может также послужить развитию саркопении [40].

По мнению Y. Chen и соавт. (2024 г.), гены CDKN1A, CS, DLD, FOXO1, HSPB1, LDHA, MDH2 и YWHAZ тесно связаны с ферроптозом при саркопении, демонстрируют высокую чувствительность и специфичность для диагностики саркопении и могут эффективно дифференцировать данное заболевание [41].

O. Rom и соавт. (2016 г.) выявили, что MuRF-1 и MAFbx участвуют в развитии МА при некоторых наиболее распространенных патологиях человека, включая рак, диабет, хроническую болезнь почек и хроническую обструктивную болезнь легких, а также при возрастных изменениях мышц. Интересна роль гена MuRF-1 в гомеостатическом регулировании: если ингибировать миоостатин, то мы сможем наблюдать экспрессию данного гена, который приводит к расщеплению мышечных белков и предотвращению роста мышц [42].

Изучение миокинов как одного из факторов, влияющих на патогенез саркопении, также является перспективным.

Миокины представляют собой цитокины или пептиды, синтезируемые и высвобождаемые миоцитами МТ в ответ на мышечные сокращения (МС). Термин «миокин» впервые введен шведским ученым Б. Салтином в 2003 г. Миокины участвуют в аутокринной регуляции метаболизма в мышцах, а также в паракринной и эндокринной регуляции других тканей и органов, включая ЖТ, печень и мозг [43]. В настоящее время выявлено более 600 миокинов, но лишь немногие из них изучены на предмет их биологической активности и функций. Среди них наибольший интерес представляют миоостатин, ИЛ-6, ирисин, декорин.

Возрастные изменения СМ влекут за собой развитие саркопении. Изменения миокинов, таких как миоостатин, ИЛ-6, декорин и ирисин, также коррелируют с возрастом пациента и имеют важное значение для развития данной патологии [43].

Известно, что миоостатин действует как миокин, оказывая отрицательное влияние на массу СМ. В ряде научных работ миоостатин рассматривали как потенциальный биомаркер саркопении, изучали взаимосвязь между сывороточным миоостатином и характеристиками МТ (масса и мышечная функция). Данный миокин экспрессируется преимущественно в скелетной мускулатуре в ответ на различные стимулы, такие как ОС, воспаление, гипераммониемия, ангиотензин II и глюкостероиды [44].

По данным многочисленных исследований, миоостатин тормозит мышечную гипертрофию, связываясь с акти-

виновым рецептором ActRIIB/A на поверхности плазматической мембраны клетки, запускает киназный каскад, регулируя процессы миогенеза посредством транскрипционных факторов, приводит к снижению роста и дифференцировке МТ, обладает антиостеогенным действием [44–48]. Отдельно следует отметить научную работу S. Barbalho и соавт. (2020 г.), в которой выявлено, что концентрация миостатина в сыворотке крови связана с атрофией мышц и обратно пропорциональна массе СМ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Показатели миостатина использовали в прогнозировании годовой смертности пациентов, находящихся на гемодиализе [49].

Особый интерес представляет собой связь повышенных уровней миостатина с повышенной резистентностью к инсулину. Польские ученые J. Bilski и соавт. (2022 г.) наблюдали в своем исследовании положительную корреляцию концентрации циркулирующего миостатина с показателями инсулинорезистентности, а также отрицательную корреляцию с показателями чувствительности к инсулину [50]. Наблюдаемое увеличение уровня миостатина у лиц пожилого и старческого возраста может играть определенную роль в возрастном снижении массы и силы СМ [50]. Установлено, что миостатин может вызывать ингибирование биосинтеза ирисина и способствовать увеличению жировой массы, снижению ММ, что особенно вредно для пожилых людей, т.к. предрасполагает их к саркопеническому ожирению [50]. Авторы предлагают рассматривать миостатин в качестве не только prognostического маркера у пациентов с саркопенией, но и перспективной фармакологической мишени замедления потери ММ, что предотвращает атрофию мышц при длительной иммобилизации, саркопению, мышечную дистрофию, кахексию [49].

Однако T. White и соавт. (2014 г.) продемонстрировано, что, возможно, миостатин не играет ключевую роль в развитии саркопении. В проведенном исследовании не удалось выявить возрастные различия ни в уровнях циркулирующего иммунореактивного белка миостатина, ни в уровнях мРНК миостатина СМ. Приведенные разрозненные результаты позволяют предположить, что или миостатин не является основным фактором саркопении, или существуют сложности, связанные с его измерением. Во-первых, содержание миостатина может не отражать его активность. Несмотря на повышение надежности и специфичности антител к миостатину (в иммуноферментном анализе) по сравнению с белками с очень похожими последовательностями (например, GDF-11), методы, используемые для количественной оценки его распространенности, не позволяют различать активные и неактивные, латентные состояния. Во-вторых, миостатин дополнительно регулируется по крайней мере 3 взаимодействующими белками, а именно GDF-ассоциированным сывороточным белком-1, фоллистатином и геном, связанным с фоллистатином [51].

Не стоит оставлять без внимания ИЛ-6, который представляет собой плеiotропный цитокин, высвобождаемый в больших количествах при инфекциях, аутоиммунных и онкологических заболеваниях. Низкие уровни ИЛ-6 могут способствовать активации клеток-сателлитов и регенерации мышечных трубок, в то время как хронически повышенное производство способствует истощению СМ [52].

Ранее считалось, что ИЛ-6 обладает провоспалительным действием, так же как цитокин, продуцируемый моноцитами и макрофагами в виде ответа на инфекционную стимуляцию. Однако стало известно, что ИЛ-6 секретируется поперечно-полосатой мышцей за счет сокращений, не затрагивающих другие медиаторы воспаления [53].

Учеными установлено, что увеличение концентрации ИЛ-6 главным образом происходит после физической нагрузки, сопровождающейся интенсивными МС [53–55]. Данный миокин усиливает экспрессию GLUT4 и чувствительность к инсулину в СМ, усвоение глюкозы и синтез

гликогена [50, 53–56]. В исследованиях на животных и людях продемонстрировано, что ИЛ-6 играет важную роль в гипертрофии мышц в ответ на физическую нагрузку и регенерации мышц после повреждения. У мышей с «нокаутным» геном ИЛ-6 быстро развивалось ожирение. ИЛ-6, по-видимому, является жизненно важным регулятором пролиферации мышечных сателлитных клеток и миогенной дифференцировки [47, 50].

А.Ю. Васиной и соавт. (2014 г.) доказана связь между повышением уровня ИЛ-6 и мышечной слабостью, ожирением и инсулинорезистентностью, что может быть отражением длительной гиподинамии, которая способствует развитию резистентности к ИЛ-6 [48]. М.З. Гасанов (2021 г.) зафиксировал, что у пациентов с хронической болезнью почек наблюдались высокие уровни ИЛ-6 как отражение системного воспалительного процесса, а также как важное патогенетическое звено прогрессирующей потери ММ [44].

Ирисин, идентифицированный как миокин, высвобождается в кровь путем расщепления белка домена фибронектина III типа, связанного с мембраной СМ, в ответ на физическую нагрузку и дрожь. У людей уровень ирисина в покое снижается с возрастом. Исследования польских ученых показывают, что у физически активных людей уровень ирисина выше, чем у неактивных [50]. При сокращении мышечных волокон увеличивается концентрация ирисина, благодаря которому стимулируются поглощение глюкозы миоцитами и окисление свободных жирных кислот, что обеспечивает необходимым энергетическим субстратом работающие мышцы.

В одном из исследований бразильские ученые наблюдали снижение уровня ирисина в сыворотке у пожилых женщин с пресаркопенией и саркопенией по сравнению с женщинами без саркопении [49].

В экспериментальном исследовании на мышцах инъекция ирисина улучшала регенерацию, вызывала гипертрофию и уменьшала деградацию белка за счет активации клеток-сателлитов и увеличения синтеза белка [50]. После введения г-ирисина пациентам в исследовании установлен высокий уровень инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, синтезированный миоцитами, при низком уровне миостатина [57].

Ирисин оказывал антиатрофическое действие на мышечные трубки C2C12, обработанные дексаметазоном, признанным индуктором МА, ингибируя FoxO-зависимую гиперактивность убиквитин-протеасомной системы. В исследованиях на животных показано, что ингибирование миостатина повышает уровень ирисина. Ирисин также связан с уменьшением массы ЖТ и повышением чувствительности к инсулину [50].

Декорин представляет собой миокин, секретируемый СМ во время МС, а его уровень увеличивается в ответ на физическую нагрузку, особенно при упражнениях с сопротивлением. Экспрессия мРНК декорина в фибробластах кожи человека значительно снижается с возрастом [50]. Декорин участвует в стимуляции мышечного роста, стимулирует пролиферацию и дифференцировку миобластов. Он является контррегулятором миостатина, уменьшая деградацию мышечных белков [49]. У пациентов с циррозом печени уровень декорина в сыворотке был значимо связан с массой СМ и являлся независимым фактором отсутствия атрофии СМ. Декорин может быть потенциальной терапевтической мишенью при саркопении, особенно при саркопеническом ожирении [40]. Декорин предотвращает фиброз СМ и способствует дифференцировке мышечных волокон [44].

Таким образом, на данный момент имеется множество проведенных исследований о влиянии определенных генов и миокинов на развитие саркопении, однако требуется дальнейшее изучение их роли. Необходимо продолжить

исследования данных генов и миокинов для выявления наиболее чувствительных биомаркеров ранней диагностики саркопении в популяции Российской Федерации. Развитие данного исследовательского направления позволит расширить представления о патогенезе саркопении, в том числе во взаимосвязи с углеводным обменом. Ранняя диагностика заболевания и коррекция патологии позволят повысить физические возможности пожилого пациента и повысить его КЖ.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература / References

- Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023;144:155533. DOI:10.1016/j.metabol.2023.155533
- Бочарова К.А., Руквишников С.А., Осипов К.В., и др. Саркопения в системе длительного ухода. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;2:12-26 [Bocharova KA, Rukavishnikov SA, Osipov KV, et al. Sarcopenia in the long-term care system. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;2:12-26 (in Russian)]. DOI:10.24412/2312-2935-2021-2-12-26
- Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1057-72. DOI:10.2147/DMSO.S186600
- Veronese N, Pizzol D, Demurtas J, et al. Association between sarcopenia and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Geriatr Med*. 2019;10(5):685-96. DOI:10.1007/s41999-019-00216-x
- Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*. 2021;13(1). DOI:10.3390/nu13010183
- Trierweiler H, Kisielawicz G, Hoffmann Jonasson T, et al. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:25. DOI:10.1186/s13098-018-0326-5
- Ai Y, Xu R, Liu L. The prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):93. DOI:10.1186/s13098-021-00707-7
- Feng L, Gao Q, Hu K, et al. Prevalence and Risk Factors of Sarcopenia in Patients With Diabetes: A Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):1470-83. DOI:10.1210/clinem/dgab884
- Qiao YS, Chai YH, Gong HJ, et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Risk of Sarcopenia: Accumulated Evidences From Observational Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:782391. DOI:10.3389/fendo.2021.782391
- Jang HC. Sarcopenia, Frailty, and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Metab J*. 2016;40(3):182-9. DOI:10.4093/dmj.2016.40.3.182
- Umegaki H. Sarcopenia and diabetes: Hyperglycemia is a risk factor for age-associated muscle mass and functional reduction. *J Diabetes Investig*. 2015;6(6):623-4. DOI:10.1111/jdi.12365
- Mori H, Kuroda A, Matsuhisa M. Clinical impact of sarcopenia and dynapenia on diabetes. *Diabetol Int*. 2019;10(3):183-7. DOI:10.1007/s13340-019-00400-1
- Khanal P, Williams AG, He L, et al. Sarcopenia, Obesity, and Sarcopenic Obesity: Relationship with Skeletal Muscle Phenotypes and Single Nucleotide Polymorphisms. *J Clin Med*. 2021;10(21). DOI:10.3390/jcm10214933
- Cho HY, Marzec J, Kleeberger SR. Functional polymorphisms in Nrf2: implications for human disease. *Free Radic Biol Med*. 2015;88(Pt. B):362-72. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.012
- Yan X, Shen Z, Yu D, et al. Nrf2 contributes to the benefits of exercise interventions on age-related skeletal muscle disorder via regulating Drp1 stability and mitochondrial fission. *Free Radic Biol Med*. 2022;178:59-75. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.030
- Ahn B, Pharaoh G, Premkumar P, et al. Nrf2 deficiency exacerbates age-related contractile dysfunction and loss of skeletal muscle mass. *Redox Biol*. 2018;17:47-58. DOI:10.1016/j.redox.2018.04.004
- Kitaoka Y, Tamura Y, Takahashi K, et al. Effects of Nrf2 deficiency on mitochondrial oxidative stress in aged skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2019;7(3):e13998. DOI:10.14814/phy2.13998
- Fu J, Hou Y, Xue P, et al. Nrf2 in Type 2 diabetes and diabetic complications: Yin and Yang. *Current Opinion in Toxicology*. 2016;1:9-19. DOI:10.1016/j.cotox.2016.08.001
- Jiménez-Osorio AS, Picazo A, González-Reyes S, et al. Nrf2 and redox status in prediabetic and diabetic patients. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):20290-305. DOI:10.3390/ijms151120290
- De Giuseppe R, Tomasini CE, Vincenti A, et al. Sarcopenia and homocysteine: is there a possible association in the elderly? A narrative review. *Nutr Res Rev*. 2022;35(1):98-111. DOI:10.1017/S095442242100010X
- Urzi F, Pokorny B, Buzan E. Pilot Study on Genetic Associations With Age-Related Sarcopenia. *Front Genet*. 2021;11:615238. DOI:10.3389/fgene.2020.615238
- Cho J, Lee I, Kang H. ACTN3 Gene and Susceptibility to Sarcopenia and Osteoporotic Status in Older Korean Adults. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4239648. DOI:10.1155/2017/4239648
- Kiuchi Y, Makizako H, Nakai Y, et al. Associations of alpha-actinin-3 genotype with thigh muscle volume and physical performance in older adults with sarcopenia or pre-sarcopenia. *Exp Gerontol*. 2021;154:111525. DOI:10.1016/j.exger.2021.111525
- Fernández-Araque A, Giaquinta-Aranda A, Rodríguez-Diez JA, et al. Muscular Strength and Quality of Life in Older Adults: The Role of ACTN3 R577X Polymorphism. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3). DOI:10.3390/ijerph18031055
- Taniguchi Y, Makizako H, Nakai Y, et al. Associations of the Alpha-Actinin Three Genotype with Bone and Muscle Mass Loss among Middle-Aged and Older Adults. *J Clin Med*. 2022;11(20). DOI:10.3390/jcm11206172
- Kahraman M, Ozulu Turkmen B, Bahat-Ozturk G, et al. Is there a relationship between ACTN3 R577X gene polymorphism and sarcopenia? *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(4):757-65. DOI:10.1007/s40520-021-01996-8
- Boshnjaku A, Krasniqi E, Tschan H, Wessner B. ACTN3 Genotypes and Their Relationship with Muscle Mass and Function of Kosovan Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17). DOI:10.3390/ijerph18179135
- Romero-Blanco C, Artiga González MJ, Gómez-Cabello A, et al. ACTN3 R577X polymorphism related to sarcopenia and physical fitness in active older women. *Climacteric*. 2021;24(1):89-94. DOI:10.1080/13697137.2020.1776248
- Jin H, Yoo HJ, Kim YA, et al. Unveiling genetic variants for age-related sarcopenia by conducting a genome-wide association study on Korean cohorts. *Sci Rep*. 2022;12(1):3501. DOI:10.1038/s41598-022-07567-9
- Kang YJ, Yoo JI, Baek KW. Differential gene expression profile by RNA sequencing study of elderly osteoporotic hip fracture patients with sarcopenia. *J Orthop Translat*. 2021;29:10-8. DOI:10.1016/j.jot.2021.04.009
- Attaway AH, Bellar A, Welch N, et al. Gene polymorphisms associated with heterogeneity and senescence characteristics of sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14(2):1083-95. DOI:10.1002/jcsm.13198
- Khanal P, He L, Stebbings G, et al. Prevalence and association of single nucleotide polymorphisms with sarcopenia in older women depends on definition. *Sci Rep*. 2020;10(1):2913. DOI:10.1038/s41598-020-59722-9
- Zhang X, Ye L, Li X, et al. The association between sarcopenia susceptibility and polymorphisms of FTO, ACVR2B, and IRS1 in Tibetans. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(8):e1747. DOI:10.1002/mgg3.1747
- Perna S. Are the genes CA6, TAS2R38, TCF7L2, FTO, TAS1R2, TAS1R3, GNAT3 receptor polymorphisms involved on exceptional longevity and risk of sarcopenia? A cross sectional study in Italian aging population. *Genetika*. 2020;52(1):177-86. DOI:10.2298/GENSER2001177P
- He L, Khanal P, Morse CI, et al. Differentially methylated gene patterns between age-matched sarcopenic and non-sarcopenic women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(6):1295-306. DOI:10.1002/jcsm.12478
- Chen J, Xu Q, Wang X, et al. Cullin-3 intervenes in muscle atrophy in the elderly by mediating the degradation of nAChRs ubiquitination. *Exp Gerontol*. 2023;183:112318. DOI:10.1016/j.exger.2023.112318
- Xu Q, Li J, Yang J, Xu Z. CUL3 and COPS5 Related to the Ubiquitin-Proteasome Pathway Are Potential Genes for Muscle Atrophy in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:1488905. DOI:10.1155/2022/1488905
- Liu L, Koike H, Ono T, et al. Identification of a KLF5-dependent program and drug development for skeletal muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(35). DOI:10.1073/pnas.2102895118
- Zhang XX, Lian T, Ran JS, et al. KLF5 functions in proliferation, differentiation, and apoptosis of chicken satellite cells. *3 Biotech*. 2019;9(6):222. DOI:10.1007/s13205-019-1752-2
- Schluessel S, Zhang W, Nowotny H, et al. 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (HSD11B1) gene expression in muscle is linked to reduced skeletal muscle index in sarcopenic patients. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(12):3073-83. DOI:10.1007/s40520-023-02574-w

41. Chen Y, Zhang Y, Zhang S, Ren H. Molecular insights into sarcopenia: ferroptosis-related genes as diagnostic and therapeutic targets. *J Biomol Struct Dyn*. 2024;1-19. DOI:10.1080/07391102.2023.2298390
42. Rom O, Reznick AZ. The role of E3 ubiquitin-ligases MuRF-1 and MAFbx in loss of skeletal muscle mass. *Free Radic Biol Med*. 2016;98:218-30. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.031
43. Lee JH, Jun HS. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol*. 2019;10:42. DOI:10.3389/fphys.2019.00042
44. Гасанов М.З. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение. *Нефрология*. 2021;25(1):47-58 [Gasanov MZ. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease: prevalence, pathogenesis and clinical significance. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(1):47-58 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58
45. Капилевич Л.В., Кабачкова А.В., Кироненко Т.А. Миокины-белки, продуцируемые мышечными клетками: общая характеристика и функциональное значение. Олимпийский спорт и спорт для всех: материалы XIX Международного научного конгресса. Ереван. 2015 [Kapilevich LV, Kabachkova AV, Kironenko TA. Miokiny-belki, producirovemye myshechnymi kletkami: obshchaia kharakteristika i funktsional'noe znachenie. Olimpiiskii sport i sport dlia vsekh: materialy XIX Mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa. Erevan. 2015 (in Russian)].
46. Пальцын А.А. Миокины. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020;64(1):135-41 [Paltsyn AA. Myokines. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*. 2020;64(1):135-41 (in Russian)]. DOI:10.25557/0031-2991.2020.01.135-141
47. Антюх К.Ю., Григоренко Е.А., Шептулина А.Ф., и др. Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с болезнями системы кровообращения: эпидемиология, клиническое значение, современные подходы к диагностике. *Кардиология в Беларуси*. 2023;15(4):511-24 [Antyukh KYu, Grigorenko EA, Sheptulina AF, et al. Osteosarcopenic obesity in patients with diseases of the circulatory system: epidemiology, clinical significance, modern approaches to diagnosis. *Cardiology in Belarus*. 2023;15(4):511-24 (in Russian)]. DOI:10.34883/PI.2023.15.4.007
48. Васина А.Ю., Дидур М.Д., Иыги А.А., и др. Мышечная ткань как эндокринный регулятор и проблема гиподинамии. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2014;11(2):5-15 [Vasina AYu, Didur MD, Iygi AA, et al. Muscle tissue as an endocrine regulator and the problem of physical inactivity. *Bulletin of St. Petersburg University*. 2014;11(2):5-15 (in Russian)].
49. Barbalho SM, Flato UAP, Tofano RJ, et al. Physical Exercise and Myokines: Relationships with Sarcopenia and Cardiovascular Complications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10). DOI:10.3390/ijms21103607
50. Bilski J, Pierzchalski P, Szczepanik M, et al. Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines. *Cells*. 2022;11(1). DOI:10.3390/cells11010160
51. White TA, LeBrasseur NK. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges – a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):289-93. DOI:10.1159/000356740
52. Belizário JE, Fontes-Oliveira CC, Borges JP, et al. Skeletal muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL-6. *Springerplus*. 2016;5:619. DOI:10.1186/s40064-016-2197-2
53. Aryana IG, Hapsari AA, Kuswardhan RA. Myokine Regulation as Marker of Sarcopenia in Elderly. *Mol Cell Biomed Sci*. 2018;2(2):38-47. DOI:10.21705/mcbs.v2i2.32
54. Васюкова О.В., Касьянова Ю.В., Окорок П.Л., и др. Миокины и адипомиокины: медиаторы воспаления или уникальные молекулы таргетной терапии ожирения? *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(4):36-45 [Vasyukova OV, Kasyanova YuV, Okorokov PL, et al. Myokines and adipomyokines: inflammatory mediators or unique molecules for targeted therapy of obesity? *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):36-45 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12779
55. Владимиров Н.М., Доровских И.Г. Миокины, их роль в мышечном сокращении. *Научный медицинский вестник Югры*. 2021;1(27):4-11 [Vladimirov NM, Dorovskikh IG. Myokines, their role in muscle contraction. *Scientific Medical Bulletin of Ugra*. 2021;1(27):4-11 (in Russian)]. DOI:10.25017/2306-1367-2021-27-1-4-11
56. Милованова К.Г., Капилевич Л.В., Захарова А.Н., и др. Физическая активность как основной фактор продукции миокинов. Инновационные преобразования в сфере физической культуры, спорта и туризма: сборник материалов XXII Всероссийской научно-практической конференции. Ростов н/Д: РГЭУ (РИНХ), 2019 [Milovanova KG, Kapilevich LV, Zakharova AN, et al. Fizicheskaia aktivnost' kak osnovnoi faktor produktcii miokinov. Innovatsionnye preobrazovaniia v sfere fizicheskoi kul'tury, sporta i turizma: sbornik materialov XXII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Rostov-on-Don: RGEU (RINKh), 2019 (in Russian)].
57. Радугин Ф.М., Тимкина Н.В., Каронова Т.Л. Метаболические свойства ирисина в норме и при сахарном диабете. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(3):332-9 [Radugin FM, Timkina NV, Karonova TL. Metabolic properties of irisin in health and in diabetes mellitus. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(3):332-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12899

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: механизмы кардиоренальной защиты

М.В. Леонова✉

Межрегиональная общественная организация Ассоциации клинических фармакологов (Московское отделение), Москва, Россия

Аннотация

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) – новый класс гипогликемических препаратов, которые первоначально одобрены для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа. В настоящее время 5 препаратов класса иНГЛТ-2 одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для контроля гликемии: канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин и сотаглифлозин. Однако вскоре установлена их эффективность в снижении риска хронической сердечной недостаточности и прогрессирования хронической болезни почек вне зависимости от статуса СД. Кроме того, по данным ряда метаанализов рандомизированных клинических исследований, у пациентов с кардиометаболическими и почечными заболеваниями применение иНГЛТ-2 снижает сердечно-сосудистую и общую смертность и количество серьезных нежелательных сердечных событий и почечных исходов у пациентов с СД или без него, что нашло отражение в показаниях к их применению. Представлены научные данные в обсуждении механизмов кардиопротективных и ренопротективных эффектов класса иНГЛТ-2, многие из которых рассматривают как плеiotропные эффекты, не связанные с влиянием на уровень гликемии.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, кардиоренопротекция, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, диабет

Для цитирования: Леонова М.В. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: механизмы кардиоренальной защиты. Consilium Medicum. 2024;26(4):225–231. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202763

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of cardiorenal protection: A review

Marina V. Leonova✉

Interregional Public Organization Association of Clinical Pharmacologists (Moscow Branch), Moscow, Russia

Abstract

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2) are a new class of hypoglycemic drugs that were initially approved for the treatment of type 2 diabetes. Currently, 5 drugs in the SGLT-2 class of drugs are approved by the FDA for glycemic control: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin and sotagliflozin. However, their effectiveness in reducing the risk of heart failure and progression of chronic kidney disease was soon established, regardless of diabetes status. In addition, according to a number of meta-analyses of RCTs in patients with cardiometabolic and renal diseases, the use of SGLT-2 reduces cardiovascular and overall mortality and the number of serious adverse cardiac events and renal outcomes in patients with or without diabetes, which is reflected in the indications to their use. Scientific data are presented in a discussion of the mechanisms of cardioprotective and renoprotective effects of the SGLT-2 class, many of which are considered as pleiotropic effects not related to the effect on glycemic levels.

Keywords: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, cardiorenoprotection, heart failure, chronic kidney disease, diabetes

For citation: Leonova MV. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of cardiorenal protection: A review. Consilium Medicum. 2024;26(4):225–231. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202763

Введение

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) – новый класс гипогликемических препаратов; они первоначально появились как препараты для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД 2) в 2013 г. В настоящее время 5 препаратов класса иНГЛТ-2 одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для контроля гликемии: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин. Однако вскоре установили их эффективность в снижении риска сердечной недостаточности (СН) или прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) вне зависимости от изменения гликированного гемоглобина, и появилась гипотеза, что кардиоренальная польза может быть достигнута у пациентов без СД. Исследование DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of

Adverse Outcomes in Heart Assessment) с дапаглифлозином стало первым рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), в котором участвовали пациенты с хронической СН (ХСН) и сниженной фракцией выброса (ФВ), где показано достоверное снижение риска ухудшения ХСН или сердечно-сосудистой смертности на 26% ($p < 0,001$) независимо от статуса СД [1].

С тех пор опубликованы другие РКИ с применением разных препаратов класса иНГЛТ-2 для снижения риска кардиоренальных осложнений, которые расширили число и фенотип пациентов-кандидатов для возможности оптимизации фармакотерапии.

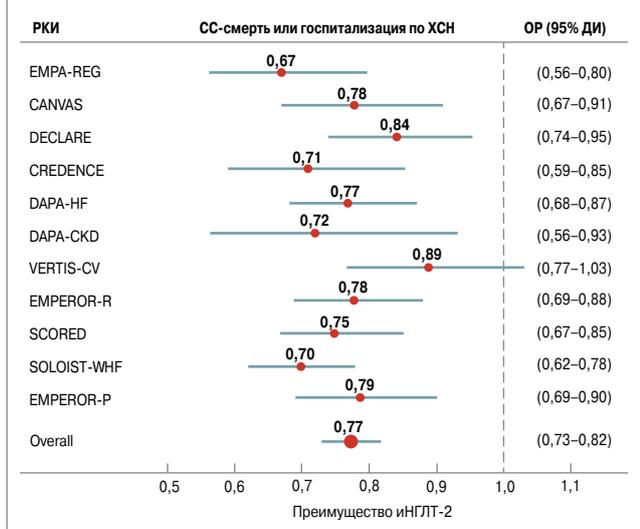
В обновленном метаанализе 11 РКИ с участием 77 541 пациента с кардиометаболическими и почечными заболеваниями показано, что применение иНГЛТ-2 снижает сердечно-

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Леонова Марина Васильевна** – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., член Межрегиональной общественной организации Ассоциации клинических фармакологов (Московское отделение). E-mail: anti23@mail.ru; SPIN-код: 3281-7884

✉ **Marina V. Leonova** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Interregional Public Organization Association of Clinical Pharmacologists (Moscow Branch). E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

Рис. 1. Метаанализ влияния иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую смертность или госпитализации по поводу ХСН независимо от наличия СД ([2])



сосудистую смертность на 16% и общую смертность на 13%, уменьшает количество серьезных нежелательных сердечных событий на 12%, снижает количество госпитализаций и неотложных посещений по поводу ХСН на 32% и почечных исходов – на 35% у пациентов с СД или без него (рис. 1) [2].

Таким образом, в настоящее время произошло изменение парадигмы в отношении класса иНГЛТ-2 для оптимизации сердечно-сосудистых и почечных исходов. Благодаря доказанным кардиопротекторным и ренопротекторным действиям иНГЛТ-2 получили лицензированное использование для лечения ХСН и ХБП независимо от статуса диабета.

По данным метаанализа 5 основных плацебо-контролируемых РКИ по изучению эффективности иНГЛТ-2 у 21 947 пациентов с ХСН (EMPEROR-REDUCED, DAPA-HF, EMPEROR-PRESERVED, DELIVER, SOLOIST-WH), использование иНГЛТ-2 приводило к значимому снижению риска развития комбинированного исхода (сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН) на 23% (относительный риск – ОР 0,77; $p < 0,0001$) по всему спектру ФВ левого желудочка (ЛЖ), в том числе снижение сердечно-сосудистой смертности – на 13% (ОР 0,87; $p = 0,0022$), общей смертности – на 8% (ОР 0,92; $p = 0,025$) и первой госпитализации в связи с ХСН – на 28% (ОР 0,72; $p < 0,0001$); табл. 1 [3].

По данным метаанализа 9 РКИ по изучению влияния иНГЛТ-2 на почечные исходы у 25 749 пациентов с ХБП, имеющих и не имеющих СД, выявлено значимое снижение риска ухудшения функции почек (удвоение уровня креатинина в сыворотке, терминальная хроническая почечная недостаточность, смерть от ХБП): на 30% у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² (ОР 0,70, 95% доверительный интервал – ДИ 0,58–0,83), в том числе на 32% – при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (ОР 0,68, 95% ДИ 0,49–0,96) и на 43% у пациентов с индексом альбумин/креатинин в моче > 300 мг/г (ОР 0,57, 95% ДИ 0,48–0,67) [4].

В специальном метаанализе 8 РКИ с применением иНГЛТ-2 у 5233 пациентов с ХСН без СД дополнительно проведена оценка влияния на сердечно-сосудистую систему и метаболические процессы [5]. Установлено, что у пациентов без диабета применение иНГЛТ-2 обеспечивает метаболические преимущества, такие как уменьшение массы тела на -1,21 кг ($p < 0,001$), индекса массы тела на -0,47 кг/м² ($p < 0,001$), систолического артериального давления (АД) на -1,90 мм рт. ст. ($p = 0,04$) и уровня глюкозы натощак – на -0,38 ммоль/л ($p = 0,05$), но не выявлено существенного влияния на гликированный гемоглобин и окружность талии [5]. Полученные данные указывают на потенциальную полез-

Таблица 1. Эффекты иНГЛТ-2 на исходы у пациентов с ХСН [3]

Фено-тип ХСН	ФВ ЛЖ	ОР (95% ДИ)		
		Комбинированный исход	Сердечно-сосудистая смертность	Госпитализации в связи с ХСН
СНнФВ	≤40%	0,75 (0,68–0,83)**	0,86 (0,76–0,98)*	0,69 (0,62–0,78)**
СНпФВ и СНсФВ	>40%	0,80 (0,73–0,87)**	0,88 (0,77–1,00)	0,74 (0,67–0,83)**

*Статистическая значимость $p < 0,05$; **статистическая значимость $p < 0,001$.

ность иНГЛТ-2 для оптимизации профиля сердечно-сосудистого риска у пациентов без СД.

Дополнительная ценность класса иНГЛТ-2 показана для категории с СД и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). На основе данных исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program и DECLARE-TIMI 58 проведен метаанализ и показана клиническая польза иНГЛТ-2 в снижении риска инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности на 24% (ОР 0,76; $p < 0,0001$) только у пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ, а не у пациентов с множественными факторами риска (ОР 0,84; $p = 0,0634$). И наоборот, снижение риска госпитализации по поводу ХСН или прогрессирования ХБП оказалось устойчивым независимо от наличия атеросклеротического ССЗ [6].

Таким образом, одобрение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США получили следующие показания для иНГЛТ-2:

- улучшение гликемического контроля при СД 2 (в дополнение к диете и физическим упражнениям);
- снижение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта, сердечно-сосудистой смерти) у пациентов с СД 2 и установленным ССЗ;
- снижение риска госпитализации по сердечно-сосудистым причинам и смерти от СН у пациентов с СН с низкой ФВ – СНнФВ (II–IV класс по NYHA);
- снижение риска снижения рСКФ и госпитализации пациентов с ХБП с риском прогрессирования;
- улучшение сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СН с сохраненной ФВ (СНсФВ);
- лечение ХСН по всему спектру ФВ ЛЖ, включая СНнФВ, СНсФВ и СН с промежуточной ФВ (СНпФВ) для дапаглитфлозина.

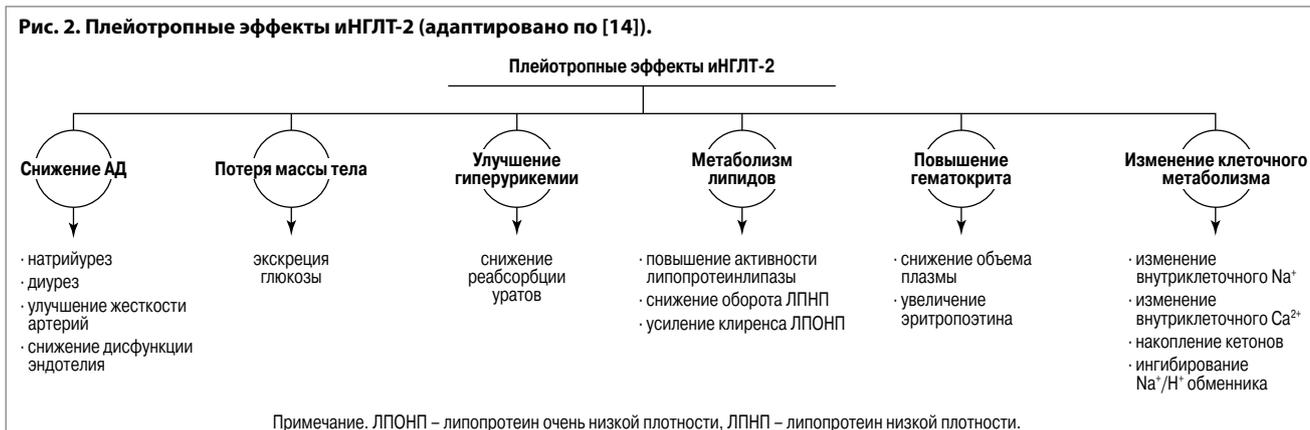
Снижение уровня глюкозы и метаболические эффекты, опосредованные иНГЛТ-2

Почки играют ключевую роль в поддержании гомеостаза глюкозы, используя глюкозу в качестве метаболического топлива, производя глюкозу посредством глюконеогенеза и реабсорбируя всю отфильтрованную глюкозу через специфические мембранные транспортные белки – натрий-глюкозные котранспортеры 1 и 2, расположенные в проксимальных канальцах. В почках канальцевая реабсорбция глюкозы сочетается с натрием (Na⁺) по градиенту концентрации в эпителиальных тубулярных клетках и также осуществляется через НГЛТ-1 и НГЛТ-2. НГЛТ-2 экспрессируется преимущественно в проксимальных извитых канальцах почек и отвечает за реабсорбцию примерно 80–90% отфильтрованной глюкозы вместе с натрием [7].

Механизм действия иНГЛТ-2 связан с уменьшением реабсорбции глюкозы в почках путем ингибирования НГЛТ-2 в эпителиальной мембране проксимальных извитых канальцев, что приводит к снижению порога глюкозурии от обычного значения гликемии с 180–200 до 40 мг/дл без развития гипогликемии и также снижает реабсорбцию натрия.

Снижая реабсорбционную способность почек и порог глюкозурии, иНГЛТ-2 усиливают экскрецию глюкозы, что в ре-

Рис. 2. Плейотропные эффекты иНГЛТ-2 (адаптировано по [14]).



зультате приводит к снижению уровней глюкозы в плазме натощак и после приема пищи, а также улучшению как секреции инсулина, так и чувствительности к инсулину. Однако благоприятные эффекты иНГЛТ-2 выходят за рамки гликемического контроля, и отмечаются снижение АД и другие гемодинамические эффекты, которые приводят к улучшению сердечно-сосудистых и почечных исходов [7, 8].

Хотя иНГЛТ-2 разработаны в первую очередь для снижения уровня глюкозы в плазме, одновременно с ингибированием реабсорбции глюкозы происходит сопутствующее ингибирование реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек [9]. Натрийуретический эффект иНГЛТ-2 может восстановить физиологическую канальцево-гломерулярную обратную связь, тем самым снижая внутриклубочковое давление. Натрийурез и осмотический диурез, связанные с ингибированием НГЛТ-2, сопровождаются умеренным уменьшением объема плазмы и интерстициального объема, что может способствовать улучшению сердечно-сосудистой системы, наблюдаемому в исследованиях особенно у пациентов с ХСН [9]. Помимо изменения осмотически активного натрия иНГЛТ-2 могут модулировать неосмотическое накопление натрия в тканях, влияющее на внутриклеточный гомеостаз натрия, что в большей степени может иметь значение в уменьшении интерстициального объема жидкости [9].

Таким образом, иНГЛТ-2 способствуют осмотическому диурезу и уменьшению перегрузки объемом, АД, преднагрузки и постнагрузки, оказывая положительное воздействие на процесс ремоделирования в сердце и почках [8].

Ингибитор НГЛТ-2 также способствует снижению массы тела в результате потери жировой ткани. По данным РКИ, потеря калорий за счет выведения глюкозы с мочой на фоне приема иНГЛТ-2 составляет примерно 200 ккал в день, а потеря массы тела примерно на 2–3 кг развивается постепенно в течение 6 мес и затем выходит на плато [10]. В экспериментальных исследованиях показано, что на фоне введения иНГЛТ-2 развивается состояние с повышенным окислением жирных кислот и кетогенезом, что уменьшает жировую ткань и стеатоз печени [11]. Более того, применение иНГЛТ-2 сопровождается уменьшением эпикардального жира – биологически высокоактивной ткани, участвующей в передаче сигналов лептина и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и, таким образом, может оказывать кардиопротекторное действие [12].

На основе многочисленных клинических данных к настоящему времени установлено, что иНГЛТ-2 не только являются новым классом гипогликемических средств, но также оказывают ряд плейотропных метаболических эффектов и прямое кардиопротекторное и нефропротективное действие (рис. 2, 3) [13–15]. Эти плейотропные эффекты следует рассматривать как класс-эффекты для разных представителей иНГЛТ-2.

Плейотропное и прямое кардиопротекторное действие иНГЛТ-2

Предложен целый ряд механизмов, объясняющих благотворное кардиопротекторное действие иНГЛТ-2. К ним от-

Рис. 3. Кардиопротекторное и ренопротекторное действие иНГЛТ-2 (адаптировано по [14]).



носятся положительные эффекты ингибирования НГЛТ-2 на следующее:

- 1) увеличение диуреза/натрийуреза;
- 2) снижение АД;
- 3) улучшение сосудистой дисфункции;
- 4) улучшение сердечного энергетического обмена;
- 5) повышение уровня эритропоэтина;
- 6) потеря массы тела;
- 7) угнетение симпатической нервной системы;
- 8) уменьшение активности РААС;
- 9) предотвращение неблагоприятного ремоделирования сердца;
- 10) предотвращение воспаления;
- 11) снижение окислительного стресса [13–15].

Влияние ингибирования НГЛТ-2 на уровень АД, жесткость артерий и функцию эндотелия

Молекулярные механизмы действия иНГЛТ-2, участвующие в модуляции процессов артериальной жесткости и старения сосудов, сложны и в настоящее время вызывают большой интерес научного сообщества. Эндотелий сосудов является местом протекания множества патофизиологических процессов, при которых действие провоспалительных медиаторов вызывает дисфункцию эндотелия, сосудистое воспаление или ремоделирование сосудов. Эффекты иНГЛТ-2 также отражаются на сосудистой функции путем модуляции АД, снижения воспалительного статуса, окислительного стресса или ингибирования симпатической нервной системы.

Ингибирование НГЛТ-2 демонстрирует стойкое снижение АД, что может частично объяснять кардиоренальную пользу иНГЛТ-2 и частично может быть обусловлено снижением

содержания натрия в организме [8, 9]. Также показано, что иНГЛТ-2 уменьшают жесткость артерий и улучшают функцию эндотелия. Жесткость артерий, определяемая в основном соотношением эластина и коллагена в сосудистой стенке, связана с риском сердечно-сосудистых событий.

В апостериорном post-hoc-анализе РКИ III фазы у пациентов с СД и артериальной гипертензией (АГ) на фоне применения эмпаглифлозина в течение 12 нед наблюдалось снижение систолического и диастолического АД по данным суточного мониторирования АД в сравнении с плацебо (-3,9 и -1,5 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,001$) без увеличения частоты сердечных сокращений [16]. Кроме того, эмпаглифлозин достоверно снижал пульсовое давление ($p < 0,001$), которое в клинической практике используется в качестве суррогатного маркера жесткости артерий и является независимым предиктором ССЗ, и амбулаторный индекс жесткости артерий. Аналогично в объединенном post-hoc-анализе РКИ с применением канаглифлозина отмечено достоверное снижение систолического и диастолического АД по данным суточного мониторирования АД (-4,5 и -2,2 мм рт. ст. соответственно), а также пульсового АД [17].

Эти данные нашли масштабное подтверждение в метаанализах исследований по оценке влияния иНГЛТ-2 на 24-часовое амбулаторное АД, которое является лучшим предиктором сердечно-сосудистого риска. В метаанализе 6 РКИ ($n=2098$) с применением иНГЛТ-2 показано статистически значимое снижение 24-часового систолического на -3,76 мм рт. ст. и диастолического АД – на -1,83 мм рт. ст. по сравнению с плацебо [18]. В другом метаанализе 10 РКИ ($n=9913$) у пациентов с СД и АГ эффект снижения 24-часового систолического АД на фоне иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо составил -5,06 мм рт. ст. ($p < 0,05$) и диастолического АД -2,39 мм рт. ст. ($p = 0,004$) [19]. Никакой существенной разницы между отдельными препаратами класса иНГЛТ-2 не наблюдалось.

Полагаемыми механизмами снижения АД иНГЛТ-2 считают: уменьшение объема плазмы и интерстициального объема вследствие натрийуретического и осмотического диуретического действия; небольшое снижение массы тела за счет уменьшения жировой массы вследствие метаболического действия; влияние на жесткость артерий; снижение активности симпатической нервной системы и, вероятно, активности РААС благодаря влиянию на физиологию почек [18, 20].

Влияние иНГЛТ-2 на эритропоз

Изменения гематокрита вследствие уменьшения объема плазмы на фоне иНГЛТ-2 могут отражать благоприятные гемодинамические эффекты, приводя к снижению давления наполнения желудочков и нагрузки на сердце [9]. В клинических исследованиях с применением иНГЛТ-2 сообщается о среднем увеличении значения гематокрита на 2–4% по сравнению с плацебо [21]. Хотя часть увеличения гематокрита может обуславливаться диуретическим эффектом (гемоконцентрация), связанным с иНГЛТ-2, дополнительные исследования показали, что эффект снижения объема плазмы оказался временным (2–12 нед), в то время как увеличение гематокрита являлось устойчивым, что указывает на усиление эритропоза [21].

Изменения в физиологии почек могут затем привести к изменениям в метаболизме кислорода в почках, которые влияют на выработку эритропоэтина. Фибробласты в интерстициальных канальцах почек ответственны за синтез эритропоэтина, продукция которого опосредована индуцируемым фактором гипоксии в присутствии кислорода. У больных СД возникает тубулоинтерстициальная гипоксия в результате избыточного потребления кислорода в процессе нарушения реабсорбции глюкозы [22]. Применение иНГЛТ-2 устраняет гипоксию в интерстициальных канальцах, тем самым улучшая выработку эритропоэтина в фибробластах. Так, в большом исследовании у 8 пациентов с СД, ХБП и анемией лечение канаглифлозином привело к улучшению показателей

эритропоза: концентрация эритропоэтина в сыворотке увеличилась на 38% ($p = 0,043$) через 2 и 4 нед; увеличились количество ретикулоцитов, эритроцитов ($p = 0,0009$), гемоглобина ($p = 0,0049$) и показатель гематокрита (с 37,1 до 40,4%; $p = 0,002$) к завершению исследования через 12 нед [22].

Таким образом, стимулирование эритропоза способствует увеличению гематокрита и может быть маркером благоприятного кардиопротекторного действия иНГЛТ-2, учитывая, что повышенные уровни эритропоэтина могут способствовать улучшению доставки кислорода миокарду.

Улучшение сердечного энергетического метаболизма

Сердце постоянно требует энергии и способно потреблять различные субстраты, включая глюкозу и свободные жирные кислоты. Метаболические исследования показывают, что в условиях стресса, таких как ХСН и СД, утилизация глюкозы нарушается, и сердце в большей степени зависит от метаболизма свободных жирных кислот и кетонов [23, 24].

Ингибиторы НГЛТ-2 улучшают и оптимизируют энергетический метаболизм сердца за счет переконверсии утилизации субстрата глюкозы миокардом на окисление свободных жирных кислот и стимуляцию кетогенеза, что улучшает функцию митохондрий, энергетическую эффективность кардиомиоцитов и сократительную способность желудочков. Ингибирование НГЛТ-2 вызывает глюкозурию и натрийурез, одновременно увеличивая уровень глюкогона и циркулирующих кетонов вследствие мобилизации жирных кислот жировой ткани, которые затем используются печенью для кетогенеза. Согласно гипотезе «экономичного субстрата» эти кетоны улучшают энергетику и эффективность работы сердца, поскольку являются «экономным» топливом для сердца [13, 14, 25].

В условиях легкой, стойкой гиперкетонемии на фоне терапии иНГЛТ-2 кетонный субстрат β -гидроксипутират свободно поглощается сердцем (среди других органов) и окисляется миокардом в большей степени, чем жирные кислоты и глюкоза. Такой выбор «супертоплива» улучшает преобразование потребления кислорода в эффективность работы на митохондриальном уровне. Кроме того, гемоконцентрация, которая обычно наблюдается при ингибировании НГЛТ-2, усиливает высвобождение кислорода в тканях, тем самым обеспечивая мощный синергизм со сдвигом метаболического субстрата [25].

Помимо участия кетонов в энергетическом обмене миокарда они улучшают сердечную функцию при СН и имеют другие защитные эффекты, что может быть особенно полезно при ХСН. Так, установлено, что β -гидроксипутират оказывает несколько гемодинамических эффектов, включая снижение периферического сосудистого сопротивления и давления наполнения, умеренное увеличение частоты сердечных сокращений и увеличение сердечного выброса. Кроме того, он может оказывать противовоспалительное действие за счет ингибирования воспаления и снижения продукции воспалительных цитокинов [26].

Прямое влияние иНГЛТ-2 на гомеостаз натрия в миокарде

Содержание натрия в кардиомиоцитах играет решающую роль в электромеханическом соединении и сократимости сердца, а также в митохондриальных процессах окисления-восстановления, поэтому нарушение регуляции обмена Na^+ играет центральную роль в развитии и прогрессировании ХСН [27]. Гомеостаз Na^+ в кардиомиоцитах тесно связан с гомеостазом Ca^{2+} посредством активности множественных ионных каналов. При ХСН увеличивается концентрация Na^+ в цитозоле кардиомиоцитов из-за дисбаланса между притоком и оттоком ионов, а также повышается цитозольная концентрация Ca^{2+} . Обмен Ca^{2+} и Na^+ в кардиомиоцитах регулирует сопряжение возбуждения-сокращения и сократимость сердца, а нарушение регуляции гомеостаза этих ионов спо-

сопутствует сократительной дисфункции и присутствует при ХСН [28].

В почках НГЛТ-2 функционально взаимодействует с натрий-водородным (Na^+/H^+) обменником, который отвечает за большую часть канальцевого обратного захвата натрия после фильтрации. Активность Na^+/H^+ обменника изоформы 1 (NHE1) в миокарде заметно повышается у больных с ХСН и может быть ответственна за резистентность как к диуретикам, так и к эндогенным натрийуретическим пептидам [22]. Хотя НГЛТ-2 не экспрессируется в сердце, ингибирование НГЛТ-2 в проксимальных канальцах почек способствует натрийурезу путем снижения активности Na^+/H^+ обменника изоформы 3 (NHE3), экспрессия которого опосредует обратный захват Na^+ в канальцах, что может служить дополнительным механизмом восстановления гомеостаза натрия во всем организме. Следовательно, ингибирование Na^+/H^+ обменников NHE1 и NHE3 может быть общим кардиоренальным механизмом, посредством которого иНГЛТ-2 предотвращают и/или лечат СН [15, 28, 29].

Прямое влияние иНГЛТ-2 на сокращение и расслабление миокарда

Улучшение релаксации миокарда часто рассматривается как потенциальный прогностический механизм действия иНГЛТ-2 [28]. В исследовании *in vivo* описано влияние иНГЛТ-2 на диастолическую функцию. В исследовании EMPA-REG OUTCOME у пациентов с СД 2 и установленным ССЗ эмпаглифлозин улучшал диастолическую функцию, оцененную с помощью эхокардиографии [30]. Аналогично канаглифлозин улучшил эхокардиографическую диастолическую функцию у 38 пациентов с СД 2 в проспективном наблюдательном исследовании после 3 мес лечения [31]. В проспективном исследовании у пациентов с СД 2 и стабильной ХСН независимо от ФВ дапаглифлозин вызывал улучшение диастолической функции по данным эхокардиографии после 6 мес лечения [32]. В то же время при исследовании методом магнитно-резонансной томографии показано снижение конечно-диастолических объемов ЛЖ при лечении эмпаглифлозином у пациентов с СНФВ, тогда как влияние на систолические параметры противоречиво [33].

Изучается вопрос о потенциальных механизмах, лежащих в основе улучшения диастолической функции при лечении иНГЛТ-2. Обсуждается, что улучшение диастолической функции на фоне иНГЛТ-2 связано с гемодинамическими, метаболическими или структурными изменениями. Так, эмпаглифлозин напрямую снижает пассивную жесткость миофиламентов в миокарде с СНсФВ, и эти эффекты опосредованы усиленным фосфорилированием регуляторных белков миофиламентов [34]. Кроме того, снижение фиброза и изменения ионного гомеостаза кардиомиоцитов также могут благоприятно влиять на диастолическую функцию миокарда при СНсФВ [28]. Усиление воспаления и окислительного стресса уменьшает фосфорилирование миофиламентов и, следовательно, ухудшает диастолическую функцию; уменьшение воспаления и окислительного стресса может служить объяснением усиления сигнальных путей после иНГЛТ-2, что приводит к уменьшению диастолической жесткости ЛЖ [28].

Уменьшение воспаления

Воспаление является важным фактором, способствующим развитию атеросклероза и ССЗ, а провоспалительные биомаркеры повышены у пациентов с ССЗ и атеросклерозом. Воспаление также служит предшественником раннего сосудистого старения и артериальной жесткости [14]. Воспалительные цитокины играют роль в развитии эндотелиальной дисфункции и могут увеличивать выработку внеклеточного матрикса и усиливать фиброз.

Противовоспалительные свойства иНГЛТ-2 потенциально могут уменьшить молекулярные процессы, связанные с вос-

палением, такие как обмен внеклеточного матрикса и фиброз [14, 15]. На сегодняшний день проведено множество исследований *in vivo* и *in vitro*, демонстрирующих противовоспалительную роль иНГЛТ-2 в эндотелиальных клетках коронарных микрососудистых сосудов, сердца и почек [14]. Показано, что иНГЛТ-2 улучшают воспалительный профиль у пациентов с СД, частично восстанавливая баланс между про- и противовоспалительными адипокинами [15]. В экспериментальных исследованиях установлено, что иНГЛТ-2 снижают уровни адипокина лептина и провоспалительного цитокина ИЛ-6, что может играть патофизиологическую роль при воспалении сердца и фиброзе [35].

Снижение уровня глюкозы с помощью иНГЛТ-2 может снизить воспалительную реакцию макрофагов, которые преимущественно используют глюкозу в результате гликолиза в качестве источника энергии. Альтернативно иНГЛТ-2 могут напрямую воздействовать на воспалительные пути независимо от снижения уровня глюкозы [36].

Дополнительным установленным фактом является, что иНГЛТ-2 ингибируют *in vitro* прогрессирование атеросклеротических поражений артерий, связанных со старением сосудов, за счет увеличения экспрессии NO в эндотелиальных клетках и блокирования пролиферации клеток и миграции гладкомышечных клеток благодаря мощному антиоксидантному и противовоспалительному действию [36, 37].

Предотвращение неблагоприятного ремоделирования сердца

Неблагоприятное ремоделирование сердца является важным фактором, влияющим на тяжесть СН. Оно включает развитие гипертрофии миокарда, фиброза, воспаления и гибели кардиомиоцитов.

Сердечный фиброз рассматривается как распространенный конечный путь развития СН и включает структурное ремоделирование сердца вследствие отложения белков внеклеточного матрикса сердечными фибробластами, что приводит к нарушению растяжимости желудочков и ускоренному развитию ХСН.

Несколько экспериментальных исследований с использованием миокардиальных фибробластов продемонстрировали благотворное влияние ингибирования НГЛТ-2 на фибротические изменения сердца [38, 39]. Так, иНГЛТ-2 проявляют выраженные антифибротические эффекты, значительно ослабляя индуцированную трансформирующим фактором роста β активацию фибробластов и подавляя синтез коллагена за счет увеличения активации макрофагов и ингибирования дифференцировки миофибробластов, что уменьшает клеточно-опосредованное ремоделирование внеклеточного матрикса. В той же серии исследований иНГЛТ-2 показали подавление экспрессии ключевых профибротических маркеров, включая коллаген I типа, α -актин гладких мышц, фактор роста соединительной ткани и матриксную металлопротеиназу 2, которые опосредуют синтез коллагена. Таким образом, новый постулат заключается в том, что ингибирование НГЛТ-2 независимо от гипергликемии может оказывать прямое и благоприятное влияние на фенотип и функцию сердечных фибробластов, одного из наиболее важных факторов СН.

В небольшом исследовании EMPA-HEART ($n=97$) выявлено достоверное изменение индекса массы ЛЖ, оцениваемое с помощью магнитно-резонансной томографии сердца, у пациентов, получавших эмпаглифлозин в течение 6 мес по сравнению с плацебо (скорректированная разница $-3,35$ г/м²; $p=0,01$) [40]. Это позволяет предположить, что даже краткосрочное воздействие иНГЛТ-2 может способствовать обратному ремоделированию сердца. В другом небольшом исследовании DAPA-LVH ($n=66$) прием дапаглифлозина в течение 12 мес также приводил к достоверному регрессу гипертрофии миокарда ($-2,82$ г/м²; $p=0,018$) [41].

Предотвращение неблагоприятного ремоделирования с помощью ингибирования НГЛТ-2 также связано со сниже-

нием фиброза, что может быть частично опосредовано про-тивовоспалительным действием ингибирования НГЛТ-2 [28].

Механизмы почечных эффектов иНГЛТ-2

СД, СН и ХБП имеют взаимодействующие патофизиологи-ческие механизмы, формируя «порочный кардиоренальный круг» [42]. СД, особенно длительно существующий и/или требующий инсулинотерапии, часто осложняется развитием ХСН и ХБП; низкий сердечный выброс при ХСН вызывает снижение почечного кровотока и повышение почечного ве-нозного давления, что сопровождается активацией РААС, что приводит к порочному кругу. Ингибиторы НГЛТ-2 потенци-ально могут смягчить эти патофизиологические изменения, а улучшение сердечной функции может способствовать благо-приятному воздействию на почки, останавливая «порочный кардиоренальный круг» [8].

Предполагается, что иНГЛТ-2 опосредуют защитное дей-ствие почек за счет снижения внутриклубочкового давления и активации тубулогломерулярной обратной связи, частично восстанавливая ауторегуляторную способность почек за счет вазоконстрикции афферентной артериолы. Ингибирование НГЛТ-2 в проксимальных извитых канальцах и усиление на-триуреза приводят к увеличению доставки натрия в плот-ное пятно, обнаруживаемое юкстагломерулярным аппаратом в дистальных почечных канальцах, что подавляет выработку ренина и снижает активацию РААС, усиливая вазодилатацию афферентных клубочковых артериол и снижение внутри-клубочкового давления, что в результате уменьшает гипер-фильтрацию и связанные с ней повреждения почек [28, 43]. Таким образом, уменьшая клубочковую гиперфильтрацию и гипергликемию, ингибирование НГЛТ-2 также уменьшает альбуминурию, рост канальцев и тубулоинтерстициальное воспаление.

РКИ продемонстрировали способность иНГЛТ-2 снижать совокупность почечных исходов на 40–70%, включая удво-ение уровня креатинина в сыворотке, развитие макроаль-буминурии, необходимость диализа и/или трансплантации и смерть почек [44–46].

Недавний вторичный анализ результатов исследования EMPA-REG OUTCOME показал, что эмпаглифлозин сни-жал частоту комбинированных почечных исходов (удвое-ние уровня креатинина в сыворотке, начало заместительной почечной терапии или смерти от заболевания почек) на 46% (ОР 0,54, 95% ДИ 0,40–0,75), а также риск возникновения или ухудшения нефропатии – на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,53–0,70) [47]. Показано, что изменение почечной гемодинамики под действием иНГЛТ-2 может привести к первоначальному па-дению рСКФ в диапазоне 3–5 мл/мин/1,73 м² в течение пер-вых нескольких недель лечения, затем рСКФ стабилизируется и наблюдается сдерживание прогрессирования ХБП в долго-срочной перспективе.

Кроме того, длительное лечение иНГЛТ-2 связано со сни-жением альбуминурии на 30–50% у пациентов с СД 2 незави-симо от изменений АД или контроля уровня глюкозы даже при явной ХБП.

Так, в метаанализе 48 исследований по изучению влияния иНГЛТ-2 на почечные эффекты показано достоверное сни-жение соотношения альбумин/креатинин в моче – UACR (на -14,64 мг/г; $p=0,006$), а также значительное снижение риска микроальбуминурии (ОР 0,69; $p=0,032$) и макроальбумину-рии (ОР 0,49; $p<0,001$) [48]. Известно, что повышенная экс-креция альбумина при диабетической и недиабетической болезни почек главным образом связана с изменениями в бар-рьере клубочковой фильтрации и подоцитах. В эксперимен-тальных исследованиях иНГЛТ-2 уменьшали протеинурию, повреждение и дисфункцию клубочков и гибель подоцитов в той же степени, что и ингибитор ангиотензинпревращаю-щего фермента [49]. Установлено, что в подоцитах экспрес-сируется НГЛТ-2, и нефропротекторный эффект иНГЛТ-2 опосредован данным механизмом.

Ингибиторы НГЛТ-2 могут уменьшить повреждение почек благодаря метаболическому эффекту, вызывая переход от окисления глюкозы в организме к окислению жирных кислот, уменьшая накопление токсичных липидных метаболитов в подоцитах и мезангиальных клетках. Это ослабляет окис-лительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулула, а также провоспалительные и фиброзные процессы [36, 50]. Взаимосвязь между кетонами и почками более сложна, чем между сердцем. Они могут представлять собой более эффек-тивный источник энергии и улучшать эффективность потре-бления кислорода в почках на 9–10% [50]. Однако окисление кетонов в почках происходит на более низком уровне, чем в миокарде, что указывает на меньшее использование кетон-ных тел в качестве источника энергии. Накопление неисполь-зованных кетонов может способствовать благотворному эф-фекту против воспаления, окислительного стресса и фиброза в почках, как в миокарде.

Применение иНГЛТ-2 улучшает фрагментацию митохон-дрий и усиливает аутофагическую активность клеток прокс-имальных почечных канальцев, что приводит к уменьше-нию апоптоза и тубулоинтерстициального фиброза [51]. Аутофагия – это механизм, который позволяет здоровым почечным канальцам и подоцитам сохранять свою структур-ную и функциональную целостность, противодействуя окис-лительному стрессу.

Еще одним механизмом нефропротекторного действия иНГЛТ-2 является стимуляция эритроцитоза путем воздей-ствия на индуцируемые гипоксией факторы (HIF-2 α), что уменьшает почечную гипоксию [51].

Заключение

За последние несколько лет данные крупных РКИ выяви-ли неожиданные, но мощные и неоспоримые кардиореналь-ные защитные свойства иНГЛТ-2, выходящие за рамки их первоначальной терапевтической цели по снижению уровня глюкозы, которые проявляются из-за негликемического или плейотропного эффекта. Научные исследования по изучению механизмов, лежащих в основе кардиоренальных плейотроп-ных эффектов, продолжают активно развиваться. Опреде-ленные аспекты подтверждены, такие как кардиопротекция и нефропротекция. Получили развитие множество патофизи-ологических теорий в защитных эффектах иНГЛТ-2, среди которых метаболические, диуретические, гемодинамические и другие многофакторные изменения, взаимодополняющие и взаимосвязанные.

Ингибиторы НГЛТ-2 заслуживают специального изуче-ния в качестве потенциального терапевтического средства против «кардиоренального синдрома», понятия, введенного около 20 лет назад для определения сильного взаимодей-ствия между ХСН и почечными нарушениями. Вероятно, что иНГЛТ-2 могут противодействовать развитию этого синдро-ма путем коррекции сильных факторов риска, таких как СД и АГ, а также ряда других патофизиологических механизмов, включая окислительный стресс и воспаление. Растущее коли-чество данных о кардиоренальных преимуществах иНГЛТ-2 привело к расширению их клинического применения за пре-делы лечения СД. Список плейотропных эффектов этого класса препаратов постоянно расширяется, а лежащие в их основе механизмы продолжают изучаться в мировых иссле-дованиях.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие яв-ных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no com-peting interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего ав-торства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
- Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. SGLT2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):236. DOI:10.1186/s12933-021-01430-3
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757-67. DOI:10.1016/S0140-6736(22)01429-5
- Li N, Lv D, Zhu X, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:728089. DOI:10.3389/fmed.2021.728089
- Teo YH, Teo YN, Syn NL, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on cardiovascular and metabolic outcomes in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):e019463. DOI:10.1161/JAHA.120.019463
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
- DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):11-26. DOI:10.1038/nrneph.2016.170
- Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:422-34. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.031
- Bjornstad P, Greasley PJ, Wheeler DC, et al. The potential roles of osmotic and nonosmotic sodium handling in mediating the effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on heart failure. *J Card Fail*. 2021;27(12):1447-55. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.07.003
- Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int*. 2018;93(1):231-44. DOI:10.1016/j.kint.2017.06.017
- Osathanon S, Macchi C, Singhal G, et al. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms. *JCI Insight*. 2019;4(5):e123130. DOI:10.1172/jci.insight.123130
- Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):6. DOI:10.1186/s12933-017-0658-8
- Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-44. DOI:10.1016/j.jaccbts.2020.02.004
- Adam CA, Anghel R, Marcu DTM, et al. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on arterial stiffness and vascular aging – what do we know so far? (A narrative review). *Life (Basel)*. 2022;12(6):803. DOI:10.3390/life12060803
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-17. DOI:10.1007/s00125-018-4670-7
- Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1180-93. DOI:10.1111/dom.12572
- Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, et al. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):29. DOI:10.1186/s12933-017-0511-0
- Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005686. DOI:10.1161/JAHA.117.005686
- Zhang Q, Zhou S, Liu L. Efficacy and safety evaluation of SGLT2i on blood pressure control in patients with type 2 diabetes and hypertension: a new meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):118. DOI:10.1186/s13098-023-01092-z
- Silva Dos Santos D, Polidoro JZ, Borges-Júnior FA, Girardi ACC. Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a renal proximal tubule perspective. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;318(2):C328-36. DOI:10.1152/ajpcell.00275.2019
- Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation*. 2019;139:1985-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881
- Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(12):713-20. DOI:10.1089/dia.2019.0212
- Tran DH, Wang ZV. Glucose metabolism in cardiac hypertrophy and heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12):e012673. DOI:10.1161/JAHA.119.012673
- Sowton AP, Griffin JL, Murray AJ. Metabolic profiling of the diabetic heart: toward a richer picture. *Front Physiol*. 2019;10:639. DOI:10.3389/fphys.2019.00639
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-14. DOI:10.2337/dc16-0330
- Challa AA, Lewandowski ED. Short-chain carbon sources: exploiting pleiotropic effects for heart failure therapy. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7(7):730-42. DOI:10.1016/j.jaccbts.2021.12.010
- Chen-Izu Y, Shaw RM, Pitt GS, et al. Na⁺ channel function, regulation, structure, trafficking and sequestration. *J Physiol*. 2015;593(6):1347-60. DOI:10.1113/jphysiol.2014.281428
- Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 inhibitors and their mode of action in heart failure – has the mystery been unravelled? *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(5):315-28. DOI:10.1007/s11897-021-00529-8
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):1025-9. DOI:10.1001/jamacardio.2017.2275
- Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Diabetes Care*. 2016;39(12):e212-3. DOI:10.2337/dc16-1312
- Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):73. DOI:10.1186/s12933-018-0717-9
- Shim CY, Seo J, Cho I, et al. Randomized, controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: the IDIA trial. *Circulation*. 2021;143(5):510-2. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051992
- Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor AJ. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. *Intern Med J*. 2019;49(8):1006-10. DOI:10.1111/imj.14260
- Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1690-700. DOI:10.1002/ejhf.1328
- Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;85:32-7. DOI:10.1016/j.metabol.2018.02.002
- Fu WJ, Huo JL, Mao ZH, et al. Emerging role of antidiabetic drugs in cardiorenal protection. *Front Pharmacol*. 2024;15:1349069. DOI:10.3389/fphar.2024.1349069
- Durante W, Behnamnesh G, Peyton KJ. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on vascular cell function and arterial remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8786. DOI:10.3390/ijms22168786
- Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:298-310. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035
- Kang S, Verma S, Teng G, et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodeling in human cardiac fibroblasts: novel translational clues to EMPA-REG Outcome. *Can J Cardiol*. 2017;33:1569.
- Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: The EMPA-HEART CardioLink – 6 randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140(21):1693-702. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375
- Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3421-32. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa419
- Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62:298-302.
- Salvatore T, Gallero R, Caturano A, et al. An Overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3651.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57.
- Mayer GJ, Wanner C, Weir MR, et al. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME® trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. *Kidney Int*. 2019;96(2):489-504. DOI:10.1016/j.kint.2019.02.033
- Bae JH, Park EG, Kim S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2019;9(1):13009. DOI:10.1038/s41598-019-49525-y
- Cassis P, Locatelli M, Cerullo D, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. *JCI Insight*. 2018;3(15):e98720. DOI:10.1172/jci.insight.98720
- Salvatore T, Gallero R, Caturano A, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3651. DOI:10.3390/ijms23073651
- Lee YH, Kim SH, Kang JM, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;317(4):F767-80. DOI:10.1152/ajprenal.00565.2018

Статья поступила в редакцию /

The article received: 15.04.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Сравнительный анализ ассоциации полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в татарской и якутской популяциях

Ф.В. Валеева¹, Н.И. Павлова², А.А. Бочуров², А.В. Крылов², Л.А. Сыдыкова³, В.А. Алексеев², К.Б. Хасанова¹, И.И. Ахметов¹, Т.А. Киселева^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия

Аннотация

Обоснование. Один из важнейших полиморфизмов генов, который может отвечать за развитие инсулинорезистентности, – полиморфный маркер rs9939609 гена *FTO*.

Цель. Провести молекулярно-генетический анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, ассоциированного с риском развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2), у пациентов с СД 2 в якутской и татарской популяциях.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие лица с СД 2 из популяции якутской национальности Республики Саха (Якутия) ФГБНУ ЯНЦ КМП, г. Якутск (n=132) и татарской популяции – жители Республики Татарстан (n=134). Молекулярно-генетический анализ полиморфизма rs9939609 гена *FTO* проведен на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» и в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. Статистическая обработка данных проведена с использованием программ GraphPad InStat, Microsoft Excel 2007.

Результаты. Частота генотипа AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в группе СД 2 в татарской популяции отличалась от собственной контрольной выборки: 30,1% против 14,1% ($p=0,00000006$), а также от европейской группы контроля из базы данных 1000GENOME: 30,1% против 19,9% ($p=0,0006$). Частота рискованного аллеля в группе СД 2 в якутской популяции оказалась статистически значимо выше, чем в восточноазиатской контрольной группе из базы данных 1000GENOME (27,7% против 16,9%; $p=0,00007$), в то время как относительно собственной здоровой группы контроля достоверных отличий не выявлено.

Заключение. Чем больше азиатского компонента в геноме популяции, тем в меньшей степени она предрасположена к ожирению и СД 2. Полиморфизм rs9939609 гена *FTO* ассоциирован с риском развитием СД 2 в татарской популяции, в популяции якутов взаимосвязи не выявлено.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, полиморфизм rs9939609 гена *FTO*, генетические полиморфизмы

Для цитирования: Валеева Ф.В., Павлова Н.И., Бочуров А.А., Крылов А.В., Сыдыкова Л.А., Алексеев В.А., Хасанова К.Б., Ахметов И.И., Киселева Т.А. Сравнительный анализ ассоциации полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в татарской и якутской популяциях. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):232–237. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202662

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Киселева Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: tattiana@mail.ru

Валеева Фарид Вадутовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: val_farida@mail.ru

Павлова Надежда Ивановна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. – рук. лаб. наследственной патологии отд. молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. E-mail: solnishko_84@inbox.ru

Бочуров Алексей Алексеевич – мл. науч. сотр. лаб. наследственной патологии отд. молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. E-mail: binbaher@mail.ru

Крылов Алексей Васильевич – мл. науч. сотр. лаб. наследственной патологии отд. молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. E-mail: alexkrulovwork@gmail.com

Сыдыкова Любовь Ахмедовна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и лечебной физкультурой Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». E-mail: sydlub@mail.ru

Алексеев Владислав Амирович – мл. науч. сотр. Арктического центра ФГБНУ ЯНЦ КМП. E-mail: vldslvalsekseev@gmail.com

Хасанова Камиля Булатовна – ассистент каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru

Ахметов Ильдус Ильясевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. молекулярной генетики центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: genoterra@mail.ru

✉**Tatiana A. Kiseleva** – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: tattiana@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8959-093X

Farida V. Valeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: val_farida@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6000-8002

Nadezhda I. Pavlova – Cand. Sci. (Biol.), Yakut Science Center of Complex Medical Problems. E-mail: solnishko_84@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-7862-1876

Alexey A. Bochurov – Res. Assist., Yakut Science Center of Complex Medical Problems. E-mail: binbaher@mail.ru; ORCID: 0009-0008-5414-4102

Alexey V. Krylov – Res. Assist., Yakut Science Center of Complex Medical Problems. E-mail: alexkrulovwork@gmail.com; ORCID: 0009-0005-5977-5518

Liubov A. Sydykova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: sydlub@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8377-7012

Vladislav A. Alekseev – Res. Assist., Yakut Science Center of Complex Medical Problems. E-mail: vldslvalsekseev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6751-6210

Kamilya B. Khasanova – Assistant of Professor, Kazan State Medical University. E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1825-487X

Ildus I. Ahmetov – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: genoterra@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6335-4020

Comparative analysis of the association of polymorphism rs9939609 of the *FTO* gene in patients with type 2 diabetes mellitus in the Tatar and Yakut populations

Farida V. Valeeva¹, Nadezhda I. Pavlova², Alexey A. Bochurov², Alexey V. Krylov², Liubov A. Sydykova³, Vladislav A. Alekseev², Kamilya B. Khasanova¹, Ildus I. Ahmetov¹, Tatiana A. Kiseleva^{✉1}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Yakut Science Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia;

³Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Abstract

Background. One of the most important gene polymorphisms that may be responsible for the development of insulin resistance is the rs9939609 of the *FTO* gene.

Aim. To investigate the association of the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene in patients with type 2 diabetes (T2D) in the Yakut and Tatar populations.

Materials and methods. The study involved patients with T2D from the population of the Yakut nationality of the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk (n=132) and the Tatar population – residents of the Republic of Tatarstan (n=134). Molecular genetic analysis was carried out on in the central research laboratory of the Department of molecular genetics (Kazan State Medical University) and in the laboratory of hereditary pathology of the Department of Molecular Genetics (Yakut Science Center of Complex Medical Problems). Statistical data processing was carried out using GraphPad InStat, Microsoft Excel 2007 programs.

Results. The frequency of the AA genotype of the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene in the group of T2D in the Tatar population differed from the own control sample: 30.1% vs 14.1%; $p=0.00000006$, as well as from the European control group from the 1000GENOME database: 30.1% vs 19.9%; $p=0.0006$. The frequency of the risk allele in T2D group in the Yakut population was statistically significantly higher than in the East Asian control group from the 1000GENOME database (27.7% vs 16.9%; $p=0.00007$), in the own healthy control group no significant differences were found.

Conclusion. The more the Asian component in the genome of the population, the less it is predisposed to obesity and T2D. The rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene is associated with the risk of T2D in the Tatar population; no association in the Yakut population was found.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene, genetic polymorphisms

For citation: Valeeva FV, Pavlova NI, Bochurov AA, Krylov AV, Sydykova LA, Alekseev VA, Khasanova KB, Ahmetov II, Kiseleva TA. Comparative analysis of the association of polymorphism rs9939609 of the *FTO* gene in patients with type 2 diabetes mellitus in the Tatar and Yakut populations. *Consilium Medicum.* 2024;26(4):232–237. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202662

Введение

В настоящее время сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является важнейшей проблемой XXI в., что обусловлено нарастающим развитием тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, которые нередко приводят к фатальным событиям в молодом возрасте.

Согласно данным регистра больных СД в Российской Федерации, на 1 января 2021 г. на диспансерном учете состоят 4,8 млн человек (3,3% населения), из них 92% (4,43 млн) – это пациенты с СД 2. По данным на 2017 г., общая численность пациентов с СД в Республике Саха (Якутия) составляет 21 677 (2,2%) человек, из них 20 508 (94,6%) страдают СД 2 [1]. В Республике Татарстан (РТ) по состоянию на 01.01.2022 зарегистрированы 132 429 пациентов с СД (3,4%), из которых 124 226 составляют лица с СД 2 (93,8%) [2].

СД 2 по своей природе является генетически детерминированным заболеванием с полигенным типом наследования и развивается в результате сложного взаимодействия неблагоприятных факторов окружающей среды и определенных генетических факторов [3, 4]. В настоящее время известно уже более 700 полиморфизмов генов, которые ассоциированы с развитием различных нарушений углеводного обмена, в том числе СД 2 [5]. В настоящее время отсутствует единая классификация генетических маркеров, предрасполагающих к развитию СД 2, учеными активно изучаются гены, которые отвечают за ключевые патогенетические звенья – инсулинорезистентность и дисфункцию β -клеток поджелудочной железы. Один из важнейших полиморфизмов генов, который может быть связан с инсулинорезистентностью, – полиморфизм rs9939609 гена *FTO* [6].

Ген *FTO* локализован на хромосоме 16 в области 16q12.2 и связан с накоплением жировой массы и развитием ожирения. Экспрессия гена описана в различных тканях, включая адипоциты, мышечную ткань, печень, β -клетки поджелудочной железы, однако наибольшая активность

приходится на гипоталамус [7]. Ген *FTO* контролирует дифференцировку адипоцитов, энергетический гомеостаз, кодирует один из регуляторов липолиза, осуществляя лептин-независимый контроль аппетита.

В полногеномных исследованиях обнаружены многочисленные ассоциации разных полиморфных вариантов гена *FTO* (rs8050136, rs9939609, rs17817449, rs1785735, rs11642841, rs14210850 и т.д.) с компонентами метаболического синдрома [8]. Наиболее изученным однонуклеотидным полиморфизмом гена *FTO* является rs9939609, при котором происходит замена нуклеотида Т (тиамина) на А (аденин). Наличие протективного аллеля Т приводит к повышению липолитической активности адипоцитов, что приводит к уменьшению жировой массы [9].

Результаты международного проекта «1000 геномов» показали, что частота встречаемости рискованного аллеля А rs9939609 гена *FTO* в разных популяциях варьирует от 8 до 49%. По данным сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов rs9939609 гена *FTO* в различных популяциях без нарушений углеводного обмена (табл. 1), в большинстве популяций наблюдается преобладание аллеля Т, однако имеются отличия в распространении аллеля А. Частота встречаемости рискованного аллеля среди жителей Африки составляет 45–56%, в Китае – 14%, а в Перу – лишь 8% [10, 11].

Однако некоторые популяции в базе данных представлены неравномерно. В частности, российская популяция, несмотря на свою многочисленность и многонациональность, практически не представлена в связи с тем, что российские институты не участвовали в проекте. Также выявленные различия частоты встречаемости аллелей и генотипов представителей одной этнической группы, проживающих в различных регионах РФ, свидетельствуют о том, что для прогноза популяционных рисков необходимо учитывать не только этническую принадлежность, но и регион проживания [12].

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в разных популяциях без нарушения углеводного обмена

Популяция	Генотипы, %			Аллель риска А, %
	ТТ	ТА	АА	
Африканцы	25,6	50,1	24,4	49,4
Вьетнамцы	59,6	35,4	5,1	22,7
Европейцы	37,2	42,9	19,9	41,4
Индийцы	49,0	41,2	9,8	30,4
Китайцы	76,2	20,0	3,8	13,8
Колумбийцы	43,6	44,7	11,7	34,0
Мексиканцы	57,8	39,1	3,1	22,7
Перуанцы	85,9	11,8	2,4	8,2
Пуэрториканцы	37,5	52,9	9,6	36,1
Финны	41,4	38,4	20,2	39,4
Японцы	68,3	28,8	2,8	17,3

Впервые ассоциация между однонуклеотидным полиморфизмом rs9939609 гена *FTO* и СД 2 установлена в 2007 г., а в дальнейшем одновременно продемонстрирована в трех независимых исследованиях, проведенных на европейских популяциях, с применением методов полногеномного поиска ассоциаций [13, 14]. Однако для азиатов результаты оказались неоднозначными. Это может быть связано с особенностями дизайнов исследований, размерами выборок или этническими различиями [15]. Учитывая данные более поздних исследований, такая взаимосвязь может быть обусловлена влиянием на индекс массы тела [16], при этом выявлена ассоциация аллеля А гена *FTO* с нарушением контроля аппетита, отсутствием сытости после приема пищи, снижением активности липолиза в жировой ткани.

Среди российских исследований также есть работы, продемонстрировавшие ассоциацию полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с индексом массы тела. Так, согласно результатам, полученным А.К. Батуриным и соавт. в Свердловской области, генотип АА чаще встречался у лиц с ожирением [17]. Такие же данные получены в работе М.А. Бояриновой и соавт., изучавшей жителей Санкт-Петербурга [18]. Однако, несмотря на большое количество проведенных исследований по идентификации полиморфных генетических маркеров СД 2 в РФ, исследований полиморфизма rs9939609 гена *FTO* практически нет [19]. В результате исследования, проведенного в рамках НИР «Анализ генетической структуры и наследственных патологий популяций Республики Саха (Якутия)», продемонстрировано, что аллель А оказывает влияние только на вероятность развития ожирения, но не СД 2 [20]. Существуют данные, указывающие на связь полиморфизма rs9939609 гена *FTO* не только с повышенным риском развития ожирения во взрослой [21] и детской [22] популяции РТ, но и с различными нарушениями углеводного обмена [23].

В то же время показано, что аллель А rs9939609 гена *FTO* у жителей Арктики встречается значительно реже, чем у населения, проживающего в центральных регионах России, европейцев и американцев европейского происхождения, но чаще, чем у представителей Аляски [24]. По сравнению с европейскими популяциями среди жителей Аляски аллель А обнаруживается значительно реже, и его частота аналогична показателям в Китае и Японии [25, 26].

Так, полногеномные исследования ассоциации (GWAS) обнаружили, что СД имеет генетическую гетерогенность и среди различных этнических групп есть те, у которых более высокие шансы развития СД 2 [27]. По этой причине некорректно экстраполировать полученные результаты на другую выборку.

Учитывая популяционно-генетическое российское разнообразие, необходимо изучение полиморфных вариан-

тов, которые могут ассоциироваться с развитием многофакторных заболеваний у российского населения, а также поиск новых полиморфизмов, характерных для определенных российских этнических и региональных групп.

По результатам ранее проведенных генетических исследований, региональные группы татар (сибирские, поволжские и крымские) существенно отличаются друг от друга. В масштабе генетических различий Северной Евразии они даже не образовали единый кластер. Таким образом, формирование региональных групп татар происходило автономно, и единого «общетатарского» генофонда не существует. Кроме того, внутри региональных групп татар отмечается значительное генетическое многообразие. Это может быть обусловлено тем, что каждая группа имеет несколько генетических пластов, т.е. формирование каждой из групп происходило из нескольких источников. Однако показано, что преобладающим в генофонде поволжских татар (в исследовании включены собственно татары, мишари и кряшены) является компонент, унаследованный от дотюркского коренного населения Восточной Европы и Приуралья, на «южный» компонент приходится небольшая часть, предположительно связанная с миграцией с Кавказа, при этом наименьший вклад вносит центральноазиатский компонент [28]. У казанских татар «южный» компонент составляет 15%, и его особенностью является наличие гаплогрупп, распространенных в Восточной Европе и Средиземноморье. У мишарей на долю «южного» компонента приходится 23%, и он состоит из гаплогрупп, которые распространены в Южной Европе, Малой Азии и Средиземноморье. У кряшен «южный» компонент занимает 29% и характеризуется гаплогруппами Западного и Восточного Кавказа. Центральноазиатский компонент у кряшен составляет 6%, у мишарей на него приходится 3%, а у казанских татар – всего 1%.

По данным исследования с участием пяти субэтносов сибирских татар, генетическое происхождение каждого субэтноса различное. Таким образом, пути этногенеза искро-тобольских татар (произошли из сибирского субстрата и притока из Северо-Восточной Европы), татар-бухарцев (происходят от народов Западного Кавказа), заболотных татар (близки по происхождению к самодийцам Северного Урала и уграм Западной Сибири), ялutorовских татар (переднеазиатское происхождение), иштяско-токузских татар (палеосибирское происхождение) отличаются друг от друга.

Учитывая развитие в условиях длительной генетической изоляции, генофонд коренных популяций Сибири уникален, что вызывает большой научный интерес у многих исследователей. Являясь одним из самых многочисленных коренных этносов Сибири, якуты (саха) представляют большинство коренного населения Республики Саха [29].

Анализ источников XIII в. демонстрирует, что происхождение усть-талькинцев и этнического ядра саха связано с племенем татар [30]. По мнению В.В. Ушницкого, кангаласцы – этническое ядро саха, которые являлись частью объединения татар. Возможно, найманы и керейты выступали в качестве тюркского компонента в составе канглов, которые вплоть до XIII в. жили на территории Центральной Азии [31].

Таким образом, вопрос о том, можно ли воспроизвести ассоциацию полиморфного маркера rs9939609 гена *FTO* с СД 2 в разных этнических популяциях РФ, остается открытым.

Цель – выполнить молекулярно-генетический анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, ассоциированного с риском развития СД 2, у пациентов с СД 2 в якутской и татарской популяциях.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие лица из популяции якутской национальности Республики Саха (Якутия) ФГБНУ ЯНЦ КМП, г. Якутск (n=132) и татарской популяции – жители РТ (n=134). У всех пациентов выявлен СД 2.

Таблица 2. Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с развитием СД 2 у жителей РТ

Аллель/ генотип полиморфизма rs9939609 гена <i>FTO</i>	СД 2 (n=133), абс. (%)	Группа контроля (n=832), абс. (%)	Группа европейско- го контроля 1000GENOME (n=503), абс. (%)	ОШ (95% ДИ)*	χ^2 *	<i>p</i> *	ОШ (95% ДИ)**	χ^{2**}	<i>p</i> **
T	120 (45,1)	1069 (64,2)	590 (58,6)	0,46 (0,35–0,59)	35,48	0,000000003	0,58 (0,44–0,76)	15,63	0,00008
A	146 (54,9)	595 (35,8)	416 (41,4)	2,19 (1,66–2,84)			1,73 (1,31–2,27)		
TT	27 (20,3)	354 (42,5)	187 (37,2)	0,37 (0,24–0,57)	33,45	0,000000006	0,33 (0,22–0,54)	14,93	0,00006
TA	66 (49,6)	361 (43,4)	216 (42,9)	1,23 (0,86–1,75)			1,29 (0,89–1,85)		
AA	40 (30,1)	117 (14,1)	100 (19,9)	2,55 (1,71–3,79)			2,63 (1,73–4,00)		

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: ОШ (95% ДИ) – ОШ с границами 95% ДИ, *сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у пациентов с СД 2 и собственной группы контроля, **сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у пациентов с СД 2 и группы контроля из базы данных 1000GENOME.

Таблица 3. Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с развитием СД 2 у жителей Якутии

Аллель/ генотип полиморфизма rs9939609 гена <i>FTO</i>	СД 2 (n=132), абс. (%)	Группа контроля (n=70), абс. (%)	Группа восточ- ноазиатского контроля 1000GENOME (n=504), абс. (%)	ОШ (95% ДИ)*	χ^2 *	<i>p</i> *	ОШ (95% ДИ)**	χ^{2**}	<i>p</i> **
T	191 (72,3)	106 (75,7)	838 (83,1)	0,48 (0,52–1,34)	0,53	0,47	0,53 (0,39–0,73)	15,75	0,00007
A	73 (27,7)	34 (24,3)	170 (16,9)	1,19 (0,74–1,91)			1,88 (1,37–2,58)		
TT	68 (51,5)	38 (54,2)	353 (70,0)	0,89 (0,50–1,60)	1,40	0,5	0,45 (0,31–0,67)	16,15	0,00003
TA	55 (41,7)	30 (42,9)	132 (26,2)	0,95 (0,53–1,71)			2,01 (1,35–3,00)		
AA	9 (6,8)	2 (2,9)	19 (3,8)	2,49 (0,52–11,85)			1,87 (0,82–4,23)		

Генотипирование полиморфизма rs9939609 гена *FTO* проведено на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» и в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. Для генетического исследования использовали ДНК из ранее выделенных лейкоцитов крови сорбентным методом с применением набора реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» («ИнтерЛабСервис», Россия). Молекулярно-генетический анализ для образцов татарской популяции проводили с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, США) с помощью коммерческих наборов реагентов («Тестген», Россия). Для генотипирования образцов ДНК якутской популяции применен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) полиморфизма длин рестриционных фрагментов с использованием специфичных праймеров (форвард праймер: 5'-AAGTGGCTCTTGAATGAAATAGGATTCAGA-3' и реверс праймер: 5'-AGAGTAACAGAGACTATCCAAGTGCAGTAC-3'; ООО «Биотех-Индустрия», г. Москва). Температурные условия ПЦР являлись следующими: 95°C – 4 мин, затем 35 циклов при 94°C – 30 с, 58°C – 30 с и 72°C – 1 мин и заключительная элонгация при 72°C – 10 мин. После ПЦР амплификат rs9939609 гена *FTO* подвергался рестрикции с применением эндонуклеазы ZrmI (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск) в течение 3 ч при 37°C. Разрезанные ПЦР-продукты подвергали горизонтальному электрофорезу в 4% агарозных гелях, окрашенных этидием бромидом, в буфере 1xTBE при 120 В в течение 1 ч и визуализировали с использованием гель-документирующей системы (Vilber Lourmat, Франция). Результаты генотипирования интерпретировались на основе различных шаблонов бэндов: TT генотип 182 пар нуклеотидов (п.н.), AT генотип 182, 154 и 28 п.н., AA генотип 154 и 28 п.н.

Распределение генотипов и аллелей пациентов по rs9939609 гена *FTO* сравнивали с условно здоровыми жителями РТ (n=832) и с базой данных 1000GENOME, европейская популяция (n=503) для татарской популяции, а также с условно здоровыми людьми популяций Республики Саха (Якутия; n=70) и с базой данных 1000GENOME, восточноазиатская популяция (n=504) для жителей Якутии.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ GraphPad InStat, Microsoft Excel 2007. Анализ значимости различий в распределении частот аллелей и генотипов исследуемых выборок и проверка соответствия равновесию Харди–Вайнберга осуществлены с использованием критерия χ^2 . Показатель «отношение шансов» (ОШ) служил для оценки относительного риска развития заболевания.

Результаты

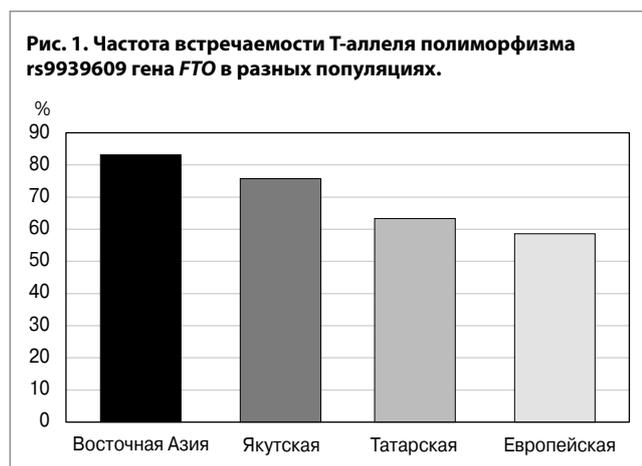
Изучение частот генотипов показало, что для исследуемого генетического маркера rs9939609 гена *FTO* распределение генотипов в контрольных группах и выборках пациентов с СД 2 в обеих популяциях соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p>0,05$).

Нами проведен анализ частоты встречаемости всех генотипов и аллелей у пациентов с СД 2, проведено сравнение с результатами собственной контрольной группы и с базой данных 1000GENOME.

Анализ ассоциации полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* с риском развития СД 2 в татарской популяции продемонстрирован в табл. 2. Частота генотипа AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в группе СД 2 отличалась от собственной контрольной выборки: 30,1% против 14,1% ($p=0,000000006$), а также от европейской группы контроля из базы данных 1000GENOME: 30,1% против 19,9% ($p=0,00006$). Риск развития СД 2 при оценке доминантной модели наследования увеличивается у носителей аллеля риска А (ОШ 2,91, доверительный интервал – ДИ 1,86–4,53; $p=0,0000001$). При этом носительство генотипа TT связано с пониженным риском развития заболевания (ОШ 0,34, ДИ 0,22–0,54).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs9939609 гена *FTO* в группе с СД 2 в якутской популяции и собственной здоровой группой контроля не выявил достоверных отличий (табл. 3), однако в группе с СД 2 частота аллеля риска оказалась выше на 3,4%, чем в контрольной группе.

При оценке распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs9939609 гена *FTO* относительно восточноазиатской контрольной группы из базы данных 1000GENOME обнаружены статистически значимые раз-



личия. Частота рискованного аллеля в группе СД 2 оказалась статистически значимо выше, чем в группе контроля (27,7% против 16,9%; $p=0,00007$). Распределение генотипов в группе СД 2 (ТТ – 51,5%, ТА – 41,7%, АА – 6,8%) значимо отличается от распределения в группе контроля (ТТ – 70,0%, ТА – 26,2%, АА – 3,8%; $p=0,0003$). Носители хотя бы одного аллеля риска А имеют практически в 2,5 раза выше риск развития СД 2 (ОШ 2,20, ДИ 1,49–3,25; $p=0,00006$). Анализ доминантной модели наследования также показал, что гомозиготный генотип ТТ обладает протективным действием (ОШ 0,45, ДИ 0,31–0,67; $p=0,00006$).

Обсуждение

Согласно данным о вариабельности частот аллелей полиморфных вариантов гена *FTO*, ассоциированных с заболеваниями и патогенетически значимыми признаками в различных этно-территориальных группах, известно, что значительная часть населения являются носителями неблагоприятных аллелей [8]. По мнению А.К. Батурина и соавт., характер и степень взаимосвязи полиморфизма гена *FTO*, а также частота встречаемости аллеля А существенно зависят от расово-этнического происхождения [32]. Генетические исследования поволжских татар выявили преобладание в их митохондриальной ДНК западно-евразийского компонента (84%) по сравнению с восточноазиатским (16%). Нами выявлено, что у жителей РТ без нарушений углеводного обмена распространение рискованного аллеля А составило 36%, что сопоставимо с данными европейской популяции (37–46%) [11], что подтверждает анализ генофонда татар [33]. В якутской популяции аллель А встречается значительно реже и составляет 24%. Мы предполагаем, что татарская популяция более предрасположена к СД 2, чем якутская. Так, в популяции якутов чаще встречается протективный генотип ТТ (рис. 1).

Наше исследование продемонстрировало ассоциацию носительства аллеля риска А полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с СД 2 в татарской популяции, в якутской популяции обнаружена лишь слабая тенденция. Данная особенность может быть обусловлена маленькой выборкой, что требует дальнейшего изучения при условии увеличения выборки.

С. Доаеи и соавт. объединили данные коэффициентов шансов 8 исследований и продемонстрировали ассоциацию между полиморфизмом rs9939506 гена *FTO* с ожирением в европейской популяции, в то время как в азиатской популяции статистически значимой взаимосвязи не обнаружено [34, 35].

Носительство защитного аллеля Т приводит к увеличению липолиза, что способствует снижению объема жировой ткани. У коренных жителей арктических территорий обнаруживается более низкий уровень общего холестерина и триглицеридов, при этом значения липопротеидов высокой плотности более высокие. Предположительно, это

может обуславливаться усилением процесса липолиза липопротеидов, насыщенных триглицеридами, за счет повышенной активности липопротеидлипазы [36, 37].

Заключение

Таким образом, чем больше азиатского компонента в геноме популяции, тем в меньшей степени она предрасположена к ожирению и СД 2. Полиморфизм rs9939609 гена *FTO* ассоциирован с риском развития СД 2 в популяции татар, в якутской популяции взаимосвязи не обнаружено.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» (протокол заседания №10 от 22.12.2015), локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова» (протокол заседания №17 от 10.04.2019, решение №2). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kazan State Medical University (minutes of meeting №10 of December 22, 2015), by the local ethics committee of Ammosov North-Eastern Federal University (minutes of meeting №17 of April 10, 2019, decision №2). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9686
- Ingelsson E, McCarthy MI. Human Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: Past, Present, and Future. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(6):e002090. DOI:10.1161/CIRCGEN.118.002090

4. Park KS. The Search for Genetic Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2011;35(1):12-22. DOI:10.4093/dmj.2011.35.1.12
5. Krentz NAJ, Gloy AL. Insights into pancreatic islet cell dysfunction from type 2 diabetes mellitus genetics. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(4):202-12. DOI:10.1038/s41574-020-0325-0
6. Ruchat SM, Weisnagel SJ, Vohl MC, et al. Evidence for interaction between PPARG Pro12Ala and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms in determining type 2 diabetes intermediate phenotypes in overweight subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(9):455-9. DOI:10.1055/s-0029-1216352
7. Stratigopoulos G, Padilla SL, LeDuc CA, et al. Regulation of FTO/Ftm gene expression in mice and humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(4):R1185-6. DOI:10.1152/ajpregu.00839.2007
8. Кучер А.Н. Ген FTO и болезни: значимость генетического полиморфизма, эпигенетических модификаций и средовых факторов. *Генетика*. 2020;56:1025-43 [Kucher A. The FTO Gene and Diseases: The Role of Genetic Polymorphism, Epigenetic Modifications, and Environmental Factors. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56:1025-43 (in Russian)]. DOI:10.1134/S1022795420090136
9. Wählén K, Sjölin E, Hoffstedt J, et al. The common rs9939609 gene variant of the fat mass and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. *J Lipid Res*. 2008;49(3):607-11. DOI:10.1194/jlr.M700448-JLR200
10. Kurtanov KhA, Sydykova LA, Ivanova ON, et al. The study of the FTO gene in Yakut population suffering from type 2 diabetes mellitus. *Wulfenia Journal*. 2018;25(4):113-22.
11. Ensembl genome browser. Available at: http://feb2023.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;v=16:53786115-53787115;rs=rs9939609;vdb=variation;vf=730602335. Accessed: 19.03.2024.
12. Бондарева Э.А., Махалин А.В., Попова Е.В., и др. Предрасположенность к ожирению среди различных этнических групп на территории России и Монголии, обусловленная полиморфизмом гена FTO. *Вестник Московского университета. Серия XXIII Антропология*. 2018;4:43-8 [Bondareva EA, Makhalin AV, Popova EV, et al. Obesity predisposition associated with FTO gene polymorphism among different ethnic groups of Russia and Mongolia. *Moscow University Anthropology Bulletin*. 2018;4:43-8 (in Russian)].
13. Karasawa S, Daimon M, Sasaki S, et al. Association of the common fat mass and obesity associated (FTO) gene polymorphism with obesity in a Japanese population. *Endocrine Journal*. 2010;57(4):293-301. DOI:10.1507/endocrj.k09e-305
14. Peng S, Zhu Y, Xu F, et al. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med*. 2011;9:71. DOI:10.1186/1741-7015-9-71
15. Abbas S, Raza ST, Ahmed F, et al. Association of genetic polymorphism of PPARγ-2, ACE, MTHFR, FABP-2 and FTO genes in risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Biomed Sci*. 2013;20(1):80. DOI:10.1186/1423-0127-20-80
16. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (New York, N.Y.)*. 2007;316(5826):889-94. DOI:10.1126/science.1141634
17. Батуринов А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., и др. Изучение полиморфизма rs9939609 гена FTO у населения Свердловской области. *Вопросы питания*. 2012;81(5):28-32 [Baturin AK, Anohina O, Sorokina E, et al. The FTO rs9939609 polymorphism study in the Sverdlovsk area, Russia. *Problems of Nutrition*. 2012;81(5):28-32 (in Russian)].
18. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Костарева А.А., и др. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга. *Доктор.Ру*. 2018;8(152):20-4 [Boyarinova MA, Rotar' OP, Kostareva AA, et al. Association of rs9939609 FTO gene polymorphism. With metabolic health in obese patients in St. Petersburg population. *Doctor.Ru*. 2018;8(152):20-4 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24
19. Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В. Ассоциация полиморфных локусов предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в различных этнических группах Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):262-72 [Avzaletdinova DS, Morigova TV, Sharipova LF, Kochetova OV. Association of polymorphic loci of susceptibility to diabetes mellitus type 2 in various ethnic groups of the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):262-72 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12531
20. Павлова Н.И., Куртанов К.А., Соловьева Н.А., и др. Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с развитием ожирения в якутской популяции. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;5:34-43 [Pavlova NI, Kurtanov KA, Soloveva NA, et al. Association of polymorphism rs9939609 FTO gene with development of obesity in the Yakut population. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;5:34-43 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.28020
21. Насибулина Э.С., Шагимарданова Р.Р., Борисова А.В., Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма гена FTO с избыточной массой тела в российской популяции. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(5):823-6 [Nasibulina ES, Shagimardanova RR, Borisova AV, Ahmetov II. The association of the FTO gene polymorphism with overweight in Russian population. *Kazan Medical Journal*. 2012;93(5):823-6 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ1720
22. Шакирова А.Т., Егорова Э.С., Лутфуллин И.Я., и др. Ассоциация полиморфизма rs9939609 T/A гена FTO с избыточной массой тела в детской популяции Республики Татарстан. *Вопросы детской диетологии*. 2017;15(1):5-8 [Shakirova AT, Egorova ES, Lutfullin IYa, et al. Association of polymorphism rs9939609 T/A of the FTO gene with overweight in the pediatric population of the Republic of Tatarstan. *Pediatric Nutrition*. 2017;15(1):5-8 (in Russian)]. DOI:10.20953/1727-5784-2017-1-5-8
23. Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Созинова Е.А., и др. Анализ ассоциации полиморфизмов генов FTO, PPARG и PPARGC1A с нарушениями углеводного обмена. *Казанский медицинский журнал*. 2022;103(4):592-601 [Valeeva FV, Khasanova KB, Sozinova EA, et al. Analysis of the association of FTO, PPARG and PPARGC1A gene polymorphisms with carbohydrate metabolism disorders. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):592-601 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ2022-592
24. Батуринов А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., и др. Изучение ассоциации полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs659366 гена UCP2 с ожирением у населения Арктической зоны Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2017;86(3):32-9 [Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, et al. The association of rs9939609 FTO gene and rs659366 UCP2 gene polymorphisms with obesity among arctic Russian population. *Problems of Nutrition*. 2017;86(3):32-9 (in Russian)].
25. Lemas DJ, Klimentidis YC, Wiener HH, et al. Obesity polymorphisms identified in genome-wide association studies interact with n-3 polyunsaturated fatty acid intake and modify the genetic association with adiposity phenotypes in Yup'ik people. *Genes & Nutrition*. 2013;8(5):495-505. DOI:10.1007/s12263-013-0340-z
26. Батуринов А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., и др. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и Ttrp64Arg гена ADRB3) у населения России. *Вопросы питания*. 2014;83(2):35-41 [Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, et al. Regional features of obesity-associated gene polymorphism (rs9939609 FTO gene and gene Ttrp64Arg ADRB3) in Russian population. *Problems of Nutrition*. 2014;83(2):35-41 (in Russian)].
27. Xue A, Wu Y, Zhu Z, et al. Genome-wide association analyses identify 143 risk variants and putative regulatory mechanisms for type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2018;9(1):2941. DOI:10.1038/s41467-018-04951-w
28. Балановская Е.В., Агджоян А.Т., Жабагин М.К., и др. Татары Евразии: своеобразие генофондов крымских, поволжских и сибирских татар. *Вестник Московского университета. Серия XXIII Антропология*. 2016;2:75-85 [Balanovska EV, Agdzhoyan AT, Zhabagin MK, et al. The Tatars of Eurasia: peculiarity of Crimean, Volga and Siberian tatar gene pools. *Moscow University Anthropology Bulletin*. 2016;2:75-85 (in Russian)].
29. Харьков В.Н., Степанов В.А., Медведева О.А., и др. Происхождение якутов: анализ гаплотипов Y-хромосомы. *Молекулярная биология*. 2008;42(2):226-37 [Kharkov VN, Stepanov VA, Medvedeva OF, et al. The origin of Yakuts: analysis of the y-chromosome haplotypes. *Molecular Biology*. 2008;42(2):226-37 (in Russian)].
30. Зуев Ю.А. Ранние тюрки: очерки истории и идеологии. Алматы: ДайкПресс, 2002; с. 338 [Zuev IuA. Ranniie tiurki: ocherki istorii i ideologii. Almaty Daik-Press, 2002; p. 338 (in Russian)].
31. Ушницкий В.В. Теория татарского происхождения якутов. *Золотоордынское обозрение*. 2014;1(3):43-63 [Ushnitskii VV. Teoriia tatarskogo proiskhozhdeniia yakutov. *Zolotoordinskoe obozrenie*. 2014;1(3):43-63 (in Russian)].
32. Батуринов А.К., Сорокина Е.Ю., Кешабянц Э.Э., и др. Оценка риска дефицита витамина D у жителей Российской Арктики в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена FTO. *Профилактическая медицина*. 2019;22(2):57-61 [Baturin AK, Sorokina EYu, Keshabyants EE, et al. Risk assessment for vitamin D deficiency in the inhabitants of the Russian Arctic according to FTO rs9939609 polymorphism. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;22(2):57-61 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20192202157
33. Конохова Е.В., Нгуен Ф.Н., Алимова Ф.К., Кравцова О.А. Разнообразие митохондриального генофонда в популяции поволжских татар Республики Татарстан. Ученые записки Казанского университета. *Серия Естественные науки*. 2010;152(2):128-36 [Koniukhova EV, Nguen FN, Alimova FK, Kravtsova OA. Raznoobrazie mitokhondriial'nogo genofonda v populatsii povolzhskikh tatar Respubliki Tatarstan. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Estestvennyye nauki*. 2010;152(2):128-36 (in Russian)].
34. Богданова О.Г., Тармаева И.Ю., Сорокина Е.Ю., и др. Оценка риска избыточной массы тела у детей в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена FTO. *Анализ риска здоровью*. 2023;1:55-62 [Bogdanova OG, Tarmaeva IYu, Sorokina EYu, et al. Assessment of health risks caused by overweight in children depending on the FTO gene rs9939609 polymorphism. *Health Risk Analysis*. 2023;1:55-62 (in Russian)]. DOI:10.21668/health.risk/2023.1.06
35. Doaei S, Mosavi Jarrahi SA, Sanjari Moghadam A, et al. The effect of rs9930506 FTO gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis. *Biomol Concepts*. 2019;10(1):237-42. DOI:10.1515/bmc-2019-0025
36. Поляков Л.М., Розуменко А.А., Осипова Л.П., и др. Липидный спектр сыворотки крови у представителей коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015;35(6):66-9 [Polyakov LM, Rozumenko AA, Osipova LP, et al. Serum lipid spectrum of indigenous and alien population of Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;35(6):66-9 (in Russian)].
37. Воробьева Н.А., Белова Н.И., Воробьева А.И. Особенности фенотипического и генотипического липидного статуса коренного этноса Арктики в условиях островного проживания. *Атеротромбоз*. 2020;(2):44-55 [Vorobyeva NA, Belova NI, Vorobyeva AI. Features of the phenotypic and genotypic lipid status of the indigenous ethnic group of the Arctic in the conditions of island living. *Atherothrombosis*. 2020;(2):44-55 (in Russian)]. DOI:10.21518/2307-1109-2020-2-44-55

**Статья поступила в редакцию /
The article received: 13.03.2024**
**Статья принята к печати /
The article approved for publication:
14.05.2024**



OMNIDOCTOR.RU

Перспективы таргетной терапии болезни Грейвса

О.В. Максим, В.В. Салухов[✉], Б.В. Ромашевский

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Высокая распространенность аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и низкая эффективность лечения являются одними из причин длительной нетрудоспособности и высокой инвалидизации пациентов. В настоящее время достигнут существенный прогресс в изучении иммунологических механизмов развития аутоиммунной патологии щитовидной железы, что позволяет разработать новые направления в ее лечении. Болезнь Грейвса (БГ) является классическим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся образованием стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона и проявляющимся клиникой тиреотоксикоза. Основные методы лечения БГ не менялись на протяжении последних 70 лет и представлены консервативной тиреостатической терапией, радиоiodотерапией и тиреоидэктомией. В то же время каждый из приведенных методов имеет свои противопоказания и нежелательные побочные явления, что требует поиска новых подходов в терапии указанных заболеваний. Лечение с использованием современных биологических препаратов дает возможность избирательно воздействовать на основные механизмы аутоиммунного повреждения при БГ с минимальным системным влиянием на организм. В статье рассмотрены основные патогенетические механизмы развития БГ и эндокринной офтальмопатии, а также освещены вопросы коррекции данных нарушений с использованием таргетной терапии.

Ключевые слова: таргетная терапия, патогенез, болезнь Грейвса, эндокринная офтальмопатия

Для цитирования: Максим О.В., Салухов В.В., Ромашевский Б.В. Перспективы таргетной терапии болезни Грейвса. Consilium Medicum. 2024;26(4):238–245. DOI:10.26442/20751753.2024.4.202764

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Prospects for targeted therapy of Graves' disease: A review

Oksana V. Maksim, Vladimir V. Salukhov[✉], Boris V. Romashevskiy

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The high prevalence of autoimmune thyroid diseases and the low effectiveness of treatment are the great of the reasons for long-term disability and high disability of patients. Significant progress in the study of immunological mechanisms of the development of autoimmune thyroid pathology has been achieved. These findings evidences provide new directions in the treatment of these diseases. Graves' disease is a classic autoimmune disease characterized by the formation of stimulating antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor and manifested by the thyrotoxicosis clinic. The main methods of treating Graves' disease are the conservative thyrostatic therapy, radioiodotherapy and thyroidectomy during past 70 years. At the same time, each of these methods of treatment has its own contraindications adverse invents and it is required new approaches in the treatment of these diseases. Treatment with the use of modern biological drugs makes it possible to selectively affect the main mechanisms of autoimmune damage in Graves' disease with minimal systemic effect on the body. The review examines the main pathogenetic mechanisms of Graves' disease and endocrine ophthalmopathy, as well as highlights the issues of correction of these disorders using targeted therapy.

Keywords: targeted therapy, pathogenes, Graves' disease, endocrine ophthalmopathy

For citation: Maksim OV, Salukhov VV, Romashevskiy BV. Prospects for targeted therapy of Graves' disease: A review. Consilium Medicum. 2024;26(4):238–245. DOI:10.26442/20751753.2024.4.202764

Введение

Высокая распространенность аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АЗЩЖ) и низкая эффективность лечения – одни из причин длительной нетрудоспособности и высокой инвалидизации пациентов. Наиболее распространенными АЗЩЖ являются аутоиммунный тиреоидит и болезнь Грейвса (БГ), которые встречаются у 2% лиц в общей популяции, преимущественно у женщин [1].

БГ относят к полигенным заболеваниям, при которых генетически обусловленные особенности иммунного реагирования реализуются под влиянием определенных факторов окружающей среды (триггеров), что приводит

к нарушению иммунной толерантности (ИТ) к клеткам-мишеням, в частности к тканям ЩЖ [2].

БГ является классическим АЗ, которое характеризуется образованием стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ) и проявляется клиникой тиреотоксикоза и экстратиреоидными осложнениями. Основные методы лечения БГ не менялись на протяжении последних 70 лет и включают в себя длительный прием тиреостатиков или радикальное лечение – тиреоидэктомию или абляцию ЩЖ с помощью радиоактивного йода [3]. В то же время каждый из приведенных методов лечения имеет свои противопоказания и нежелательные побочные явления (ПЯ), что диктует необходимость поис-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., нач. 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО ВМедА. E-mail: vlasaluk@yandex.ru

Максим Оксана Владимировна – канд. мед. наук, преподаватель ФГБВОУ ВО ВМедА. E-mail: ovmaks1611@mail.ru

Ромашевский Борис Владимирович – канд. мед. наук, ст. преподаватель ФГБВОУ ВО ВМедА

[✉]Vladimir V. Salukhov – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: vlasaluk@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1851-0941

Oksana V. Maksim – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: ovmaks1611@mail.ru

Boris V. Romashevskiy – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy

ка новых терапевтических подходов в лечении БГ. Кроме того, у 1/2 пациентов с БГ после отмены тиреостатиков возникает рецидив заболевания (РЗ), а абляция ЩЖ приводит к стойкому гипотиреозу с пожизненной заместительной терапией препаратами левотироксина [1, 4].

Не менее важной клинической проблемой является развитие у пациентов с БГ эндокринной офтальмопатии (ЭОП), что значительно ухудшает качество жизни (КЖ), а в ряде случаев может привести к инвалидизации и потере зрения. Известно, что ЭОП в основном проявляется у пациентов с БГ (80%), но также встречается при аутоиммунном тиреоидите (10%) или может развиваться вне связи с заболеванием ЩЖ (10%) [1, 4]. Классическая терапия ЭОП включает неспецифическую иммуносупрессию сверхвысокими дозами (пульс-терапию) глюкокортикоидов (ГК), лучевую терапию орбит, а при отсутствии эффекта и угрозе потери зрения – хирургическое лечение [3]. В то же время традиционная консервативная терапия ЭОП в основном направлена на уменьшение активности воспалительного процесса и не оказывает существенного влияния на органические изменения в тканях орбит.

Одним из перспективных направлений в лечении БГ и ЭОП является использование биологической терапии (БТ), что дает возможность максимально избирательно воздействовать на основные механизмы аутоиммунного повреждения (АП) с минимальным системным влиянием на организм.

Последние отечественные клинические рекомендации по лечению БГ и ЭОП не содержат сведений о возможности рутинного использования таргетной терапии (ТТ). Согласно консенсусу европейской и американской тиреоидных ассоциаций (2022 г.) некоторые группы биологических препаратов (ингибиторы цитокинов и их рецепторов, ингибиторы клеточной пролиферации Т- и В-лимфоцитов, блокаторы рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 – рИФР-1) уже используются при среднетяжелом и тяжелом течении ЭОП при отсутствии эффекта от предшествующей терапии ГК [4].

В обзоре рассмотрены основные патогенетические механизмы развития БГ и ЭОП, а также освещены вопросы коррекции приведенных нарушений с использованием ТТ.

Особенности патогенеза БГ и ЭОП

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития БГ и ЭОП, остаются не до конца изученными, однако влияние на них аутоиммунных нарушений не вызывает сомнений [1]. АЗЩЖ начинается с потери ИТ к аутоантигенам ЩЖ и завершается выработкой к ним специфических антител [5, 6].

Ключевым звеном иммунного ответа (ИО) является обработка эпитопов антигена антиген-презентирующими клетками и, в присутствии рецепторов главного комплекса гистосовместимости (МСН), представление его Т-хелперам с соответствующим ответом со стороны иммуноцитов и иных структур. В качестве антиген-презентирующих клеток могут выступать В-лимфоциты, тучные клетки (ТК), дендритные клетки (ДК), а также сами тироциты [7].

Ведущую роль в патогенезе БГ и ЭОП играют аутореактивные Т-лимфоциты, реагирующие на антигены ЩЖ и тканей орбиты [1, 3, 6]. Известно, что для БГ характерна диффузная лимфоцитарная инфильтрация (Т- и В-лимфоцитами) стромы ЩЖ [8]. При этом Т-лимфоциты на фоне генетически обусловленного дефекта ауторегуляции инициируют каскад патологических реакций к тиреоидным антигенам, что приводит к образованию антител к рТТГ (АТ-рТТГ) и антител к рИФР-1 (АТ-рИФР-1). Изменения касаются также функциональной активности

регуляторных Т-клеток (T_{reg}), увеличения субпопуляции эффекторных Т-клеток, Th-17 Т-лимфоцитов, формирования запрещенных клонов Т-лимфоцитов, способных взаимодействовать с В-лимфоцитами и стимулировать гиперпродукцию аутоантител класса иммуноглобулина (Ig)G [6]. Известно, что стимулирующие АТ-рТТГ не только играют ведущую роль в патогенезе БГ, но и являются прогностическими маркерами активности и тяжести ЭОП [1].

В-лимфоциты, представляя эпитопы рТТГ и рИФР-1 Т-лимфоцитам, поддерживают аутоиммунный ответ и модулируют функцию других иммунных клеток через выработку цитокинов и хемокинов [9, 10]. При аутоиммунной патологии ЩЖ наблюдается избыточная экспрессия факторов, активирующих В-клетки (BAFF – В-клеточного активирующего фактора) и его рецепторы, которые экспрессируются на тироцитах и интратиреоидных лимфоцитах [11]. ТК и ДК также участвуют в повреждении тироцитов, способствуют развитию и прогрессированию иммунного воспаления [9].

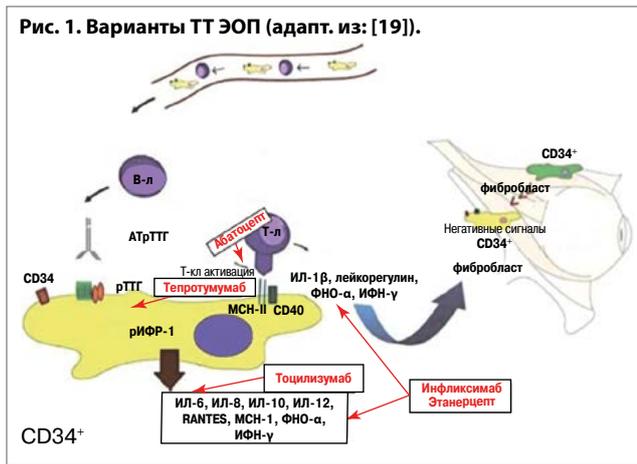
В иммунопатогенезе любого АП важную роль играют цитокин-опосредованные механизмы [12–14]. Цитокины представляют собой антиген-неспецифические факторы, изменение концентрации которых в крови меняется в соответствии с тяжестью воспаления, что определяет прогноз заболевания. Цитокиновый механизм универсален, т.к. практически все клетки организма имеют специфические цитокиновые рецепторы на своей клеточной мембране [15].

Стимулирующие АТ-рТТГ, связываясь с А-субъединицей рТТГ, блокируют регулирующее влияние тиреотропина, приводя к автономной гиперсекреции ТГ и гиперплазии клеток ЩЖ [3, 13]. БГ развивается при связывании стимулирующих АТ-рТТГ с эндотелиальными клетками фолликулов ЩЖ, что инициирует неконтролируемую продукцию тиреоидных гормонов. Одновременно с этим АТ-рТТГ могут активно связываться с рТТГ в тканях орбиты, которые включаются в иммунный процесс при развитии АЗЩЖ [1, 3, 16, 17].

Основную роль в реализации аутоиммунного процесса в ретробульбарной клетчатке при ЭОП играют орбитальные фибробласты (ОФ) [3, 14, 18]. Наибольшую роль отводят фибробластам $CD34^+$, которые экспрессируют на своей мембране рТТГ наравне с эпителиальными клетками ЩЖ. ОФ, в ответ на взаимодействие с АТ-рТТГ, продуцируют медиаторы, активирующие локальное воспаление, адипогенез и пролиферацию мягких тканей орбиты (рис. 1) [19].

Рецептор ИФР-1 является ключевым аутоантигеном, участвующим в развитии ЭОП. АТ-рИФР-1 стимулируют ОФ к синтезу интерлейкина (ИЛ)-16 и хемокина RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) – факторов, повышающих миграцию Т-лимфоцитов в орбиту [18, 19]. Известно, что для пациентов с ЭОП характерен более высокий, чем в норме, уровень экспрессии ИФР-1, рИФР-1 и активирующих АТ-рИФР-1 [18]. Стимуляция рИФР-1 специфическими антителами активизирует синтез гиалуриновой кислоты, провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов [20]. Известно, что формируется интерактивный функциональный комплекс рецепторов (рТТГ/рИФР-1), причем ингибирование рИФР-1 приводит к ослаблению передачи сигналов, инициированных на любом из приведенных рецепторов [18].

В патогенезе ЭОП важную роль отводят способности ОФ экспрессировать $CD40$ – костимулирующий протеин, присутствующий на поверхности многих типов клеток, включая макрофаги, лимфоциты и тироциты [3]. Т-хелперы, экспрессирующие на своей мембране протеин $CD154$ (лиганд $CD40$), взаимодействуют с ОФ, соз-



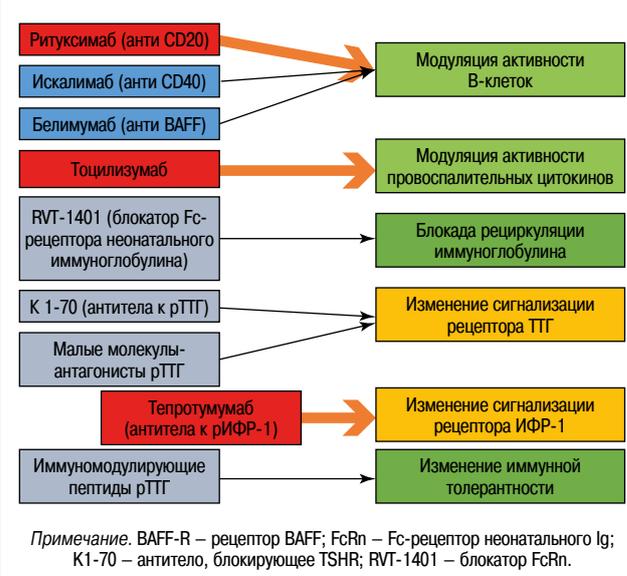
давая молекулярный мостик CD40:CD154, что приводит к активации ОФ, пролиферации и последующей дифференцировке [21]. Путь дифференцировки ОФ зависит от внешних сигналов: если преобладает влияние трансформирующего ростового фактора-β, образуется миофибробласт, а в случае доминирования агонистов рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, стимулируется образование адипоцитов [18].

В активную фазу ЭОП имеется фокальная или диффузная инфильтрация межфибриллярных пространств Т- и В-лимфоцитами, макрофагами и ТК. В условиях избытка провоспалительных цитокинов активная выработка ОФ просталандина E2 и гидрофильного гиалуронана приводит к отеку ретробульбарных структур [6, 22]. В неактивную фазу ЭОП наблюдаются атрофия и фиброз мышечных пучков с образованием фиброзных волокон в окружающей клетчатке [14].

Концентрация цитокинов позволяет оценить функциональную активность иммунных клеток, тяжесть аутоиммунного воспаления и прогноз заболевания [15, 16, 23]. Основными цитокинами, обеспечивающими прогрессирование аутоиммунного процесса, являются: ИЛ-6 (его угнетающее влияние на T_{reg} приводит к потере ауто толерантности, усиливает дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию аутоантител); ИФН-γ (совместно с ИЛ-2 и фактором некроза опухоли – ФНО – участвует в регуляции экспрессии молекул МСН-II и является индуктором клеточного звена иммунитета); ФНО-α (способствует запуску аутоиммунных реакций, усиливая экспрессию молекул адгезии и МСН-II на тироцитах, участвует в регуляции выработки антител, стимулирует пролиферацию специфических Т- и В-лимфоцитов, образующих клоны к различным антигенным эпитопам, а также влияет на синтез гликозаминогликанов фибробластами). Важную роль отводят и цитокинам, имеющим возможность влиять на пул T_{reg}: трансформирующему ростовому фактору-β (регулирует развитие пула T_{reg} и изменяет активность Т-клеточного звена); ИЛ-2 (отвечает за генерацию, выживаемость и функциональную активность пула T_{reg}, влияет на рост, дифференцировку и функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, моноцитов, макрофагов, определяя длительность ИО). Несомненно, важна роль и ряда противовоспалительных цитокинов. Известно, что выраженность тироксинемии может влиять на концентрацию в крови цитокинов, существенно увеличивая ее у пациентов с некомпенсированным, впервые выявленным тиреотоксикозом [19].

Соответственно, результаты современных исследований показывают общность патогенетических изменений при БГ и ЭОП. Ряд иммунных клеток и цитокинов могут рассматриваться как маркеры тяжести течения заболевания и его исходов и могут быть интересны в качестве мишеней иммунной БТ.

Рис. 2. Новые терапевтические подходы в лечении БГ и ЭОП.



Современные возможности ТТ БГ и ЭОП

Последние достижения в области изучения патогенеза АЗ привели к созданию нового класса лекарственных средств, получивших название «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП), которые представляют собой активные молекулы, точно воздействующие на ключевые звенья патогенеза аутоиммунных процессов. В рамках стратегии Всемирной организации здравоохранения “Тreat to target” – «Лечение до достижения цели» – данный вид терапии стали называть ТТ.

К ГИБП относятся моноклональные антитела (МнАТ) и рекомбинантные белки, механизм действия которых направлен на снижение активности ФНО-α, ИЛ и поверхностных антигенов лимфоцитов, а также патологической активности Т- и В-лимфоцитов.

Согласно современным представлениям ТТ БГ может быть направлена на восстановление ИТ к рТТГ, ингибирование активности рТТГ (в том числе с помощью блокирующих рецептор антител и низкомолекулярных аллостерических инверсионных агонистов и антагонистов рТТГ), а также на снижение активности В-лимфоцитов [3, 4].

Возможности использования ГИБП у больных с БГ активно изучаются в рамках доклинических испытаний и клинических исследований (КИ). Некоторые препараты ТТ уже используются при лечении ЭОП (рис. 2).

Согласно консенсусу европейской и американской тиреодных ассоциаций по лечению ЭОП [4] предлагается использовать ритуксимаб (RTX), тоцилизумаб (TCZ) и тепротумумаб (TEP) в качестве препаратов 2-й линии терапии активной ЭОП тяжелой и умеренной степени, резистентной к пульс-лечению ГК. RTX рекомендуют использовать у пациентов при выраженном поражении ретробульбарных тканей, а TEP наиболее эффективен у пациентов с активной ЭОП умеренной степени при клинически значимом экзофтальме и/или диплопии.

Препараты, влияющие на пул В-лимфоцитов

К препаратам данной группы относят МнАТ, направленные на CD20 позитивные В-лимфоциты. Первоначально приведенные препараты использовали для лечения неходжкинских лимфом, однако в дальнейшем они зарегистрированы как средства для лечения АЗ, включая рассеянный склероз и системную красную волчанку. Наиболее изученным представителем приведенной группы является RTX, механизм действия которого обусловлен стимуляцией апоптоза и цитотоксической гибелью В-лимфоцитов [24] Паванелло. Установлено, что исто-

щение пула циркулирующих В-лимфоцитов происходит в течение нескольких часов после инфузии RTX. Выживаемость плазматических клеток (CD20-отрицательных) и наличие рефрактрных В-клеток памяти в лимфоидных тканях объясняют у некоторых пациентов сохранение ИО на фоне терапии RTX. Предполагают, что В-клетки памяти более устойчивы к RTX по сравнению с наивными В-клетками, что позволяет им участвовать во вторичном ИО [25]. В свою очередь, В-клетки являются терапевтической мишенью для иммуномодулирующего лечения БГ.

Результаты рандомизированных КИ (РКИ) по оценке безопасности и эффективности RTX у больных с БГ неоднозначны в снижении активности ЭОП и профилактики РЗ. В ряде КИ показана эффективность RTX в лечении БГ и ЭОП. Сообщается о достижении стойкой ремиссии БГ в группе RTX по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию тиреостатиками. Клинически значимое улучшение наблюдали у пациентов с исходно низким уровнем АТ-рТТГ (медиана 4 МЕ/л) и умеренно выраженной клинической картиной заболевания [26].

В другом исследовании отмечено стойкое улучшение клинической картины и КЖ у 69% больных с активной ЭОП на 24-й неделе терапии RTX в кумулятивной дозе 1000 мг по сравнению с терапией ГК (в кумулятивной дозе 7,5 г) [27]. В то же время в исследовании, проведенном в США, не обнаружено никаких преимуществ RTX по сравнению с плацебо в снижении активности и тяжести ЭОП в течение 52 нед [28]. Отсутствие стойкого эффекта в лечении БГ при монотерапии RTX связывают с тем, что аутореактивные В-клетки памяти и плазматические клетки устойчивы к действию RTX и могут продолжать вырабатывать специфические АТ-рТТГ [3].

В подавляющем большинстве исследований с использованием RTX при БГ не выявлено серьезных ПЯ. В редких случаях терапия RTX может сопровождаться развитием нежелательных явлений (НЯ) в виде реакции на инфузию препарата (першение в горле, заложенность носа), купирующейся при замедлении темпа инфузии и/или введении гидрокортизона. Имеется информация о суставных и желудочно-кишечных симптомах, в частности колите, связанных с циркулирующими иммунными комплексами после использования RTX [27]. Повышение риска серьезной инфекции у пациентов, получавших RTX, происходит лишь при сопутствующем тяжелом иммунодефиците или злокачественных опухолях.

Новые терапевтические молекулы *окрелизумаб* и *офатумумаб* обладают меньшей иммуногенностью, лучшей переносимостью, и, возможно, в будущем будут использоваться в терапии БГ [29].

Нарушение активации В-клеток Препараты, блокирующие взаимодействие с CD40

CD40 – представитель семейства ФНО, обнаруженный на тироцитах и антигенпрезентирующих клетках (в первую очередь на В-клетках), который играет важную роль в осуществлении эффективной презентации антигена [10]. Его лиганд CD154 временно экспрессируется на активированных Т-клетках, а также на неиммунных клетках тканей, участвующих в воспалительном процессе. Взаимодействие CD40:CD154 инициирует костимулирующий путь, необходимый для осуществления адаптивного гуморального ИО. В эксперименте генетическая или химическая модуляция передачи сигналов CD40 влияет на выраженность аутоиммунного процесса, что делает CD40 потенциальной терапевтической мишенью при лечении БГ. Предполагают, что избыточная экспрессия CD40 взаимосвязана с предрасположенностью к БГ [3].

Взаимодействие между В- и Т-лимфоцитами необходимо для формирования интраклеточного зародышевого

центра и созревания пула В-клеток, вырабатывающих патогенные аутоантитела [3].

МнАТ против CD40 – *калимаб* (CFZ533) – нацелен на костимулирующий путь CD40:CD154 и приводит к ослаблению сигнала активации В-клеток [30]. *Искалимаб* представляет собой недеплетизирующееся (Fc silent) антитело, предназначенное для блокирования взаимодействия с CD40 без удаления CD40-экспрессирующих клеток.

В КИ *искалимаба* у пациентов с нелеченой БГ [31] продемонстрировано, что 47% пациентов положительно ответили на терапию. Согласно полученным данным у большинства пациентов, принимавших *искалимаб*, в течение 24 нед сохранялся эутиреоз, а в 27% случаев наблюдалась нормализация уровня стимулирующих АТ-рТТГ. Низкая эффективность *искалимаба* зарегистрирована у курящих пациентов с исходно высоким уровнем АТ-рТТГ и большим объемом зоба. При применении *искалимаба* наблюдали снижение количества CD40 на периферических В-клетках на 40%, сохраняющееся в течение последующих 8 нед. При этом уровни сывороточного CXCL13 – хемокина, играющего важную роль в активности интраклеточного зародышевого центра, также значительно снизились на фоне терапии [3]. Следует отметить, что у 60% пациентов, первоначально ответивших на терапию *искалимабом*, в дальнейшем наблюдался рецидив тиреотоксикоза, потребовавший приема тиреостатиков.

Установлено, что *искалимаб* безопасен и хорошо переносится. В открытых источниках отсутствуют данные о зарегистрированных серьезных НЯ, связанных с приемом *искалимаба*. В то же время, подобно RTX, *искалимаб* является иммуносупрессором, что допускает возможность инфекционных осложнений. Кроме того, CD40 экспрессируется также на эндотелии сосудов и на тромбоцитах, что не исключает возможный риск тромбозоболоческих осложнений.

Открытие участков экспрессии CD40 на ОФ делает возможным использование приведенных препаратов для лечения ЭОП, что требует проведения дополнительных КИ.

Препараты, блокирующие рециркуляцию Ig (FcRn-терапия)

В последние годы появился новый класс препаратов – ингибиторов неонатального Fc-рецептора (FcRn), которые блокируют рециркуляцию Ig, тем самым существенно снижая уровень патогенных антител. Неонатальный Fc-рецептор принимает участие в процессах эндоцитоза, регулирует реутилизацию IgG и обеспечивает его защиту от лизосомальной деградации, а также осуществляет перенос к поверхности клетки и высвобождение в кровотоки [32]. В эксперименте мышинные модели с дефицитом FcRn продемонстрировали устойчивость к АЗ, а блокада FcRn привела к улучшению течения аутоиммунного процесса [33]. Возможность ингибирования FcRn является привлекательной терапевтической целью при аутоиммунной патологии, опосредованной IgG, а снижение концентрации циркулирующих в кровотоке АТ-рТТГ оказало бы существенный эффект на течение БГ.

Двумя наиболее изученными препаратами, представляющими класс ингибиторов неонатального FcRn, являются *эфгартигимод* и *розаноликсизумаб* [34], находящиеся в настоящее время в фазе III КИ. *Эфгартигимод* – это человеческий IgG1 – производный фрагмента Fc, в то время как *розаноликсизумаб* представляет собой гуманизированное МнАТ IgG4 к FcRn. Оба препарата блокируют взаимодействия FcRn:IgG, тем самым угнетая рециркуляцию IgG и ускоряя удаление патогенных аутоантител из кровотока [34].

Эффективное внутривенное применение Ig при ряде АЗ также опосредовано функциональной блокадой Fc-рецепторов, однако новые молекулы – блокаторы FcRn – демонстрируют высокое сродство к рецепторам, что обе-

спечивает достаточную эффективность при более низких дозировках [35].

Эфгартигимод и *розаноликсизумаб* вызвали устойчивое снижение циркулирующего уровня IgG на 75–90% как в исследовании на мышинных моделях АЗ (артрит и энцефалит), так и у здоровых добровольцев [35]. Применение *эфгартигимода* у 12 пациентов с генерализованной миопатией гравис продемонстрировало снижение до 70% общего уровня IgG и аутоантител к ацетилюхолиновым рецепторам, что сопровождалось быстрым и устойчивым клинически улучшением у 75% получавших лечение по сравнению с 25% в группе плацебо [36]. У пациентов с иммунной тромбоцитопенией, получавших *эфгартигимод*, снижение общего уровня IgG ассоциировалось со значительным увеличением количества тромбоцитов и снижением риска кровотечения [37]. Аналогичные результаты получены при использовании *розаноликсизумаба* у пациентов с иммунной тромбоцитопенией и миопатией гравис, в частности достигнуты существенное улучшение клинической картины и снижение уровня аутоантител IgG в среднем на 70% [38].

Оба препарата показали хорошую переносимость. Так, наиболее частым ПЯ являлась легкая головная боль, при этом серьезных НЯ не зафиксировано.

Другие потенциально эффективные лекарственные молекулы данной группы находятся на различных стадиях доклинических и КИ. Применение блокаторов FcRn у пациентов с умеренной и тяжелой ЭОП изучается в рамках фазы II КИ препарата RVT-1401 (NCT03922321) [3].

Препараты, угнетающие пролиферацию и дифференцировку В-клеток

BAFF – представитель семейства цитокинов ФНО, который играет важную роль в активации, дифференцировке и выживании В-лимфоцитов. BAFF является логичной терапевтической мишенью при аутоиммунной патологии, связанной с В-клетками. Повышенные концентрации BAFF в крови обнаружены и у пациентов с активной БГ [11]. Генетические полиморфизмы BAFF также были связаны с предрасположенностью к БГ [3]. Избыточная экспрессия BAFF и его основного рецептора (рBAFF) в интраклеточных иммунных клетках и тироцитах у пациентов с БГ свидетельствует о роли BAFF в патогенезе АЗЩЖ.

Одним из представителей группы препаратов, подавляющих активность BAFF и его рецептора, является МнАТ к BAFF – *белимумаб*, обладающий способностью связываться с растворимым BAFF и блокировать его биологическую активность. Блокада взаимодействия BAFF с его рецептором угнетает пролиферацию В-клеток, снижая выработку аутоантител [39].

Белимумаб уже рекомендован для лечения серопозитивной системной красной волчанки. Препарат обладает хорошей эффективностью, переносимостью и безопасностью, не увеличивает риск серьезных инфекций. Имеются единичные данные о повышенном риске психиатрических осложнений [40]. Эффективность и безопасность *белимумаба* у пациентов с БГ и ЭОП (EudraCT 2015-002127-26) изучают в рамках РКИ.

Следует отметить, что монотерапия препаратами, влияющими на пул В-клеток, не всегда дает стойкий эффект и может приводить к РЗ. Известно, что после истощения пула В-клеток наблюдается резкий скачок концентрации BAFF в крови, что может быть причиной обострения аутоиммунного процесса [39]. Следовательно, одновременное воздействие на процессы пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, например использование RTX одновременно с *белимумабом*, может существенно усилить влияние на аутореактивные тканевые В-лимфоциты и привести к более стойкому терапевтическому ответу.

Препараты, влияющие на функцию рТТГ

В настоящее время активно изучаются возможности применения молекул-регуляторов активности рТТГ. Разрабатываются подходы по прерыванию передачи сигналов с рТТГ с помощью малых молекул-антагонистов или антител, блокирующих активацию рецептора. Ожидается, что такая терапия будет максимально эффективной и безопасной для пациента, т.к. специфическое целенаправленное воздействие на рТТГ, в отличие от системной иммунотерапии, позволяет избежать побочных проявлений иммуносупрессии.

Низкомолекулярные антагонисты рТТГ

Низкомолекулярные агонисты и антагонисты потенциально могут непосредственно стимулировать или ингибировать передачу сигналов с рТТГ. Разработана серия соединений, которые ингибируют функцию тиреотропина в качестве обратных агонистов (ингибирующих как базальную передачу сигналов, так и стимулированную агонистами). Среди них наиболее изучено соединение под названием ANTAG-3 [41]. Данная молекула ингибирует стимулированную тиреотропином выработку циклического аденозинмонофосфата *in vitro* и снижает продукцию тиреоидных гормонов у мышей, получавших тиреотропное МнАТ М22. Два других соединения-антагониста рТТГ (VA-K-14 и S37a) показали способность ингибировать ТТГ-индуцированную передачу сигналов *in vitro* [42].

Ключевой проблемой использования приведенной группы препаратов является структурная гомология между рТТГ, рецепторами фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона/хорионического гонадотропина, что может приводить к потенциальным нецелевым репродуктивным эффектам.

Все перечисленные соединения взаимодействуют со структурами рТТГ в участках, отличающихся от тех, где осуществляется связывание тиреотропина, и стимулирующих АТ-рТТГ, и, как предполагается, они могут оказывать потенциальный эффект вне зависимости от степени повышения уровня АТ-рТТГ. Ожидается, что данные низкомолекулярные соединения благодаря высокой специфичности окажутся эффективными и безопасными препаратами для длительной пероральной терапии.

Антитела, блокирующие рТТГ

Для вариантов ЭОП, не связанных с гипертиреозом, когда активное воспаление тканей орбиты возникает на фоне гипотиреоза или высоких титров антитиреоидных антител, может возникнуть необходимость не в модуляции, а в блокировании рТТГ.

Получено МнАТ, блокирующее рТТГ, названное *K1-70* [43], способное *in vitro* на мышинной модели полностью подавлять выработку тироксина после введения стимулирующего антитела М22, что указывает на потенциальную эффективность такой молекулы при БГ с высоким уровнем стимулирующих АТ-рТТГ. Имеются данные об эффективном единичном использовании молекулы *K1-70* у пациента с метастатическим фолликулярным раком ЩЖ и прогрессирующей ЭОП [43]. Полученные результаты в виде отсутствия прогрессирования опухолевого процесса с устойчивым улучшением симптоматики ЭОП дают позитивные прогнозы применения препаратов данной группы в лечении АЗЩЖ. Продолжаются исследования эффективности и безопасности (NCT02904330) препарата *K1-70* у пациентов с нелеченной ранее БГ.

Специфическая иммунотерапия структурными пептидами рТТГ

Как альтернатива иммуносупрессивной терапии для пациентов с АЗ может оказаться эффективной специфич-

ческая иммунотерапия, которая успешно используется в аллергологии. Использование малых и постепенно увеличивающихся доз растворяемого антигена при аутоагрессии может способствовать повышению ИТ. В настоящее время известно об успешном опыте снижения уровня гликированного гемоглобина и уменьшения потребности в инсулине при недавно диагностированном сахарном диабете 1-го типа у взрослых при повторном введении толерогенных пептидов из молекулы инсулина [44]. Известно о достижении на трансгенной мышной модели БГ снижения в крови уровня стимулирующих АТ-рТТГ и уровня ТТ после введения пептидов ключевых эпитопов рТТГ [45].

В КИ с использованием пептидной смеси эпитопов рТТГ (под названием АТХ-GD-59), которую вводили каждые 2 нед подкожно пациентам с БГ, ранее не получавшим терапии, у 50% отмечалось купирование тиреотоксикоза, у 70% – улучшение клинической симптоматики, при этом снижение уровня АТ-рТТГ достигнуто без каких-либо существенных ПЯ [46].

Препараты, влияющие на функцию рецептора к ИФР-1

Развитие понимания молекулярных основ патогенеза ЭОП привело к разработке нового препарата ТТ – ТЕР – человеческого МнАТ IgG1, которое с высокой селективностью и аффинностью связывается с рИФР-1.

Рецептор ИФР-1 представляет собой трансмембранный тирозинкиназный рецептор, регулирующий рост и пролиферацию клеток, который участвует в патогенезе ЭОП на нескольких уровнях [47]. Выявлено, что ОФ при ЭОП имеют повышенную в 3–4 раза экспрессию рИФР-1 относительно контрольных ОФ [48], а исследования *in vitro* показали, что обработка ОФ с помощью ИФР-1 приводит к усилению клеточной пролиферации и индукции синтеза гиалуроновой кислоты в тканях орбиты [49]. Анализ экспрессии генов также предполагает участие рИФР-1 в развитии ЭОП.

ТЕР, связываясь с рИФР-1, вытесняет ИФР-1 и приводит к интернализации и деградации комплекса рецептор-антитела [48]. Известно, что ТЕР снижает экспрессию рИФР-1 и рТТГ на поверхности ОФ у пациентов с БГ, а также влияет на синтез ИЛ-6 и ИЛ-8 [50].

Безопасность и эффективность ТЕР последовательно изучены в 2 РКИ, в которых участвовали 170 пациентов со среднетяжелой и активной ЭОП. Оба исследования продемонстрировали способность ТЕР устранять диплопию и экзофтальм [50]. Следует отметить, что уменьшение экзофтальма и диплопии у пациентов в обоих исследованиях сопоставимо с эффектами, полученными при хирургическом лечении ЭОП.

ТЕР стал первым препаратом, одобренным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения пациентов со средней и тяжелой степенью активной ЭОП. В настоящее время проводится фаза IV РКИ (NCT04583735) по изучению эффективности и безопасности применения ТЕР у пациентов с неактивной ЭОП [3].

Кроме того, проводится фаза III КИ (Thrive), направленная на оценку эффективности и безопасности использования при ЭОП новой молекулы – МнАТ – к рИФР-1 (VRDN-001), имеющей иные, чем у ТЕР, фармакологические характеристики.

Антицитокиновая терапия

Учитывая существенную роль цитокин-индуцированных реакций в развитии аутоиммунного воспаления, предложены варианты терапевтического влияния на основные провоспалительные цитокины.

ТСЗ – гуманизированное МнАТ к рецептору ИЛ-6 (рИЛ-6), которое широко используется при ревматоидном артрите. Кроме участия в активации Т- и В-клеток ИЛ-6

может действовать непосредственно на преадициты орбиты [51]. В настоящее время рекомендовано использование ТСЗ у пациентов при среднетяжелой и тяжелой активной ЭОП, не ответивших на пульс-терапию ГК [4]. Изучаются возможности использования ТСЗ у пациентов с впервые выявленной ЭОП, что может предупредить появление значимой клинической симптоматики.

Согласно результатам РКИ у пациентов с ЭОП, не ответивших на терапию ГК, на фоне монотерапии ТСЗ за 3 мес достигнуто существенное снижение активности ЭОП (переход в неактивную стадию среди пролеченных достигнут в 2,5 раза чаще в сравнении с группой контроля) и выраженности экзофтальма [52].

ТСЗ в целом хорошо переносился, однако отмечена более высокая частота встречаемости инфекционных осложнений (преимущественно мягких тканей) и цефалгии, чем в контрольной группе.

Имеются данные об эффективности использования ингибиторов ФНО в лечении ЭОП, в частности при применении *этанерцепта* – конкурентного ингибитора связывания ФНО с его рецептором на мембране клетки. Несмотря на уменьшение клинической выраженности симптомов ЭОП более чем в 60% случаев, существенные риски РЗ (более чем в 30%) и развития серьезных побочных проявлений системной иммуносупрессии ограничивают его использование [1].

Известно об успешном применении *инфликсимаба* (химерного МнАТ к ФНО- α) для лечения ЭОП с угрозой потери зрения [1]. *Инфликсимаб*, специфично связывая растворимый и трансмембранный ФНО- α , может существенно менять его функциональную активность. В настоящее время данных о проводимых КИ этих препаратов при ЭОП нет.

Нарушение активации Т-клеток

Потенциальное влияние на синтез провоспалительных цитокинов могут оказывать и ингибиторы активации Т-клеток. Обсуждается возможность использования *абатацепта* (рекомбинатного растворимого гибридного протеина) – модулятора костимулирующего сигнала Т-клеточной активации, однако пока отсутствуют исследования по его применению при АЗЩЖ [1].

Заключение

В настоящее время аутоиммунная патология ЩЖ занимает лидирующее место в структуре тиреоидных эндокринных заболеваний. В то же время традиционные методы лечения БГ в ряде случаев имеют недостаточную эффективность, связанную как с полигенным характером заболевания, так и с несовершенством патогенетических подходов к управлению заболеванием. Кроме того, серьезным ограничением традиционных методов лечения БГ являются многочисленные НЯ, снижающие комплаентность и КЖ пациентов, а также высокий риск РЗ, повышающих частоту осложнений и инвалидизации.

Результаты современных исследований показывают решающую роль иммунной системы в патогенезе БГ и ЭОП, что позволяет разрабатывать более эффективные и безопасные схемы патогенетически обоснованной консервативной терапии. Наиболее перспективным направлением является использование препаратов БТ, позволяющих избирательно воздействовать на основные механизмы АП с минимальным системным влиянием на организм. Несмотря на то что отечественные клинические рекомендации по лечению БГ и ЭОП не содержат сведений о возможности применения ТТ, данные консенсуса европейской и американской тиреоидных ассоциаций рекомендуют использовать RTX, ТСЗ и ТЕР в качестве препаратов 2-й линии терапии при активной ЭОП, при этом уже имеется существенная доказательная база эффектив-

ного применения подобных препаратов, позволяющих в разной степени снизить активность и выраженность ЭОП и даже риск появления РЗ.

Таким образом, дальнейшее изучение механизмов иммунопатогенеза БГ и ЭОП открывает новые возможности для разработки современных эффективных препаратов ТТ, что в перспективе значительно улучшит КЖ и продолжительность жизни пациентов.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература / References

- Петунина НА, Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд. *Проблемы эндокринологии*. 2012;6:24-32 [Petunina NA, Trukhina LV, Martirosyan NS. Endocrine ophthalmopathy: state-of-the-art approaches. *Problems of Endocrinology*. 2012;6:24-32 (in Russian)].
- Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Салухов В.В., Труфанов Г.Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии: руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Shustov SB, Khalimov YuSh, Salukhov VV, Trufanov GE. *Funktional'naia i topicheskaja diagnostika v endokrinologii: rukovodstvo dlia vrachei*. 3-e izd., prererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
- Lane LC, Cheetham TD, Perros P, Pearce SHS. New Therapeutic Horizons for Graves' Hyperthyroidism. *Endocr Rev*. 2020;41(6):873-84. DOI:10.1210/endo/bnaa022
- Burch HB, Perros P, Bednarczyk T, et al. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2022;32(12):1439-70. DOI:10.1089/thy.2022.0251
- Здор В.В., Маркелова Е.В., Гельцер Б.И. Новые участники нарушения толерантности к антигенам щитовидной железы: к концепции иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (обзор литературы). *Медицинская иммунология*. 2016;18(3):209-20 [Zdor VV, Markelova EV, Geltser BI. New players in altered tolerance to thyroid gland antigens: an immunopathogenesis concept of autoimmune thyroid disease (review). *Medical Immunology (Russia)*. 2016;18(3):209-20 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-2016-3-209-220
- Череданова В.Р., Потешкин Ю.Е. Моноклональные антитела в лечении эндокринной офтальмопатии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(4):116-22 [Cheredanova VR, Poteshkin YE. Monoclonal antibodies in the treatment of thyroid eye disease. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(4):116-22 (in Russian)]. DOI:10.17116/oftalma2021137041116
- Гельцер Б.И., Здор В.В., Котельников В.Н. Эволюция взглядов на патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и перспективы их таргетной терапии. *Клиническая медицина*. 2017;95(6):524-34 [Gel'tser BI, Zdor VV, Kotelnikov VN. Evolution of the views on pathogenesis of autoimmune thyroid diseases and prospects for their target therapy. *Clinical Medicine*. 2017;95(6):524-34 (in Russian)]. DOI:10.18821/002321492017-956524534
- LiVolsi VA, Baloch ZW. The Pathology of Hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:737. DOI:10.3389/fendo.2018.00737
- Yaglova NV, Yaglov VV. Ultrastructural characteristics of molecular release of secretory products from thyroid mast cells induced by lipopolysaccharide. *Bull Exp Biol Med*. 2013;155(2):260-3. DOI:10.1007/s10517-013-2127-z
- Lee HJ, Lombardi A, Stefan M, et al. CD40 Signaling in Graves Disease Is Mediated Through Canonical and Noncanonical Thyroidal Nuclear Factor κ B Activation. *Endocrinology*. 2017;158(2):410-8. DOI:10.1210/en.2016-1609
- Campi I, Tosi D, Rossi S, et al. B Cell Activating Factor (BAFF) and BAFF Receptor Expression in Autoimmune and Nonautoimmune Thyroid Diseases. *Thyroid*. 2015;25(9):1043-9. DOI:10.1089/thy.2015.0029
- Максим О.В., Ромашевский Б.В., Демьяненко Н.Ю. Особенности патогенеза заболеваний щитовидной железы при COVID-19. *Фарматека*. 2023;3:34-43 [Maksim OV, Romashevsky BV, Demyanenco NYU. Features of the pathogenesis of thyroid diseases in COVID-19. *Pharmateca*. 2023;3:34-43 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2023.3.34-43
- Кандрор В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2008;4(1):26-34 [Kandror V. Pathogenesis of Graves Disease and Mechanism of Action of Thyroid Hormones. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2008;4(1):26-34 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket20084126-34
- Таскина Е.С., Харинцева С.В., Харинцев В.В., Серкин Д.М. Новые возможности в диагностике эндокринной офтальмопатии (обзор литературы). *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2017;13(3):20-8 [Taskina ES, Charinzeva SV, Charinzev VV, Serkin DM. New opportunities in endocrine ophthalmopathy diagnostics (review). *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2017;13(3):20-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket2017320-28
- Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Цитокинозависимые механизмы формирования аутоиммунных тиреопатий. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2010;6(4):22-7 [Saprina TV, Prochorenko TS, Ryzanzeva NV, Vorozhova IN. Cytokine-dependent mechanisms in development of autoimmune thyroid disorders. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2010;6(4):22-7 (in Russian)].
- Свириденко Н.Ю., Бессмертная Е.Г., Беловалова И.М., и др. Аутоантитела, иммуноглобулины и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(5):15-23 [Sviridenko NYU, Bessmertnaya EG, Belovalova IM, et al. Autoantibodies, immunoglobulins and cytokine profile in patients with graves' disease and Graves' orbitopathy. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(5):15-23 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12544
- Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Амидорон-индуцированный тиреотоксикоз: современный взгляд на проблему. *Фарматека*. 2023;3:54-63 [Salukhov VV, Kovalevskaya EA. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a modern view of the problem. *Pharmateca*. 2023;3:54-63 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2023.3.54-63
- Mohyi M, Smith TJ. IGF1 receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(1):T29-43. DOI:10.1530/JME-17-0276
- Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):1735-48. DOI:10.1167/iovs.14-14002
- Strianese D, Rossi F. Interruption of autoimmunity for thyroid eye disease: B-cell and T-cell strategy. *Eye (Lond)*. 2019;33(2):191-9. DOI:10.1038/s41433-018-0315-9
- Krajewska-Węglewicz L, Radomska-Leśniewska DM, Dorobek M, et al. Update on pathogenesis and immunology of Graves' ophthalmopathy. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(4):458-65. DOI:10.5114/cej.2018.81360
- Садовская О.П., Дравица Л.В. Современный взгляд на этиологию и патогенез эндокринной офтальмопатии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;59(1):9-14 [Sadovskaya OP, Dravitsa LV. Modern View on the Etiology and Pathogenesis of Endocrine Ophthalmopathy. *Health and Ecology Issues*. 2019;59(1):9-14 (in Russian)].
- Fang S, Huang Y, Wang S, et al. IL-17A Exacerbates Fibrosis by Promoting the Proinflammatory and Profibrotic Function of Orbital Fibroblasts in TAO. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):2955-65. DOI:10.1210/jc.2016-1882
- Pavanello F, Zucca E, Ghielmini M. Rituximab: 13 open questions after 20 years of clinical use. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:38-46. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.11.015
- Leandro MJ. B-cell subpopulations in humans and their differential susceptibility to depletion with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl. 1):S3. DOI:10.1186/ar3908
- Heemstra KA, Toes RE, Sepers J, et al. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):609-15. DOI:10.1530/EJE-08-0084
- Khanna D, Chong KK, Affiyah NF, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2010;117(1):133-9.e2. DOI:10.1016/j.ophtha.2009.05.029
- Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):432-41. DOI:10.1210/jc.2014-2572
- Du FH, Mills EA, Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun Highlights*. 2017;8(1):12. DOI:10.1007/s13317-017-0100-y
- Ristov J, Espie P, Ulrich P, et al. Characterization of the in vitro and in vivo properties of CFZ533, a blocking and non-depleting anti-CD40 monoclonal antibody. *Am J Transplant*. 2018;18(12):2895-904. DOI:10.1111/ajt.14872
- Kahaly GJ, Stan MN, Frommer L, et al. A Novel Anti-CD40 Monoclonal Antibody, Iscalimab, for Control of Graves Hyperthyroidism-A Proof-of-Concept Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3). DOI:10.1210/clinem/dgz013
- Smith B, Kiessling A, Lledo-García R, et al. Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration. *MAbs*. 2018;10(7):1111-30. DOI:10.1080/19420862.2018.1505464

33. Patel DA, Puig-Canto A, Challa DK, et al. Neonatal Fc receptor blockade by Fc engineering ameliorates arthritis in a murine model. *J Immunol*. 2011;187(2):1015-22. DOI:10.4049/jimmunol.1003780
34. Zuercher AW, Spirig R, Baz Morelli A, et al. Next-generation Fc receptor-targeting biologics for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(10):102366. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102366
35. Ulrichs P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *J Clin Invest*. 2018;128(10):4372-86. DOI:10.1172/JCI97911
36. Howard JF Jr, Brill V, Burns TM, et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2019;92(23):e2661-73. DOI:10.1212/WNL.0000000000007600
37. Newland AC, Sánchez-González B, Rejtő L, et al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2020;95(2):178-87. DOI:10.1002/ajh.25680
38. Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2020;4(17):4136-46. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002003
39. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2328-37. DOI:10.1002/art.34400
40. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, et al. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):952-63. DOI:10.1002/art.40802
41. Neumann S, Nir EA, Eliseeva E, et al. A selective TSH receptor antagonist inhibits stimulation of thyroid function in female mice. *Endocrinology*. 2014;155(1):310-4. DOI:10.1210/en.2013-1835
42. Marcinkowski P, Hoyer I, Specker E, et al. A New Highly Thyrotropin Receptor-Selective Small-Molecule Antagonist with Potential for the Treatment of Graves' Orbitopathy. *Thyroid*. 2019;29(1):111-23. DOI:10.1089/thy.2018.0349
43. Furmaniak J, Ryder M, Castro M, et al. Blocking the TSH receptor with the human monoclonal auto-antibody K1-70(TM) improves Graves' ophthalmopathy and aids control of advanced follicular thyroid carcinoma-results of long-term treatment under the first in human single patient expanded use therapy. *Eur Thyroid J*. 2018;7(Suppl. 1):Abstract P22.
44. Alhadj Ali M, Liu YF, Arif S, et al. Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new-onset type 1 diabetes. *Sci Transl Med*. 2017;9(402). DOI:10.1126/scitranslmed.aaf7779
45. Jansson L, Vrolix K, Jahraus A, et al. Immunotherapy With Apitopes Blocks the Immune Response to TSH Receptor in HLA-DR Transgenic Mice. *Endocrinology*. 2018;159(9):3446-57. DOI:10.1210/en.2018-00306
46. Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC, et al. Antigen-Specific Immunotherapy with Thyrotropin Receptor Peptides in Graves' Hyperthyroidism: A Phase I Study. *Thyroid*. 2019;29(7):1003-11. DOI:10.1089/thy.2019.0036
47. Douglas RS. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. *Eye (Lond)*. 2019;33(2):183-90. DOI:10.1038/s41433-018-0321-y
48. Hwang CJ, Eftekhari K. Teprotumumab for Thyroid Eye Disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2020;60(2):47-55. DOI:10.1097/IIO.0000000000000307
49. Smith TJ, Hoa N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-1 receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):5076-80. DOI:10.1210/jc.2004-0716
50. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):341-52. DOI:10.1056/NEJMoa1910434
51. Hamed Azzam S, Kang S, Salvi M, Ezra DG. Tocilizumab for thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD012984. DOI:10.1002/14651858.CD012984.pub2
52. Ceballos-Macias José J, Rivera-Moscoso R, Flores-Real Jorge A, et al. Tocilizumab in glucocorticoid-resistant graves orbitopathy. A case series report of a mexican population. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(2-3):78-82. DOI:10.1016/j.ando.2020.01.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Сравнение форм углеводного обмена у детей с муковисцидозом

Н.В. Лябина^{✉1}, П.А. Тихоновский¹, О.И. Симонова^{1,2}, С.Г. Быстрова^{1,2}, И. Соколов¹, И.В. Широкова¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Формы нарушений обмена глюкозы являются одними из ключевых процессов в течении муковисцидоза (МВ) и могут быть переменными, начиная с нарушения толерантности к глюкозе и заканчивая МВ-ассоциированным сахарным диабетом (МЗСД), который является наиболее грозным осложнением, ухудшающим прогноз и исход болезни. Снижение функции легких и низкий нутритивный статус (НС) являются ведущими причинами заболеваемости и смертности пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Материалы и методы. В исследование включены 85 детей с МВ. Пациентам проводилось измерение антропометрических показателей (рост, масса тела) для оценки НС, а также с помощью спирографии оценивалась функция внешнего дыхания. Из них 78 пациентам для оценки углеводного обмена применялся пероральный глюкозотолерантный тест в 5 точках (0, 30, 60, 90, 120 мин) с оценкой концентрации глюкозы венозной плазмы в ммоль/л. Результаты перорального глюкозотолерантного теста оценивались в соответствии с диагностическими критериями МЗСД.

Результаты. Согласно критерию Краскела–Уоллиса максимальная объемная скорость при выдохе 75% форсированной жизненной емкости легких отличалась при разных формах углеводного обмена ($p=0,031$). Другие показатели функции внешнего дыхания не имели значимых различий. С помощью критерия Манна–Уитни выявлены парные сравнения: так, показатель максимальной объемной скорости при выдохе 75% форсированной жизненной емкости легких оказался статистически значимо ниже в группе детей с МЗСД, чем в других группах. Статистически значимых различий при оценке Z-scores масса/возраст (WAZ) и рост/возраст (HAZ) в зависимости от форм углеводного обмена не получено. Однако Z-scores ИМТ/возраст (BAZ) оказались статистически значимо ниже в группах детей с МЗСД, чем при других формах углеводного обмена.

Заключение. Дети с МВ в периоде предиабета значимых нарушений функции легких и НС не имеют. Эти нарушения характерны для детей с МЗСД.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, нарушения углеводного обмена, муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет, пероральный глюкозотолерантный тест, нутритивный статус, функция внешнего дыхания

Для цитирования: Лябина Н.В., Тихоновский П.А., Симонова О.И., Быстрова С.Г., Соколов И., Широкова И.В. Сравнение форм углеводного обмена у детей с муковисцидозом. Consilium Medicum. 2024;26(4):246–250. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202761

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Муковисцидоз (МВ) – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся мутацией в гене трансмембранного регулятора МВ, приводящее к дисфункции хлорного канала и, как следствие, к увеличению вязкости секретов всех экзокринных желез. Заболевание поражает весь организм, но больше страдают поджелудочная железа и дыхательная система. МВ относится к орфанным заболеваниям и считается одним из самых частых среди них [1, 2].

Поражение поджелудочной железы при МВ может приводить к развитию нарушений углеводного обмена (НУО). Одним из самых грозных осложнений является развитие МВ-ассоциированного сахарного диабета (МЗСД) [3, 4].

Традиционно принято считать, что снижение нутритивного статуса (НС) и ухудшение функции легких приводят к МЗСД, что является причиной ранней смертности и ухудшает качество жизни пациентов [4–7]. До 30 лет доживают менее 25% пациентов с МЗСД по сравнению с 60% пациентов с МВ без НУО [8, 9]. С возрастом распространенность МЗСД возрастает: у 2–5% детей до 10 лет, у 20% подростков и 40–50% взрослых с МВ развивается МЗСД [10–13]. Отмечено, что в среднем частота МЗСД увеличивается на 10% каждое десятилетие [11, 13]. Особо тревожным фактом является то, что это состояние может развиться в любом возрасте [6, 8, 11, 14]. В связи со сказанным целесообразными являются изучение вопроса о ранней диагностике НУО у пациентов с МВ и определение основ-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лябина Надежда Вадимовна** – врач-педиатр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. E-mail: marusya.1010@mail.ru

Тихоновский Павел Андреевич – врач-ординатор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Симонова Ольга Игоревна – д-р мед. наук, зав. пульмонологическим отд-нием, гл. науч. сотр., врач-педиатр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ГБУЗ «Морозовская ДГКБ»

Быстрова Серафима Григорьевна – врач-педиатр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, аспирант ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Соколов Ина – канд. мед. наук, ст. мед. сотр., врач-педиатр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Широкова Ирина Васильевна – канд. мед. наук, врач – детский эндокринолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Nadezhda V. Liabina – pediatrician, National Medical Research Center for Children's Health. E-mail: marusya.1010@mail.ru

Pavel A. Tikhonovskiy – Medical Resident, National Medical Research Center for Children's Health

Olga I. Simonova – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Morozov Children's City Clinical Hospital

Serafima G. Bystrova – pediatrician, National Medical Research Center for Children's Health, Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Ina Sokolov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Children's Health

Irina V. Shirokova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Children's Health

Comparison of the forms of carbohydrate metabolism in children with cystic fibrosis: A review

Nadezhda V. Liabina^{✉1}, Pavel A. Tikhonovskiy¹, Olga I. Simonova^{1,3}, Serafima G. Bystrova^{1,2}, Ina Sokolov¹, Irina V. Shirokova¹

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Background. Forms of glucose metabolism disorders are one of the key processes in the course of cystic fibrosis (CF) and can be variable, starting with impaired glucose tolerance (IGT) and ending with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD), which is the most dangerous complication, worsening the prognosis and outcome of disease. Decreased lung function and poor nutritional status are the leading causes of morbidity and mortality in patients with carbohydrate metabolism disorders (CMD).

Materials and methods. The study included 85 children with CF. Patients underwent measurement of anthropometric parameters (height, weight) to assess nutritional status (NS), and spirometry test was used to assess pulmonary function (PF). Of these, 78 patients were assessed with an oral glucose tolerance test (OGTT) at 5 points (0 minutes, 30 minutes, 60 minutes, 90 minutes, 120 minutes) assessing the concentration of venous plasma glucose in mmol/l. The results of the OGTT were assessed in accordance with the diagnostic criteria for CFRD.

Results. According to the Kruskal–Wallis test, the maximum volumetric flow rate during exhalation of 75% FVC (FEF 75) differed between different forms of carbohydrate metabolism ($p=0.031$). Other indicators of respiratory function didn't have any significant differences. Using the Mann–Whitney test, pairwise comparisons were performed, so the FEF 75 indicator was statistically significantly lower in the group of children with CFRD than in other groups. There were no statistically significant differences when assessing Z-scores weight/age (WAZ) and height/age (HAZ) depending on the forms of carbohydrate metabolism. However, BMI/age Z-scores (BAZ) were statistically significantly lower in groups of children with CFRD than in other forms of carbohydrate metabolism.

Conclusion. Children with CF in the period of prediabetes don't have significant impairments in lung function and NS. These disorders are typical for children with CFRD.

Keywords: cystic fibrosis, children, carbohydrate metabolism disorders, cystic fibrosis-related diabetes, oral glucose tolerance test, nutritional status, respiratory function

For citation: Liabina NV, Tikhonovskiy PA, Simonova OI, Bystrova SG, Sokolov I, Shirokova IV. Comparison of the forms of carbohydrate metabolism in children with cystic fibrosis: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):246–250. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202761

ных предикторов, способствующих раннему выявлению предиабета и МЗСД.

Отмечено, что у пациентов без МЗСД уровень объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) достоверно выше, чем у пациентов с МЗСД [3, 11, 15]. Одним из объяснений этого факта является то, что гипергликемия способствует росту бактериальных и других патогенов и в свою очередь может приводить к развитию воспалительного процесса в легких [15, 16]. Более того, гипергликемия приводит к развитию провоспалительного состояния, запуская процессы окислительного стресса, а также процессы неферментативного гликозилирования белков и липидов с образованием конечных продуктов гликозилирования (AGEs), которые обладают повреждающим действием на легочную ткань [3, 15, 17]. Показано, что у пациентов с МЗСД на 10% выше уровень AGEs, чем у лиц без диабета. Выявлена отрицательная корреляция у пациентов с МВ между уровнями AGEs и функциональными параметрами легких (ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ) [15, 18]. Таким образом, указанные факторы способствуют запуску воспалительного процесса, повреждению тканей легкого, что приводит к снижению функции легких. Отмечено, что показатель ОФВ₁ начинает снижаться за 2–4 года до постановки МЗСД [2, 3, 15]. Доказано, что снижение функции легких является ведущей причиной заболеваемости и смертности пациентов с МЗСД [5, 19, 20]. Следует отметить, что макро- и микрососудистые осложнения, в отличие от других типов СД, при МЗСД встречаются редко и не являются основной причиной смерти [5, 20]. Поэтому у пациентов с МВ важно проводить тщательный мониторинг функциональных параметров легких.

НС у пациентов с МЗСД также имеет свои особенности. Среди механизмов развития МЗСД особую роль играют уменьшение количества и дисфункция β-клеток поджелудочной железы, которые секретируют инсулин [8, 15, 21]. Инсулин является анаболическим агентом, а его снижение

способствует усилению катаболических процессов, в частности приводит к повышенному распаду белков и жиров, что обуславливает снижение массы тела и, как следствие, снижение индекса массы тела (ИМТ) [15, 21]. Кроме того, хронический воспалительный процесс в дыхательных путях еще больше усиливает катаболические процессы. Показано, что лица с МЗСД имеют более низкий перцентиль среднего роста к возрасту и массы тела к возрасту, а также более низкий ИМТ, чем лица без МЗСД [21, 22]. При этом, по некоторым данным, ИМТ снижается за 2–4 года до постановки диагноза МЗСД [3, 21–24]. Недостаточная масса тела при МВ ассоциирована со снижением выживаемости, поэтому достижение и поддержание нормальной массы тела – основная цель в лечении МВ [4, 21]. Для этого большинству пациентов с МВ требуется высококалорийное питание. Более того, у пациентов с НУО должны применяться продукты с низким гликемическим индексом (с ограничением легкоусвояемых углеводов, однако без ограничения общего суточного потребления углеводов) [6]. Диетотерапия является важным компонентом в лечении и направлена на поддержание адекватного НС и нормогликемии [21, 25]. Кроме того, описано, что применение инсулинотерапии в лечении МЗСД приводит к улучшению как легочной функции, так и НС [4, 6, 14].

В последнее время активно изучается период предиабета, который может предшествовать развитию МЗСД [26]. Накоплен небольшой опыт в отношении изменений легочной функции и НС в периоде предиабета. Получены неоднозначные данные, свидетельствующие об изменении ОФВ₁ и ИМТ. В одних исследованиях показано, что в предиабетический период уже отмечается снижение ОФВ₁ и ИМТ [19, 27], в других исследованиях данных за изменения ОФВ₁ и ИМТ не получено [19]. Очевидно, что своевременное выявление НУО в период предиабета у детей с МВ является трудной и малоизученной задачей. Однако период предиабета у больных МВ – не менее актуальная

Таблица 1. Показатели ФВД у детей с различными формами углеводного обмена при МВ					
Показатели ФВД	1-я группа (n=37)	2-я группа (n=12)	3-я группа (n=20)	4+5-я группы (n=10+5)	p
	Без НУО	INDET	НТГ	МЗСД без и с инсулинотерапией	
	Me [Q1; Q3] (25 и 75-й перцентили)				
ФЖЕЛ%Д	87 [72; 102]	86 [76,75; 98,5]	89 [68; 96]	78 [64,5; 92,5]	0,358
ОФВ ₁ %Д	89 [65; 100]	83,5 [69,8; 100,5]	76,5 [59,5; 100,3]	74 [51; 88,5]	0,252
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ%Д	99 [86;105]	100 [84;106,5]	94 [87,8; 102,3]	90 [79,5; 99]	0,271
ПСВ%Д	88 [78; 99]	97 [82,8; 106,5]	81,5 [69,8; 97,3]	85 [60; 99]	0,326
МОС ₂₅ %Д	78 [60; 97]	86,5 [65; 94,25]	73 [47,5; 99,75]	52 [41,5; 99,5]	0,419
МОС ₅₀ %Д	77 [48; 94]	86 [46; 92]	57 [36,5; 88]	42 [22,5; 80]	0,262
МОС ₇₅ %Д	49 [32,8; 71,3]	56,5 [30,75; 73]	40 [22,5; 65]	23 [13,5; 39,5]	0,031

Примечание. ФЖЕЛ%Д – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁%Д – уровень объема форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ₁/ФЖЕЛ%Д – индекс Генслера, ПСВ%Д – пиковая скорость выдоха, МОС(25%, 50%, 75%)Д – максимальная объемная скорость при ФЖЕЛ.

тема, чем МЗСД. Поэтому диагностировать НУО необходимо как можно раньше, еще в период предиабета.

Материалы и методы

В исследование включены 85 детей с МВ. Медиана возраста – 13,32 года [10,44; 16,16]. Мальчики составили 36,47% (n=31), девочки – 63,53% (n=54).

Всем детям проводилось измерение антропометрических показателей (рост, масса тела), с расчетом ИМТ, а также Z-score следующих показателей: рост/возраст (HAZ); масса тела/возраст (WAZ); ИМТ/возраст (BAZ) в компьютерной программе WHO-AntroPlus.

У 78 наблюдаемых детей для оценки НУО применялся пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) в 5 точек (0, 30, 60, 90, 120 мин) с оценкой концентрации глюкозы венозной плазмы в ммоль/л. Результаты ПГТТ оценивались в соответствии с диагностическими критериями МЗСД, которые разработаны специально для пациентов с МВ [14].

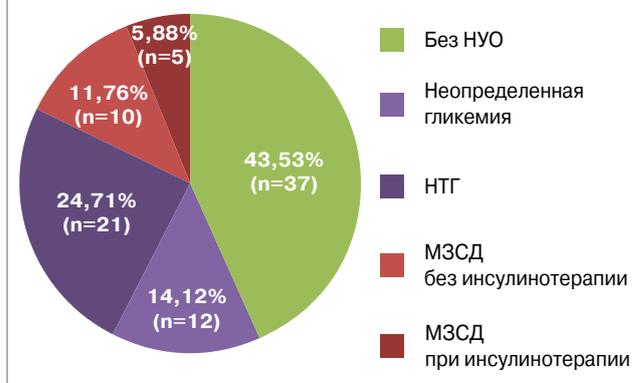
В зависимости от форм углеводного обмена все пациенты подразделены на 5 групп:

- 1-я группа – пациенты без НУО;
- 2-я группа – пациенты с неопределенной гликемией (INDET), у которых хотя бы в одной из промежуточных точек измерения (30, 60, 90 мин) в ходе ПГТТ отмечена гликемия выше 11,1 ммоль/л;
- 3-я группа – пациенты с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), у которых уровень гликемии натощак <7,0 ммоль/л, а на 120-й минуте ≥7,8 ммоль/л, но <11,1 ммоль/л по результатам ПГТТ;
- 4-я группа – пациенты с МЗСД без инсулинотерапии, у которых уровень гликемии натощак ≥7,0 ммоль/л или на 120-й минуте ≥11,1 ммоль/л;
- 5-я группа – пациенты с МЗСД, получающие инсулинотерапию на момент исследования.

Функция внешнего дыхания (ФВД) выполнялась на аппарате MasterScreen 3.3. Оценивались такие показатели, как ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ), пиковая скорость выдоха (ПСВ), максимальная скорость на уровне 25% выдохнутой ФЖЕЛ, или 75% оставшейся ФЖЕЛ (МОС₂₅), максимальная скорость на уровне 50% выдохнутой ФЖЕЛ (МОС₅₀), максимальная скорость на уровне 75% выдохнутой ФЖЕЛ, или 25% оставшейся ФЖЕЛ (МОС₇₅) в % от должного. Одному ребенку 5 лет из-за возраста определение ФВД не проводилось.

Статистический анализ данных проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010. Для описания качественных данных вычислялись абсолютные (n) и относительные (%) значения. Для оценки гипотезы о нормальном распределении использовался тест Колмогорова–Смирнова. Учитывая, что распределение изучаемых переменных отклонялось от нормального, результаты представлены в виде медианы (Me) вместе

Рис. 1. Характеристика наблюдаемых детей с МВ в зависимости от НУО.



с межквартильным интервалом [Q1; Q3]. Различия между независимыми группами определялись с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. При обнаружении статистически значимых различий проводились парные сравнения с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости составлял $p < 0,05$.

Цель исследования – сравнить клинико-функциональные особенности у детей с МВ при разных формах углеводного обмена.

Результаты

Из 85 пациентов с МВ у 5 ранее установлен МЗСД, и они получали инсулинотерапию на момент исследования. У 2 детей с учетом неоднократного выявления гликемии натощак выше 7 ммоль/л установлен диагноз МЗСД. Остальным 78 детям для выявления НУО согласно «золотому стандарту» проведен ПГТТ. Число детей представлено на рис. 1.

Отмечено, что в среднем НУО встречаются с 10 лет, так, на рис. 2 представлена медиана возраста по группам.

Для оценки респираторной функции легких у 84 наблюдаемых детей с МВ исследована ФВД с помощью спирометрии (СПМ), и оценены ее результаты при различных формах углеводного обмена (табл. 1).

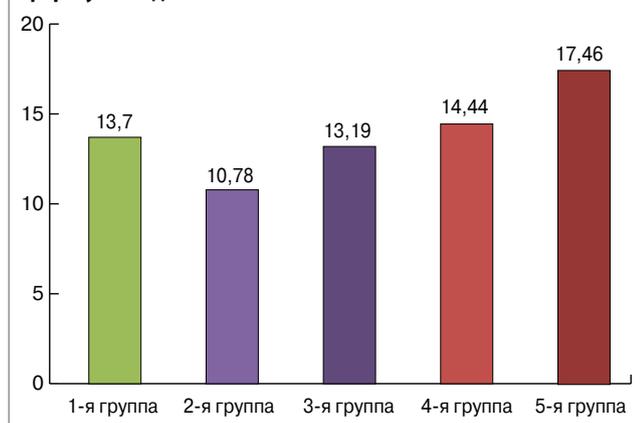
Как видно из табл. 1, некоторые показатели ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПСВ, МОС₂₅, МОС₅₀) в зависимости от форм углеводного обмена согласно критерию Краскела–Уоллиса статистически не имели значимых различий ($p = 0,358, 0,252, 0,271, 0,326, 0,419$ и $0,262$ соответственно).

Однако установлены статистически значимые различия в максимальной объемной скорости при выдо-

Таблица 2. Антропометрические индексы детей с различными формами углеводного обмена при МВ

Z-scores	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа	P
	Me [Q1; Q3] (25 и 75-й перцентили)					
WAZ	-1,16 [-2,27; -0,2]	-0,08 [-1,67; 0,01]	0,12 [-0,68; 0,65]	-1,07 [-1,07; -1,07]	-	0,689
HAZ	-0,6 [-1,29; 0,17]	0,17 [-1,04; 0,8]	-0,28 [-0,93; 0,32]	-0,59 [-1,04; -0,18]	-0,73 [-1,06; -0,25]	0,581
BAZ	-0,97 [-1,57; -0,23]	-0,46 [-0,95; -0,12]	-0,78 [-1,35; -0,17]	-1,88 [-2,65; -1,23]	-2,4 [-3,05; -1,52]	0,025

Рис. 2. Медиана возраста детей с МВ по группам различных форм углеводного обмена.



хе 75% ФЖЕЛ при разных формах углеводного обмена ($p=0,031$); см. табл. 1.

Применяя критерии Манна–Уитни, выявили парные сравнения, так, максимальный объем скорости при выдохе 75% ФЖЕЛ оказался статистически значимо ниже в группе детей с МЗСД (4+5-я группа), чем во 1 и 2-й группах ($p_{4+5-1}=0,007$ и $p_{4+5-2}=0,018$ соответственно). При этом статистически значимых различий этого показателя не получено в 4+5 и 3-й группах ($p_{4+5-3}=0,185$), 3 и 1-й группах ($p_{3-1}=0,188$), 3 и 2-й группах ($p_{3-2}=0,215$), 1 и 2-й группах ($p_{1-2}=0,802$); рис.3.

Оценены антропометрические индексы детей с различными формами углеводного обмена (табл. 2).

Как видно из табл. 2, согласно критерию Краскела–Уоллиса статистически значимых различий Z-scores масса/возраст (WAZ) и рост/возраст (HAZ) в зависимости от форм углеводного обмена не получено ($p=0,689$ и $0,581$ соответственно).

Однако установлены статистически значимые различия Z-score ИМТ/возраст (BAZ) при разных формах углеводного обмена ($p=0,025$); см. табл. 2.

Применяя критерии Манна–Уитни, выявили парные сравнения: Z-scores ИМТ/возраст (BAZ) оказались статистически значимо ниже в 5-й группе детей, чем в 1, 2 и 3-й группах ($p_{5-1}=0,046$, $p_{5-2}=0,014$ и $p_{5-3}=0,039$ соответственно); в 4-й группе ниже, чем в 1, 2 и 3-й группах ($p_{4-1}=0,038$, $p_{4-2}=0,011$ и $p_{4-3}=0,033$ соответственно). При этом статистически значимых различий этого показателя не получено в 5 и 4-й группах ($p_{5-4}=0,703$), 1 и 3-й группах ($p_{1-3}=0,775$), 1 и 2-й группах ($p_{1-2}=0,285$), 3 и 2-й группах ($p_{3-2}=0,443$); рис. 4. Показатели Z-scores ИМТ/возраст (BAZ) детей с МЗСД, не получающих терапию инсулином (4-я группа), выше, чем у детей на инсулинотерапии (5-я группа), так как диагноз СД установлен недавно. К тому же медиана возраста в 5-й группе ($Me=17,46$) оказалась больше, чем в 4-й группе, что предполагает всегда более тяжелое течение МВ с возрастом, частые обострения основного заболевания на фоне сниженного НС.

Заключение

В нашем исследовании у детей в период МЗСД показатель СПМ МОС75%Д оказался снижен, что свидетельствует об обструкции на уровне мелких бронхов. Также белко-

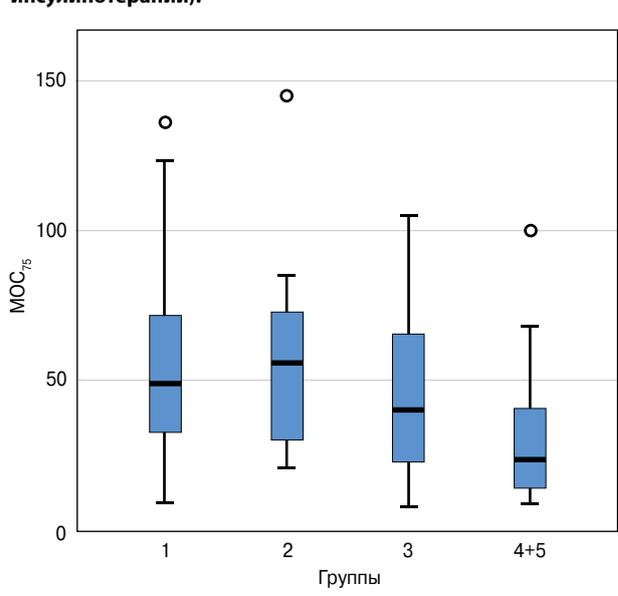
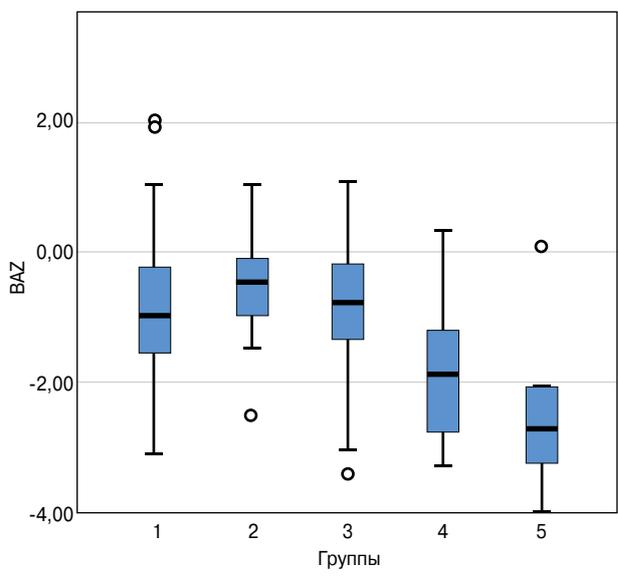
Рис. 3. Показатель МОС₇₅ у детей с МВ в зависимости от форм углеводного обмена (1-я группа – без НУО, 2-я группа – ИНДЕТ, 3-я группа – НТГ, 4+5-я группа – МЗСД без и на инсулинотерапии).

Рис. 4. Z-score ИМТ/возраст (BAZ) у детей с МВ при различных формах углеводного обмена (1-я группа – без НУО, 2-я группа – ИНДЕТ, 3-я группа – НТГ, 4-я группа – МЗСД без инсулинотерапии, 5-я группа – МЗСД на инсулинотерапии).



во-энергетическая недостаточность (снижение показателя Z-score ИМТ/возраст – BAZ) являлась характерной для наблюдаемых пациентов в периоде МЗСД. Однако показатели ФВД и НС в периоде предиабета значимо не отличались при разных формах НУО.

Таким образом, согласно нашему исследованию только при МЗСД ухудшаются НС и ФВД, что не отмечалось

у детей в предиабете. Мониторинг показателей СПМ и антропометрии целесообразно проводить для контроля состояния пациента, своевременной коррекции базисной терапии и ранней профилактики осложнений.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data.

Литература/References

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И. (ред.) Муковисцидоз. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медпрактика, 2021 [Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondrat'eva E.I. (red.) Mukovistsidoz. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Medpraktika, 2021 (in Russian)].
2. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз) 2021-2022-2023. Разработчик: Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков; Российское Респираторное общество; Российское трансплантологическое общество, 2021 [Klinicheskie rekomendatsii. Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz) 2021-2022-2023. Razrabotchik: Soiuz pediatrov Rossii, Assotsiatsiia meditsinskikh genetikov; Rossiiskoe Respiratornoe obshchestvo; Rossiiskoe transplantologicheskoye obshchestvo, 2021 (in Russian)].
3. Brennan AL, Beynon J. Clinical updates in cystic fibrosis-related diabetes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(2):236-50. DOI:10.1055/s-0035-1547319
4. Moheet A, Moran A. New Concepts in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):1503-9. DOI:10.1210/clinem/dgac020
5. Frost F, Walshaw MJ, Nazareth D. Cystic fibrosis-related diabetes: an update. *QJM.* 2020;hcaa256. DOI:10.1093/qjmed/hcaa256
6. Moran A, Pillay K, Becker D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(Suppl. 27):64-74.
7. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(2):194-200. DOI:10.1164/rccm.201403-0576OC
8. Kayani K, Mohammed R, Mohiaddin H. Cystic fibrosis-related diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:20. DOI:10.3389/fendo.2018.00020
9. Patel M, McCracken C, Daley T, et al. Trajectories of oral glucose tolerance testing in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56:901-9. DOI:10.1002/ppul.25207
10. Ticona JH, Lapinel N, Wang J. Future Comorbidities in an Aging Cystic Fibrosis Population. *Life (Basel).* 2023;13(6):1305. DOI:10.3390/life13061305
11. Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome. *J Cyst Fibros.* 2020;19(2):321-7. DOI:10.1016/j.jcf.2019.10.009
12. Doan LV, Madison LD. Cystic Fibrosis-Related Diabetes. 2023 Aug 14. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
13. Lurquin F, Buyschaert M, Preumont V. Advances in cystic fibrosis-related diabetes: Current status and future directions. *Diabetes Metab Syndr.* 2023;17(11):102899. DOI:10.1016/j.dsx.2023.102899
14. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2697-708. DOI:10.2337/dc10-1768
15. Sandouk F, Khan F, Khare S, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) prognosis. *J34Clin Transl Endocrinol.* 2021;26:100278. DOI:10.1016/j.jcte.2021.100278
16. Sidhaye A, Goldswieg B, Kaminski B, et al. Endocrine complications after solid-organ transplant in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18:S111-9. DOI:10.1016/j.jcf.2019.08.019
17. Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C, et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: a pilot study in children. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):373-84. DOI:10.1016/j.jcf.2008.01.004
18. Hull RL, Gibson RL, McNamara S, et al. Islet Interleukin-1 β Immunoreactivity Is an Early Feature of Cystic Fibrosis That May Contribute to β -Cell Failure. *Diabetes Care.* 2018;41(4):823-30. DOI:10.2337/dc17-1387
19. Iwanicki C, Logomarsino JV. Impaired glucose tolerance, body mass index and respiratory function in patients with cystic fibrosis: A systematic review. *Clin Respir J.* 2019;13(6):341-54. DOI:10.1111/crj.13019
20. Granados A, Chan CL, Ode KL, et al. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18 Suppl. 2:S3-9. DOI:10.1016/j.jcf.2019.08.016
21. Kaminski BA, Goldswieg BK, Sidhaye A, et al. Cystic fibrosis related diabetes: Nutrition and growth considerations. *J Cyst Fibros.* 2019;18 Suppl. 2:S32-7. DOI:10.1016/j.jcf.2019.08.011
22. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr.* 2005;146:681-7. DOI:10.1016/j.jpeds.2004.12.039
23. Nielsen BU, Faurholt-Jepsen D, Oturai PS, et al. Associations Between Glucose Tolerance, Insulin Secretion, Muscle and Fat Mass in Cystic Fibrosis. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes.* 2021;14. DOI:10.1177/11795514211038259
24. White H, Pollard K, Etherington C, et al. Nutritional decline in cystic fibrosis related diabetes: the effect of intensive nutritional intervention. *J Cyst Fibros.* 2009;8:179-85. DOI:10.1016/j.jcf.2008.12.002
25. Birch L, Lithander FE, Hewer SL, et al. Dietary interventions for managing glucose abnormalities in cystic fibrosis: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2018;7(1):98. DOI:10.1186/s13643-018-0757-y
26. Moheet A, Moran A. CF-related diabetes: containing the metabolic miscreant of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52:S37-43. DOI:10.1002/ppul.23762
27. Mozzillo E, Franceschi R, Piona C, et al. Diabetes and Prediabetes in Children With Cystic Fibrosis: A Systematic Review of the Literature and Recommendations of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:673539. DOI:10.3389/fendo.2021.673539

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU



Эффективность применения низкокалорийных диет для лечения пациентов с ожирением

Е.А. Трошина, К.А. Комшилова[✉], Н.В. Силина, Е.В. Ершова, Ф.Х. Дзгоева

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

Аннотация

Ожирение представляет собой многофакторную патологию, ассоциированную с комплексом метаболических нарушений, что обуславливает высокую социальную значимость данной патологии. Основную роль в снижении массы тела занимают диетологические рекомендации – снижение калорийности рациона питания, в связи с чем в настоящее время уделяется большое внимание эффективным программам снижения массы тела. Крайне важно не только назначать медикаментозную терапию по поводу имеющихся нарушений обмена веществ, но и как можно раньше рекомендовать пациенту рациональную низкокалорийную диету для эффективного и безопасного снижения массы тела. Данные многочисленных исследований демонстрируют эффективность применения низкокалорийных и очень низкокалорийных диет в лечении ожирения, соблюдение которых у пациентов часто вызывает определенные трудности, обусловленные необходимостью сохранения nutritивной ценности рациона и сбалансированного подбора макро- и микронутриентов. Длительное применение редуцированных диет может привести к развитию гиповитаминозов, недостатку пищевых волокон или снижению потребления белка. В 2024 г. на российском рынке появился новый продукт сбалансированного низкокалорийного питания ОПТИФАСТ (OPTIFAST®, компания Nestlé Health Science, Германия), который обеспечивает пациента всеми необходимыми питательными веществами и позволяет управлять суточным калоражем, дает пациенту чувство сытости, необходимо для высокой приверженности низкокалорийной диете, что обеспечивает эффективное и безопасное снижение массы тела преимущественно за счет жировой ткани.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, низкокалорийные диеты, ОПТИФАСТ

Для цитирования: Трошина Е.А., Комшилова К.А., Силина Н.В., Ершова Е.В., Дзгоева Ф.Х. Эффективность применения низкокалорийных диет для лечения пациентов с ожирением. Consilium Medicum. 2024;26(4):251–256. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202768

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The effectiveness of low-calorie dietary interventions in managing obesity in patients. A review

Ekaterina A. Troshina, Kseniya A. Komshilova[✉], Natalia V. Silina, Ekaterina V. Ershova, Fatima K. Dzgoeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Obesity is a complex condition that is associated with various metabolic disorders and has a significant social impact. Weight loss is primarily achieved through dietary changes, such as reducing calorie intake. Therefore, it is essential to provide patients with effective weight loss programs and recommend a low-calorie diet as soon as possible. In addition to drug therapy for metabolic disorders, it is crucial to educate patients about the importance of a healthy diet and encourage them to adopt a low-calorie approach. Numerous studies have demonstrated the effectiveness of low-calorie and very low-calorie diets for treating obesity. However, compliance with these diets can be challenging, as they require careful attention to nutritional value and the balance of macronutrients and micronutrients. Prolonged adherence to reduced dietary regimens can lead to hypovitaminosis, lack of dietary fiber, or decreased protein intake. In 2024, a new product for balanced low-calorie nutrition, OPTIFAST, was introduced on the Russian market by the Nestlé Health Science company in Germany. This product provides patients with all essential nutrients and allows them to manage their daily calorie intake. It also provides a feeling of fullness that is essential for maintaining adherence to a low-calorie diet and ensuring effective and safe weight loss, primarily through adipose tissue reduction.

Keywords: obesity, diabetes mellitus, low-calorie diets, OPTIFAST

For citation: Troshina EA, Komshilova KA, Silina NV, Ershova EV, Dzgoeva FK. The effectiveness of low-calorie dietary interventions in managing obesity in patients. A review. Consilium Medicum. 2024;26(4):251–256. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202768

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Комшилова Ксения Андреевна** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог первой квалификационной категории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: Komshilova.Kseniya@endocrincentr.ru; SPIN-код: 2880-9644

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; SPIN-код: 8821-8990

Силина Наталья Валерьевна – врач-диетолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: similnatav@mail.ru

Ершова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: yu99pol06@rambler.ru; SPIN-код: 6728-3764

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.ru; SPIN-код: 9315-0722

[✉] **Kseniya A. Komshilova** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: Komshilova.Kseniya@endocrincentr.ru; ORCID: 0000-0002-6624-2374

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

Natalia V. Silina – Nutritionist, Endocrinology Research Centre. E-mail: similnatav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6170-6603

Ekaterina V. Ershova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: yu99pol06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6220-4397

Fatima K. Dzgoeva – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Введение

Согласно данным Росстата в нашей стране неуклонно растет число больных с ожирением и другими метаболическими заболеваниями, ассоциированными с ним. В 2022 г. зарегистрировано более 419 тыс. новых случаев ожирения (рост составил более чем 10% за год), сахарный диабет 2-го типа (СД 2) в 2022 г. выявлен у 5,2 млн россиян, а ожирение – у 2,17 млн [1]. По статистическим данным, на 1 января 2023 г. в России диагноз «ожирение» зафиксирован у 1,6 млн взрослых и у более 560 тыс. детей. За последние 2 года в России число пациентов с болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ увеличилось почти на 1 млн человек.

По данным эпидемиологического исследования NATION, число взрослых пациентов с ожирением может достигать 45 млн человек [2], а исследование COSI показало: 10% детей в возрасте до 7 лет имеют диагноз «ожирение» и еще 27% – избыточную массу тела [3].

По последним оценкам, к 2030 г. около 14% мужчин и 20% женщин на планете (более 1 млрд человек) будут страдать ожирением, а процент взрослых с ожирением с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², ИМТ ≥ 35 кг/м² и морбидным ожирением (с ИМТ ≥ 40 кг/м²) составит 18,6 и 2% соответственно [4].

Как уже сказано, в настоящее время наиболее масштабными неинфекционными эпидемиями являются ожирение и СД 2 – две взаимно усугубляющие друг друга патологии. Ожирение ассоциировано с повышением риска возникновения СД 2: наличие ИМТ ≥ 35 кг/м² увеличивает риск его развития до 93% [5]. Продолжительность жизни с ожирением также увеличивает этот риск на 14% за каждые 2 года. К счастью, эта связь работает и в обратную сторону – снижение массы тела неизменно снижает риск возникновения СД 2 и облегчает его течение [5].

Масштабность проблемы ожирения и СД 2, развития коморбидных нарушений породила необходимость поиска персонализированного лечения и профилактики данного состояния. Известно, что постепенное снижение массы тела как минимум на 5–10% от исходной уже приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей и снижению рисков развития ассоциированных с ожирением заболеваний.

Основными направлениями при снижении массы тела согласно клиническим рекомендациям являются: модификация образа жизни в виде снижения калорийности рациона с дефицитом в 500–600 ккал, ограничение жиров в рационе до 25–30% от суточной калорийности, расширение физической активности [6].

В случае отсутствия эффекта от немедикаментозных способов возможно применение ряда лекарственных препаратов, зарегистрированных для лечения ожирения (орлистат, сибутрамин и лираглутид). Наряду с консервативными методами лечения особое место занимает бариатрическая хирургия, которая позволяет достичь и удерживать сниженную массу тела в долгосрочной перспективе, что приводит к улучшению качества и продолжительности жизни пациентов.

Как уже сказано, основную роль в снижении массы тела занимают диетологические рекомендации – снижение калорийности рациона питания, в связи с чем в настоящее время большая роль отводится эффективным программам снижения массы тела. Крайне важно не только назначать медикаментозную терапию имеющихся нарушений обмена веществ, но и как можно раньше рекомендовать пациенту рациональную низкокалорийную программу для эффективного и безопасного снижения массы тела, однако сделать это только с помощью продуктового набора, не потеряв нутритивной ценности рациона, часто бывает довольно непросто [7].

Данные многочисленных исследований демонстрируют эффективность применения низкокалорийных и очень

низкокалорийных диет в лечении ожирения [7, 8]. Однако соблюдение таких редуцированных диет с применением традиционных пищевых продуктов и блюд нередко вызывает у пациентов определенные трудности, что связано с необходимостью сохранения нутритивной ценности рациона и сбалансированного подбора макро- и микро-нутриентов. Известно, что длительное применение низкокалорийных диет может привести к развитию гиповитаминозов, недостатку пищевых волокон или снижению потребления полноценного белка.

В настоящее время на рынке имеется большое количество различных «заменителей пищи» (например, белковые коктейли и протеиновые смеси), которые диетологи с успехом применяют с целью повышения нутритивной ценности рациона и увеличения его белкового компонента. Их преимуществами являются сбалансированный состав всех необходимых нутриентов, отсутствие больших временных затрат при приготовлении пищи, разнообразие вкусов, а также возможность использования различных жидких сред для их разведения (вода, молоко). Данные «заменители пищи» значительно упрощают разрабатываемые схемы снижения массы тела, заменяя один или два приема пищи в день продуктом с определенной калорийностью и содержанием питательных веществ.

В 2024 г. на российском рынке появился новый продукт сбалансированного низкокалорийного питания ОПТИ-ФАСТ, зарекомендовавший себя во всем мире на протяжении уже более 50 лет и показавший свою эффективность и безопасность в более чем 80 международных клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности [7, 8].

ОПТИФАСТ – это полноценная замена приемов пищи в форме сухой смеси для разведения водой, сбалансированная по калорийности и содержанию белков, жиров и углеводов. В каждой порции продукта содержится около 20 г животного белка, 27 жизненно важных витаминов и минералов и всего 200 ккал. ОПТИФАСТ обеспечивает пациента всеми необходимыми питательными веществами и позволяет управлять суточным калоражем, дает пациенту чувство сытости, необходимое для высокой приверженности низкокалорийной диете, которая показана пациентам с ожирением и избыточной массой тела. Назначая ОПТИФАСТ пациентам с ожирением, легко просчитать количество потребляемой энергии и нутриентов при составлении схем низкокалорийной диеты, обеспечить эффективное и безопасное снижение массы тела преимущественно за счет жировой ткани.

В линейке ОПТИФАСТ для разнообразия вкуса есть продукты 3-х категорий: супы, десерты и коктейли. Программа возможна в двух вариантах: первый вариант – это полноценная трехступенчатая программа, в которой первые 2 мес идет замена всех 3 приемов пищи продуктами ОПТИФАСТ, в течение 3-го месяца идет замена 2 приемов пищи продуктами ОПТИФАСТ, в течение 4 и 5-го месяца идет замена 1 приема пищи продуктами ОПТИФАСТ, начиная с 6-го месяца рекомендуется поддержание результатов посредством сбалансированной диеты стандартной продуктовой корзины. Второй вариант программы ОПТИФАСТ предполагает частичную замену 1–3 приемов пищи начиная с 1-го месяца приема.

Следует сказать, что для профилактики рецидива набора массы тела таким пациентам, безусловно, необходим постоянный контроль питания и физической активности, наблюдение мультидисциплинарной команды специалистов врачей – эндокринологов, диетологов и др.

Метаболические патогенетические нарушения при ожирении

Ожирение характеризуется избыточным накоплением жировой ткани, а также увеличением площади поверхно-

сти адипоцитов. Согласно данным исследований в основе патогенеза инсулинорезистентности лежит хроническое воспаление жировой ткани. Метаболические нарушения, возникающие при наличии висцерального ожирения, играют основную роль не только в развитии инсулинорезистентности, но и в нарушении процесса аутофагии и регуляции оси «кишечник–мозг», что приводит к увеличению количества провоспалительных цитокинов, системному воспалению, дисфункции β -клеток, развитию транзиторной гипергликемии, предиабета и СД 2 [5, 8–10].

Насыщенные жирные кислоты (НЖК), которые часто преобладают в рационе пациентов с ожирением, оказывают негативное влияние на чувствительность к инсулину, способствуют провоспалительной передаче сигналов через Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) [11] и усиливают синтез диацилглицерола и церамидов [12]. Кроме того, НЖК увеличивают уровень окислительного стресса в эндоплазматическом ретикулуме, активируя сигнальный транскрипционный фактор и провоспалительный каскад, что усугубляет резистентность к инсулину [13]. В ряде исследований показано, что полиненасыщенные ЖК, мононенасыщенные ЖК и эфиры разветвленных ЖК, напротив, оказывают противовоспалительное и инсулино-сенситизирующее действие [14]. Короткоцепочечные ЖК образуются в процессе метаболизма пищевых волокон кишечным микробиомом, в свою очередь при ожирении и СД 2 происходит изменение состава микробиоты кишечника, что нарушает выработку короткоцепочечных ЖК и влияет на чувствительность к инсулину и энергетический обмен [15].

У людей с ожирением воспаление в белой жировой ткани, окислительный стресс и митохондриальная дисфункция вызваны снижением экспрессии катаболических фер-

ментов разветвленных аминокислот (branched-chain amino acids – ВСАА) [16, 17]. Нарушение состава микробиоты кишечника, вызванное рекомпозицией пищевых субстратов, приводит к увеличению количества бактерий, продуцирующих разветвленные аминокислоты, что способствует увеличению уровня ВСАА в плазме [18]. Чрезмерное накопление разветвленных аминокислот может быть одним из звеньев в патогенезе развития инсулинорезистентности. Однако в настоящее время неясно, приводят ли повышенные уровни ВСАА к СД 2.

Роли микробиоты кишечника в настоящее время уделяется все большее внимание ученых. Уменьшение биоразнообразия микробиоты связано с увеличением ИМТ, процента жировой ткани, маркеров воспаления, снижением чувствительности к инсулину и дислипидемией [19]. Изменения в составе микробиоты также влияют на уровень глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и развитие СД 2 [20]. Микробиота кишечника влияет на метаболические процессы и передачу сигналов инсулина, регулируя воспаление, а также выработку и утилизацию метаболически эффективных компонентов [21]. В связи с этим в питание пациентов с ожирением важно добавлять продукты, содержащие дополнительное количество волокон, для модификации состава микробиоты кишечника.

Исследования программы ОПТИФАСТ

Как уже сказано, результаты многочисленных клинических исследований демонстрируют эффективность применения низкокалорийных и очень низкокалорийных диет в лечении ожирения и его метаболических нарушений, в том числе программы ОПТИФАСТ.

Средняя скорость снижения массы тела, достоверно показанная в исследованиях программы ОПТИФАСТ,

составляет 1–2,5 кг в неделю в начальной фазе замены 3 приемов пищи [22–24]. Это средние цифры из того разброса данных, который зависит от выбранной схемы и изначальной массы тела респондентов, т.е. поставленных целей.

В исследовании S. Bischoff и соавт. оценивали влияние программы ОПТИФАСТ на протяжении 8,5 года с общим числом участников 8296 человек. Исходный ИМТ составлял >30 кг/м². По итогам соблюдения 52-недельной программы отмечено: снижение исходной массы тела спустя год у женщин на 19,6 кг, а у мужчин – на 26,0 кг; уменьшение окружности талии (ОТ) на 11 см; снижение выраженности СД 2 и метаболического синдрома на 50%, а также снижение частоты артериальной гипертензии с 47 до 29%, уровней триглицеридов и холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности у всех участников ($p<0,001$), улучшение качества жизни. Среднее снижение массы тела составило 17,9%. Положительный эффект сохранялся до 3 лет, ассоциирован с общим улучшением качества жизни [24].

D. Tricò и соавт. провели сравнение влияния низкоуглеводного и средиземноморского стиля питания на показатели углеводного обмена. Участники (36 пациентов) разделены на 2 группы: в 1-й группе низкоуглеводной диеты распределение макронутриентов составило – 30% углеводов, 30% белков и 40% жиров; 2-я группа средиземноморской диеты – 55% углеводов, 15% белков и 30% жиров; они придерживались данного рациона на протяжении 4 нед. В результате средняя потеря массы тела оказалась на 58% выше в группе низкоуглеводной диеты по сравнению с группой средиземноморской ($5,7\pm 1,8$ и $3,6\pm 1,6$ соответственно; $p=0,001$). Таким образом, данное исследование подтверждает тот факт, что сбалансированная низкоуглеводная диета с высоким содержанием белка может быть эффективной альтернативой средиземноморскому стилю питания [25].

В проспективном интервенционном исследовании на протяжении 15 нед с участием 36 пациентов (14 мужчин и 22 женщины, средний возраст которых составил 58,5 года, ИМТ $34,1$ кг/м²) в первые 6 нед стандартизированной программы снижения массы тела (короткая программа ОПТИФАСТ) пациенты получали низкокалорийную диету. Ежедневное потребление состояло из 5 порций, полностью заменяющих обычные составляющие рациона, энергетической емкостью 800 ккал/сут, из которых 96 г углеводов – 6,5 углеводных единиц (1,0–1,5 углеводной единицы на пакетик), 70 г белков, 15 г жиров и необходимое суточное количество витаминов и минералов. Пациентам рекомендовано выпивать $>2,5$ л воды или других некалорийных напитков в день. За этой фазой очень низкокалорийного рациона следовала 4-недельная фаза возобновления питания, во время которой постепенно добавлялись дополнительные приемы пищи до достижения общей суточной калорийности в 1200 ккал и до 1500 ккал в фазе стабилизации массы тела. Через 15 нед наблюдалось достоверное снижение уровня HbA_{1c} с 7,3 до 6,5% ($p<0,001$), массы тела – на 11,9 кг ($p<0,001$), ИМТ – на 4,3 ($p<0,001$) и ОТ – на 11,0 см ($p<0,001$). Улучшения наблюдались и со стороны липидного обмена: выявлено снижение триглицеридов и общего ХС, однако уровни ХС липопротеинов высокой и низкой плотности, а также мочевой кислоты не изменились. Двоим участникам удалось отменить терапию инсулином, четверо смогли уменьшить дозировку пероральных противодиабетических препаратов, а шесть полностью прекратили прием сахароснижающих препаратов в соответствии с показателями гликемии [26]. Авторы пришли к выводу, что структурированная программа снижения массы тела может быть эффективным способом коррекции нарушений показателей углеводного и липидного обменов.

В ходе мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования OPTWIN на протяжении 52 нед, в котором приняли участие 273 человека с ИМТ от 30 до 55 кг/м², участники разделены на две группы: 1-я группа получала готовую программу замены еды (полная в течение первых 26 нед, частичная в последующие 26 нед), 2-я – стандартную низкокалорийную диету. Диетическое вмешательство в группе ОПТИФАСТ разделено на две фазы: I фаза снижения в течение первых 26 нед, которая включала 5 порций готового питания в день (общая калорийность 800 ккал) с введением дополнительного приема пищи пациентам с ИМТ от 45 до 49,9 кг/м² (960 ккал), а участникам с «суперожирением» (ИМТ от 50 до 55 кг/м²) назначали 6 стандартных приемов пищи с добавлением 120 г нежирного белкового продукта и 1 порции некрахмалистых овощей (общая калорийность 1100–1200 ккал). По прошествии 26 нед калорийность рациона участников 1-й группы постепенно увеличена для стабилизации массы тела, в этот период участники употребляли от 1 до 2 продуктов ОПТИФАСТ в день. Рацион участников 2-й группы представлен модифицированной версией диетического питания для профилактики диабета: ограничение калорий на 500–700 ккал/сут от исходной калорийности (жиры 25–30% от общего количества калорий). В результате исследования получены следующие данные: снижение массы тела, ОТ и общей жировой массы в группе ОПТИФАСТ оказалось в среднем в 2 раза больше, чем в группе стандартной диеты. Кроме того, в группе ОПТИФАСТ достоверно снижался уровень глюкозы натощак и HbA_{1c}, а также выраженность симптомов СД 2 и метаболического синдрома. Уже на 26-й неделе систолическое/диастолическое артериальное давление (АД) значительно снизилось в группе ОПТИФАСТ по сравнению с группой со стандартной диетой, у большей части пациентов достигнуто АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. ($p=0,024$), снижение 10-летнего риска ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний оказалось более выраженным в 1-й группе. Аналогичные результаты получены и на 52-й неделе [27].

Эффективность применения низкокалорийных диет при неалкогольной жировой болезни печени

Одним из коморбидных заболеваний, ассоциированных с ожирением, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая наряду с ожирением вносит свой вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2. Лечение НАЖБП также включает в себя снижение массы тела, изменение стиля питания, подключение нутритивной поддержки и физической активности.

В ретроспективном когортном исследовании, проводившемся с 1992 по 2015 г., участникам предлагалась 26-недельная программа снижения массы тела с 6- или 12-недельным этапом полной замены пищи на жидкую диету OPTIFAST 900® (Nestlé, Канада). Характеристика участников исследования: 444 пациента, средний возраст составил $47,1\pm 10,9$ года, 49% пациентов – женского пола, средний ИМТ – $43,5$ кг/м² $\pm 7,9$. В результате у участников наблюдалось снижение аланинаминотрансферазы (АЛТ): средний уровень АЛТ исходно – $58,9\pm 25,4$ Ед/л, а после вмешательства – $32,3\pm 28,1$ Ед/л ($p<0,01$). Снижение массы тела в среднем составило $27,3\pm 11,5$ кг (20,7% от исходной). У пациентов с ожирением и исходно высокой АЛТ снижение массы тела с помощью ОПТИФАСТ приводило к нормализации функции печени [28].

В другом проспективном наблюдательном исследовании показано достоверное уменьшение размеров печени, висцеральной и подкожной жировой ткани у 32 пациентов с морбидным ожирением, планирующих бариатрическую операцию, на этапе предоперационной подготовки после 12 нед программы ОПТИФАСТ [29].

Эффективность применения низкокалорийных диет в качестве подготовки к оперативному лечению ожирения

Наряду с консервативными методами лечения ожирения особое место занимает бариатрическая хирургия. Оперативное вмешательство позволяет достичь и удержать сниженную массу тела в долгосрочной перспективе, что приводит к улучшению качества и продолжительности жизни пациентов.

Вопрос питания бариатрических пациентов стоит еще острее, чем у всех остальных пациентов с ожирением. Они крайне нуждаются в полноценном сбалансированном питании, обеспечивающем их всеми необходимыми витаминами и микроэлементами, сохраняя при этом низкую калорийность и разнообразный вкус.

Предоперационное снижение массы тела – важная составляющая в подготовке пациента к бариатрической операции. Ожирение и сопутствующие ему заболевания, в том числе неалкогольная жировая болезнь печени, являются факторами периоперационных рисков, затрудняющих доступа к оперативному полю [30]. Питание бариатрических пациентов подразумевает значительные изменения, связанные с уменьшением объема принимаемой пищи, затруднением усвоения нутриентов, бедностью вкусов, предлагаемых до этого дня на рынке специализированного питания. С помощью продуктов питания в рамках низкокалорийных диет становится практически невозможно накормить такого пациента, не снизив питательную ценность. Тем временем одной из важнейших задач после операции является сохранение тенденции к потере массы тела на фоне физического здоровья. Поэтому важно как можно раньше назначить пациенту безопасную и эффективную программу снижения массы тела.

В ретроспективном наблюдательном исследовании с 2014 по 2020 г. сравнили эффективность программы питания ОПТИФАСТ с регулируемым бандажированием желудка в отношении снижения массы тела в течение 26 нед. Средний возраст участников составил $44,1 \pm 10,4$ года, общее число – 144, среди пациентов преобладали женщины (77%). Через 26 нед исследователи оценили процент снижения массы тела: в группе ОПТИФАСТ – $19,6 \pm 6,8\%$, а в группе бандажирования – $11,9 \pm 6,7$ ($p < 0,001$). Оба метода являются эффективными при подготовке пациента к бариатрической хирургии, однако соблюдение программы сбалансированного низкокалорийного питания способствует клинически более эффективному снижению массы тела, обеспечивая низкую частоту осложнений [31].

В другом мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании 294 бариатрических пациентов сравнивали предбариатрическую подготовку с помощью низкокалорийной программы ОПТИФАСТ в течение 2 нед с обычной стандартной предоперационной подготовкой. В течение 30 сут послеоперационного периода в контрольной группе наблюдалось значительно большее количество осложнений по сравнению с группой ОПТИФАСТ (18 против 8; $p = 0,04$) [32].

Программа ОПТИФАСТ повышает приверженность низкокалорийной диете после операции, создает предпосылки для улучшения хирургического доступа и снижения риска послеоперационных осложнений при соблюдении от 2 до 12 нед перед операцией.

Заключение

Таким образом, программа ОПТИФАСТ обеспечивает более надежную потерю массы тела и профилактику нарушений обмена веществ, чем стандартная низкокалорийная диета, за счет возможности более точного и регулярного получения всех необходимых нутриентов при низком калораже; на фоне устойчивого снижения массы тела способствует улучшению течения и уменьшению ри-

сков возникновения таких серьезных патологий, как СД 2 и метаболический синдром; обеспечивает пациента всеми необходимыми питательными веществами и дает ему чувство сытости, необходимое для высокой приверженности соблюдению низкокалорийной диеты.

Подход к лечению пациентов с ожирением должен быть комплексным и включать все возможности для достижения создания платформы здорового образа жизни: освоение здорового стиля питания, индивидуально подобранная нутритивная поддержка и физическая активность, а также лечение сопутствующих заболеваний, что в совокупности будет положительно влиять на лечение ожирения и повышение качества жизни в долгосрочной перспективе.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Здравоохранение в России. 2023: Стат. сб. Росстат. М., 2023. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2023.pdf>. Ссылка активна на 25.04.2024 [Zdravooхранenie v Rossii. 2023: Stat. sb. Rosstat. Moscow, 2023. Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2023.pdf>. Accessed: 25.04.2024 (in Russian)].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2004116-17
3. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Available at: <https://www.who.int/europe/initiatives/who-european-childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi>. Accessed: 25.04.2024.
4. World Obesity Federation. World obesity atlas 2022. London: World Obesity Federation, 2022.
5. Ley SH, Ardisson KAV, Sun Q, et al. Contribution of the Nurses' Health Studies to Uncovering Risk Factors for Type 2 Diabetes: Diet, Lifestyle, Biomarkers, and Genetics. *Am J Public Health*. 2016;106(9):1624-30. DOI:10.2105/AJPH.2016.303314
6. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25 [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.4.200832
7. Министерство здравоохранения РФ. Методические руководства. Стандарты лечебного питания. М., 2017 [Ministerstvo zdravooхранeniya RF. Metodicheskie rukovodstva. Standarty lechebnogo pitaniya. Moscow, 2017 (in Russian)].
8. Ley SK, Andres S, Qi T, et al. Contribution of the Nurses' Health Studies to Uncovering Risk Factors for Type 2 Diabetes: Diet, Lifestyle, Biomarkers, and Genetics. *Am J Public Health*. 2016;106:e1-e7. DOI:10.2105/AJPH.2016.303314.
9. Ruze R, Liu T, Zou X, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol*. 2023;14:1161521. DOI:10.3389/fendo.2023.1161521
10. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab*. 2020;34:27-42. DOI:10.1016/j.molmet.2019.12.014

11. Tao C, Holland WL, Wang QA, et al. Short-term versus long-term effects of adipocyte toll-like receptor 4 activation on insulin resistance in Male mice. *Endocrinology*. 2017;158(5):1260-70. DOI:10.1210/en.2017-00024
12. Chavez JA, Summers SA. Characterizing the effects of saturated fatty acids on insulin signaling and ceramide and diacylglycerol accumulation in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myotubes. *Arch Biochem Biophys*. 2003;419(2):101-9. DOI:10.1016/j.abb.2003.08.020
13. Frakes AE, Dillin A. The UPR: sensor and coordinator of organismal homeostasis. *Mol Cell*. 2017;66(6):761-71. DOI:10.1016/j.molcel.2017.05.031
14. Lalia AZ, Lanza IR. Insulin-sensitizing effects of omega-3 fatty acids: lost in translation? *Nutrients*. 2016;8(6):329. DOI:10.3390/nu8060329
15. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014;5:3611. DOI:10.1038/ncomms4611
16. Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched chain amino acids. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:139-64. DOI:10.1146/annurev-physiol-020518-114455
17. Siddik MAB, Shin AC. Recent progress on branched-chain amino acids in obesity, diabetes, and beyond. *Endocrinol Metab (Seoul Korea)*. 2019;34(3):234-46. DOI:10.3803/EnM.2019.34.3.234
18. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. 2016;535(7612):376-81. DOI:10.1038/nature18646
19. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-6. DOI:10.1038/nature12506
20. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):747-56. DOI:10.1016/S2468-1253(17)30147-4.
21. Grasset E, Burcelin R. The gut microbiota to the brain axis in the metabolic control. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(4):427-38. DOI:10.1007/s11154-019-09511-1.
22. Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. *Obes Rev*. 2001;2(1):61-72.
23. Ard JD, Lewis KH, Rothberg A, et al. Effectiveness of a Total Meal Replacement Program (OPTIFAST Program) on Weight Loss: Results from the OPTIWIN Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(1):22-9.
24. Bischoff SC, Damms-Machado A, Betz C, et al. Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life – a prospective study. *Int J Obesity*. 2012;36:614-24. DOI:10.1038/ijo.2011.107
25. Tricò D, Moriconi D, Berta R, et al. Effects of Low-Carbohydrate versus Mediterranean Diets on Weight Loss, Glucose Metabolism, Insulin Kinetics and β -Cell Function in Morbidly Obese Individuals. *Nutrients*. 2021;13:1345. DOI:10.3390/nu13041345
26. Storck LJ, Meffert PJ, Rausch J, et al. Efficiency of a 15-Week Weight-Loss Program, Including a Low-Calorie Formula Diet, on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Overweight or Obesity. *Obes Facts*. 2021;14(1):1-11. DOI:10.1159/000511453
27. Ard JD, Neeland IJ, Rothberg AE, et al. The OPTIFAST total and partial meal replacement programme reduces cardiometabolic risk in adults with obesity: Secondary and exploratory analysis of the OPTIWIN study. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(3):950-60. DOI:10.1111/dom.15392
28. Meddings Maybury L, Kelly E, Dent R, Bielawska B. Change in ALT during modified optifast weight loss program in individuals at risk for non-alcoholic fatty liver disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023;6(Suppl. 1):95-6. DOI:10.1093/jcag/gwac036.285
29. Colles SL, Dixon JB, Marks P, et al. Preoperative weight loss with a very-low-energy diet: quantitation of changes in liver and abdominal fat by serial imaging. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):304-11.
30. Van Wissen J, Bakker N, Doodeman HJ, et al. Preoperative Methods to Reduce Liver Volume in Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2016;26(2):251-6.
31. Oster M, Hein N, Aksan A, et al. Efficacy and Safety of Intra-gastric Balloon Therapy Compared to a Multidisciplinary Weight Loss Program (OPTIFAST) in a Real-World Population: A Propensity Score Matching Analysis. *Obes Facts*. 2023;16(1):89-98. DOI:10.1159/000524895
32. Van Nieuwenhove Y, Dambruskas Z, Campillo-Soto A, et al. Preoperative very low-calorie diet and operative outcome after laparoscopic gastric bypass: a randomized multicenter study. *Arch Surg*. 2011;146(11):1300-5.

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Дисбиоз кишечной микробиоты и сахарный диабет 2-го типа, современные стратегии коррекции

Р.А. Исаева, З.Р. Алиметова, Г.Ш. Исаева✉

ГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Сахарный диабет (СД) в настоящее время принял эпидемический характер распространения и приобрел черты пандемического заболевания. Особое значение в течение последних десятилетий уделяется значению кишечного микробиома (КМ) в патогенезе СД. Целью обзора стало изучение корреляции между кишечной микробиотой и СД 2-го типа (СД 2), оценка перспектив профилактики и лечения СД 2 путем коррекции дисбиотических нарушений. Исследования метагеномики микробиоты кишечника показали наличие корреляции между уровнем глюкозы в плазме и изменениями в составе микробиоты, а именно со снижением представителей типа *Firmicutes* и повышением *Proteobacteria*, изменением соотношения *Bacteroidetes* к *Firmicutes*. У пациентов с СД 2 снижается популяция бактерий, продуцирующих бутират, на фоне роста условно-патогенных оппортунистов, бактерий, разлагающих муцин, и сульфитредуцирующих бактерий. Наличие связи между составом КМ и СД 2 подтверждено в ходе экспериментальных исследований на животных моделях и на группах добровольцев. Новые подходы к изучению риска развития СД 2 и дисбиотических нарушений могут быть связаны с использованием искусственного интеллекта. Перспективным направлением по применению пробиотических микроорганизмов для коррекции метаболических нарушений СД 2 является применение как классических пробиотиков – представителей родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, так и новых пробиотиков из состава нормобиоты кишечника *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* и генетически модифицированных микроорганизмов *Lactococcus lactis* (LL-pUBGLP-1). Одним из новых приемов по коррекции дисбиотических нарушений при СД 2 является трансплантация фекальной микробиоты. Кишечная микробиота может быть использована не только в качестве диагностического биомаркера СД 2, но и в качестве потенциальной мишени для разработки новых терапевтических подходов. Использование пробиотической терапии, а именно пребиотиков, пробиотиков, постбиотиков и фармабиотиков, которые могут оказывать лечебный эффект путем воздействия на патогенетические механизмы при СД 2, требует проведения дальнейших многоцентровых исследований с использованием мультиомных технологий.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, кишечная микробиота, метагеномика, фекальная трансплантация, пробиотическая терапия

Для цитирования: Исаева Р.А., Алиметова З.Р., Исаева Г.Ш. Дисбиоз кишечной микробиоты и сахарный диабет 2-го типа, современные стратегии коррекции. Consilium Medicum. 2024;26(4):257–262. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202736

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Dysbiosis of the intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus, modern correction strategies: A review

Regina A. Isaeva, Zulfiya R. Alimetova, Guzel Sh. Isaeva✉

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Diabetes mellitus has now assumed an epidemic character and acquired the characteristics of a pandemic disease. In recent decades, special attention has been paid to the importance of the intestinal microbiome in the pathogenesis of diabetes. The purpose of the review was to study the correlation between the intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus (DM 2), to assess the prospects for the prevention and treatment of DM 2 by correcting dysbiotic disorders. Studies of the intestinal microbiota have shown a correlation between plasma glucose levels and changes in the composition of the microbiota, namely with a decrease in representatives of the *Firmicutes* type and an increase in *Proteobacteria*, a change in the ratio of *Bacteroidetes* to *Firmicutes*. In patients with DM 2, the population of butyrate-producing bacteria decreases against the background of the growth of opportunistic opportunists, mucin-decomposing bacteria and sulfite-reducing bacteria. The presence of a link between the composition of intestinal microbiota and DM 2 was confirmed during experimental studies on animal models and on groups of volunteers. New approaches to studying the risk of developing DM 2 and dysbiotic disorders may be associated with the use of artificial intelligence. A promising direction for the use of probiotic microorganisms for the correction of metabolic disorders of DM 2 is the use of both classical probiotics – representatives of the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, as well as new probiotics from the intestinal normobiota *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* and genetically modified microorganisms *Lactococcus lactis* (LL-pUBGLP-1). One of the new techniques for correcting dysbiotic disorders in DM 2 is fecal microbiota transplantation. The intestinal microbiota can be used not only as a diagnostic biomarker of DM 2, but also as a potential target for the development of new therapeutic approaches. The use of prebiotics, probiotics, postbiotics and pharmacobiotics, which can have a therapeutic effect by influencing the pathogenetic mechanisms in DM 2, requires further multicenter studies using multiomic technologies.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, intestinal microbiota, metagenomics, fecal transplantation, probiotic therapy

For citation: Isaeva RA, Alimetova ZR, Isaeva GSh. Dysbiosis of the intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus, modern correction strategies: A review. Consilium Medicum. 2024;26(4):257–262. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202736

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Исаева Гузель Шавхатовна** – д-р мед. наук, зав. каф. микробиологии им. акад. В.М. Аристовского ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: guisaeva@rambler.ru

Исаева Регина Алексеевна – студентка ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

Алиметова Зульфия Раисовна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

✉ **Guzel Sh. Isaeva** – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: guisaeva@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1462-8734

Regina A. Isaeva – Student, Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0003-4366-6315

Zulfiya R. Alimetova – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0001-8941-6026

Одни из первых исследований, посвященных изучению кишечного микробиома (КМ) при сахарном диабете 2-го типа (СД 2), появились в печати в 2010 г. [1]. В них было показано, что у пациентов с СД 2 существует корреляционная связь между уровнем глюкозы в плазме и изменениями в составе микробиоты, а именно наблюдалось снижение представителей типа *Firmicutes* и повышение *Proteobacteria*, изменение соотношения *Bacteroidetes* к *Firmicutes*. Масштабные метагеномные исследования, проведенные в 2012 г., выявили характерные особенности состава микробиоты кишечника при СД 2 [2]. Популяция бактерий, продуцирующих бутират (*Clostridiales* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium rectale* и *Roseburia inulinivorans*), снижается на фоне роста условно-патогенных оппортунистов (*Bacteroides caccae*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium symbiosum*, *Eggerthella lenta*, *Clostridium ramosum* и *Escherichia coli*), бактерий, разлагающих муцин (*Akkermansia muciniphila*), и сульфитредуцирующих бактерий (*Desulfovibrio* spp.). Данные изменения были охарактеризованы как «умеренный микробный дисбиоз кишечника». Анализ метаболических изменений при дисбиозе кишечника показал, что мембранный транспорт глюкозы, метаболизм метана, гетерогенная деградация биомассы, транспорт и метаболизм аминокислот с разветвленной цепью, а также пути восстановления сульфатов у пациентов с СД 2 усиливаются. При этом снижается функция бактериальных генов, ответственных за биосинтез бутиратов, витаминов, в то время как активность семи антиоксидантных ферментов, связанных со стрессом, при СД 2 повышается [2]. Роль кишечной микробиоты в патогенезе СД 2 связана со снижением короткоцепочечных жирных кислот, в частности бутирата, пропионата и ацетата, которые продуцируются преимущественно грамположительными бактериями. По данным различных исследований, эти метаболиты опосредованно оказывают влияние на кишечный глюконеогенез, гомеостаз глюкозы в организме, улучшают функцию β -клеток поджелудочной железы и увеличивают секрецию инсулина [3–5]. Но участие кишечной микробиоты в СД 2 не сводится только к изменению соотношения к *Firmicutes*, необходимы дальнейшие исследования по выявлению роли других микроорганизмов в патогенезе данного заболевания.

В другом исследовании было выявлено, что при СД 2 отмечается более высокое содержание лактобацилл и более низкое содержание клостридий по сравнению с контрольной группой с нормальной толерантностью к глюкозе [6]. Необходимо подчеркнуть, что отмечается положительная корреляция лактобактерий с глюкозой плазмы натощак и гликозилированным гемоглобином, а с клостридиями – наоборот, что позволяет предположить наличие связи этих бактерий с развитием СД 2. Более поздние исследования P. Chen и соавт. (2019 г.) также показали, что содержание лактобацилл было значительно повышено, в то время как уровни *Clostridium coccooides* и *Clostridium leptum* были значительно снижены у пациентов с недавно диагностированным СД 2 [7].

Повышение толерантности к глюкозе — это патологическое состояние, при котором уровень глюкозы в крови выше нормы, но ниже пороговых значений диабета, и люди с данными изменениями имеют повышенный риск развития СД 2. Недавние исследования, проведенные у данной группы пациентов, также показали нарушения в составе микробиоты кишечника [8, 9]. По сравнению с индивидуумами с нормальной регуляцией уровня глюкозы наиболее важной особенностью кишечной микробиоты у пациентов с повышенной толерантностью к глюкозе являлось снижение численности бактерий рода *Clostridium* и *Akkermansia muciniphila* [10]. H. Zhong и соавт. (2019 г.) отметили, что по сравнению с контрольной группой у лиц с повышенной толерантностью к глюкозе

наблюдается снижение содержания бактерий из родов *Clostridium* и *Faecalibacterium prausnitzii* и повышение *E. coli*, *Streptococcus salivarius* и *Eggerthella* spp. [11].

Эти данные указывают на то, что на разных стадиях СД 2 кишечная микробиота как динамическая система имеет разнообразный состав, и изменения в ней могут оказывать влияние на течение заболевания, что требует дальнейших исследований.

Экспериментальное изучение кишечной микробиоты на животных моделях СД 2

Наличие связи между составом КМ и СД 2 было подтверждено в ходе исследований на животных моделях. Эксперименты на животных показали, что кишечная микробиота является жизненно важной причиной заболевания [12]. У стерильных мышей более низкая резистентность к инсулину и более низкий уровень жира в организме, чем у обычных мышей, а после трансплантации им кишечной микробиоты ожирение и инсулинорезистентность значительно увеличиваются [13]. В другом исследовании крысы Goto-Kakizaki (GK) – генетическая модель животных с СД 2, по сравнению с группой контроля показали значительное преобладание в составе кишечной микробиоты родов *Prevotella*, *Blautia*, *Roseburia*, *Allobaculum* [14]. На другой модели спонтанного диабета, вызванного дефицитом рецепторов лептина (мыши Db/Db), животные имели аномальный состав кишечной микробиоты, а трансплантация фекальной микробиоты от них нормальным животным индуцировала увеличение массы тела и уровня глюкозы в крови натощак, а также изменения в составе микробиоты [15, 16].

У мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров и стрептозотоцина (вещества для экспериментальной индукции СД), генистеина, активного изофлавона, снижалась резистентность к инсулину и воспалительная реакция, численность родов *Bacteroides*, *Prevotella*, *Helicobacter* и *Ruminococcus*. Полученные результаты позволяют предположить, что микробиота кишечника может быть потенциальной мишенью для лечения СД 2 [17]. Кроме того, численность нескольких родов бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Dialister*, *Anaerotruncus* и *Ruminococcaceae*, была снижена у кошек с диабетом по сравнению со здоровыми животными [18]. На модели рыбок зебрафиш (данио-рерио) с СД 2, созданной F. Okazaki и соавт. путем перекармливания в течение 4 нед, было обнаружено более низкое бактериальное разнообразие в кишечнике [19]. Также установлено, что некоторые представители кишечной микробиоты были необходимы для раннего развития β -клеток поджелудочной железы у рыбок данио-рерио [20]. Дальнейшие исследования показали, что некоторые штаммы *Aeromonas* могут секретировать фактор экспансии β -клеток A (BefA), который способствует распространению β -клеток, индуцируя их пролиферацию. На основании этих данных можно сделать предположение, что отдельные виды бактерий у людей также могут секретировать BefA-подобные белки со сходными функциями, что требует проведения дополнительных исследований с перспективой разработки новых стратегий лечения СД 2. Несколько родов бактерий, таких как *Bacteroides*, *Akkermansia* и *Lactobacillus*, могут быть связаны с СД 2, что представляет большой научный интерес для расшифровки молекулярных механизмов этих взаимодействий [21–23].

Дисбиоз кишечной микробиоты при СД 2 и способы его коррекции

Исследования СД 2 на животных моделях несомненно имеют научную ценность для изучения патогенетических аспектов роли кишечной микробиоты, но они не могут быть использованы в качестве прямого доказательства.

Исследование на добровольцах, проведенное с участием 952 человек, позволяет предположить связь между дисбиотическими нарушениями в составе микробиоты кишечника и развитием СД 2. Исследователями проанализирован кишечный метабеном, определены уровни короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях и глюкозы в крови, в результате чего установлена достоверная связь между микробиологическими и клинико-биохимическими показателями [24]. С. Стасиун и соавт. (2022 г.) продемонстрировано, что высокое соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, а также нестабильный микробный состав потенциально могут быть использованы в качестве маркера и ранней диагностики метаболических нарушений, ведущих к развитию СД [25]. Новые подходы к изучению риска развития СД 2 и дисбиотических нарушений могут быть связаны с использованием искусственного интеллекта. Была разработана интерпретируемая система машинного обучения на основе анализа данных крупномасштабных когортных исследований на людях с целью выявления основных микробиологических особенностей кишечника, которые могут быть связаны с риском СД 2 [26].

Как известно, одной из частых причин развития дисбиозов является нерациональная антибиотикотерапия. Отрицательное влияние антибиотиков на кишечную микробиоту может служить дополнительным фактором риска развития СД у лиц с предрасположенностью к этому заболеванию. Одно исследование выявило положительную корреляцию между использованием пенициллинов узкого спектра действия и распространенностью СД 1 [27]. Нарушение микробиоты кишечника в результате применения антибиотиков может приводить к истощению короткоцепочечных жирных кислот с потенциальным повышением уровня инсулинорезистентности и нарушению толерантности к глюкозе, что является предвестниками СД [28].

Применение пробиотиков при СД 2

Перспективным направлением профилактики СД 2 у лиц с повышенной толерантностью к глюкозе и лечению СД 2 могут стать стратегии применения пробиотических культур в сочетании с функциональным питанием. Коррекция микробиоты, в том числе путем назначения компонентов персонализированных продуктов (пребиотиков, пробиотиков, парапробиотиков, постбиотиков, аутопробиотиков), может приводить к изменению видового разнообразия, метаболического профиля микробиома кишечника и регуляции обменных процессов [29]. В многочисленных публикациях доказано, что пробиотики, содержащие живые микроорганизмы, способны оказывать различное благотворное воздействие на организм хозяина и играть вспомогательную роль при лечении различных заболеваний обмена веществ, гиперлипидемии, гипергликемии, гипертонии, аллергии, онкологии и заболеваний ЖКТ, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori* [30, 31].

Пробиотики можно условно разделить на несколько групп: прокариоты (бактерии) и эукариоты (сахаромицеты). Пробиотические бактерии представлены преимущественно представителями нормофлоры желудочно-кишечного тракта: лактобактерии, бифидобактерии, энтерококки, стрептококки, пропионибактерии. Эти микроорганизмы характеризуются устойчивостью к широкому диапазону температур и толерантностью к низким значениям pH, способностью к анаэробному расщеплению углеводов. Также в качестве пробиотиков могут использоваться и транзитные микроорганизмы, которые не входят в состав нормобиоты человека и обладают антагонистическим действием в отношении патогенных, в частности *Bacillus subtilis* [32]. При лечении дисбиозов у пациентов в основном применяются пробиотические культуры, которые широко используются для молочно-

кислой ферментации пищевых продуктов и обладают высокой степенью безопасности, – это представители родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Так, в исследовании на здоровых добровольцах на фоне 4-недельного ежедневного приема капсул, содержащих *Lactobacillus paracasei* DG (Энтеролактис Плюс), при изучении фекальной микробиоты показано увеличение соотношения бактерий *Blautia* и *Coprococcus*, что считается положительным эффектом. При этом была отмечена зависимость положительного балансирующего воздействия от исходных характеристик микробной экосистемы кишечника и сделан вывод о важности оценки концентрации бутирата в кале как биомаркера эффективности пробиотического лечения [33]. В итальянском исследовании влияния приема пробиотиков на микрофлору кишечника после антибактериальной терапии на мышах прием *Lactobacillus paracasei* DG приводил к восстановлению нормальной микрофлоры кишечника, причем количество *Lachnospiraceae* после курса приема доходило до интактных величин, параллельно с восстановлением нормальной микрофлоры снижалось количество *Enterococcaceae* и *Bacillaceae* ($p < 0,05$) [34]. Рост представителей *Lachnospiraceae* связывают с СД 2 и кетоновыми телами, такими как ацетоацетат и 3-гидроксibuтират. Также имеются данные о причинно-следственной связи между уровнем ацетоацетата и уровнем HbA_{1c}. *Lachnospiraceae* GU174097_g снижает уровень кетонов в организме, что приводит к снижению HbA_{1c} и риска развития СД 2. Это указывает на то, что рост GU174097_g может снижать риск развития СД 2 и осложнений благодаря снижению уровня кетоновых тел [35]. Исследование влияния *Lactobacillus paracasei* DG (Энтеролактис Плюс) у пациентов с синдромом раздраженного кишечника показало снижение уровня воспалительных цитокинов и воспалительной реакции слизистой оболочки кишечника как в модели культивирования органов *ex vivo* [36], так и при пероральном приеме этого пробиотика пациентами [37]. Также было показано значительное сокращение рода *Ruminococcus*, что интересно, поскольку, по разным источникам, избыточное содержание этого рода бактерий связывают с высоким риском СД 2. Кроме того, в результате приема этого пробиотика продемонстрировано значительное повышение содержания короткоцепочечных жирных кислот (бутирата и ацетата) [37].

Результаты многочисленных исследований применения пробиотиков у пациентов с СД 2 во многих клинических испытаниях остаются противоречивыми. Метаанализ клинических испытаний показал, что пробиотики могут эффективно снижать уровень глюкозы в крови, инсулина натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и повышать эффективность индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) [38]. Другой метаанализ показал, что пробиотики эффективно снижают маркеры окислительного стресса, а преимущества снижения уровня HbA_{1c} неясны, что позволяет предположить, что пробиотики в основном снижают тяжесть диабета, снижая окислительный стресс, чем влияют на метаболизм глюкозы [39]. Метаанализ J. Sun и соавт. (2016 г.) показал, что пробиотические капсулы способны эффективно снижать уровень ВБР и HbA_{1c} у пациентов с СД 2, но эффект не был значимым у пациентов с другими факторами риска [40]. В отечественном исследовании по изучению влияния высокоуглеводного питания на состав микробиоты кишечника и возможности ее коррекции с помощью пробиотического препарата, содержащего *Lactobacillus acidophilus* LA-1 и *Bifidobacter* BB-12Y, на лабораторных крысах линии Вистар, показано, что применение высокоуглеводной диеты способствует развитию дисбиотических нарушений, связанных с ростом грибов рода *Candida* и снижением бифидобактерий. При использовании пробиотического препарата отмечалось достоверное увеличение молочнокислых лакто- и бифидо-

бактерий и подавление роста условно-патогенных микроорганизмов [41]. В недавнем исследовании комбинированного действия пробиотиков в сочетании с растительными экстрактами было показано, что применение *Lactobacillus casei* K11 с экстрактами тыквы и листьев шелковицы снижало как уровень глюкозы, так и резистентность к инсулину у мышей с СД и помогало регулировать липидный обмен, окислительный стресс и уровни провоспалительных цитокинов [42].

Перспективным направлением коррекции метаболических нарушений СД 2 является применение новых пробиотиков из состава нормобиоты кишечника. *A. muciniphila* недавно стал новым кандидатом в пробиотики для лечения различных заболеваний [43–45]. По данным М. Dao и соавт. (2016 г.), количество *A. muciniphila* у пациентов с СД 2 значительно снижается [46]. В экспериментах на мышах при пероральном введении *A. muciniphila* было отмечено улучшение секреции глюкагоноподобного пептида (GLP-1) в клетках толстой кишки мышей, снижение толерантности к глюкозе, восстановление кишечного барьера и уменьшение воспаления [47–49]. Кроме того, применение живых культур *A. muciniphila* и специфических мембранных белков, выделенных из этой бактерии, у мышей с ожирением и СД значительно снижало содержание жира и корректировало дислипидемию [50]. Аналогичные эффекты были получены при использовании *A. muciniphila* в отношении пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, у которых отмечалось значительное снижение резистентности к инсулину и улучшался метаболизм липидов, что уменьшало повреждение печени [51].

Еще одним потенциальным пробиотиком при СД 2 является *Faecalibacterium prausnitzii*, бактерия, продуцирующая бутират, которая отрицательно коррелирует с СД 2 [52]. Будучи наиболее распространенными комменсальными бактериями, *F. prausnitzii* играют важную роль в гомеостазе кишечника. Микробный метаболит *F. prausnitzii* обладает противовоспалительным потенциалом при воспалительных заболеваниях кишечника, а нарушение структуры и функции кишечного барьера признано важным звеном патогенеза при СД 2. Эксперименты на мышах линии Db/Db, получавших рекомбинантный меченый белок – микробный противовоспалительный метаболит, продемонстрировали восстановление барьерной функции кишечника за счет восстановления плотного межклеточного соединения и экспрессии белков зоны окклюденс ZO-1 [53]. Но несмотря на открывающиеся перспективы, безопасность применения этой бактерии все еще неясна из-за отсутствия эффективных исследований на людях, требуется проведение дальнейших исследований.

В настоящее время путем генной инженерии были получены генетически трансформированные штаммы бактерий из состава нормобиоты кишечника для пероральной доставки GLP-1 для лечения СД 2. В качестве системы «живой» доставки GLP-1 был использован рекомбинантный штамм *Lactococcus lactis* (*L. lactis*) LL-pUBGLP-1, трансформированный плазмидным вектором, кодирующим кДНК GLP-1 [54]. Исследования терапевтического эффекта LL-pUBGLP-1 после перорального введения на крысах ZDF показали, что пероральный прием генетически модифицированного микроорганизма *L. lactis* может снизить уровень глюкозы в крови и повысить концентрацию инсулина у крыс. Но от применения этого препарата на животных моделях до использования у пациентов СД 2 необходимо пройти долгий путь, нужны длительные клинические исследования для оценки безопасности генетически модифицированных микроорганизмов. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о перспективности применения классических пробиотиков в качестве вспомогательной терапии СД 2, а противоречивость результатов может быть связана с использованием различных

видов и штаммов пробиотических культур, дозировкой, длительностью применения лакто- и бифидобактерий, что требует проведения дальнейших исследований.

Трансплантация фекальной микробиоты при СД 2

Одним из новых приемов по коррекции дисбиотических нарушений стала трансплантация фекальной микробиоты, которая является наиболее эффективной при тяжелых заболеваниях, вызванных антибиотикорезистентными штаммами. Данная стратегия стала полезной для лечения желудочно-кишечных заболеваний, преимущественно ассоциированных с антибиотикорезистентными и токсигенными микроорганизмами, относящимися к *Clostridioides difficile* и клостридиям R1C группы (*C. ramosum*, *C. innocuum*, *C. clostridioforme*) – возбудителями антибиотикоассоциированной диареи и псевдомембранозного колита, синдрома раздраженного кишечника [55].

В 2012 г. A. Vrieze и соавт. сообщили о первом клиническом испытании фекальной трансплантации при лечении метаболического синдрома на девяти пациентах, в ходе которого после 6 нед лечения значительно улучшилась чувствительность к инсулину, а также увеличилось количество бактерий, продуцирующих бутират [56]. Другое более масштабное исследование продемонстрировало благоприятный эффект трансплантации фекальной микробиоты при лечении метаболического синдрома [57] путем улучшения показателей периферической инсулинорезистентности в краткосрочной перспективе (6 нед) со снижением уровня HbA_{1c} и повышением уровня γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в плазме крови. Однако имелись индивидуальные различия в реакции пациентов на эту процедуру: пациенты с низким исходным разнообразием кишечной флоры продемонстрировали более значительный эффект, что позволяет предположить, что характеристики изменения микробиоты кишечника пациентов были решающими факторами, влияющими на лечение. Группа исследователей P. De Groot и соавт. (2020 г.) изучали влияние аллогенной фекальной микробиоты с использованием фекалий доноров после гастрощунтирования по Ру (Roux-en Y gastric bypass – RYGB-D) в сравнении с использованием фекалий доноров с метаболическим синдромом (METS-D) [58]. Результаты показали, что чувствительность к инсулину у пациентов с метаболическим синдромом после 2 нед трансплантации кишечной флоры METS-D была значительно снижена, что сопровождалось увеличением содержания литохолевой кислоты, дезоксихолевой кислоты и изолиохолевой кислоты. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что аллогенная микробиота с использованием фекальной трансплантации от доноров METS-D по сравнению с донорами с RYGB-D снижает чувствительность к инсулину у реципиентов с метаболическим синдромом, что требует определения характеристики донора для эффективной трансплантации у людей с инсулинорезистентностью.

Заключение

Микробиота кишечника играет важную роль при СД 2, оказывая влияние на метаболические функции организма. Кишечная микробиота может быть использована не только в качестве диагностического биомаркера СД 2, но и в качестве потенциальной мишени для разработки новых терапевтических подходов. Мультиомные исследования (метабеномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика) помогут расшифровке молекулярных механизмов участия кишечной микробиоты в патогенезе СД 2 и разработке способов его лечения и профилактики этого заболевания. Использование пребиотиков, пробиотиков, постбиотиков и фагмимбиотиков – ингредиентов на основе полезных бактерий человека и животных, а также функциональных продуктов, содержащих ингредиенты, включая живые ми-

кроорганизмы, их компоненты и метаболиты с иммуномодулирующей, нейромодулирующей и антистрессовой активностью, могут не только оказывать общий оздоравливающий эффект и использоваться в дополнение к базовым нутрициентам, но и воздействовать на патогенетические механизмы при СД 2, что требует проведения дальнейших многоцентровых и всесторонних исследований.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5(2):e9085.
- Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):97-104 [Demidova TY, Lobanova KG, Oinotkinova OS. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(10):97-104 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.10.000778
- Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24.
- Pingitore A, Chambers ES, Hill T, et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):257-65.
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99-103.
- Chen PC, Chien YW, Yang SC. The alteration of gut microbiota in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2019;63-64:51-6.
- Zhou W, Sailani MR, Contrepois K, et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. *Nature*. 2019;569(7758):663-71.
- Chávez-Carbajal A, Pizano-Zárate ML, Hernández-Quiroz F, et al. Characterization of the Gut Microbiota of Individuals at Different T2D Stages Reveals a Complex Relationship with the Host. *Microorganisms*. 2020;8(1):94.
- Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810-20.
- Zhong H, Ren H, Lu Y, et al. Distinct gut metagenomics and metaproteomics signatures in prediabetics and treatment-naïve type 2 diabetics. *EBioMedicine*. 2019;47:373-83.
- Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(44):15718-23.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
- Peng W, Huang J, Yang J, et al. Integrated 16s rRNA Sequencing, Metagenomics, and Metabolomics to Characterize Gut Microbial Composition, Function, and Fecal Metabolic Phenotype in Non-Obese Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rats. *Front Microbiol*. 2020;10:3141.
- Yu F, Han W, Zhan G, et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to cognitive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(22):10454-67.
- Yu F, Han W, Zhan G, et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to cognitive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(10):3262-79.
- Yang R, Jia Q, Mehmood S, et al. Genistein Ameliorates Inflammation and Insulin Resistance Through Mediation of Gut Microbiota Composition in Type 2 Diabetic Mice. *Eur J Nutr*. 2021;60(4):2155-68.
- Kieler IN, Osto M, Hugentobler L, et al. Diabetic cats have decreased gut microbial diversity and a lack of butyrate producing bacteria. *Sci Rep*. 2019;9(1):4822.
- Okazaki F, Zang L, Nakayama H, et al. Microbiome Alteration in Type 2 Diabetes Mellitus Model of Zebrafish. *Sci Rep*. 2019;9(1):867.
- Hill JH, Franzosa EA, Huttenhower C, et al. A conserved bacterial protein induces pancreatic beta cell expansion during zebrafish development. *Elife*. 2016;5:e20145.
- Zhang J, Ni Y, Qian L, et al. Decreased Abundance of Akkermansia muciniphila Leads to the Impairment of Insulin Secretion and Glucose Homeostasis in Lean Type 2 Diabetes. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(16):e2100536.
- Gu C, Yang Y, Xiang H, et al. Deciphering bacterial community changes in Zucker diabetic fatty rats based on 16S rRNA gene sequences analysis. *Oncotarget*. 2016;7(31):48941-52.
- Zhang Y, Wu T, Li W, et al. Lactobacillus casei LC89 exerts antidiabetic effects through regulating hepatic glucagon response and gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Food Funct*. 2021;12(18):8288-99.
- Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019;51(4):600-5.
- Craciun CI, Neag MA, Cătinean A, et al. The relationships between gut microbiota and diabetes mellitus, and treatments for diabetes mellitus. *Biomedicines*. 2022;10(2):308.
- Gou W, Ling CW, He Y, et al. Interpretable machine learning framework reveals robust gut microbiome features associated with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):358-66.
- Ternak G, Berenyi K, Kun S, et al. Inverse association between use of broad spectrum penicillin with beta-lactamase inhibitors and prevalence of type 1 diabetes mellitus in Europe. *Sci Rep*. 2021;11(1):16768.
- Park SJ, Park YJ, Chang J, et al. Association between antibiotics use and diabetes incidence in a nationally representative retrospective cohort among Koreans. *Sci Rep*. 2021;11(1):21681.
- Малаева Е.Г., Стома И.О. Возможности модификации кишечного микробиома. *Архив внутренней медицины*. 2022;12(5):341-51 [Malaeva EG, Stoma IO. Possibilities and Prospects of Modification of the Intestinal Microbiome. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(5):341-51 (in Russian)].
- Liang T, Wu L, Xi Y, et al. Probiotics supplementation improves hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hypertension in type 2 diabetes mellitus: An update of meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(10):1670-88.
- Isaeva G, Isaeva R. Probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: reality and perspective. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022;68(3):277-88.
- Исаева Г.Ш., Исаева Р.А. Механизмы межмикробных взаимодействий между пробиотическими микроорганизмами и *Helicobacter pylori*. *KMAX*. 2023;3:225-38 [Isaeva GS, Isaeva RA. Mechanisms of microbial interactions between probiotic microorganisms and *Helicobacter pylori*. *KMAX*. 2023;3:225-38 (in Russian)].
- Ferrario C, Taverniti V, Milani C, Fiore W, et al. Modulation of fecal Clostridiales bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei* DG varies among healthy adults. *J Nutr*. 2014;144(11):1787-96. DOI:10.3945/jn.114.197723. Erratum in: *J Nutr*. 2015;145(4):839.
- Guida F, Turco F, Iannotta M, et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain Behav Immun*. 2018;67:230-45. DOI:10.1016/j.bbi.2017.09.001
- Kim K, Lee S, Park SC, et al. Role of an unclassified Lachnospiraceae in the pathogenesis of type 2 diabetes: a longitudinal study of the urine microbiome and metabolites. *Exp Mol Med*. 2022;54(8):1125-32. DOI:10.1038/s12276-022-00816-x
- Compare D, Rocco A, Coccoli P, et al. *Lactobacillus casei* DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: an ex-vivo organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):53. DOI:10.1186/s12876-017-0605-x
- Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(4):604-13. DOI:10.1177/2050640617736478
- Tao YW, Gu YL, Mao XQ, et al. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a metaanalysis. *J Transl Med*. 2020;18(1):30.
- Ardehsirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, et al. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Daru*. 2019;27(2):827-37.
- Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr*. 2016;115(7):1167-77.
- Нургалева Е.А., Линецкая О.И., Левина Я.В., и др. Перспективы фармакотерапии сахарного диабета с применением коррекции микробиоты желудочно-кишечного тракта. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023;20(2):157-60 [Nurgaleeva EA, Linetskaya OI, Levina YV, et al. Prospects for pharmacotherapy of diabetes mellitus using modern approaches to the correction of the gut microbiota. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(2):157-60 (in Russian)]. DOI:10.19163/1994-9480-2023-20-2-157-160

42. Zhang Z, Bai L, Guan M, et al. Potential probiotics *Lactobacillus casei* K11 combined with plant extracts reduce markers of type 2 diabetes mellitus in mice. *J Appl Microbiol.* 2021;131(4):1970-82.
43. Cheng D, Xie MZ. A review of a potential and promising probiotic candidate – *Akkermansia muciniphila*. *J Appl Microbiol.* 2021;130(6):1813-22.
44. Zhai Q, Feng S, Arjan N, et al. A next generation probiotic, *Akkermansia muciniphila*. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(19):3227-36.
45. Шендеров Б.А., Юдин С.М., Загайнова А.В., и др. *Akkermansia muciniphila* – новый универсальный пробиотик на основе живых комменсальных бактерий кишечника человека и животных: действительность или легенда? *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019;96(4):105-15.
46. Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.* 2016;65(3):426-36.
47. Hansen CH, Krych L, Nielsen DS, et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia.* 2012;55(8):2285-94.
48. Zhao S, Liu W, Wang J, et al. *Akkermansia muciniphila* improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet-fed mice. *J Mol Endocrinol.* 2017;58(1):1-14.
49. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(22):9066-71.
50. Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med.* 2017;23(1):107-113.
51. Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019;25(7):1096-103.
52. Wu H, Tremaroli V, Schmidt C, et al. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metab.* 2020;32(3):379-90.
53. Xu J, Liang R, Zhang W, et al. Faecalibacterium prausnitzii-derived microbial anti-inflammatory molecule regulates intestinal integrity in diabetes mellitus mice via modulating tight junction protein expression. *J Diabetes.* 2020;12(3):224-36.
54. Agarwal P, Khatri P, Billack B, et al. Oral delivery of glucagon like peptide-1 by a recombinant *Lactococcus lactis*. *Pharm Res.* 2014;31(12):3404-14.
55. Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clin Chim Acta.* 2020;503:90-8.
56. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913-6. DOI:10.1053/j.gastro.2012.06.031. Erratum in: *Gastroenterology.* 2013;144(1):250.
57. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab.* 2017;26(4):611-9.e6. DOI:10.1016/j.cmet.2017.09.008
58. De Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ, et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut.* 2020;69(3):502-12.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU



Влияние спортивных нагрузок на работу эндокринной системы у мужчин

М.А. Берковская^{✉1}, А.А. Эльмурзаева², А.Л.-А. Эдаев¹, Т.Ю. Селахов¹, Х.М. Токаев¹, И.Д. Гурова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова», Грозный, Россия

Аннотация

Эндокринная система участвует в регуляции большинства метаболических процессов в организме человека, что в норме обеспечивает поддержание оптимальной работы и гомеостаза различных органов и систем. Занятия спортом и разнообразные физические нагрузки оказывают влияние на регуляторную функцию эндокринных желез в виде последовательных фаз, при этом величина ответа зависит от интенсивности и длительности выполняемой нагрузки. Гормональная регуляция во время физической активности способствует адаптации функциональной активности сердечно-сосудистой системы, активации энергетических депо, поддержанию адекватной гидратации тканей. Физическая активность приводит к повышению продукции соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста-1, общего и свободного тестостерона, что усиливает анаболические реакции организма. Важно понимать взаимосвязь и влияние физических нагрузок на работу эндокринной системы для разработки комплексов физических упражнений, реабилитации пациентов, изучения и лечения эндокринных нарушений. Влияние физических нагрузок на эндокринную систему женщин изучено в большей степени, чем мужчин, данные в отношении которых носят противоречивый характер. Настоящая статья посвящена обсуждению работы различных эндокринных органов и особенностей гормональной регуляции при спортивных нагрузках у мужчин.

Ключевые слова: эндокринная система, спорт, физическая нагрузка, тестостерон, соматотропин, инсулиноподобный фактор роста-1, кортизол

Для цитирования: Берковская М.А., Эльмурзаева А.А., Эдаев А.Л.-А., Селахов Т.Ю., Токаев Х.М., Гурова И.Д. Влияние спортивных нагрузок на работу эндокринной системы у мужчин. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):263–268. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202697

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The impact of physical exercise on the endocrine system in men: A review

Marina A. Berkovskaya^{✉1}, Asya A. Elmurzaeva², Api L.-A. Edaev¹, Timerlan Yu. Selakhov¹, Habib M. Tokaev¹, Irina D. Gurova¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Kadyrov Chechen State University, Grozny, Russia

Abstract

The endocrine system regulates many functions of the human body to maintain optimal performance and homeostasis of various organs and systems. Playing sports and various physical activities changes the regulatory function of the endocrine organs in the form of successive phases, and the magnitude of the response depends on the intensity and duration of the physical stress exerted. Hormonal regulation during physical activity facilitates the adaptation of the functional activity of the cardiovascular system, the activation of energy depots, and the maintenance of adequate tissue hydration. Physical activity leads to an increase in the production of growth hormone, insulin-like growth factor-1, total and free testosterone, which enhances the anabolic reactions of the body. It is important to understand the relationship and impact of physical activity on the functioning of the endocrine system for the development of physical exercise's complexes, patient rehabilitation, research and treatment of endocrine disorders. The effect of physical activity on the endocrine system for women has been studied to a greater extent, in contrast to men, where the data is contradictory. Therefore, in this article we will highlight the features of various endocrine organs and hormones during sports activities in men.

Keywords: endocrine system, sport, physical activity, testosterone, somatotropin, insulin-like growth factor-1, cortisol

For citation: Berkovskaya MA, Elmurzaeva AA, Edaev ALA, Selakhov TYu, Tokaev HM, Gurova ID. The impact of physical exercise on the endocrine system in men: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):263–268. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202697

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Берковская Марина Ароновна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: abaitamar@gmail.com; SPIN-код: 4251-7117

Эльмурзаева Ася Акрамовна – студентка ФГБОУ ВО «ЧГУ им. А.А. Кадырова»

Эдаев Апи Лом-Алиевич – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Селахов Тимерлан Юсупович – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉]**Marina A. Berkovskaya** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: abaitamar@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4974-7765; SPIN code: 4251-7117

Asya A. Elmurzaeva – Student, Kadyrov Chechen State University

Api L.-A. Edaev – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Timerlan Yu. Selakhov – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Введение

Эндокринная система участвует в регуляции работы органов и систем и большинства обменных процессов в организме человека. Так, гормоны осуществляют гуморальную регуляцию роста и развития организма, половой функции, обмена веществ и энергии, иммунных реакций и т.д. Исследования ряда авторов показали, что различная физическая активность также влияет на работу эндокринной системы, позволяя ей приспособлять организм человека под изменяющиеся условия [1]. Данные изменения могут иметь разную выраженность в зависимости от частоты и продолжительности физической активности. В частности, у лиц, занимающихся любительским спортом, и у профессиональных спортсменов изменения будут носить разный характер, поскольку в последнем случае из-за постоянных значительных физических нагрузок более выражена физиологическая адаптация эндокринной системы [2], позволяющая организму эффективно приспособляться к выполнению тех или иных физических нагрузок, уменьшая воздействие стрессового фактора и сводя к минимуму нагрузку до гомеостатических пределов [3].

Врачам и исследователям, занимающимся разработкой комплексов физических упражнений, реабилитацией пациентов, изучением и лечением эндокринных заболеваний, необходимо понимать взаимосвязь и влияние физических нагрузок на работу эндокринной системы.

При занятиях спортом интенсивная мышечная деятельность изменяет функционирование организма посредством нервно-гуморальной регуляции. Взаимодействие нервной и эндокринной систем происходит в первую очередь в гипоталамо-гипофизарной области, осуществляющей регуляторную функцию по отношению к периферическим эндокринным железам, которые, в свою очередь, влияют на соответствующие органы-мишени в организме [4]. Последующие изменения гормональной регуляции преследуют ряд целей. Наиболее важные из них – следующие: адаптировать функциональную активность сердечно-сосудистой системы, активировать энергетические депо, поддерживать адекватную гидратацию тканей. При этом физическая нагрузка играет роль стрессовой реакции, а реакция организма представляет собой ответ на возникший триггер [5].

Стоит выделить 3 нейроэндокринные оси, подвергающиеся изменениям при занятиях спортом. Это гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГН), гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось и ось соматотропного гормона (СТГ) – инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Первая ось в большей степени отвечает за реакцию на возникновение стресса, а 2 и 3-я играют значительную роль в реакциях на занятие спортом [6, 7].

Влияние спорта на эндокринную и репродуктивную функции у женщин достаточно хорошо изучено и описано в литературе [8, 9], с одной стороны. С другой стороны, имеющиеся данные об особенностях работы эндокринной системы у спортсменов-мужчин ограничены и разрознены.

Цель статьи – систематизировать данные научных исследований о влиянии спортивных нагрузок на эндокринную систему у мужчин.

ГН и физические нагрузки

Начало спортивной тренировки связано с повышением активности симпатической нервной системы, которая происходит непосредственно до начала физической ак-

тивности, что связано с ожиданием стресса от последующего упражнения. Эта закономерность наиболее ярко выражена у людей на спортивных соревнованиях. Далее увеличение симпатoadренальной активности вызывается прямой стимуляцией двигательных центров головного мозга и афферентных импульсов от работающих мышц, приводит к высвобождению гормонов стресса (катехоламинов) из мозгового слоя надпочечников, что, в свою очередь, приводит к учащению и усилению частоты сердечных сокращений из-за улучшения проведения возбуждения по миокарду посредством ускорения продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов за счет влияния на медленный канальцевый ток [10, 11]. Одновременно с этим ингибируется секреция инсулина и активируется синтез глюкагона.

В последующем данный эффект дополнительно усиливается за счет работы ГН оси [7]. Происходит высвобождение тиреотропин-рилизинг-фактора, кортикотропин-рилизинг-фактора и соматотропин-рилизинг-фактора из гипоталамуса. Указанные гормоны, попадая в переднюю долю гипофиза, индуцируют высвобождение аденокортикотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь, стимулирует продукцию кортизола и андрогенов в коре надпочечников [7]. По данным исследований J. Yanovski и соавт., спустя 15–20 мин интенсивной тренировки выделяется кортизол [12]. Однако при продолжительных и повторяющихся физических нагрузках кортизол снижается. В эксперименте H. de Souza и соавт. исследовано влияние аэробной нагрузки средней и высокой интенсивности в течение 5 дней подряд: в 1-й день отмечалось небольшое повышение кортизола с 15,97 до 17,46 мкг/дл, а затем в течение 4 дней происходило его снижение до среднего уровня 8,39 мкг/дл. Кроме того, отмечено незначительное снижение гормона щитовидной железы тироксина с 1,31 до 1,14 [13]. В другом исследовании S. Walker и соавт. показано, что у мужчин молодого и пожилого возраста, постоянно занимающихся силовыми тренировками, базальный уровень кортизола в крови до и после тренировки практически не отличался [14].

Активация симпатoadренальной системы и ГН при физических нагрузках также обуславливает снижение секреции инсулина и повышение секреции глюкагона [15]. I. Tabata и соавт. отмечено быстрое повышение уровня концентрации АКТГ и кортизола при падении глюкозы крови до уровня 3,3 ммоль/л. Однако данное снижение возможно только при высокоинтенсивных или продолжительных тренировках, что может быть связано с резко возрастающим потреблением глюкозы мышцами и возрастанием таких гормонов, как АКТГ и кортизол, что, в свою очередь, приводит к подавлению секреции инсулина и стимуляции секреции глюкагона [16].

Если занятие спортом продолжается, то нейрогуморальная регуляция переходит в следующую фазу. Благодаря работе гипоталамуса и гипофиза повышается секреция СТГ, антидиуретического гормона, пролактина и секреция гормонов периферическими эндокринными железами, подчиненными гипофизарной регуляции: тестостерон, тироксин, ИФР-1 [17, 18]. На данной стадии гормональной ответ регулируется на основе обратной связи и усиливается по мере увеличения продолжительности упражнений и возникающего энергопотребления, требующего мобилизации сил организма. Повышение терморегуляции при физической активности также играет важную роль в повышении активности гормональных реакций [19].

Токаев Хабиб Мансурович – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Гурова Ирина Дмитриевна – клин. ординатор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: irina.gurova1004@gmail.com

Habib M. Tokaev – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Irina D. Gurova – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: irina.gurova1004@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2040-0899

Соматотропный гормон

В ряде исследований показано, что физическая нагрузка оказывает влияние на продукцию гормона роста (СТГ), секреция которого контролируется гипоталамусом посредством соматолиберина и соматостатина [19, 20]. СТГ синтезируется в передней доле гипофиза и оказывает действие в первую очередь через активацию синтеза своего медиатора – ИФР-1 [21].

СТГ ответственен за стимуляцию линейного роста (в детстве), а также влияет на все виды обмена веществ: углеводный (увеличивает запасы гликогена и продукцию глюкозы печенью), липидный (увеличивает липолиз и синтез кетоновых тел), белковый (увеличивает поглощение аминокислот и синтез белка). Наиболее значимыми эффектами гормона роста у взрослых являются анаболическое действие и улучшение усвояемости кальция и фосфора. Данный гормон в значительной степени секретируется во время сна (в первые 4 ч), при физических нагрузках, физическом и психологическом стрессе и при гипогликемии [22].

При выполнении одиночной интенсивной силовой нагрузки максимальная концентрация СТГ наблюдалась при большом объеме вовлеченных в работу мышц, большой величине нагрузки при выполнении упражнений и короткой продолжительности интервалов отдыха (менее 90 с) [23]. Концентрация СТГ положительно коррелирует с уровнем лактата [24]. В исследовании S. Walker и соавт. оказалось, что в отличие от женщин нетренированные мужчины были более восприимчивы к переутомлению при начале физических силовых тренировок, что приводило к повышению уровней лактата и гормона роста в крови. Данные различия между полами были менее выражены после 8-недельных силовых тренировок [25].

При аэробных нагрузках стимуляция секреции СТГ наблюдается уже через 15 мин и более ярко выражена, чем при силовых нагрузках или спринте, у молодых мужчин (18–25 лет) и мужчин среднего возраста (40–55 лет) [26].

По данным исследований, у женщин всех возрастов уровень СТГ более высокий и менее выражен волнообразный характер секреции, чем у мужчин сопоставимого возраста [27]. К тому же у мужчин с возрастом происходит снижение реакции СТГ на выполнение физической нагрузки. Это значит, что для поддержания оптимального уровня СТГ и, как следствие, поддержания мышечного объема и профилактики старческой саркопении мужчинам может потребоваться более высокая интенсивность упражнений [28].

В 2014 г. K. Ritsche и соавт. показано, что гормон роста, стимулированный физической нагрузкой, значительно сильнее повышался у людей с депривацией сна, чем у людей после достаточного сна и последующей физической нагрузки. Авторы отмечают, что физическая нагрузка после депривации сна приводила к более стабильному повышению содержания СТГ в течение 24 ч. Такой биологический эффект может привести к увеличению толерантности к глюкозе и даже росту и восстановлению мышц у людей, лишенных достаточного сна (студентов, спортсменов, врачей, медсестер, родителей новорожденных) [29].

Отмечается также, что повышение СТГ при силовых тренировках носит временный характер и длится от 15 до 30 мин [30]. Это может быть связано с тем, что СТГ обладает коротким периодом полураспада, что делает измерение ИФР-1 более значимым для клинических исследований [14].

Инсулиноподобный фактор роста-1

ИФР-1 (соматомедин С) представляет собой полипептид, состоящий из 70 аминокислот. ИФР-1 является основным медиатором пре- и постнатального роста. Он вырабатывается преимущественно в печени и служит эн-

докринным (а также пара- и аутокринным) регулятором, опосредующим действие гормона роста в периферических тканях, таких как мышцы, хрящи, кости, почки, нервы, кожа, легкие и сама печень. Нужно отметить, что ИФР-1 более стабилен в крови, поэтому его определение используется для интегральной оценки секреции СТГ.

Как и в случае с гормоном роста, повышение ИФР-1 при физической нагрузке отмечается во многих исследованиях [31, 32]. ИФР-1 играет важную роль в развитии мышц и регуляции чувствительности к инсулину. Более того, в британском исследовании J. Lin и соавт. показали, что как низкие, так и высокие уровни циркулирующего ИФР-1 связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции, что показывает важность мониторинга статуса данного гормона у пациентов, занимающихся спортом [33].

В нескольких исследованиях отмечается, что у мужчин высокоинтенсивные тренировки приводят к большему повышению ИФР-1 в крови, что сопровождается улучшением чувствительности к инсулину и ее суррогатных маркеров, например индекса оценки инсулинорезистентности по гомеостатической модели (НОМА1-IR) [33–35]. Известно, что расширение физической активности является необходимым и патогенетически обоснованным компонентом профилактики и комплексной терапии ожирения и сахарного диабета 2-го типа, что подтверждается многими исследованиями [36–38]. Так, F. Shabkhiz и соавт. в исследовании показали, что силовые тренировки на все группы мышц у мужчин старше 65 лет снижают инсулинорезистентность за счет увеличения мышечной массы [37]. Работа M. Petersen и соавт. демонстрирует, что высокоинтенсивные интервальные тренировки повышают чувствительность клеток к инсулину и способствуют улучшению показателей углеводного обмена у мужчин 40–65 лет с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [38].

Сказанное подтверждает, что гормональные изменения во время физической активности положительно влияют на состояние здоровья лиц разных возрастных групп.

Ось «гипоталамус – гипофиз – гонады» и физические упражнения

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось включает 3 органа нейроэндокринной регуляции человека: гипоталамус, гипофиз и половые железы, которые у женщин представлены яичниками, а мужчин – яичками. Данные органы участвуют не только в развитии и поддержании репродуктивной функции, но и в регуляции иммунной и скелетно-мышечной систем. Нейроны гипоталамуса секретируют гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) из его медиальной базальной части, воронки и перивентрикулярной области. Данный гормон влияет на переднюю долю гипофиза, что способствует секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) [39].

У женщин ФСГ стимулирует фолликулогенез и синтез эстрогенов. ЛГ необходим для овуляции, выработки андрогенов и поддержания желтого тела. У мужчин ФСГ стимулирует клетки Сертоли, способствуя сперматогенезу, а ЛГ влияет на клетки Лейдига, стимулируя выработку тестостерона [40].

У женщин при отсутствии физических нагрузок выделение ГнРГ варьирует в зависимости от фазы менструального цикла – каждые 15 мин в фолликулярной фазе и каждые 45 мин – в лютеинизирующей. У мужчин пики секреции ГнРГ реже – каждые 90 мин. При этом максимальная концентрация ГнРГ у обоих полов приходится на утро, снижается в течение дня и снова повышается во время сна, ночью. Важно отметить, что при физической нагрузке концентрации таких гормонов, как кортикотропин-рилизинг-гормон, лептин, адипонектин, инсулин и катехолами-

ны, также подвержены изменениям и модулируют высвобождение ГнРГ, что, в свою очередь, оказывает влияние на ФСГ и ЛГ [40].

Тестостерон и физические нагрузки у мужчин

Тестостерон – основной андрогенный стероидный гормон, вырабатываемый семенниками мужчины. Многие функции андрогенов в организме опосредуются связыванием с андрогенным рецептором, модулирующим транскрипцию чувствительных генов [41].

Тестостерон, обладая анаболическим действием, играет важную роль в нервно-мышечной адаптации, наращивании и поддержании мышц, стимулируя рост мышечной массы и уменьшая жировые отложения [41]. Экзогенный тестостерон как при краткосрочном, так и долгосрочном применении способствует усилению степени гипертрофии волокон скелетных мышц мужчин за счет активации клеток-сателлитов и стимуляции роста миоядерных клеток для синтеза белка [42, 43]. F. Kadi также показал, что длительное применение экзогенного тестостерона увеличивает волокна с центрально расположенными мионуклеусами, что приводит к высокой регенеративной активности мышечной ткани [44].

Во многих исследованиях продемонстрировано, что физическая активность у мужчин значительно увеличивает уровни общего и свободного тестостерона. M. Grandys и соавт. провели исследование на ранее не тренировавшихся мужчинах и показали увеличение уровня тестостерона в сыворотке крови через 5 нед тренировок на велоэргометре [45]. Однако в исследованиях, изучающих уровень тестостерона у людей, занимающихся спортом длительно, единого мнения не получено.

L. Fitzgerald и соавт. наблюдали за профессиональными велосипедистами и показали высокие уровни тестостерона во время тренировок, в то время как другие исследователи не отмечали значимой динамики тестостерона, но наблюдалась положительная корреляция между тренировочным объемом и уровнем тестостерона [46–48]. Другие исследования, напротив, демонстрируют снижение уровня тестостерона у профессиональных спортсменов. Так, A. Tafuri и соавт. показали снижение тестостерона у бегунов после забега в 300 км и перепадом высоты в 16 тыс. км за 19 дней, также у данных испытуемых был снижен 17-β-эстрадиол. Следует отметить, что данные показатели возвращались к нормальным значениями в течение 10 дней после физической нагрузки [49].

В работе S. Walker и соавт. показано, что у мужчин и молодого, и пожилого возраста, постоянно занимающихся силовыми тренировками, уровень тестостерона после тренировки был повышен [14]. Данные результаты подтверждает также исследование А.А. Чернозуба, где в ответ на острую силовую нагрузку в процессе 3-месячных занятий тяжелыми силовыми упражнениями отмечено увеличение концентрации тестостерона в крови как не тренированных юношей, так и тренированных атлетов, при этом наблюдалась положительная динамика морфофункциональных показателей и параметров, характеризующих состав тела [50]. Однако известно, что с возрастанием концентрация свободного тестостерона снижается. В исследовании L. Di Luigi и соавт. показана высокая распространенность низкого уровня тестостерона у занимающихся спортом мужчин старше 50 лет [51], с одной стороны. С другой стороны, во многих исследованиях, изучавших уровень тестостерона у пожилых мужчин после силовых тренировок, наблюдалось значительное повышение его концентрации [45, 52].

Учитывая сказанное, стоит отметить особую важность расширения режима физической активности у мужчин среднего и пожилого возраста. Известно, что по всему миру 1 из 4 взрослых людей не поддерживает физическую

активность на рекомендованном уровне, что ассоциировано с повышением риска смерти [53]. Пожилые люди склонны к малоподвижному образу жизни, что часто приводит к развитию ожирения, которое, в свою очередь, ассоциировано с высоким сердечно-сосудистым риском [54, 55]. Многие исследования демонстрируют благоприятное влияние физических упражнений на снижение массы тела, сердечно-сосудистый риск и смертность у пожилых людей. Так, в исследовании L. Hopstock и соавт. обнаружено, что всего 2 одночасовых адаптированных тренировки в неделю привели к снижению массы тела у мужчин пожилого возраста [56]. W. Park и соавт. указывают, что комбинированные силовые и кардиотренировки у пожилых мужчин с ожирением приводят к существенному снижению массы тела, а также снижению кардиометаболических факторов риска [57].

Таким образом, можно отметить, что при силовых упражнениях в большинстве представленных исследований обнаружено увеличение тестостерона в отличие от длительных аэробных тренировок. Это может быть обусловлено существующей значительной вариабельностью базального уровня тестостерона и общего гормонального ответа на различные виды нагрузок. Важно также обозначить фактор перетренированности и снижения доступности энергии, что может быть связано со снижением выработки тестостерона. Перетренированностью считают чрезмерные нагрузки с недостаточным периодом восстановления, что наиболее часто наблюдается у профессиональных спортсменов, занимающихся длительными и аэробными видами спорта. Это подтверждается исследованием A. Hackney и соавт., где у спортсменов-мужчин с изнуряющими тренировками уровень тестостерона был ниже на 40–80% по сравнению с группой испытуемых без тренировок [58]. Стоит учитывать, что повышение выработки тестостерона во время физических нагрузок и оказываемые им анаболические эффекты положительно влияют на кардиометаболический прогноз, поэтому важно рекомендовать мужчинам среднего и пожилого возраста расширять уровень физической активности.

Заключение

В данном обзоре мы систематизировали научные публикации о влиянии физической нагрузки на эндокринную функцию у мужчин. Обобщая представленные данные, мы выделили следующие основные закономерности.

Однократные силовые, так же как и тренировки на выносливость, чаще всего приводят к повышению уровня кортизола, однако регулярные физические нагрузки приводят к его снижению, отражая адаптацию оси ГПН к нагрузкам. Во всех случаях занятий спортом как у молодых, так и у пожилых мужчин происходит повышение СТГ и ИФР-1, особенно при высокоинтенсивных тренировках. Данные об изменениях концентрации тестостерона разнятся, однако можно отметить, что у пожилых мужчин уровень тестостерона ниже, но под воздействием физических нагрузок повышается. При длительных и интенсивных тренировках тестостерон может снижаться, особенно у профессиональных спортсменов на фоне перетренированности.

Физические упражнения значительно влияют на уровень всех обсуждаемых гормонов, поэтому описанные закономерности гормонального ответа на физическую активность могут представлять интерес при разработке упражнений для реабилитации пожилых пациентов и поддержания здоровья остальных возрастных групп мужчин.

Для дальнейшей разработки различных видов физических упражнений с учетом гормонального ответа в целях профилактики различных заболеваний, а также для лечения и реабилитации пациентов с эндокринными нарушениями необходимы дополнительные исследования.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Athanasios N, Bogdanis GC, Mastorakos G. Endocrine responses of the stress system to different types of exercise. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(2):251-66. DOI:10.1007/s11154-022-09758-1
- Duclos M, Tabarin A. Exercise and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Front Horm Res.* 2016;47:12-26. DOI:10.1159/000445149
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al.; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59. DOI:10.1249/MSS.0b013e318213f3ef
- Hackney AC. Exercise as a stressor to the human neuroendocrine system. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(10):788-97. PMID:17090977
- Kageyama K, Nemoto T. Molecular mechanisms underlying stress response and resilience. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9007. DOI:10.3390/ijms23169007
- Leistner C, Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol.* 2020;175:55-64. DOI:10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7
- Minas A, Fernandes ACC, Maciel Júnior VL, et al. Influence of physical activity on male fertility. *Andrologia.* 2022;54(7):e14433. DOI:10.1111/and.14433
- Friedenreich CM, Wang Q, Shaw E, et al. The effect of prescribed exercise volume on biomarkers of chronic stress in postmenopausal women: Results from the Breast Cancer and Exercise Trial in Alberta (BETA). *Prev Med Rep.* 2019;15:100960. DOI:10.1016/j.pmedr.2019.100960
- Banitalebi E, Faramarzi M, Bagheri L, Kazemi AR. Comparison of performing 12 weeks' resistance training before, after and/or in between aerobic exercise on the hormonal status of aged women: A randomized controlled trial. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2018;35(3). DOI:10.1515/hmbci-2018-0020
- Mueller PJ, Clifford PS, Crandall CG, et al. Integration of central and peripheral regulation of the circulation during exercise: Acute and chronic adaptations. *Compr Physiol.* 2017;8(1):103-51. DOI:10.1002/cphy.c160040
- Герасименко Д.К. Роль катехолиновых аминов в приспособительных реакциях сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам. *Вопросы науки и образования.* 2018;7(19):23-5 [Gerasimenko DK. Role of catecholamines in cardiovascular adaptive responses to exercise. *Issues of Science and Education.* 2018;7(19):23-5 (in Russian)].
- Yanovski JA, Yanovski SZ, Boyle AJ, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity during exercise in African American and Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2660-3. DOI:10.1210/jcem.85.8.6708
- de Souza HS, Jardim TV, Barroso WKS, et al. Hormonal assessment of participants in a long distance walk. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:19. DOI:10.1186/s13098-019-0414-1
- Walker S, Santolamazza F, Kraemer W, Häkkinen K. Effects of prolonged hypertrophic resistance training on acute endocrine responses in young and older men. *J Aging Phys Act.* 2015;23(2):230-6. DOI:10.1123/japa.2013-0029
- Kim J, Saidel GM, Kirwan JP, Cabrera ME. Computational model of glucose homeostasis during exercise. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;2006:311-4. DOI:10.1109/IEMBS.2006.260736
- Tabata I, Ogita F, Miyachi M, Shibayama H. Effect of low blood glucose on plasma CRF, ACTH, and cortisol during prolonged physical exercise. *J Appl Physiol (1985).* 1991;71(5):1807-12. DOI:10.1152/jappl.1991.71.5.1807
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В., Кочина А.С. Влияние физической активности на пролактин и гормоны щитовидной железы. *Академия медицины и спорта.* 2021;3(2):25-9 [Demidova TYu, Skuridina DV, Kochina AS. Effects of physical activity on prolactin and thyroid hormones. *Academy of Medicine and Sports.* 2021;2(3):25-9 (in Russian)]. DOI:10.15829/2712-7567-2021-34
- Hackney AC. Stress and the neuroendocrine system: The role of exercise as a stressor and modifier of stress. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2006;1(6):783-92. DOI:10.1586/17446651.1.6.783
- Wright HE, Selkirk GA, McLellan TM. HPA and SAS responses to increasing core temperature during uncompensable exertional heat stress in trained and untrained males. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108(5):987-97. DOI:10.1007/s00421-009-1294-0
- Currier BS, Mcleod JC, Banfield L, et al. Resistance training prescription for muscle strength and hypertrophy in healthy adults: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2023;57(18):1211-20. DOI:10.1136/bjsports-2023-106807
- Malin SK, Rynders CA, Weltman JY, et al. Exercise intensity modulates glucose-stimulated insulin secretion when adjusted for adipose, liver and skeletal muscle insulin resistance. *PLoS One.* 2016;11(4):e0154063. DOI:10.1371/journal.pone.0154063
- Ботвинева Л.А., Корягина Ю.В. Физическая нагрузка и соматотропный гормон. *Российский журнал спортивной науки: медицина, физиология, тренировка.* 2022;3(3):11-6 [Botvineva LA, Koryagina YuV. Physical activity and somatotrophic hormone. *Russian Journal of Sports Science: Medicine, Physiology, Training.* 2022;3(3):11-6 (in Russian)]. DOI:10.51871/2782-6570_2022_01_03_2
- Kraemer WJ, Ratamess NA, Nindl BC. Recovery responses of testosterone, growth hormone, and IGF-1 after resistance exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2017;122(3):549-58. DOI:10.1152/japplphysiol.00599.2016
- Hackney AC, Lane AR. Exercise and the regulation of endocrine hormones. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;135:293-311. DOI:10.1016/bs.pmbts.2015.07.001
- Walker S, Häkkinen K, Virtanen R, et al. Acute neuromuscular and hormonal responses to 20 versus 40% velocity loss in males and females before and after 8 weeks of velocity-loss resistance training. *Exp Physiol.* 2022;107(9):1046-60. DOI:10.1113/EP090371
- Gilbert KL, Stokes KA, Hall GM, Thompson D. Growth hormone responses to 3 different exercise bouts in 18- to 25- and 40- to 50-year-old men. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33(4):706-12. DOI:10.1139/H08-034
- Bird SP, Tarpenning KM, Marino FE. Designing resistance training programmes to enhance muscular fitness: a review of the acute programme variables. *Sports Med.* 2005;35(10):841-51. DOI:10.2165/00007256-200535100-00002
- Arwert L, Roos JC, Lips P, et al. Effects of 10 years of growth hormone (GH) replacement therapy in adult GH-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(3):310-6. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02343.x
- Ritsche K, Nindl BC, Wideman L. Exercise-Induced growth hormone during acute sleep deprivation. *Physiol Rep.* 2014;2(10):e12166. DOI:10.14814/phy2.12166
- McGlory C, Phillips SM. Exercise and the Regulation of skeletal muscle hypertrophy. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;135:153-73. DOI:10.1016/bs.pmbts.2015.06.018
- West DW, Kujbida GW, Moore DR, et al. Resistance exercise-induced increases in putative anabolic hormones do not enhance muscle protein synthesis or intracellular signalling in young men. *J Physiol.* 2009;587(Pt. 21):5239-47. DOI:10.1113/jphysiol.2009.177220
- West DW, Cotie LM, Mitchell CJ, et al. Resistance exercise order does not determine postexercise delivery of testosterone, growth hormone, and IGF-1 to skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38(2):220-6. DOI:10.1139/apnm-2012-0397
- Lin J, Yang L, Huang J, et al. Insulin-like growth factor 1 and risk of cardiovascular disease: Results from the UK biobank cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(9):e850-60. DOI:10.1210/clinem/dgad105
- Li B, Feng L, Wu X, et al. Effects of different modes of exercise on skeletal muscle mass and function and IGF-1 signaling during early aging in mice. *J Exp Biol.* 2022;225(21):jeb244650. DOI:10.1242/jeb.244650
- Herbert P, Hayes LD, Sculthorpe NF, Grace FM. HIIT produces increases in muscle power and free testosterone in male masters athletes. *Endocr Connect.* 2017;6(7):430-6. DOI:10.1530/EC-17-0159
- Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: A consensus statement from the American college of sports medicine. *Med Sci Sports Exerc.* 2022;54(2):353-68. DOI:10.1249/mss.0000000000002800
- Shabkhiz F, Khalafi M, Rosenkranz S, et al. Resistance training attenuates circulating FGF-21 and myostatin and improves insulin resistance in elderly men with and without type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Eur J Sport Sci.* 2021;21(4):636-45. DOI:10.1080/17461391.2020.1762755
- Petersen MH, de Almeida ME, Wentorf EK, et al. High-intensity interval training combining rowing and cycling efficiently improves insulin sensitivity, body composition and VO₂max in men with obesity and type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1032235. DOI:10.3389/fendo.2022.1032235
- Schmidt KL, Macdougall-Shackleton EA, Soma KK, Macdougall-Shackleton SA. Developmental programming of the HPA and HPG axes by early-life stress in male and female song sparrows. *Gen Comp Endocrinol.* 2014;196:72-80. DOI:10.1016/j.ygcen.2013.11.014
- Cano Sokoloff N, Misra M, Ackerman KE. Exercise, training, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men and women. *Front Horm Res.* 2016;47:27-43. DOI:10.1159/000445154
- Wood RI, Stanton SJ. Testosterone and sport: current perspectives. *Horm Behav.* 2012;61(1):147-55. DOI:10.1016/j.yhbeh.2011.09.010

42. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med.* 2004;34(8):513-54. DOI:10.2165/00007256-200434080-00003
43. West DW, Phillips SM. Anabolic processes in human skeletal muscle: restoring the identities of growth hormone and testosterone. *Phys Sportsmed.* 2010;38(3):97-104. DOI:10.3810/psm.2010.10.1814
44. Kadi F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. *Br J Pharmacol.* 2008;154(3):522-8. DOI:10.1038/bjp.2008.118
45. Grandys M, Majerczak J, Duda K, et al. Endurance training of moderate intensity increases testosterone concentration in young, healthy men. *Int J Sports Med.* 2009;30(7):489-95. DOI:10.1055/s-0029-1202340
46. Fitzgerald LZ, Robbins WA, Kesner JS, Xun L. Reproductive hormones and interleukin-6 in serious leisure male athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(11):3765-73. DOI:10.1007/s00421-012-2356-2
47. Saka T, Sofikerim M, Demirtas A, et al. Rigorous bicycling does not increase serum levels of total and free prostate-specific antigen (PSA), the free/total PSA ratio, gonadotropin levels, or uroflowmetric parameters. *Urology.* 2009;74(6):1325-30. DOI:10.1016/j.urology.2009.07.1219
48. Lucia A, Chicharro JL, Pérez M, et al. Reproductive function in male endurance athletes: Sperm analysis and hormonal profile. *J Appl Physiol (1985).* 1996;81(6):2627-36. DOI:10.1152/jappl.1996.81.6.2627
49. Tafuri A, Bondi D, Princiotta A, et al. Effects of physical activity at high altitude on hormonal profiles in foreign trekkers and indigenous Nepalese porters. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1335:111-9. DOI:10.1007/5584_2021_627
50. Чернозуб А.А. Изменение содержания тестостерона в сыворотке крови у людей с различным уровнем тренированности в условиях силовой нагрузки. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2013;68(10):37-40 [Chernozub AA. Changing the content of testosterone in the blood of people of different level of fitness in terms of power load. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2013;68(10):37-40 (in Russian)].
51. Di Luigi L, Sgrò P, Fierro V, et al. Prevalence of undiagnosed testosterone deficiency in aging athletes: does exercise training influence the symptoms of male hypogonadism? *J Sex Med.* 2010;7(7):2591-601. DOI:10.1111/j.1743-6109.2009.01694.x
52. Ahtiainen JP, Nyman K, Huhtaniemi I, et al. Effects of resistance training on testosterone metabolism in younger and older men. *Exp Gerontol.* 2015;69:148-58. DOI:10.1016/j.exger.2015.06.010
53. World Health Organisation. Physical activity. 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>. Accessed: 26.03.2024.
54. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA.* 2016;315(21):2284-91. DOI:10.1001/jama.2016.6458
55. Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4 Suppl. 2):S109-11. DOI:10.1681/ASN.2005121321
56. Hopstock LA, Deraas TS, Henriksen A, et al. Changes in adiposity, physical activity, cardiometabolic risk factors, diet, physical capacity and well-being in inactive women and men aged 57–74 years with obesity and cardiovascular risk – A 6-month complex lifestyle intervention with 6-month follow-up. *PLoS One.* 2021;16(8):e0256631. DOI:10.1371/journal.pone.0256631
57. Park W, Jung WS, Hong K, et al. Effects of moderate combined resistance- and aerobic-exercise for 12 weeks on body composition, cardiometabolic risk factors, blood pressure, arterial stiffness, and physical functions, among obese older men: A pilot study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):7233. DOI:10.3390/ijerph17197233
58. Hackney AC, Fahrner CL, Gullledge TP. Basal reproductive hormonal profiles are altered in endurance trained men. *J Sports Med Phys Fitness.* 1998;38(2):138-41. PMID:9763799

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность применения витаминов группы В у пациентов с диабетической полинейропатией

Д.И. Трухан[✉], И.В. Друк

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Последние десятилетия ознаменовались бурным ростом числа больных, страдающих сахарным диабетом (СД). Наибольшее влияние на прогноз жизни у пациентов с СД оказывают развитие и прогрессирование осложнений заболевания. Одним из частых осложнений СД является диабетическая полинейропатия (ДПН). По оценкам экспертов, ДПН развивается у 50% больных СД и у 10–30% пациентов в преддиабетическом состоянии. В отечественных клинических рекомендациях и алгоритмах вопросы терапии ДПН рассматриваются только в аспекте препаратов, применяемых для лечения ее болевой формы. В рекомендациях международных экспертов важное место занимает патогенетически ориентированная фармакотерапия (α-липоевая кислота и бенфотиамин). Рассмотрено применение витаминов группы В для лечения ДПН. Проведен поиск соответствующих источников в информационных базах PubMed и Scopus, включавший временной период до 12.04.2024. Опыт применения витаминов группы В показывает, что максимальная эффективность достигается при использовании их в комплексе, что обусловлено взаимодополняющим действием каждого отдельного витамина. Применение комбинации витаминов В₁, В₆ и В₁₂ при ДПН нормализует рефлекторные реакции, помогает устранить нарушения чувствительности, повышает скорость проведения по нервным волокнам, оказывает умеренное анальгетическое действие.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, лечение, витамин В₁, витамин В₆, витамин В₁₂, комплекс витаминов группы В, Комбилипен®

Для цитирования: Трухан Д.И., Друк И.В. Эффективность применения витаминов группы В у пациентов с диабетической полинейропатией. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):269–275. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202756

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Effectiveness of use of group B vitamins in patients with diabetic polyneuropathy: A review

Dmitry I. Trukhan[✉], Inna V. Druk

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Recent decades have been marked by a rapid increase in the number of patients suffering from diabetes. The development and progression of complications of the disease have the greatest impact on the life prognosis of patients with diabetes mellitus. One of the common complications of diabetes mellitus is diabetic polyneuropathy. According to expert estimates, diabetic polyneuropathy develops in 50% of patients with diabetes mellitus and in 10–30% of patients in a prediabetic state. In domestic clinical recommendations and algorithms, the treatment of diabetic polyneuropathy is considered only in terms of drugs used to treat the painful form of diabetic polyneuropathy. In the recommendations of international experts, pathogenetically oriented pharmacotherapy (alpha-lipoic acid and benfotiamine) occupies an important place. As part of the review, we examined the use of B vitamins for the treatment of diabetic polyneuropathy. We searched for relevant sources in the PubMed and Scopus information databases, including the time period up to 12.04.2024. Experience with the use of B vitamins shows that their maximum effectiveness is achieved when they are used in combination, which is due to the complementary effect of each individual vitamin. The use of a combination of vitamins В₁, В₆ and В₁₂ for diabetic polyneuropathy normalizes reflex reactions, helps eliminate sensitivity disorders, increases the speed of conduction along nerve fibers, and has a moderate analgesic effect.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, treatment, vitamin В₁, vitamin В₆, vitamin В₁₂, vitamin B complex, Combilipen®

For citation: Trukhan DI, Druk IV. Effectiveness of use of group B vitamins in patients with diabetic polyneuropathy: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(4):269–275. DOI: 10.26442/20751753.2024.4.202756

Период конца 2-го – начала 3-го тыс. ознаменовался бурным ростом числа больных, страдающих сахарным диабетом (СД). В Российской Федерации, как и во всех странах мира, СД становится все более распространенным заболеванием. Подавляющее большинство больных составляют пациенты с СД 2-го типа (СД 2). По данным Федерального регистра СД, на 01.01.2023 на диспансерном учете состояли 4 962 762 человека (3,42% населения), из них: 92,3% (4 581 990) – с СД 2, 5,6% (277 092) – с СД 1-го типа (СД 1), 2,1% (103 680) – с другими типами СД,

в том числе 8758 женщин с гестационным СД [1]. Однако в приведенных данных недооценивается реальное число пациентов, поскольку учитываются только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION показали, что 54% случаев СД 2 не диагностированы [2]. Данные Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF) также свидетельствуют о том, что на 1 больного с установленным диагнозом СД 2 приходится минимум 1 пациент, у которого

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Друк Инна Викторовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: drukinna@yandex.ru

[✉]Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Inna V. Druk – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: drukinna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8317-7765

го СД 2 еще не диагностирован [3]. Таким образом, реальное число больных СД в Российской Федерации составляет не менее 11–12 млн человек (около 7% населения).

Наибольшее влияние на прогноз жизни у пациентов с СД оказывают развитие и прогрессирование осложнений заболевания. Одним из частых осложнений СД является диабетическая полинейропатия (нейропатия) – ДПН [4, 5], представляющая собой комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон (НВ) в результате СД [6, 7].

Распространенность ДПН при нарушенной толерантности к глюкозе, согласно данным эпидемиологических исследований, составляет 10–13%, а при явном СД 2 – 35–55% [8]. По оценкам других экспертов, ДПН развивается у 50% пациентов с СД и у 10–30% больных в преддиабетическом состоянии [9, 10].

Основными факторами риска развития ДПН являются гипергликемия при СД 1 и метаболический синдром при СД 2 [11]. Хотя гликемический контроль помогает предотвратить ДПН у пациентов с СД 1, он дает умеренные преимущества или не дает никаких преимуществ в предотвращении ДПН у пациентов с СД 2, вероятно, из-за наличия сопутствующих заболеваний [11]. Основными патогенетическими механизмами ДПН признаны активизация полиолового пути метаболизма глюкозы, ангиопатия *vasa nervorum*, оксидативный стресс, дефицит миоинозитола, а также недостаточность оксида азота. При СД 2 значима роль и нарушений липидного обмена [6, 12]. Все больше внимания уделяется роли метаболических факторов в развитии и прогрессировании ДПН [13]. Все перечисленные механизмы приводят к снижению скорости проведения возбуждения по НВ.

Выделяют [6, 7] сенсомоторную нейропатию (поражение соматической нервной системы – НС, сопровождающееся снижением различных видов чувствительности, атрофией межкостных мышц, ригидностью суставов и характерной деформацией стопы) и автономную нейропатию (поражение симпатического и парасимпатического отдела периферической НС – ПНС).

В отечественных клинических рекомендациях и алгоритмах [1, 6, 7] вопросы лечения ДПН рассматриваются только в аспекте препаратов, применяемых для лечения болевой формы ДПН. В рекомендациях Международного экспертного консенсуса [14] вопросы лечения ДПН рассматриваются шире и отмечается, что оно включает в себя такие 3 краеугольных камня, как:

- 1) модификация образа жизни, оптимальное лечение СД, направленное на достижение нормогликемии, вмешательство в отношении многофакторного сердечно-сосудистого риска;
- 2) патогенетически ориентированная фармакотерапия (например, α -липовая кислота и бенфотиамин);
- 3) симптоматическое лечение нейропатической боли, включая обезболивающую фармакотерапию (антидепрессанты, противосудорожные средства, опиоиды, пластырь с капсаицином 8% и их комбинации) и нефармакологические варианты [14].

В ряде недавних обзоров отмечается важность патогенетически ориентированных методов лечения [15]. Эффективность и высокая безопасность патогенетически ориентированной фармакотерапии продемонстрированы в нескольких метаанализах (α -липовая кислота) и рандомизированных клинических исследованиях – КИ (бенфотиамин) [16]. Бенфотиамин и α -липовая кислота действуют на определенные пути развития ДПН, такие как усиление окислительного стресса – ОС (α -липовая кислота оказывает антиоксидантное действие) и избыточное производство продуктов гликозилирования (бенфотиамин может ингибировать их продукцию за счет норма-

лизации уровня глюкозы) [17]. Бенфотиамин действует посредством активации транскетолазы и, соответственно, ингибирует альтернативные пути, запускаемые неконтролируемым притоком глюкозы в клетки, включая пути полиола, гексозамина, протеинкиназы С и образование конечных продуктов гликирования [18, 19].

В рамках обзора мы рассмотрели применение витаминов группы В для лечения ДПН. Нами проведен поиск соответствующих источников в информационных базах PubMed и Scopus, включавший временной период до 12.04.2024.

Тиамин. Тиамин (витамин В₁) играет ключевую роль в процессах углеводного обмена (УО), имеющих решающее значение в обменных процессах нервной ткани (участвует в синтезе нейромедиаторов и проведении нервного импульса – НИ), а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе тиаминпирофосфата и аденозинтрифосфата. Он также участвует в производстве энергии в митохондриях и синтезе белка. Его дефицит приводит к дисфункции митохондрий, накоплению лактата и пирувата [20].

Тиамин необходим для правильного функционирования НС, сердца и мышц. Дефицит тиамина – опасное для жизни состояние, приводящее к различным нарушениям и поражениям нервов и головного мозга, по крайней мере у позвоночных [21]. Тиамин является коферментом в реакциях окислительного декарбоксилирования α -кетоглутаровой и пировиноградной кислот, а также принимает активное участие в процессах синтеза белков и механизмах регенерации поврежденной нервной ткани. Благодаря этому он способен активировать процессы энергетического метаболизма в ПНС, поддерживать протекание восстановительных процессов при ее поражении [22].

Первые сообщения о связи между тиамином и диабетом относятся к 1940-м годам. Установлено, что низкий уровень запасов тиамина в организме связан с СД, поскольку тиамин напрямую влияет на УО. Несколько лет спустя роль дефицита тиамина в развитии ДПН стала очевидной, а в некоторых пилотных исследованиях оценивали предполагаемые эффекты добавок тиамина. Однако применение тиамина и его липофильного производного бенфотиамина для лечения данного осложнения получило официальное одобрение только в конце 90-х годов прошлого века [23].

В британском обзоре отмечено, что накопление триозофосфатов, возникающее в результате высоких концентраций цитозольной глюкозы при гипергликемии, является одним из вероятных или потенциальных триггеров биохимической дисфункции, приводящей к развитию диабетических осложнений. Воздействовать на данный механизм можно путем удаления избытка триозофосфатов через восстановительный пентозофосфатный путь. Данный путь нарушается при экспериментальном и клиническом СД ввиду умеренного дефицита тиамина. В результате снижаются экспрессия и активность тиамин-зависимого фермента транскетолазы – пейсмейкерского фермента восстановительного пентозофосфатного пути. Коррекция дефицита тиамина при экспериментальном СД с помощью терапии высокими дозами тиамина и пролекарства тиаминмонофосфата бенфотиамин восстанавливает утилизацию триозофосфатов по восстановительному пентозофосфатному пути при гипергликемии, что предотвращает множественные механизмы биохимической дисфункции, в частности активацию протеинкиназы С, активацию гексозаминового пути, усиление гликирования и ОС, а в конечном итоге – развитие начинающейся ДПН, нефропатии и ретинопатии [24]. Кроме того, тиамин и бенфотиамин оказывают ряд других важных эффектов при экспериментальном СД: заметное снижение повышенного диуреза и глюкозурии без изменения гликемического статуса. Высокие дозы тиамина способны корректировать дислипидемию при экспериментальном СД, нормализуя уровень холестерина и триглицеридов [24].

Тиамин блокирует 3 пути метаболического повреждения, обусловленные гипергликемией, которые включают путь образования конечного продукта гликирования, путь протеинкиназы С и путь гексозамина [25]. Британские ученые отмечают, что введение тиамин может предотвратить образование вредных побочных продуктов метаболизма глюкозы, уменьшить ОС и улучшить функцию эндотелия [26].

Тиамин является важным кофактором УО, а у людей с СД наблюдается дефицит тиамин [27]. В пакистанском исследовании «случай-контроль» отмечено снижение уровня тиамин у больных СД 1 и СД 2 по сравнению с лицами без СД. Уровни гликированного гемоглобина и глюкозы в крови натощак достоверно коррелировали с уровнем тиамин у больных СД 1 (коэффициент корреляции Пирсона – $r=0,465$; $p<0,001$) и СД 2 ($r=0,360$; $p=0,005$) [28].

В обзоре, посвященном роли витаминов и их производных в лечении метаболического синдрома [29], отмечается, что производные тиамин – бенфотиамин и пиридоксамин (витамер витамина В₆) – обладают антивозрастными свойствами, что делает их ценными терапевтическими адъювантами при лечении диабетических осложнений.

Бенфотиамин. Для компенсации дефицита тиамин разработано несколько предшественников тиамин с более высокой биодоступностью, включая бенфотиамин, который обладает большей биодоступностью и лучше проникает в ткани, чем тиамин. Исследования показали его антиоксидантный и противовоспалительный потенциал в активированных иммунных и глиальных клетках. Он также уменьшает осложнения, наблюдаемые при СД 2, оказывает благотворное воздействие в эксперименте на мышечных моделях нейродегенеративных заболеваний. Бенфотиамин представляет собой готовый агент, используемый для поддержания здоровья нервов, содействия здоровому старению и поддержки метаболизма глюкозы [21].

В обзоре индийских ученых [30] отмечается, что бенфотиамин (S-бензоилтиамин О-монофосфат) представляет собой синтетическое S-ацильное производное тиамин. После абсорбции бенфотиамин дефосфорилируется экто-щелочной фосфатазой до жирорастворимого S-бензоилтиамин. Транскетолаза – это фермент, который направляет предшественников конечных продуктов гликирования (AGE) на пентозофосфатный путь. Введение бенфотиамин повышает уровень внутриклеточного тиаминдифосфата, кофактора, необходимого для активации транскетолазы, что приводит к снижению уровня AGE в тканях. Повышенный уровень AGE вовлечен в индукцию и прогрессирование осложнений, связанных с СД. Хроническая гипергликемия ускоряет реакцию между глюкозой и белками, приводящую к образованию AGE, которые формируют необратимые поперечные связи со многими макромолекулами, такими как коллаген. При СД AGE накапливаются в тканях ускоренными темпами. Экспериментальные исследования показали, что связывание AGE с их специфическими рецепторами активирует главным образом моноциты и эндотелиальные клетки, следовательно, индуцирует различные воспалительные явления. Более того, AGE повышают статус ОС при СД, что может дополнительно способствовать функциональным изменениям в контроле сосудистого тонуса, наблюдаемым при СД. Антивозрастные свойства бенфотиамин, безусловно, делают его эффективным для лечения ДПП и других осложнений – нефропатии и ретинопатии [30]. Несколько исследований показали, что бенфотиамин также модулирует пути, отличные от AGE, такие как арахидоновая кислота, нуклеарный фактор каппа-би, протеинкиназа В, митоген-активируемые протеинкиназы, рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2, сигнальные пути [31].

Бенфотиамин обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которые опосредованы механизмом, независимым от коферментной функции

тиаминдифосфата. Бенфотиамин не имеет побочных эффектов и улучшает когнитивные результаты у пациентов с легкой формой болезни Альцгеймера [32, 33].

В сербском КИ [34] для лечения ДПП использовали комбинацию бенфотиамин и витамина В₆ в течение 45 дней. После курса лечения отмечено статистически достоверное уменьшение боли ($p<0,01$) с уменьшением оценки боли по Визуальной аналоговой шкале у 86,4% пациентов. Выявлено значительное уменьшение субъективных жалоб со снижением модифицированной общей симптоматической оценки у 95,5% больных ($p<0,01$). Наличие алодинии отметили в начале исследования у 77,3%, а после терапии бенфотиамином – только у 22,7% пациентов, тогда как гиперпатия исходно присутствовала у 90,9%, а после лечения – у 31,8% ($p<0,01$). Нейрофизиологические параметры полинейропатии также значительно улучшились: амплитуда сложного мышечного потенциала действия – у 68,2% ($p<0,01$), скорости двигательной проводимости малоберцового нерва – у 45,5% пациентов ($p<0,01$). Улучшение амплитуды потенциала действия сенсорного нерва ($p<0,01$) и скорости сенсорной проводимости ($p=0,05$) икроножного нерва (ИН) выявлено у 45,5% пациентов. После периода лечения наблюдалось высоко статистически значимое снижение уровня гликозилированного гемоглобина ($p<0,01$) с улучшением показателей у 63,6% пациентов. После завершения исследования протокола лечения 86,4% человек оценили свое общее состояние как улучшение.

Пиридоксин. Пиридоксин (витамин В₆) обладает жизненно важным влиянием на обмен белков, углеводов и жиров, необходим для нормального кровотока, функционирования центральной НС (ЦНС) и ПНС. Обеспечивает синаптическую передачу, процессы торможения в ЦНС, участвует в транспорте сфингозина, входящего в состав оболочки нерва, а также в синтезе катехоламинов, в реакциях декарбоксации и трансаминирования аминокислот в разных тканях, в том числе в ПНС, принимая участие в белковом синтезе [35, 36].

В танзанийском исследовании [37] на фоне низкого уровня тиамин в цельной крови ($p=0,03$) у пациентов с ДПП с легкими (64,2±2,81 мкг/л), умеренными (57,7±3,25 мкг/л) и тяжелыми симптомами (52,2±2,14 мкг/л) больные в течение 4 нед получали комбинацию витаминов В₆ (50 мг в день) и В₁ (25 мг в день). Клиническое улучшение отмечено у 48,9% пациентов по сравнению с 11,4% в контрольной группе (КГ), получавшей по 1 мг в день витаминов В₆ и В₁.

В немецком открытом многоцентровом наблюдательном исследовании [38] изучали динамику симптомов и переносимость комбинированного витаминного препарата В₆ (100 мг) + В₁ (100 мг) у 1149 пациентов с болевым синдромом (БС) при заболеваниях ПНС. Через 3 нед после начала лечения снижение интенсивности БС отмечено в 69% случаев. Позитивные сдвиги выявлены и в отношении выраженности парестезий и мышечной слабости в ногах.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании [39] в течение 12 нед изучали эффективность влияния комбинации бенфотиамин и витаминов В₆, В₁₂ на объективные параметры ДПП. Результаты показали значительное улучшение ($p=0,006$) скорости нервной проводимости в малоберцовом нерве и статистическую тенденцию к улучшению порога восприятия вибрации.

Физиологической функцией обоих витаминов (В₁ и В₆) является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на НС, нейромышечную и сердечно-сосудистую системы. Добавление витамина В₁₂ способствует реализации терапевтического эффекта других витаминов (В₁ и В₆).

Цианокобаламин (витамин В₁₂) участвует в синтезе нуклеотидов, является важным фактором нормального роста, кровотока и развития эпителиальных клеток, необходим для метаболизма фолиевой кислоты и синтеза

миелина. В научной литературе под витамином B_{12} обычно подразумевают цианокобаламин, который свободно преобразуется в одну из коферментных форм в человеческом организме [40]. Цианокобаламин принимает активное участие в процессах энергообеспечения клеток, вовлечен в белоксинтезирующие и некоторые другие механизмы их функционирования [41]. Кроме того, установлен и неоднократно подтвержден в экспериментальных исследованиях и КИ собственный анальгетический эффект цианокобаламина [42].

В недавно опубликованном обзоре немецких ученых [43] отмечается, что витамин B_{12} является важным кофактором двух важных биохимических путей: расщепления метилмалоновой кислоты и синтеза метионина из гомоцистеина. Метионин является важным донором метильных групп для многочисленных биохимических реакций, включая синтез ДНК и регуляцию генов. Помимо гематологических нарушений дефицит B_{12} может вызывать неврологические симптомы, в том числе такие, которые напоминают ДПН. Несмотря на обширные исследования, основной молекулярный механизм развития ДПН до сих пор не ясен. Большинство исследований выявили вклад ОС в развитие ДПН. Детальные иммуногистохимические исследования биоптатов ИН, полученных от пациентов с СД и ДПН, указывают на активацию воспалительных путей, индуцированную повышенным уровнем AGE, что в конечном итоге приводит к усилению ОС. Аналогичные результаты получены у пациентов с дефицитом B_{12} , соответственно, наблюдаемые нервные изменения у пациентов с ДПН могут быть вызваны клеточным дефицитом B_{12} . Поскольку новые результаты показывают, что B_{12} проявляет внутреннюю антиоксидантную активность *in vitro* и *in vivo*, B_{12} может действовать как внутриклеточный, особенно как внутримитохондриальный антиоксидант, независимо от его классической, хорошо известной функции кофактора. Приведенные новые данные могут служить обоснованием использования B_{12} для лечения ДПН даже на ранних субклинических стадиях [43].

В греческом проспективном годовом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [44] участвовали пациенты с СД 2, принимавшие метформин в течение 4 предшествующих лет и более. Группа лечения принимала витамин B_{12} , КГ – плацебо. Изначально у всех пациентов в исследовании уровень витамина B_{12} был ниже 400 пмоль/л. Спустя 12 мес уровни B_{12} увеличились с $232,0 \pm 71,8$ исходно до $776,7 \pm 242,3$ пмоль/л ($p < 0,0001$) в группе лечения по сравнению с КГ. Порог восприимчивости вибрации ($p < 0,001$), показатель опросника Мичиганского инструмента для скрининга нейропатии ($p = 0,002$), качество жизни ($p < 0,0001$), оценка боли ($p < 0,0001$), скорость проводимости ИН ($p < 0,0001$), потенциал действия (амплитуда) ИН ($p < 0,0001$) и электрохимическая проводимость кожи стоп ($p = 0,014$) значимо улучшились в группе лечения. Показатели опросника Мичиганского инструмента для скрининга нейропатии ($p = 0,017$), скорость проводимости ИН ($p = 0,045$), потенциал действия (амплитуда) ИН ($p < 0,0001$) и боли ($p < 0,0001$) значительно ухудшились в КГ. Авторы отмечают, что применение витамина B_{12} у пациентов с ДПН улучшает нейрофизиологические параметры, судомоторную функцию, оценку боли и качество жизни [44].

В 2 южно-корейских исследованиях [45] отмечена высокая частота дефицита витамина B_{12} у пациентов с СД, а у лиц с дефицитом витамина B_{12} выявлена более высокая частота развития ДПН (относительный риск – ОР 1,32, 95% доверительный интервал – ДИ 1,21–1,44; $p < 0,05$). В систематическом обзоре тайваньских ученых [46] отмечается, что применение витамина B_{12} оказывает благотворное влияние на соматические симптомы ДПН, такие как боль и парестезия.

В китайском обзоре [47] продемонстрирована эффективность монотерапии витамином B_{12} при ДПН, однако

она уступала комбинированной терапии (КТ) при добавлении к витамину B_{12} α -липоевой кислоты (ОР 1,47, 95% ДИ 1,37–1,58). В метаанализе [48] рандомизированных КИ отмечены эффективность и безопасность витамина B_{12} в лечении периферической нейропатии (ДПН и герпетической нейропатии). Клиническая эффективность продемонстрирована при монотерапии витамином B_{12} (ОР 1,17, 95% ДИ 1,03–1,33) и в составе КТ (ОР 1,32, 95% ДИ 1,21–1,45).

Обсуждение

Опыт применения витаминов группы В показывает, что максимальная эффективность достигается при использовании их в комплексе, что обусловлено взаимодополняющим действием каждого отдельного витамина. Использование комбинации витаминов B_1 , B_6 и B_{12} при ДПН нормализует рефлекторные реакции, помогает устранить нарушения чувствительности, повышает скорость проведения по НВ, оказывает умеренное анальгетическое действие [49].

В многочисленных исследованиях [16, 21, 29, 30, 32–34, 39] отмечены преимущества применения вместо тиамина в качестве витамина B_1 бенфотиамина – жирорастворимой формы витамина B_1 , которая за счет своих липофильных свойств обеспечивает большую биодоступность тиамина и позволяет достигнуть лечебной концентрации витамина B_1 в крови и нервных клетках.

В литературе описан парадокс витамина B_6 , заключающийся в том, что прием высоких концентраций пиридоксина приводит к снижению функции витамина B_6 . Установлено, что прием витамина B_6 в больших суточных дозах (более 500 мг в сутки) в течение длительного времени может способствовать развитию токсического эффекта, который проявляется в виде сенсорной полинейропатии [50].

Новые данные о клинической патофизиологии дефицита витамина B_{12} [43] свидетельствуют о целесообразности добавления витамина B_{12} к комплексу B_1 и B_6 .

В рамках обзора мы рассматривали применение витаминов группы В для лечения ДПН, однако следует отметить, что применение комплексов витаминов группы В не ограничивается только СД. Комплекс $B_1+B_6+B_{12}$ обладает противовоспалительным, нейротрофическим и коанальгетическим эффектами, достоверно снижает клиническую выраженность отека и боли. На клеточном уровне он уменьшает выработку провоспалительных агентов, а на периферическом уровне защищает структуру клетки от гипоксии. Кроме того, комплекс витаминов группы В участвует в синтезе медиаторов противоболевой системы (серотонина и норадреналина), уменьшает болевую активность структур ЦНС (спинного и головного мозга), улучшает проведение НИ, усиливает действие обезболивающих препаратов, регулирует синтез и регенерацию миелина, способствует регенерации поврежденных нервов и повышает скорость НИ.

Комплексы $B_1+B_6+B_{12}$ используются для лечения широкого спектра неврологических заболеваний (НЗ), в лечении БС в неврологии [51]. Витамины группы В (витамин B_1 в комбинации с витаминами B_6 и/или B_{12} , АТХ код: А11DB) рекомендуются в дополнение к нестероидным противовоспалительным препаратам при острой неспецифической боли в нижней части спины и дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии, что нашло отражение в соответствующих клинических рекомендациях Минздрава России [52, 53].

Выбор комплекса $B_1+B_6+B_{12}$. Удобной и эффективной формой комбинации витаминов B_1 , B_6 и B_{12} , применяемой в клинической практике, является отечественный препарат Комбилипен® (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»). В ампуле Комбилипен® содержится 2 мл раствора для инъекций следующего состава: 100 мг тиамина гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида, 1000 мкг цианокобаламина

и 20 мг местного анестетика – лидокаина гидрохлорида, который обеспечивает безболезненность инъекции и усиление действия за счет проводникового эффекта. Препарат Комбилипен® назначают внутримышечно глубоко по 2 мл ежедневно до 10 дней с переходом в дальнейшем на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю в течение 2 нед)¹. Пероральной формой комплексного препарата витаминов группы В является Комбилипен® табс (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»). В его состав входят бенфотиамин 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг, цианокобаламин 2 мкг. Препарат принимают по 1 таблетке 1–3 раза в сутки до 4 нед². Для лечения рекомендуется использовать ступенчатую терапию: инъекции Комбилипен® по 2 мл внутримышечно с дальнейшим переходом на таблетированную форму Комбилипен® табс по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 4 нед.

В ряде отечественных исследований продемонстрированы эффективность и безопасность препаратов линейки Комбилипен® в лечении ДПН у пациентов с СД [54–59]. Так, у больных СД 2 с ДПН под влиянием сахароснижающей терапии в комбинации с жирорастворимыми формами витаминов группы В (бенфотиамин) через 12 нед выявлены улучшение «позитивной» неврологической симптоматики по общей шкале неврологических симптомов, уменьшение «негативной» неврологической симптоматики по шкале неврологического дефицита в ногах, снижение выраженности симптомов нейропатии по опроснику Мак-Гилла, тенденции к росту амплитуды М-ответа со снижением резидуальной латентности и возрастанием скорости распространения возбуждения, достижение индивидуального целевого гликемического контроля (уровня гликированного гемоглобина <7,5%) у 78% со снижением индекса атерогенности [58]. При регулярном прохождении курсов КТ α-липоевой (тиоктовой) кислотой (Октолипен®) и витаминами группы В (Комбилипен®) в условиях дневного стационара по поводу ДПН достоверно ($p < 0,001$) снижается риск возможных трофических осложнений, а также, соответственно, последующая частота обращения к хирургам [59].

Препараты линейки Комбилипен® применяются для лечения не только ДПН, но и других НЗ. Разные формы выпуска данного препарата также показали свою эффективность и безопасность в комплексной терапии БС при заболеваниях позвоночника [60–66], НЗ (при невралгии тройничного нерва, неврите лицевого нерва) [67].

Заключение

Наличие препаратов линейки Комбилипен® в арсенале эндокринолога, терапевта, невролога и других специалистов позволит повысить качество и эффективность медицинской помощи больным СД. Препараты Комбилипен® и Комбилипен® табс эффективны на ранних этапах ДПН и для профилактики осложнений ДПН.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

¹ Видаль. Справочник. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/combilipen__11538. Ссылка активна на 10.04.2024.

² Видаль. Справочник. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/combilipen_tabs__14712. Ссылка активна на 10.04.2024.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 11. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1-157 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov Alu, et al. Standards of Specialized Diabetes Care. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1-157 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
2. Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):4-11 [Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, et al. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12286
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium, 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>. Accessed: 12.12.2023.
4. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain*. 2021;144(6):1632-45. DOI:10.1093/brain/awab079
5. Ang L, Mizokami-Stout K, Eid SA, et al. The conundrum of diabetic neuropathies – Past, present, and future. *J Diabetes Complications*. 2022;36(11):108334. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2022.108334
6. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2. Ссылка активна на 10.04.2024 [Sakharnyi diabet 2-go tipa u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_2. Accessed: 12.12.2023 (in Russian)].
7. Сахарный диабет 1-го типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/286_2. Ссылка активна на 10.04.2024 [Sakharnyi diabet 1-go tipa u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/286_2. Accessed: 12.12.2023 (in Russian)].
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S185-94. DOI:10.2337/dc22-S012
9. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):86. DOI:10.1007/s11892-019-1212-8
10. Anastasi JK, Capili B. Detecting Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes, Prediabetes and other High-Risk Conditions: An Advanced Practice Nurse's Perspective. *J Med Clin Nurs*. 2022;3(2). DOI:10.47363/jmcm/2022(3)143
11. Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol*. 2022;21(10):922-36. DOI:10.1016/S1474-4422(22)00188-0
12. Quiroz-Aldave J, Durand-Vásquez M, Gamarra-Osorio E, et al. Diabetic neuropathy: Past, present, and future. *Caspian J Intern Med*. 2023;14(2):153-69. DOI:10.22088/cjim.14.2.153
13. Fan Q, Gordon Smith A. Recent updates in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Fac Rev*. 2022;11:30. DOI:10.12703/fr/11-30
14. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;186:109063. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109063
15. Ziegler D, Papanas N, Schnell O, et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig*. 2021;12(4):464-75. DOI:10.1111/jdi.13401
16. Ziegler D. Pathogenetic treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;206(Suppl. 1):110764. DOI:10.1016/j.diabres.2023.110764
17. Bondar A, Popa AR, Papanas N, et al. Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(1):690. DOI:10.3892/etm.2021.10122
18. Winkler G, Kempler P. Pathomechanism of diabetic neuropathy: background of the pathogenesis-oriented therapy. *Orv Hetil*. 2010;151(24):971-81. DOI:10.1556/OH.2010.28898
19. Várkonyi T, Kőrei A, Putz Z, et al. Advances in the management of diabetic neuropathy. *Minerva Med*. 2017;108(5):419-37. DOI:10.23736/S0026-4806.17.05257-0
20. Mrowicka M, Mrowicki J, Dragan G, Majsterek I. The importance of thiamine (vitamin B₁) in humans. *Biosci Rep*. 2023;43(10). DOI:10.1042/BSR20230374
21. Bozic I, Lavrnja I. Thiamine and benfotiamine: Focus on their therapeutic potential. *Heliyon*. 2023;9(11):e21839. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e21839
22. Nardone R, Höller Y, Storti M, et al. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: a reappraisal. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:309143. DOI:10.1155/2013/309143

23. Beltramo E, Mazzeo A, Porta M. Thiamine and diabetes: back to the future? *Acta Diabetol.* 2021;58(11):1433-9. DOI:10.1007/s00592-021-01752-4
24. Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B₁) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev.* 2005;1(3):287-98. DOI:10.2174/157339905774574383
25. Obrenovich ME, Monnier VM. Vitamin B₁ blocks damage caused by hyperglycemia. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2003;2003(10):PE6. DOI:10.1126/sageke.2003.10.pe6
26. Page GL, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract.* 2011;65(6):684-90. DOI:10.1111/j.1742-1241.2011.02680.x
27. Pácal L, Kuricová K, Kaňková K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: Is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? *World J Diabetes.* 2014;5(3):288-95. DOI:10.4239/wjcd.v5.i3.288
28. Khan MU, Mubeen M, Chohan HK, et al. Correlation of Fasting Blood Sugar and Glycated Hemoglobin (HbA1c) With Thiamine Levels in Diabetic Patients. *Cureus.* 2023;15(9):e46178. DOI:10.7759/cureus.46178
29. Dakshinamurti K. Vitamins and their derivatives in the prevention and treatment of metabolic syndrome diseases (diabetes). *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(5):355-62. DOI:10.1139/cjpp-2014-0479
30. Balakumar P, Rohilla A, Krishan P, et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacol Res.* 2010;61(6):482-8. DOI:10.1016/j.phrs.2010.02.008
31. Raj V, Ojha S, Howarth FC, et al. Therapeutic potential of benfotiamine and its molecular targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(10):3261-73. DOI:10.26355/eurrev_201805_15089
32. Sambon M, Wins P, Bettendorff L. Neuroprotective Effects of Thiamine and Precursors with Higher Bioavailability: Focus on Benfotiamine and Dibenzoylthiamine. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11). DOI:10.3390/ijms22115418
33. Bettendorff L. Synthetic Thioesters of Thiamine: Promising Tools for Slowing Progression of Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14). DOI:10.3390/ijms24141296
34. Nikolić A, Kacar A, Lavnić D, et al. [The effect of benfotiamine in the therapy of diabetic polyneuropathy]. *Srp Arh Celok Lek.* 2009;137(11-12):594-600 (in Serbian). DOI:10.2298/sarh0912594n
35. Abosamak NR, Gupta V. Vitamin B6 (Pyridoxine). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
36. Tein I. Recent advances in neurometabolic diseases: The genetic role in the modern era. *Epilepsy Behav.* 2023;145:109338. DOI:10.1016/j.yebeh.2023.109338
37. Abbas ZG, Swai AB. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *East Afr Med J.* 1997;74(12):803-8.
38. Eckert M, Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin. *Fortschr Med.* 1992;110(29):544-8.
39. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104(4):311-6. DOI:10.1055/s-0029-1211460
40. Guillard JC, Aimone-Gastin I. [Vitamin B₁₂ (cobalamin)]. *Rev Prat.* 2013;63(8):1085-7, 1089-90 (in French).
41. Tanaka H. Old or new medicine? Vitamin B₁₂ and peripheral nerve neuropathy. *Brain Nerve.* 2013;65(9):1077-82.
42. França DS, Souza AL, Almeida KR, et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol.* 2001;421(3):157-64. DOI:10.1016/s0014-2999(01)01038-x
43. Schleicher E, Didangelos T, Kotzakioulafi E, et al. Clinical Pathobiochemistry of Vitamin B₁₂ Deficiency: Improving Our Understanding by Exploring Novel Mechanisms with a Focus on Diabetic Neuropathy. *Nutrients.* 2023;15(11). DOI:10.3390/nu15112597
44. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(2). DOI:10.3390/nu13020395
45. Jin HY, Lee KA, Kim YJ, et al. Bidirectional association between diabetic peripheral neuropathy and vitamin B12 deficiency: Two longitudinal 9-year follow-up studies using a national sample cohort. *Prim Care Diabetes.* 2023;17(5):436-43. DOI:10.1016/j.pcd.2023.06.006
46. Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B₁₂ on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14(2):48-54.
47. Xu Q, Pan J, Yu J, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101(2):99-105. DOI:10.1016/j.diabres.2013.03.033
48. Sawangjit R, Thongphui S, Chaichompu W, Phumart P. Efficacy and Safety of Mecobalamin on Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Altern Complement Med.* 2020;26(12):1117-29. DOI:10.1089/acm.2020.0068
49. Аметов А.С., Солюянова Т.Н. Роль витаминов группы В в лечении диабетической полинейропатии. *Медицинский совет.* 2010;7:18-20 [Ametov AS, Soluyanovna TN. The role of B vitamins in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Medical Council.* 2010;7:18-20 (in Russian)].
50. Vrolijk MF, Opperhuizen A, Jansen EHJM, et al. The vitamin B₆ paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B₆ function. *Toxicol In Vitro.* 2017;44:206-12. DOI:10.1016/j.tiv.2017.07.009
51. Кукушкин М.Л. Витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂) в комплексной терапии болевых синдромов. *Российский журнал боли.* 2019;17(3):39-45 [Kukushkin ML. Vitamins of group B (B₁, B₆, B₁₂) in complex therapy of pain syndromes. *Russian Journal of Pain.* 2019;17(3):39-45 (in Russian)]. DOI:10.25731/RASP.2019.03.31
52. Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины. Клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/778_1. Ссылка активна на 10.04.2024 [Skeletno-myshchnye (nespetsificheskie) boli v nizhnei chasti spiny. Klinicheskie rekomendatsii. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/778_1. Accessed: 10.04.2024 (in Russian)].
53. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/777_1. Ссылка активна на 10.04.2024 [Diskogennaya poiasnichno-kresttsovaia radikulopatiia. Klinicheskie rekomendatsii. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/777_1. Accessed: 12.12.2023 (in Russian)].
54. Дубинина И.И., Карашев Т.В., Носова Н.Ф. Эффективность комплексной терапии дистальной полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом. *Сахарный диабет.* 2011;14(3):76-9 [Dubinina II, Karapush TV, Nosova NF. Efficacy of combined treatment of distal polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant primary hypothyroidism. *Diabetes Mellitus.* 2011;14(3):76-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-6228
55. Доскина Е.В. Применение витаминов группы В в патогенетическом лечении диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;46:30-5 [Doskina EV. Primenenie vitaminov gruppy B v patogeneticheskom lechenii diabeticheskoi polineuropatii. *Effective Pharmacotherapy.* 2012;46:30-5 (in Russian)].
56. Храмлилин В.Н., Андреева В.Л., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия болевой диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. *Фарматека.* 2014;16:48-53 [Khramilin VN, Andreeva VL, Demidova IU. Kombinirovannaya terapiia bolevoi diabeticheskoi polineuropatii: rezul'taty pilotnogo issledovaniia. *Farmateka.* 2014;16:48-53 (in Russian)].
57. Котова О.В. Диабетическая нейропатия. Применение нейротропных витаминов. *Поликлиника.* 2015;1(2):36-9 [Kotova OV. Diabetic neuropathy. Application of neurotropic vitamins. *Polyclinic = Poliklinika.* 2015;1(2):36-9 (in Russian)].
58. Дубинина И.И., Берстнева С.В., Баранов В.В., Азимкова Л.В. Эффективность комбинированной терапии диабетической дистальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2016;4:315-21 [Dubinina II, Berstneva SV, Baranov VV, Azimkova LV. Efficacy of complex pathogenic therapy of diabetic distal neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(4):315-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM7637DOI:10.14341/DM7637
59. Штаммец С.В., Ченцова Т.С., Катина М.М., Письменный И.В. Профилактика поздних неврологических и хирургических осложнений сахарного диабета в условиях дневного стационара городской поликлиники. *Профилактическая медицина.* 2020;5:139-43 [Shtaimets SV, Chencova TS, Katina MM, Pismennyi IV. Prevention of late neurological and surgical complications of diabetes mellitus in the daycare center of the city clinic. *Profilakticheskaiia meditsina.* 2020;5:139-43 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202023051139
60. Кукес В., Ших Е., Махова В. Отечественные препараты «Артрозан» и «Бенфолипен»: возможности комбинированной терапии болевого синдрома. *Врач.* 2009;7:57-60 [Kukes V, Shikh E, Makhova V. Otechestvennye preparaty "Artrozan" i "Benfolipen": vozmozhnosti kombinirovannoi terapii bolevoi sindroma. *Vrach.* 2009;7:57-60 (in Russian)].
61. Подлипалин А. Препарат Комбилипен в комбинированной терапии хронической боли в спине. *Врач.* 2009;8:28-9 [Podlipalin A. Preparat Kombilipen v kombinirovannoi terapii khronicheskoi boli v spine. *Vrach.* 2009;8:28-9 (in Russian)].
62. Батышева Т.Т., Отческая О.В., Хозова А.А., и др. Эффективность применения комбинации препаратов артрозан и комбилипен у пациентов с острой болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;9(2):41-4 [Batyshva TT, Otcheskaiia OV, Khozova AA, et al. Effektivnost' primeniia kombinatsii preparatov artrozan i kombilipen u patsientov s ostroi bol'iu v nizhnei chasti spiny. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;9(2):41-4 (in Russian)].
63. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Осмаева З.Х. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и комплекса витаминов группы В у пациентов с поясничной болью. *Consilium Medicum.* 2014;16(9):70-5 [Kamchatnov PR, Umarova Khla, Osmaeva ZKh. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and a complex of B vitamins in patients with lumbar pain. *Consilium Medicum.* 2014;16(9):70-5 (in Russian)].
64. Умарова Х.Я., Камчатнов П.Р., Осмаева З.Х. Нестероидные противовоспалительные препараты и витамины группы В у пациентов с поясничной болью. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2015;10:584-8 [Umarova Khla, Kamchatnov PR, Osmaeva ZKh. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty i vitaminy gruppy V u patsientov s poiasnichnoi bol'iu. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie.* 2015;10:584-8 (in Russian)].
65. Исайкин А.И., Черненко О.А., Иванова М.А., Стищенко А.Н. Боль в пояснице, обусловленная патологией межпозвоночных дисков. *Consilium Medicum.* 2015;17(2): 52-60 [Isaykin AI, Chernenko OA, Ivanova MA, Stitsenko AN. Back pain caused by disorders of the intervertebral discs. *Consilium Medicum.* 2015;17(2):52-60 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2015.2.52-60
66. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Дорсалгия: актуальные аспекты терапии на этапе оказания первой медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum.* 2015;9:82-7 [Trukhan DI, Davydov EL. Dorsalgia: topical aspects of treatment at stages of primary health care. *Consilium Medicum.* 2015;9(9):82-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2015.9.82-7
67. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: *Практическая медицина*, 2012 [Trukhan DI, Viktorova IA, Trukhan Llu. Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniakh vnutrennikh organov. Moscow: *Prakticheskaiia meditsina*, 2012 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received: 10.04.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

