

**Алфёрова Влада Игоревна**

**КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН МОЛОДОГО  
ВОЗРАСТА С РАЗНЫМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФЕНОТИПАМИ**

3.1.19. Эндокринология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук

**Мустафина Светлана Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Квиткова Людмила Владимировна**

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии)

доктор медицинских наук, профессор

**Саприна Татьяна Владимировна**

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_ на заседании Диссертационного Совета 24.1.239.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, <https://iimed.ru>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года

Ученый секретарь Диссертационного Совета  
доктор медицинских наук

**С. В. Мустафина**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность избранной темы

Ожирение считается ведущим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД2). В последние годы накопились данные о том, что риск развития ССЗ отличается у лиц с ожирением (Sims, E. A., 2001). Кроме того, сообщалось, что в некоторых случаях риск развития ССЗ и смерти от них выше при нормальной массе тела, чем при ожирении (Shah, R., 2014). На основании этих наблюдений сформировалась концепция метаболически здорового и нездорового фенотипов (МЗФ и МНЗФ) сначала при ожирении (МЗФО и МНЗФО) (Sims, E. A., 2001, Романцова, Т. И., 2015), а затем и при нормальной и избыточной массе тела (Phillips, C. M., 2017).

По всему миру ведется активный поиск защитных механизмов, обеспечивающих у некоторых лиц формирование и поддержание МЗФ, и отсутствующих при МНЗФ, одной из наиболее перспективных теорий является эндокринная, согласно которой жировая ткань представляет собой не биологически инертный запас энергии, а крупнейший эндокринный орган, вырабатывающий спектр разнообразных гормонов – адипоцитокинов (например, лептин, адипонектин, адипсин, интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ )) (Kim, J. E., 2022). Нарушение тонкого равновесия в секреции этих веществ приводит к возникновению и прогрессированию в жировой ткани низкоинтенсивного мезенхимального воспаления, которое, как следует из литературных данных, обуславливает развитие МНЗФ (Романцова, Т. И., 2015). Так, неоднократно сообщалось об ассоциации с МНЗФО повышенного уровня лептина и пониженного – адипонектина (Kim, J. E., 2022, Косыгина, А. В., 2011). На сегодняшний день в практическое использование внедрены препараты, улучшающие адипоцитокиновый профиль и показатели углеводного и липидного обмена при МНЗФО (Аметов А.С., 2022), однако данные о вкладе в формирование МНЗФ других адипоцитокинов изучено гораздо хуже. Кроме того, недостаточно информации о роли адипоцитокинов в формировании метаболического фенотипа при нормальной и избыточной массе тела.

Вместе с тем сохраняется интерес к влиянию на формирование метаболического фенотипа человека «классических» гормонов, таких как тиреотропный гормон (ТТГ) и пролактин (ПРЛ). Также ведутся активные исследования в отношении метаболических эффектов С-пептида, который длительное время рассматривался как косвенный маркер секреции инсулина и лишь недавно показал себя как полноценный гормон со своими уникальными свойствами (Vejraskova D., 2020). Существуют данные об ассоциации повышенного уровня С-пептида с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами (Mahmoodi, M. R., 2022), но изучение этого гормона в контексте формирования МЗФ/МНЗФ только начинается.

В настоящее время отсутствуют общепринятые критерии для верификации того или иного фенотипа, за основу берутся, как правило, различные модификации компонентов метаболического синдрома (МС) как высшей степени метаболического нездоровья. Большинство исследований распространенности метаболических фенотипов, представленные в литературе, касаются в основном МЗФО и МНЗФО (Романцова, Т. И., 2015), гораздо реже в дополнение к ним рассматриваются МЗФ/МНЗФ

при нормальной массе тела (Wang, W. Q., 2021), тогда как группа с избыточной массой тела зачастую либо включается в одну из вышеуказанных групп (Lee, T. H., 2015), либо не анализируется вовсе.

Таким образом, изучение частоты МЗФ и МНЗФ и их клинических, биохимических и гормональных характеристик у женщин 25–44 лет с различной массой тела является актуальной проблемой.

### **Степень разработанности темы**

Впервые МЗФ и МНЗФ при ожирении выделил Sims E.A., который в 1982 г. представил работу о неодинаковых показателях по заболеваемости ССЗ у лиц с ожирением (Sims, E. A., 1982), его работа послужила основой для выделения МЗФ и МНЗФ у лиц с ожирением (Романцова, Т. И., 2015). Появление данных о том, что в некоторых случаях лица с нормальной массой тела имеют более высокий риск развития ССЗ и смерти от них, чем лица с ожирением, способствовало выделению МЗФ и МНЗФ у лиц с нормальной и избыточной массой тела (Flegal, K. M., 2013, Diniz, M., 2016).

Дальнейшее изучение этой проблемы привело к выделению ключевых особенностей, характерных для МЗФ: благоприятные показатели гликемии (Marini, M. A., 2007), лучшая переносимость кардиореспираторных нагрузок и меньшая доля сидячего образа жизни по сравнению с МНЗФ (Ortega, F. V., 2018). Было показано, что инсулинорезистентность (ИР), которая ранее считалась свойственной именно МНЗФ и МС, развивается уже при МЗФ (Hoddy, K. K., 2022). При этом длительное наблюдение за лицами с МЗФ показало, что это состояние не является стабильным, существует тенденция к переходу МЗФ в МНЗФ с течением времени (Kouvari, M., 2019).

Следующей вехой в изучении МЗФ/МНЗФ стало обнаружение в жировой ткани при МНЗФ низкоинтенсивного воспаления, гораздо менее выраженное при МЗФ (Karelis, A. D., 2005). Дальнейшее изучение воспалительной теории способствовало открытию факта, что адипоциты вырабатывают ряд гормонов, получивших название адипоцитокинов, а лица с МНЗФ имеют более высокие показатели провоспалительных адипоцитокинов и более низкие – противовоспалительных, чем лица с МЗФ (Koster, A., 2010).

В России активно изучаются МЗФ и МНЗФ при ожирении. Так, в ходе исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) среди прочего изучались клинико-биохимические отличия и показатели адипоцитокинов (лептин, адипонектин, С-реактивный белок) при МЗФО и МНЗФО в г. Санкт-Петербурге (Бояринова, М. А., 2021). На базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» изучают фундаментальные отличия у лиц с МЗФО и МНЗФО, в частности, сообщалось о более высоком уровне грелина у лиц с ожирением без нарушений углеводного обмена по сравнению с лицами с ожирением и СД2 (Шестакова Е.А., 2021), исследуются плейотропные защитные эффекты адипонектина на углеводный и липидный обмены (Шкляев С.С., Мельниченко Г.А. и др., 2021).

Вместе с тем, в России ведется активная разработка неинвазивных методик, позволяющих дифференцировать лиц с МЗФ и МНЗФ, например, эхокардиографическое определение эпикардальной жировой ткани (Отт, А. В., 2018), ультразвуково-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани (Драпкина, О. М., 2023).

В России есть единичные исследования, которые касаются биохимических и гормональных характеристик МЗФ/МНЗФ (Бояринова, М. А., 2021), однако, они, во-первых, преимущественно посвящены лицам с ожирением (Чулков, В. С., 2020, Бояринова, М. А., 2021), во-вторых, затрагивают очень ограниченную панель лабораторных показателей (в основном, липидный профиль и глюкоза) (Berezina, A., 2015), очень небольшое число исследований занимается особенностями уровней адипокинов и «классических» гормонов (таких как ТТГ, ПРЛ) при различных метаболических фенотипах (Бояринова, М. А., 2021, Островская, Е. В., 2017).

Исследования, проводимые на территории Сибири, также внесли важный вклад в поддержку концепции МЗФ и МНЗФ. Так, сообщалось, что в сибирской популяции пациенты с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и ожирением I степени характеризуются лучшей трехлетней выживаемостью, чем лица с перенесенным ИМ и нормальной массой тела (Седых, Д.Ю., 2022). Климонтов В.В., 2019 сообщил о более высоком уровне адипсина при СД2 по сравнению со здоровыми лицами. Также активно изучается взаимосвязь распределения жировой ткани с секрецией про- и противовоспалительных адипоцитокинов (Селятицкая В.Г., 2015).

### **Цель исследования**

Изучить распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипов и ассоциации факторов риска с метаболически нездоровым фенотипом у женщин 25–44 лет.

### **Задачи исследования**

1. Оценить распространённость метаболически здорового и нездорового фенотипов у женщин 25–44 лет с разным индексом массы тела.
2. Изучить клинико-биохимические, гормональные характеристики женщин 25–44 лет с разными метаболическими фенотипами.
3. Изучить особенности показателей адипоцитокинов у женщин 25–44 лет с разными метаболическими фенотипами.
4. Проанализировать изменения клинико-лабораторных показателей в группах с нормальной, избыточной массой тела и ожирением у метаболически здоровых и нездоровых женщин.
5. Определить факторы, ассоциированные с метаболически нездоровым фенотипом у женщин 25–44 лет.

### **Научная новизна**

Впервые в Сибири на популяционном уровне показано, что у женщин 25–44 лет распространенность метаболически здорового фенотипа в 3,5 раза выше, чем метаболически нездорового фенотипа. Выявлено, что распространенность метаболически нездорового фенотипа увеличивается в 9 раз у лиц с избытком массы тела и в 18 раз при ожирении по отношению к группе с нормальным весом.

Определены изменения биохимических показателей крови, ассоциированные с метаболически нездоровым фенотипом у молодых женщин: повышение показателей липидного профиля, глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), снижение общего билирубина, прямого билирубина по сравнению с женщинами с метаболически здоровым фенотипом.

Женщины с метаболически нездоровым фенотипом имеют более высокие значения С-пептида, лептина, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , индекса лептин / адипонектин (индекс Л/А), чем лица с метаболически здоровым фенотипом.

Обнаружены факторы, увеличивающие шанс наличия метаболически нездорового фенотипа у женщин молодого возраста: в 4,3 раза - при повышении уровня С-пептида более 1,33 нг/мл, в 3,2 раза - при уровне лептина более 8,6 нг/мл, на 10,0% - при повышении возраста на 1 год, на 2,0% при повышении ЩФ на 10 Ед/л.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В исследовании определена распространенность МЗФ и МНЗФ у женщин 25–44 лет с различной массой тела. Выявлено увеличение распространенности МНЗФ в группах индекса массы тела (ИМТ). Полученные результаты и методология данного исследования могут быть полезны при планировании и проведении эпидемиологических исследований по оценке распространенности метаболических фенотипов у лиц с различным ИМТ.

Результаты исследования выявили ассоциации С-пептида с метаболически нездоровым фенотипом, а также тесную корреляцию С-пептида с маркерами метаболического нездоровья (ИМТ, артериальное давление (АД), окружность талии (ОТ), индекс окружность талии / окружность бедер (ОТ/ОБ), глюкоза плазмы натощак (ГПН), общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП)). Полученные данные свидетельствуют, что С-пептид является качественным и доступным маркером МНЗФ в молодом возрасте.

В ходе представленного исследования выявлена ассоциация МНЗФ с некоторыми провоспалительными адипоцитокинами (лептин, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ), индексом Л/А, а также возникновение дисбаланса секреции этих адипоцитокинов в группах ИМТ не только при МНЗФ, но и при МЗФ. Полученные результаты свидетельствуют о наличии фундаментальных патогенетических связей этих адипоцитокинов с формированием МНЗФ и имеют теоретическое значение в отношении понимания механизмов, лежащих в основе формирования метаболического фенотипа человека и перехода МЗФ в МНЗФ.

Результаты нашего исследования могут послужить теоретической основой для разработки профилактических программ с целью предотвращения трансформации МЗФ в МНЗФ при разных ИМТ. В практическом отношении полученные данные могут быть полезны при разработке стратегии раннего выявления, коррекции и предотвращения метаболических нарушений при любом ИМТ до развития метаболически нездорового фенотипа ожирения. Это позволит снизить экономическое бремя государства, вызванное лечением ассоциированных с ожирением заболеваний.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Представленная диссертационная работа проведена на материалах скринингового обследования лиц 25–44 лет, проведенного в 2013–2017 гг. в г. Новосибирске (Октябрьский район) на базе НИИТПМ-филиала ИЦиГ СО РАН. Базовое исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ, протокол №53 от 17.12.2013 г. Данное диссертационное исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ, протокол №81 от 24.11.2020. Все участники подписали информированное согласие.

В рамках исследовательской работы применялись следующие методы: анкетирование (сбор медицинского анамнеза), антропометрические – для определения наличия ожирения (масса тела, рост, ИМТ, ОТ, ОБ) с определением их соотношения (индекс ОТ/ОБ)); лабораторные – с целью определения биохимических, гормональных показателей и адипоцитокинов в сыворотке крови; статистические методы – параметрические и непараметрические, дескриптивный анализ, корреляционный анализ, ROC-анализ, однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В обследованной выборке женщин 25–44 лет высокая распространенность метаболически здорового фенотипа. При избыточной массе тела распространенность метаболически здорового фенотипа уменьшается в 9 раз, при ожирении – в 18 раз по сравнению с лицами с нормальной массой тела.
2. Метаболически нездоровый фенотип женщин 25–44 лет характеризуется более высокими показателями АЛТ, ГГТП, ЩФ, липидного профиля, глюкозы, С-пептида при более низких уровнях общего билирубина, прямого билирубина по сравнению с метаболически здоровыми лицами.
3. Женщины 25–44 лет с метаболически нездоровым фенотипом имеют более неблагоприятный профиль провоспалительных адипоцитокинов (лептин, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , индекс лептин/адипонектин), чем лица с метаболически здоровым фенотипом.
4. При повышении ИМТ от нормальной массы тела к ожирению у женщин 25–44 лет с метаболически нездоровым фенотипом выявлено повышение ЩФ, прямого билирубина, С-пептида, лептина, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , снижение АД, в группе с метаболически здоровым фенотипом отмечено повышение С-пептида, лептина, индекса лептин/адипонектин, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , возраста, АД, снижение ХС-ЛПВП и общего билирубина.
5. У женщин 25–44 лет наличие метаболически нездорового фенотипа независимо от других факторов при стандартизации по возрасту ассоциируется с уровнем С-пептида  $\geq 1,33$  нг/мл, лептина  $\geq 8,6$  нг/мл, ЩФ.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством обследованных лиц ( $n = 655$ ). Объем выборки рассчитывался по формуле:

$$n = \frac{t^2 * P * Q}{\Delta^2},$$

где  $n$  – рассчитываемый объем выборки;  
 $t^2$  – критическое значение критерия  
Стьюдента при соответствующем уровне

значимости (как правило в медицинских исследованиях используется в качестве критического используется уровень значимости 0,05, то при таком уровне значимости  $t^2 - 1,96$ );  $\Delta$  – предельно допустимая ошибка (в медицинских исследованиях как правило 5%);  $P$  – доля случаев, в которых встречается изучаемый признак;  $Q$  – доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак ( $100-P$ ). По этой формуле минимальный объем выборки для определения частоты МНЗФ и МЗФ у женщин 25–44 лет составил 324 человека.

Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS

(v.13.0) и включала современные методы анализа (дескриптивный, корреляционный, одно- и многофакторный логистический регрессионный анализы, ROC-анализ), адекватные поставленным задачам. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях из списка ВАК и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

### **Публикации результатов исследования**

По материалам диссертационной работы опубликовано 20 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, 2 из которых индексируются в базе данных Scopus.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конгрессах и конференциях с международным участием в виде устных и постерных докладов: VII Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока, Новосибирск, 2020г.; Российский Национальный Конгресс Кардиологов, Санкт-Петербург, 2021 г.; IV Российская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Сахарный диабет-2021: от мониторинга к управлению», Новосибирск, 2021 г.; III Конгресс, посвященный Всемирному дню борьбы с ожирением, Москва, 2023; I научно-практическая конференция «Прогрессивные подходы в эндокринологии», Новосибирск, 2023; V Российская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Сахарный диабет-2023: от мониторинга к управлению», Новосибирск, 2023 г.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 158 страницах, включает: введение; четыре главы основного текста (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение); выводы; практические рекомендации; список сокращений и условных обозначений; список литературы, включающий 201 источник (из них 49 – отечественных и 152 – зарубежных авторов). Работа содержит 19 рисунков и 36 таблиц.

### **Личный вклад автора**

Автором лично разработан план исследования, проведен обзор литературы по теме диссертации, проанализированы материалы исследования. Совместно с математиком НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН ст. науч. сотр. Л. В. Щербаковой проведено формирование базы данных, куда были внесены результаты опроса, антропометрических измерений, биохимических и гормональных показателей. Автором осуществлен анализ и научная интерпретация полученных результатов, разработка практических рекомендаций, представление устных и постерных докладов на научно-практических конференциях. В соавторстве по теме диссертации написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на материале одномоментного популяционного скринингового обследования репрезентативной выборки населения 25–44 лет г. Новосибирска, проведенного в 2013 – 2017 гг. на базе скрининг-центра Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского Отделения



Российской Академии Наук (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). Всего обследовано 1512 человек, из них 840 женщин, подробная характеристика выборки ранее опубликована Рагино Ю.И. и др., 2020. Из 840 женщин, прошедших обследование, 185 удалены из анализа по критериям исключения. Таким образом, в анализ в рамках данной работы вошли показатели 655 женщин, средний возраст  $36,3 \pm 5,4$  лет.

Исследование, проведенное в рамках диссертационной работы, одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, протокол №81 от 24.11.2020 г. Работа выполнена в рамках Бюджетной темы, рег. № 122031700094-5 и гранта РНФ (проект номер 21-15-00022).

*Критерии включения в анализ:* женский пол, возраст 25–44 лет.

*Критерии исключения:* беременность, грудное вскармливание, декретный отпуск/отпуск по уходу за ребенком, наличие аденомы гипофиза, декомпенсированных заболеваний печени в анамнезе, ТГГ  $<0,4$  и  $>6,1$  мЕд/л, а также наличие пропусков в биохимическом анализе крови, не позволяющих однозначно определить метаболический фенотип.

Всем участницам проведены антропометрические измерения (рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), ОТ, ОБ), измерение АД, биохимическое и гормональное обследование.

Измерение роста проводили в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартном ростомере (точность измерения 0,5 см). Массу тела определяли при помощи стандартных медицинских рычажных весов без обуви и верхней одежды в положении стоя (точность измерения 0,1 кг). ИМТ рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ , (ВОЗ,1997). ОТ, ОБ измеряли гибкой сантиметровой лентой с точностью измерения до 1 см. Измерение АД проводилось трехкратно с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя с помощью автоматического тонометра Omron M5-I.

Для определения метаболического фенотипа использовались критерии IDF, 2005 для диагностики МС: основной критерий – абдоминальное ожирение (АО) -  $\text{ОТ} \geq 80$  см, дополнительные критерии:  $\text{ТГ} \geq 1,7$  ммоль/л;  $\text{ХС-ЛПВП} < 1,3$  ммоль/л;  $\text{АД} \geq 130/85$  мм рт. ст.;  $\text{ГПН} \geq 5,6$  ммоль/л. Лица, имеющие сочетание  $\text{ОТ} \geq 80$  см и двух и более дополнительных критериев, считались метаболически нездоровыми, а лица, не имеющие МС по критериям IDF, отнесены к группе условно метаболически здоровых.

Итоговая выборка женщин (655 человек) проанализирована в группах ИМТ: нормальная масса тела (группа 1) –  $\text{ИМТ} < 25,0$  кг/м<sup>2</sup>, избыточная масса тела (группа 2) –  $\text{ИМТ} 25,0 - 29,9$  кг/м<sup>2</sup>, ожирение (группа 3) –  $\text{ИМТ} \geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>., в каждой группе изучались МЗФ и МНЗФ.

### **Биохимические и гормональные исследования**

Определение уровней ОХС, ХС – ЛПВП, ТГ, ГПН, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, креатинина проведено на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i с использованием стандартных наборов Thermo Fisher. Концентрация ХС – ЛПВП вычислялась по формуле Friedwald. Перевод показателей глюкозы сыворотки в показатели глюкозы плазмы натощак (ГПН) осуществлялся по формуле:  $\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$ . Концентрации АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ определяли кинетическим методом, рекомендованным Международной Федерацией

Клинической Химии. Общий билирубин определен методом конечной точки с солью п-нитробензолдиазония. Прямой билирубин определен методом конечной точки с диазотированной сульфаниловой кислотой. СКФ рассчитывалась по формуле, предложенной Сотрудничеством по эпидемиологии хронической болезни почек (СКД – EPI), 2009 (Levin, A., 2014).

Уровни ТТГ (n=343) и ПРЛ (n= 344) определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем Thyrotropin и Prolactin Hormone Elisa Monobind Inc. на ИФА-анализаторе Multiscan EX. За референсные значения принимались показатели, указанные в инструкциях к используемым наборам (ТТГ – 0,39–6,16 мЕд/л, ПРЛ – 1,2–19,5 нг/мл). Методом мультиплексного анализа с использованием панелей Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX) и Human Adipokine Panel 1, на проточном флуориметре Luminex MAGPIX определяли уровни ИЛ-6 (n=431), ФНО $\alpha$  (n=554), адипонектина (n=237), адипсина (n=449), лептина (n=561), С-пептида (n=561). Индекс Л/А рассчитывался как соотношение концентрации лептина (нг/мл) к концентрации адипонектина (мкг/мл).

### **Статистическая обработка**

Статистический анализ проведен с помощью пакета статистических программ SPSS для Windows (v13.0), проведены автоматизированная проверка базы данных и статистический анализ. Для оценки нормальности распределения непрерывных показателей применялись гистограммы распределения признака и критерий Колмогорова-Смирнова. Переменные с распределением, отличным от нормального, представлены медианой (Me [25; 75], где Me – медиана выборки, [25; 75] – процентиля), переменные с правильным распределением представлены в виде  $M \pm SD$ , где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение. Непараметрический критерий Манна-Уитни применялся для сравнения двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением, для сравнения двух групп при нормальном распределении признака применяли параметрический метод (t-критерий Стьюдента). Для сравнения трех и более независимых групп применялся непараметрический метод – критерий Краскелла-Уоллиса. Качественные характеристики представлены как абсолютные и относительные величины (n, %). Для определения статистической значимости качественных признаков применялся метод Пирсона ( $\chi^2$ ). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r) использовался для оценки внутригрупповой корреляции признаков. Для анализа чувствительности и специфичности диагностического теста проведен ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC). С применением однофакторного логистического регрессионного анализа проведен расчет отношения шансов (ОШ) наличия МНЗФ. С помощью многофакторного регрессионного анализа со стандартизацией по возрасту проведена оценка вклада факторов риска в развитие МНЗФ. Независимой переменной был МНЗФ, зависимыми переменными - возраст, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, С-пептид, ФНО $\alpha$ , лептин. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ , очень значимыми при  $p \leq 0,01$ , высоко значимыми при  $p \leq 0,0001$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет

Нами проанализирована частота метаболически здорового (МЗФ) и нездорового фенотипов (МНЗФ) по критериям IDF, 2005. Метаболически здоровыми являлись 77,7% всей выборки, метаболически нездоровыми – 22,3% ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 1).

При анализе распространенности МЗФ и МНЗФ в группах с нормальной, избыточной массой тела и ожирением выявлено, что при нормальной и избыточной массе тела МЗФ встречался достоверно чаще, чем МНЗФ (96,0 против 4,0% и 62,6 против 37,4%, соответственно ( $p < 0,0001$ )). При ожирении, напротив, выше оказалась частота МНЗФ (72,0 против 28,0%,  $p < 0,0001$ ). Также обращает на себя внимание, что частота МЗФ снижалась в 3,4 раза по мере увеличения ИМТ с 96,0% при нормальной массе тела до 28,0% при ожирении ( $p_{\text{тренда}} < 0,0001$ ). Распространенность МНЗФ была ниже при нормальной массе тела по сравнению с избыточной массой в 9,4 раза (4,0 и 37,4%) и в 18,0 раз по сравнению с участниками с ожирением (4,0 и 72,0%),  $p < 0,0001$ , при этом две последние группы значимо не отличались друг от друга по частоте МНЗФ ( $p > 0,05$ ). В обследуемой выборке при повышении ИМТ от нормальной массы тела к ожирению распространенность МНЗФ увеличилась в 18 раз ( $p_{\text{тренда}} < 0,0001$ ).

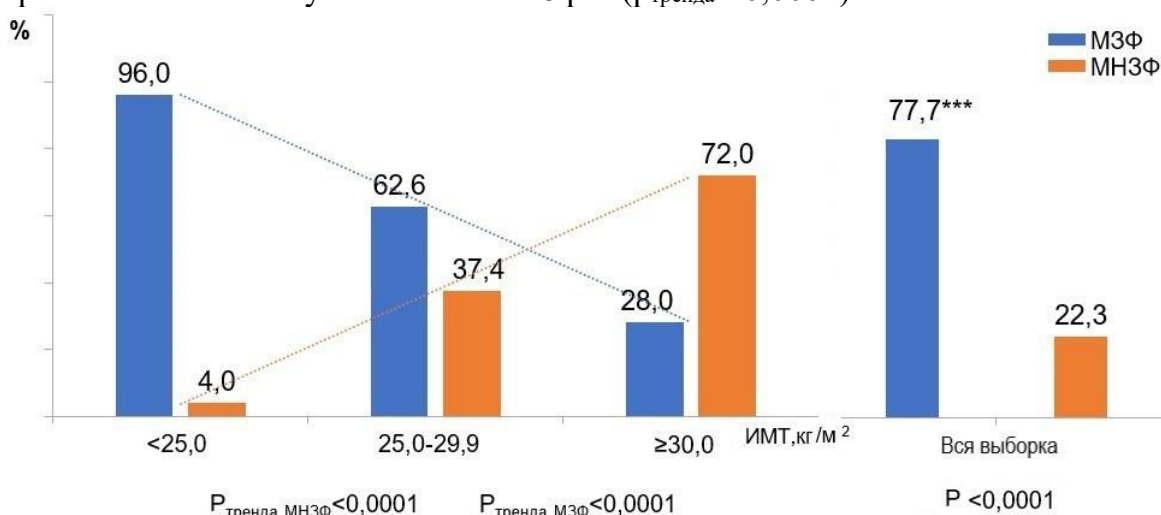


Рисунок 1 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в обследуемой выборке

Полученные нами данные в целом согласуются с данными отечественной и зарубежной литературы (Guzmán-García J.M., 2022; Rotar O., 2016; Островская Е.В., 2017).

Таким образом, в анализируемой выборке женщин 25–44 лет распространенность МЗФ в 3,5 раза выше, чем МНЗФ - 77,7 и 22,3% соответственно. В группах ИМТ частота МНЗФ увеличивалась в 18 раз (с 4,0% при нормальной массе тела до 72,0% при ожирении), частота МЗФ снижалась в 3,4 раза (с 96,0 до 28,0% соответственно).

### Клинико-лабораторные характеристики женщин 25–44 лет с разными метаболическими фенотипами

Далее мы изучили клинико-лабораторные характеристики в подгруппах с МЗФ и МНЗФ. Отмечено, что метаболически нездоровые женщины по сравнению с метаболически здоровыми участницами были старше ( $38,1 \pm 4,8$  лет и  $35,8 \pm 5,5$  лет), а

также имели более высокие средние показатели массы тела (81,0 и 60,8 кг), ИМТ (31,1 и 23,2 кг/м<sup>2</sup>), ОТ (94,7 и 75,5 см), ОБ (113,1 и 98,3 см), индекса ОТ/ОБ (0,84 и 0,77), САД (126,7 и 110,9 мм рт. ст.), ДАД (83,5 и 72,4 мм рт. ст.), ОХС (5,1 и 4,8 ммоль/л), ТГ (1,1 и 0,8 ммоль/л), ХС-ЛПНП (3,3 и 3,0 ммоль/л), ГПН (5,9 и 5,4 ммоль/л), ГГТП (30,0 и 19,5 Ед/л), ЩФ (154,5 и 125,0 Ед/л),  $p < 0,0001$  для всех групп, АЛТ (5,0 и 4,0 Ед/л,  $p = 0,022$ ), и более низкие уровни ХС-ЛПВП (1,1 и 1,5 ммоль/л,  $p < 0,0001$ ), общего билирубина (5,2 и 6,4 мкмоль/л,  $p = 0,003$ ) и прямого билирубина (1,3 и 1,6 мкмоль/л,  $p = 0,038$ ).

Наши результаты по ожирению совпадают с результатами первого этапа скрининга ЭССЕ – РФ, 2012–2013 гг. в г. Санкт-Петербурге ( $n = 1600$  человек) было выявлено, что лица с МНЗФО по сравнению с участниками с МЗФО имели более высокие показатели ОТ, ИМТ, индекс ОТ/ОБ, САД, ДАД, ТГ, ГПН и более низкие уровни ХС-ЛПВП (Бояринова М. А., 2021). Данные о более высоких уровнях печеночных проб (АЛТ, ГГТП, ЩФ) у лиц с МНЗФ также находят подтверждение в мировой литературе (Ndrepera G., 2018; Uçar N., 2014). С точки зрения патогенеза одним из вариантов объяснения повышения уровня печеночных ферментов, в частности ГГТП, по мере ухудшения метаболического профиля, является рассмотрение ГГТП в качестве прогностического маркера дефицита клеточных антиоксидантов, главным образом глутатиона (Ndrepera G., 2018). Кроме того, литературные данные свидетельствуют о собственной проатерогенной роли ГГТП при развитии метаболических нарушений. Так, ГГТП способствует окислению ХС-ЛПВП и образованию атеросклеротических бляшек, а повышение концентрации ГГТП ассоциировано с нестабильностью бляшек (Ndrepera G., 2018), а также смертью от сердечно-сосудистых заболеваний (Sung K.-Ch., 2015).

По данным литературы некоторые гормоны оказывают влияние на метаболическое здоровье (Liu Y.S., 2023, Macotela Y., 2022, Hjelmgren O., 2020). Нами изучены ТТГ, ПРЛ, С-пептид в подгруппах с МЗФ и МНЗФ.

Медиана ТТГ в обследуемой выборке составила 1,5 [1,0; 2,2] мЕд/л, ПРЛ – 12,1 [6,7; 18,8] нг/мл, С-пептида – 1,5 [0,7; 2,7] нг/мл. Выявлено, что участницы с МНЗФ имели более высокий уровень С-пептида, чем при МЗФ (1,3 [0,7; 1,8] и 0,8 [0,5; 1,1] нг/мл,  $p < 0,0001$ ), а по показателям ТТГ и ПРЛ лица с МЗФ и МНЗФ не отличались друг от друга (соответственно 1,7 [1,0; 2,6] и 1,5 [1,0; 2,0] мЕд/л; 10,6 [5,7; 16,3] и 12,6 [6,9; 19,0] нг/мл,  $p > 0,05$ ).

По данным корреляционного анализа выявлена положительная корреляция С-пептида с массой тела ( $r = 0,33$ ), ИМТ ( $r = 0,32$ ), ОТ ( $r = 0,32$ ), ОБ ( $r = 0,31$ ), АЛТ ( $r = 0,25$ ), ДАД ( $r = 0,23$ ), ГПН ( $r = 0,22$ ), индексом ОТ/ОБ ( $r = 0,22$ ), ТГ ( $r = 0,22$ ), ГГТП ( $r = 0,21$ ), ЩФ ( $r = 0,21$ ), САД ( $r = 0,201$ ) ( $p < 0,0001$  для всех групп), прямым билирубином ( $r = 0,15$ ,  $p = 0,010$ ), ОХС ( $r = 0,12$ ), возрастом ( $r = 0,11$ ) ( $p < 0,010$ ), общим билирубином ( $r = 0,11$ ), креатинином ( $r = 0,11$ ), ХС-ЛПНП ( $r = 0,11$ ) ( $p < 0,05$ ), отрицательная корреляция - с ХС-ЛПВП ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,0001$ ), СКФ ( $r = -0,15$ ,  $p = 0,001$ ).

Для ТТГ выявлена положительная корреляционная связь с ТГ ( $r = 0,15$ ,  $p = 0,007$ ).

Пролактин был обратно связан с общим билирубином ( $r = -0,25$ ), АЛТ ( $r = -0,19$ ) ( $p < 0,0001$  для обеих групп), прямым билирубином ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,001$ ), АСТ ( $r = -0,16$ ,  $p = 0,005$ ), ОБ ( $r = -0,11$ ,  $p < 0,05$ ).

Клинические исследования о влиянии ПРЛ на функцию печени человека в доступной литературе представлены в малом количестве. Имеющиеся данные

свидетельствуют об ассоциации низких уровней ПРЛ с развитием неалкогольной жировой болезни печени, СД2 и МС, и о протективных эффектах на углеводный, липидный метаболизм умеренно высоких уровней ПРЛ (Macotela Y., 2022). Также сообщалось о отрицательной корреляции ПРЛ с АЛТ у женщин с синдромом поликистозных яичников и инсулинорезистентностью ( $r = -0,077$ ,  $p = 0,030$ ) (Yang H., 2021).

Поскольку в литературе отсутствуют нормативные значения гормонов для разных метаболических фенотипов, а в анализируемой выборке женщин 25–44 лет уровень С-пептида отличался у метаболически здоровых и нездоровых участниц, нами был проведен ROC-анализ для оценки прогностического значения данного гормона как предиктора МНЗФ. Получена ROC-модель удовлетворительного качества ( $AUC = 0,67$ ,  $p < 0,0001$ ), пороговое значение С-пептида для распознавания МНЗФ у молодых женщин составило 1,3 нг/мл ( $Se = 49,3\%$ ,  $Sp = 85,9\%$ ) (рисунок 2).

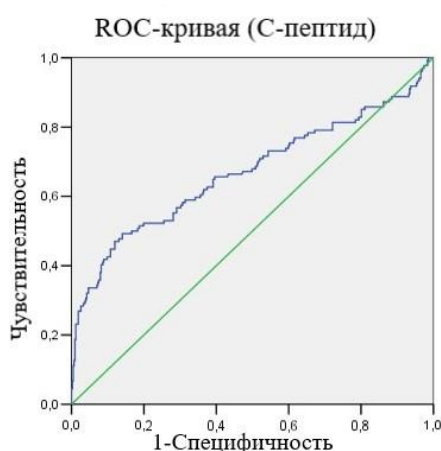


Рисунок 2 – ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и С-пептида у женщин 25–44 лет

Исходя из полученных данных женщины 25–44 лет с МНЗФ имели более высокие параметры липидного профиля, ГПН, АЛТ, ГГТП, ЩФ, и более низкие – ХС-ЛПВП, общий и прямой билирубин, чем лица с МЗФ.

Лица с МНЗФ имели в 1,6 раз более высокий уровень С-пептида, чем участницы с МЗФ. Группы с МНЗФ и МЗФ не отличались друг от друга по уровням ТТГ и ПРЛ. С-пептид имеет наибольшее число корреляционных связей с кардиометаболическими показателями, а его пороговое значение, способное распознавать МНЗФ у женщин 25–44 лет составляет 1,3 нг/мл.

### Показатели адипоцитокинов у женщин 25–44 лет с разными метаболическими фенотипами

В изучаемой выборке медиана адипоцитокинов составила у адипонектина 38,4 [30,9; 110,2] мкг/мл, у лептина – 6,5 [3,5; 12,3] нг/мл, у адипсина – 11,7 [7,2; 14,1] мкг/мл, у ИЛ-6 – 0,9 [0,5; 1,9] пг/мл, у ФНО $\alpha$  – 4,2 [2,7; 6,8] пг/мл, у индекса Л/А - 0,15 [0,05; 0,38].

При оценке уровней адипоцитокинов у женщин с разным метаболическим фенотипом выявлено, что молодые женщины с МНЗФ имели значимо более высокий уровень лептина, чем при МЗФ (13,8 и 5,6 нг/мл), а также ИЛ-6 (1,6 и 0,9 пг/мл), индекса Л/А (0,26 и 0,11) ( $p < 0,0001$  для всех групп) и ФНО $\alpha$  (4,9 и 3,9 пг/мл,  $p = 0,001$ ). Показатели адипонектина и адипсина у женщин с МЗФ (соответственно 40,3 [31,0; 108,5] мкг/мл и 11,0 [6,4; 14,1] мкг/мл) и МНЗФ (37,1 [30,5; 113,1] мкг/мл и 12,3 [8,6; 14,3] мкг/мл) существенно не отличались ( $p > 0,05$ ).

Наши данные по лептину сопоставимы с результатами седьмого этапа Фрамингемского исследования (1998–2001 гг.). Было выявлено, что у лиц с МНЗФ по

сравнению с МЗФ отмечался более низкий уровень лептина и более высокий - ФНО $\alpha$  (Hivert M. F., 2008).

Далее мы исследовали корреляционные связи адипоцитокинов с клинико-лабораторными показателями у женщин 25–44 лет. Выявлено, что в анализируемой выборке женщин 25–44 лет адипонектин прямо коррелировал с АСТ ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,014$ ) и обратно – с ТГ ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,007$ ).

Лептин был положительно связан с ИМТ ( $r = 0,71$ ), массой тела ( $r = 0,68$ ), ОБ ( $r = 0,68$ ), ОТ ( $r = 0,68$ ), индексом ОТ/ОБ ( $r = 0,39$ ), ЩФ ( $r = 0,32$ ), САД ( $r = 0,30$ ), ТГ ( $r = 0,29$ ), ДАД ( $r = 0,29$ ), ГГТП ( $r = 0,26$ ), ХС-ЛПНП ( $r = 0,22$ ), ГПН ( $r = 0,22$ ), ОХС ( $r = 0,22$ ), возрастом ( $r = 0,02$ ) ( $p < 0,0001$  для всех групп), АЛТ ( $r = 0,19$ ,  $p = 0,001$ ), обратно связан с ХС-ЛПВП ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,0001$ ), общим билирубином ( $r = -0,14$ ,  $p = 0,014$ ).

Для адипсина получена положительная корреляция с ОБ ( $r = 0,13$ ,  $p = 0,005$ ), массой тела ( $r = 0,11$ ), креатинином ( $r = 0,11$ ), ИМТ ( $r = 0,11$ ), отрицательная - с ХС-ЛПВП ( $r = -0,12$ ) ( $p < 0,05$  для всех групп).

ФНО $\alpha$  был положительно связан с ЩФ ( $r = 0,26$ ), ОТ ( $r = 0,22$ ), массой тела ( $r = 0,21$ ), креатинином ( $r = 0,21$ ), ИМТ ( $r = 0,20$ ), ОБ ( $r = 0,18$ ), индексом ОТ/ОБ ( $r = 0,18$ ) ( $p < 0,0001$  для всех групп), АЛТ ( $r = 0,17$ ,  $p = 0,004$ ), ГГТП ( $r = 0,13$ ,  $p = 0,028$ ), возрастом ( $r = 0,12$ ,  $p = 0,004$ ), ТГ ( $r = 0,11$ ,  $p = 0,012$ ), САД ( $r = 0,09$ ,  $p = 0,029$ ), ДАД ( $r = 0,09$ ,  $p = 0,045$ ), обратно связан с СКФ ( $r = -0,24$ ,  $p < 0,0001$ ), ХС-ЛПВП ( $r = -0,13$ ,  $p = 0,002$ ).

ИЛ-6 прямо коррелировал с ОТ ( $r = 0,30$ ), массой тела ( $r = 0,30$ ), ИМТ ( $r = 0,28$ ), САД ( $r = 0,26$ ), ДАД ( $r = 0,26$ ), индексом ОТ/ОБ ( $r = 0,25$ ), ОБ ( $r = 0,25$ ), ТГ ( $r = 0,23$ ), возрастом ( $r = 0,19$ ) ( $p < 0,0001$  для всех групп), ГГТП ( $r = 0,22$ ), ЩФ ( $r = 0,15$ ), АЛТ ( $r = 0,13$ ), креатинином ( $r = 0,13$ ) ( $p < 0,05$  для всех групп), отрицательно - с СКФ ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,001$ ), общим билирубином ( $r = -0,16$ ,  $p = 0,009$ ).

Для индекса Л/А выявлена положительная корреляционная связь с ИМТ ( $r = 0,51$ ), ОТ ( $r = 0,51$ ), массой тела ( $r = 0,51$ ), ОБ ( $r = 0,48$ ), ОТ / ОБ ( $r = 0,34$ ), ТГ ( $r = 0,31$ ) ( $p < 0,0001$  для всех групп), ГГТП ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,003$ ), ГПН ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,001$ ), САД ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,001$ ), ДАД ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,001$ ), ЩФ ( $r = 0,22$ ,  $p = 0,015$ ), АЛТ ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,020$ ), ОХС ( $r = 0,17$ ,  $p = 0,010$ ).

Наши данные находят подтверждение в литературных источниках. Так, сообщалось, что в выборке женщин в возрасте старше 19 лет ( $n = 141$ ) лептин коррелировал с ИМТ, ОТ и возрастом, а индекс Л/А - с возрастом, ИМТ, ОТ (Hwang S. Y., 2021). В другой работе ( $n = 184$ , 54,9% женщин, средний возраст  $37,6 \pm 10,2$  лет) была выявлена положительная корреляция лептина с ХС-ЛПНП и отрицательная – с ТГ, мочевиной, креатинином (Zarrati M., 2019). Существуют литературные данные о прямой корреляции ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  с ОТ в выборке женщин 25–72 лет с МНЗФ ( $n = 89$ ) (Ackermann D., 2011).

В настоящее время не разработаны референсные значения адипоцитокинов при разных метаболических фенотипах, и, поскольку в изученной выборке женщин 25–44 лет лептин, ИЛ-6, ФНО $\alpha$  и индекс Л/А отличались у метаболически здоровых и нездоровых участниц, нами был проведен ROC-анализ для оценки прогностического значения уровней данных адипоцитокинов как предикторов МНЗФ.

Для лептина получена ROC-модель хорошего качества ( $AUC = 0,77$ ,  $p < 0,0001$ ), пороговое значение для распознавания МНЗФ у молодых женщин составило 8,6 нг/мл

(Se = 67,9%, Sp = 74,7%) (рисунок 3); для ИЛ-6: AUC = 0,67 (удовлетворительное качество),  $p < 0,0001$ , пороговое значение - 1,6 пг/мл (Se = 53,3%, Sp = 74,7%) (рисунок 4); для индекса Л/А: AUC = 0,69 (удовлетворительное качество),  $p < 0,0001$ , пороговое значение – 0,103 (Se = 80,0 %, Sp = 50,7 %) (рисунок 5); для ФНО $\alpha$  получена модель неудовлетворительного качества распознавания МНЗФ у женщин 25–44 лет (AUC = 0,59,  $p = 0,001$ ).

В литературе ведется дискуссия о прогностической способности адипоцитокинов в отношении МНЗФ. Gijón-Conde T. исследовала способность лептина распознавать наличие МНЗФ (n = 11540). ROC-анализ показал, что пороговое значение лептина для выявления кардиометаболических нарушений у женщин составило 23,8 нг/мл (AUC = 0,72, Se = 72,3%, Sp = 58,7) (Gijón-Conde T., 2015). При этом, в другом исследовании (n = 100) ни один из адипокинов не доказал способность прогнозирования МНЗФ (Hassannejad R., 2021).

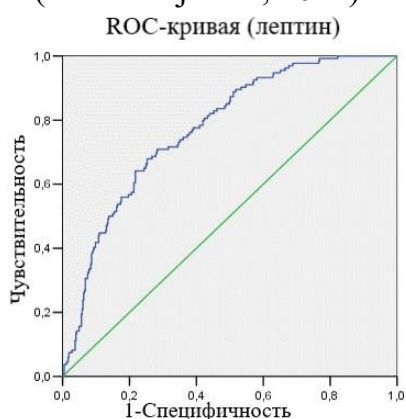


Рисунок 3 – ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и лептина у женщин 25–44 лет

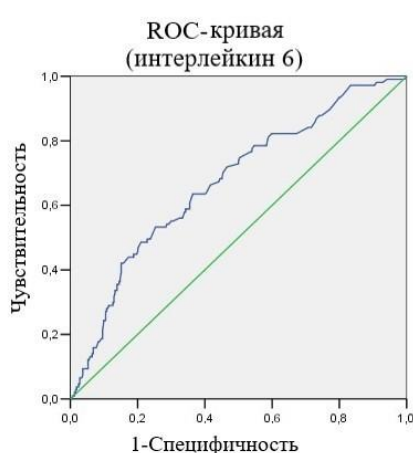


Рисунок 4 – ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и интерлейкина 6 у женщин 25–44 лет

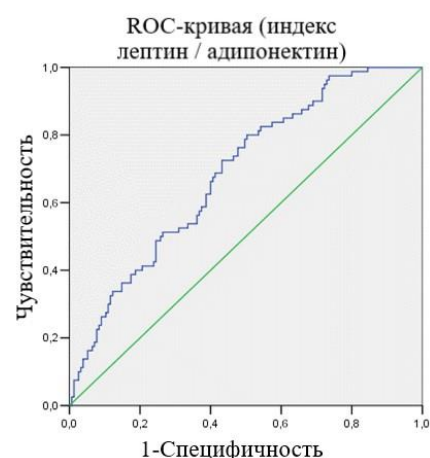


Рисунок 5 – ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и индекса лептин / адипонектин у женщин 25–44 лет

Таким образом, в обследованной выборке женщин 25–44 лет лица с МНЗФ имели более высокую медиану провоспалительных адипоцитокинов (лептина, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , индекс Л/А), чем с МЗФ. По данным корреляционного анализа, наиболее связаны с антропометрическими и лабораторными показателями лептин, ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, индекс Л/А, наименее – адипсин и адипонектин. По данным ROC-анализа, для распознавания МНЗФ у женщин 25–44 лет могут служить лептин, ИЛ-6, индекс Л/А. Пороговые значения для распознавания МНЗФ составили для лептина – 8,6 нг/мл, для ИЛ-6 – 1,6 пг/мл, для индекса Л/А – 0,103.

### **Изменение клинико-лабораторных показателей у женщин 25–44 лет при увеличении индекса массы тела**

Нами проанализированы тренды клинико-лабораторных показателей при разных значениях ИМТ в группах МЗФ и МНЗФ (таблица 1). При МЗФ по мере повышения ИМТ выявлено увеличение среднего возраста на 1,6 лет, САД на 7,2 мм рт. ст., ДАД на 3,6 мм рт. ст.), снижение общего билирубина в 1,5 раз, ХС-ЛПВП на 0,03 ммоль/л. При МНЗФ

выявлено повышение медианы ЩФ в 1,5 раз и прямого билирубина на 0,2 мкмоль/л, некоторое снижение САД (на 1,7 мм рт.ст.) и ДАД (на 0,9 мм рт.ст.).

При проведении анализа трендов ТТГ, ПРЛ и С-пептида у метаболически здоровых и метаболически нездоровых женщин 25–44 лет (таблица 2) получено, что показатели ТТГ и ПРЛ значимо не менялись в обеих анализируемых группах при повышении ИМТ. При этом концентрация С-пептида в группах ИМТ увеличилась при МЗФ в 1,5 раз, при МНЗФ – в 1,9 раз. Нам не удалось обнаружить в литературе исследований с аналогичным дизайном, однако отчасти согласуются с полученными нами результатами данные шведского исследования, продемонстрировавшего тренд на увеличение уровня С-пептида в ряду женщин с МЗФ при нормальной массе тела (n=180), МЗФО (n=53), МНЗФО (n=93) ( $p_{\text{тренда}} < 0,001$ ) (Hjelmgren O., 2020).

Далее нами проведена оценка трендов адипоцитокинов у женщин с МЗФ и МНЗФ при разных значениях ИМТ (таблица 3).

Для оценки вклада факторов риска в развитие МНЗФ проведен возраст-стандартизованный многофакторный логистический регрессионный анализ. В модель введены категориальные переменные в виде отрезных точек С-пептида, лептина и ИЛ-6, полученных в ходе ROC-анализа, в сочетании с непрерывными показателями (возраст, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, ФНО $\alpha$ ); мы выяснили, что у женщин 25–44 лет шанс наличия МНЗФ увеличивается при уровне С-пептида выше 1,33 нг/мл - в 4,3 раза, при уровне лептина выше 8,6 нг/мл – в 3,2 раза, при повышении возраста на год на 10,0%, ЩФ на 1 Ед/л - на 2,0% (рисунок 6).

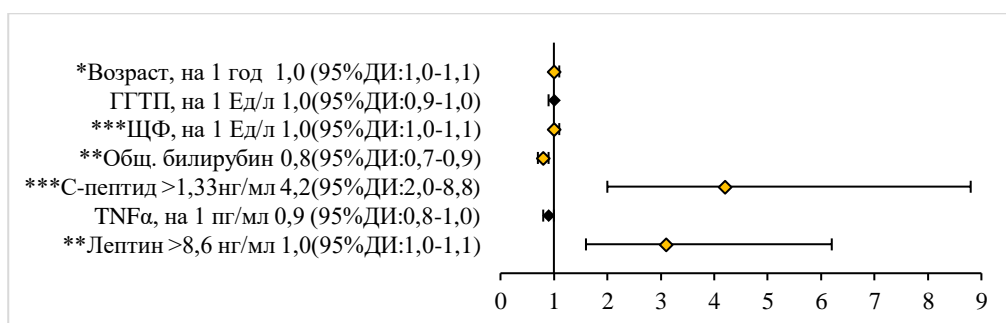


Рисунок 6 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров с шансом наличия метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет

Наши результаты находят подтверждение в литературных данных. М.Б. Лясниковой с соавт. было показано, что в группах лиц с МЗФО (n = 120) и МНЗФО (n = 241) шанс наличия МНЗФО увеличивался при повышении уровня лептина — ОШ = 2,36, 95% ДИ 1,26–4,42, а также при повышении уровней печеночных трансаминаз: АСТ — ОШ = 4,55, 95% ДИ 1,03–20,05, АЛТ — ОШ = 2,72, 95% ДИ 1,27–5,81, ГГТП — ОШ = 3,69, 95% ДИ 1,87–7,27 (Лясникова М. Б., 2021). Подводя итог, шанс наличия МНЗФ у женщин 25–44 лет увеличивается в 4,3 раза при уровне С-пептида выше 1,33 нг/мл, в 3,2 раза при уровне лептина выше 8,6 нг/мл, на 6,7% при повышении возраста на 1 год, на 1,5% при повышении ЩФ на 1 Ед/л.



Таблица 1 – Тренды клинико-лабораторных характеристик у женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом в группах ИМТ,  $M \pm SD$ ;  $Me [25; 75]$

Показатели	МЗФ			P <sub>тренда</sub>	МНЗФ			P <sub>тренда</sub>
	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>				ИМТ, кг/м <sup>2</sup>			
	<25,0 (n = 384)	25,0 – 29,9 (n = 97)	≥30,0 (n = 28)		<25,0 (n = 16)	25,0 – 29,9 (n = 58)	≥30,0 (n = 72)	
Возраст, лет	35,5 ± 5,5	36,9 ± 5,3	37,1 ± 5,0	<b>0,039</b>	37,8 ± 5,0	37,3 ± 5,1	38,7 ± 4,6	0,237
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,4 ± 2,0	27,0 ± 1,4	34,6 ± 5,2	<b>&lt;0,0001</b>	23,5 ± 1,2	27,3 ± 1,6	35,8 ± 5,6	<b>&lt;0,0001</b>
ОТ, см	72,0 ± 6,2	82,8 ± 6,3	98,5 ± 9,7	<b>&lt;0,0001</b>	83,5 ± 3,0	87,6 ± 5,1	102,3 ± 11,2	<b>&lt;0,0001</b>
ОБ, см	95,0 ± 5,5	105,3 ± 6,1	119,8 ± 10,5	<b>&lt;0,0001</b>	102,1 ± 4,0	106,2 ± 4,7	121,0 ± 11,0	<b>&lt;0,0001</b>
ОТ/ОБ	0,76 ± 0,05	0,79 ± 0,06	0,82 ± 0,05	<b>&lt;0,0001</b>	0,82 ± 0,04	0,83 ± 0,04	0,85 ± 0,06	<b>0,001</b>
САД, мм рт. ст.	110,2 ± 10,8	111,9 ± 9,2	117,4 ± 10,3	<b>&lt;0,0001</b>	132,0 ± 27,1	120,7 ± 15,1	130,3 ± 16,5	<b>0,001</b>
ДАД, мм рт. ст.	71,9 ± 8,5	73,4 ± 8,3	75,5 ± 9,4	<b>&lt;0,0001</b>	86,8 ± 16,7	79,6 ± 10,9	85,9 ± 11,0	<b>0,006</b>
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,0; 5,7]	5,4 [5,1; 5,7]	5,4 [4,9; 5,7]	0,861	5,8 [5,6; 6,1]	5,9 [5,6; 6,2]	5,9 [5,6; 6,2]	0,618
ОХС, ммоль/л	4,7 [4,2; 5,4]	4,9 [4,3; 5,5]	4,9 [4,4; 5,7]	0,193	4,7 [4,2; 5,5]	5,2 [4,4; 5,9]	5,2 [4,4; 5,9]	0,441
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,49 ± 0,31	1,49 ± 0,25	1,46 ± 0,26	<b>&lt;0,0001</b>	1,24 ± 0,27	1,22 ± 0,25	1,20 ± 0,20	0,934
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,9 ± 0,8	3,0 ± 0,7	3,2 ± 0,7	0,864	3,2 ± 1,0	3,2 ± 0,9	3,3 ± 0,8	0,751
ТГ, ммоль/л	0,7 [0,6; 1,0]	0,9 [0,6; 1,1]	0,9 [0,6; 1,1]	0,067	1,0 [0,7; 1,5]	1,3 [0,9; 2,0]	1,1 [0,9; 1,8]	0,172
Креатинин, мкмоль/л	71,7 ± 9,4	70,5 ± 7,8	69,7 ± 7,0	0,499	69,3 ± 6,8	69,3 ± 8,8	71,5 ± 8,6	0,357
СКФ, мл/мин/1,7м <sup>2</sup>	95,7 ± 13,4	96,3 ± 13,2	97,3 ± 12,3	0,932	98,1 ± 10,8	97,6 ± 13,0	94,9 ± 12,0	0,200
АЛТ, Ед/л	4,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,3]	5,0 [4,0; 7,0]	0,379	4,0 [4,0; 6,0]	5,5 [4,0; 11,8]	5,0 [4,0; 8,3]	0,296
АСТ, Ед/л	10,0 [7,0; 13,0]	10,0 [7,0; 13,0]	10,0 [7,5; 14,0]	0,938	8,5 [4,8; 13,8]	9,0 [7,3; 13,5]	11,0 [7,8; 13,0]	0,574
ГГТП, Ед/л	19,0 [16,0; 25,0]	20,5 [15,8; 28,3]	27,0 [18,5; 32,5]	0,063	25,5 [21,3; 63,0]	30,5 [23,3; 38,3]	29,5 [21,8; 37,3]	0,914
ЩФ, Ед/л	124,0 [103,0; 145,0]	133,0 [100,0; 161,0]	148,0 [112,5; 193,5]	0,114	105,0 [101,0; 131,0]	161,0 [127,5; 182,8]	156,5 [132,0; 179,5]	<b>0,010</b>
Общий билирубин, мкмоль/л	6,7 [5,0; 9,9]	5,9 [4,3; 8,0]	4,5 [3,6; 8,0]	<b>0,032</b>	4,2 [3,3; 6,8]	5,8 [3,9; 8,4]	5,0 [4,0; 7,1]	0,340
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,6 [1,1; 2,5]	1,7 [1,1; 2,3]	1,4 [0,9; 2,1]	0,571	1,0 [0,6; 1,4]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,9; 1,8]	<b>0,031</b>

Таблица 2 – Тренды показателей ТТГ, ПРЛ, С-пептида у женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом в группах ИМТ, Ме [25; 75]

Показатели	МЗФ			P <sub>тренда</sub>	МНЗФ			P <sub>тренда</sub>
	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>				ИМТ, кг/м <sup>2</sup>			
	<25,0	25,0 – 29,9	≥30,0		<25,0	25,0 – 29,9	≥30,0	
ТТГ, мЕд/л	1,4 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,1]	1,8 [1,0; 2,9]	0,507	1,1 [1,0; 2,9]	1,8 [1,4; 2,6]	1,5 [0,9; 2,6]	0,932
ПРЛ, нг/мл	12,9 [7,3; 19,5]	12,2 [5,9; 16,3]	12,1 [6,6; 15,6]	0,528	13,4 [10,9; 20,7]	9,9 [5,5; 16,7]	10,0 [5,7; 16,2]	0,411
С-пептид, нг/мл	0,8 [0,4; 1,1]	0,9 [0,6; 1,2]	1,2 [0,8; 1,7]	<b>&lt;0,0001</b>	0,8 [0,2; 1,2]	1,0 [0,6; 1,7]	1,5 [0,9; 2,1]	<b>0,006</b>

Таблица 3 – Тренды показателей адипоцитокинов у женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом в группах ИМТ, Ме [25; 75]

Показатели	МЗФ			P <sub>тренда</sub>	МНЗФ			P <sub>тренда</sub>
	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>				ИМТ, кг/м <sup>2</sup>			
	<25,0	25,0 – 29,9	≥30,0		<25,0	25,0 – 29,9	≥30,0	
Адипонектин, мкг/мл	40,3 [30,9; 115,4]	42,4 [29,1; 105,5]	36,9 [31,0; 97,7]	0,879	42,9 [30,6; 98,2]	37,5 [28,2; 119,6]	37,0 [30,8; 108,9]	0,971
Лептин, нг/мл	4,5 [2,0; 6,8]	9,2 [6,5; 16,7]	18,9 [11,8; 25,2]	<b>&lt;0,0001</b>	6,7 [5,4; 11,4]	9,0 [5,8; 17,6]	17,4 [9,9; 21,1]	<b>&lt;0,0001</b>
Адипсин, мкг/мл	10,9 [6,3; 13,6]	13,1 [8,0; 14,8]	11,0 [5,6; 15,0]	0,202	11,8 [8,5; 13,2]	12,1 [7,9; 14,4]	12,4 [9,5; 14,4]	0,778
ИЛ-6, пг/мл	0,8 [0,4; 1,4]	0,9 [0,5; 1,7]	1,9 [0,8; 3,8]	<b>0,002</b>	1,2 [0,5; 4,6]	1,2 [0,8; 2,0]	2,0 [0,9; 5,3]	<b>0,045</b>
ФНОα, пг/мл	3,9 [2,5; 6,2]	4,9 [2,9; 7,0]	5,5 [3,7; 7,5]	<b>0,014</b>	3,5 [2,6; 5,1]	4,6 [2,8; 7,0]	6,0 [3,9; 8,5]	<b>0,008</b>
Индекс Л / А	0,07 [0,03; 0,21]	0,21 [0,07; 0,45]	0,39 [0,23; 0,75]	<b>&lt;0,0001</b>	0,16 [0,08; 0,43]	0,16 [0,07; 0,41]	0,37 [0,15; 0,58]	0,072

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данной исследовательской работы демонстрируют, что среди женщин 25–44 лет г. Новосибирска преобладает метаболически здоровый фенотип, что соответствует мировым литературным данным. При этом распространенность МНЗФ увеличивается с ростом ИМТ и при ожирении превосходит распространенность МЗФ в 2,6 раза.

Женщины 25–44 лет с МНЗФ имеют более высокие (в рамках референсного диапазона) показатели АЛТ, ГГТП, ЩФ, липидного профиля, глюкозы, С-пептида при более низких уровнях общего билирубина, прямого билирубина по сравнению с лицами с МЗФ. По данным литературы, повышение уровней АЛТ, ГГТП, ЩФ является предиктором развития МНЗФ; ГГТП рассматривается в данном случае как маркер окислительного стресса, поэтому его повышение при МНЗФ представляет собой, по-видимому, проявление мезенхимального воспаления. Как известно, билирубин, продукт распада гемоглобина, обладает собственным противовоспалительным и антиоксидантным действием, а снижение концентрации прямого билирубина при МНЗФ может быть вызвано уменьшением активности фермента глюкуронилтрансферазы в печени.

Выявлено увеличение уровней провоспалительных адипоцитокинов (лептин, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , индекс лептин / адипонектин) с ростом ИМТ. По нашему мнению, выявленные изменения являются проявлением того, что низкоинтенсивное воспаление в жировой ткани представляет собой одну из патогенетических предпосылок для возникновения ИР и ассоциированных с ней метаболических нарушений.

В нашем исследовании обнаружено, что у лиц с МЗФ уже при ИМТ, соответствующему избыточной массе тела, окружность талии соответствует абдоминальному ожирению (ОТ  $82,8 \pm 6,3$  см). Мировые литературные данные свидетельствуют, что при МЗФ по мере увеличения висцеральной жировой массы, косвенным маркером которого является ОТ  $>80$  см, возникает дисбаланс секреции адипоцитокинов, который способствует появлению ИР. Прогрессирование ИР приводит к манифестации и накоплению отдельных компонентов метаболического синдрома и развитию МНЗФ при любом ИМТ.

В представленном исследовании установлено, что для женщин 25–44 лет с МНЗФ характерны уровни С-пептида  $>1,33$  нг/мл, лептина  $>8,6$  нг/мл, ИЛ-6  $>1,57$  пг/мл, индекса лептин / адипонектин  $>0,103$ . По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, относительный шанс наличия МНЗФ у женщин 25–44 лет независимо от возраста, уровня ГГТП, общего билирубина ассоциирован с повышением С-пептида, лептина, ЩФ. Полученные данные свидетельствуют о том, что эти показатели являются перспективными маркерами МНЗФ у лиц молодого возраста при любом значении ИМТ. В целом, изучение адипоцитокинов и гормонов у женщин 25–44 лет выявило более высокие уровни С-пептида и лептина у лиц с МНЗФ по сравнению с МЗФ, а также связь указанных показателей с ростом ИМТ в обеих анализируемых группах.

Перспективными направлениями дальнейших исследований является расширение панели гормонов и адипоцитокинов, изученных у лиц с МЗФ и МНЗФ при разных значениях индекса массы тела, включение в анализ мужской подвыборки, а также детальная оценка распределения и качественного состава жировой ткани при разных метаболических фенотипах с помощью компьютерной томографии и биопсии.

## ВЫВОДЫ

1. Среди женщин 25–44 лет выявлена высокая распространенность метаболически нездорового фенотипа - 22,3%. При росте ИМТ распространенность метаболически нездорового фенотипа значительно увеличивается у женщин с избыточной массой тела - 37,4% (в 9 раз), с ожирением - 72,0% (в 18 раз), по сравнению с лицами с нормальной массой тела - 4,0%.
2. У женщин 25–44 лет с метаболически нездоровым фенотипом выявлены более высокие показатели АЛТ в 1,3 раз, ГГТП в 1,5 раз, ЩФ в 1,2 раз, ОХС в 1,1 раз, ТГ в 1,4 раз, ХС-ЛПНП в 1,1 раз, ГПН в 1,1 раз, С-пептида в 1,6 раз и более низкие – ХС-ЛПВП в 1,4 раз, более низкие уровни общего билирубина в 1,2 раз, прямого билирубина в 1,2 раз, чем у лиц с метаболически здоровым фенотипом. С-пептид ассоциирован с наличием метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет.
3. У женщин 25–44 лет с метаболически нездоровым фенотипом показатели провоспалительных адипоцитокинов, таких как лептин (13,8 [6,8; 19,4] нг/мл), индекс лептин / адипонектин (0,11 [0,04; 0,27]), ИЛ-6 (1,6 [0,8; 4,2] пг/мл), ФНО $\alpha$  (4,9 [3,1; 7,9] пг/мл) выше, чем в группе с метаболически здоровым фенотипом (5,6 [2,6; 8,8] нг/мл, 0,26 [0,13; 0,53], 0,9 [0,4; 1,6] пг/мл, 3,9 [2,6; 6,5] пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ).
4. У молодых женщин с метаболически нездоровым фенотипом при повышении ИМТ от нормальной массы тела к ожирению отмечается повышение ЩФ в 1,5 раза, прямого билирубина в 1,2 раза, С-пептида в 1,9 раза, лептина в 2,6 раза, ИЛ-6 в 1,7 раза, ФНО $\alpha$  в 1,7 раза, снижение САД на 1,7 мм рт. ст, ДАД на 0,9 мм рт. ст. В группе женщин 25–44 лет с метаболически здоровым фенотипом при увеличении ИМТ наблюдается повышение С-пептида в 1,5 раза, лептина в 4,2 раза, индекса Л/А в 5,6 раза, ИЛ-6 в 2,4 раза, ФНО $\alpha$  в 1,4 раза, возраста на 1,6 лет, САД на 7,2 мм рт. ст., ДАД на 3,6 мм рт. ст., снижение ХС-ЛПВП на 0,03 ммоль/л, общего билирубина в 1,5 раз.
5. Оптимальный уровень значимых маркеров для распознавания МНЗФ у женщин 25–44 лет составил: для С-пептида – 1,3 нг/мл, для лептина – 8,6 нг/мл, для ИЛ-6 – 1,6 пг/мл, для индекса Л/А – 0,103.
6. В изученной выборке уровень С-пептида  $\geq 1,33$  нг/мл повышает шанс наличия метаболически нездорового фенотипа (ОШ = 4,3; 95%ДИ 2,06–8,89), такая же ассоциация прослеживается при уровне лептина  $\geq 8,6$  нг/мл (ОШ = 3,2; 95%ДИ 1,61–6,29), возраста на год (ОШ = 1,1; 95%ДИ 1,01–1,13), повышении ЩФ на 1 Ед/л (ОШ = 1,02; 95%ДИ 1,01–1,02).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оказании первичной медицинской помощи у женщин необходимо измерять окружность талии. В клинической практике необходимо выявлять женщин молодого возраста, имеющих ОТ >80 см при нормальном значении индекса массы тела, поскольку у них уже развивается дисбаланс адипоцитокинов, что является предпосылкой к развитию метаболически нездорового фенотипа.
2. У молодых женщин с метаболически нездоровым фенотипом необходимо интенсифицировать мероприятия по модификации факторов кардиометаболического риска при любом значении индекса массы тела.
3. Определенные в ходе исследования уровни С-пептида  $\geq 1,3$  нг/мл, лептина  $\geq 8,6$  нг/мл могут быть ориентиром метаболического нездоровья у женщин с различным индексом массы тела для практических врачей.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Алфёрова В.И.**, Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):96-105. <https://doi.org/10.14341/omet12809>. (SCOPUS)
2. **Алфёрова В.И.**, Мустафина С.В. Роль адипокинов в формировании кардиометаболических нарушений у человека. Атеросклероз. 2022;18(4):388-394. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2022-18-4-388-394>.
3. **В.И. Алфёрова**, С.В. Мустафина, О.Д. Рымар, С.М. Воевода, Л.В. Щербакова, Е.М. Стахнёва, Д.В. Денисова. Частота метаболически здорового и нездорового фенотипов у женщин 25–44 лет при разных уровнях тиреотропного гормона, пролактина, лептина. Сибирский научный медицинский журнал. 2023;43(1):111–123. doi: 10.18699/SSMJ20230112. (SCOPUS)
4. Мустафина С.В., **Алфёрова В.И.**, Воевода С.М., Денисова Д.В., Щербакова Л.В., Стахнёва Е.М., Рымар О.Д. Ассоциация тиреотропного гормона, пролактина и лептина с метаболическим статусом у молодых женщин 25-44 лет Западной Сибири. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2022;18(3):13-22. <https://doi.org/10.14341/ket12725>.
5. **Алфёрова В.И.**, Мустафина С.В. Адипоцитокины сквозь призму метаболических фенотипов человека. Доктор.Ру. 2023;22(4):18–23. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-18-23.
6. Мустафина С.В., **Алфёрова В.И.**, Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Денисова Д.В., Каштанова Е.В., Винтер Д.А., Рагино Ю.И. Уровни адипоцитокинов и их ассоциации с клинико-лабораторными показателями у женщин 25-44 лет с разными метаболическими фенотипами // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 2. С. 23-35. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-2-23-35>.
7. Мустафина С.В., **Алфёрова В.И.**, Щербакова Л.В., Каштанова Е.В., Денисова Д.В. Ассоциации С-пептида с кардиометаболическими показателями у женщин 25–44 лет с разными метаболическими фенотипами. Атеросклероз. 2023;19(2):115-125. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-2-115-125>.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АО	- абдоминальное ожирение
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
ГГТП	- гаммаглутамилтранспептидаза
ГПН	- глюкоза плазмы натощак
ИЛ-6	- интерлейкин 6
ИМТ	- индекс массы тела
Индекс Л/А	- индекс лептин / адипонектин
Индекс ОТ/ОБ	- индекс окружность талии/ окружность бедер
ИР	- инсулинорезистентность
МЗФ	- метаболически здоровый фенотип
МНЗФ	- метаболически нездоровый фенотип
МС	- метаболический синдром
ОБ	- окружность бедер
ОТ	- окружность талии
ОХС	- общий холестерин
ПРЛ	- пролактин
СД2	- сахарный диабет 2 типа
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	- триглицериды
ТТГ	- тиреотропный гормон
ФНО $\alpha$	- фактор некроза опухоли альфа
ХС-ЛПВП	- холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП	- холестерин липопротеидов низкой плотности