

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук»**

На правах рукописи

**Алфёрова Влада Игоревна**

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

3.1.19. Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Мустафина Светлана Владимировна

Новосибирск – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....  | 4   |
| <b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....  | 15  |
| 1.1 Метаболические фенотипы человека: формирование концепции, диагностические критерии и эпидемиологические аспекты .....                                | 15  |
| 1.2 Патогенетические отличия метаболически здорового и нездорового фенотипа .....  | 25  |
| 1.3 Роль гормонов в формировании метаболических фенотипов .....  | 27  |
| 1.3.1 Тиреоидные гормоны .....   | 27  |
| 1.3.2 Пролактин .....  | 29  |
| 1.3.3 С-пептид .....   | 30  |
| 1.4 Роль адипоцитокинов в формировании метаболических фенотипов .....  | 31  |
| 1.4.1 Адипонектин .....  | 32  |
| 1.4.2 Лептин .....   | 35  |
| 1.4.3 Индекс лептин / адипонектин .....  | 38  |
| 1.4.4 Адипсин .....  | 40  |
| 1.4.5 Интерлейкин 6 .....  | 41  |
| 1.4.6 Фактор некроза опухоли альфа .....   | 43  |
| <b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....  | 46  |
| <b>ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....   | 55  |
| 3.1 Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет с нормальной массой тела, избытком массы тела и ожирением ..... | 55  |
| 3.1.1 Характеристика изучаемых групп .....   | 55  |
| 3.1.2 Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипов в изучаемой выборке .....   | 56  |
| 3.2 Клинико-биохимические, гормональные характеристики женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и метаболически нездоровым фенотипом .....              | 59  |
| 3.2.1 Клинико-биохимические характеристики женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и метаболически нездоровым фенотипом .....                          | 59  |
| 3.2.2 Ассоциации показателей гормонов (ТТГ, пролактин, С-пептид) у женщин 25–44 лет с разными метаболическими фенотипами .....                           | 64  |
| 3.2.3 Ассоциация ТТГ с метаболическим здоровьем у женщин 25–44 лет .....   | 68  |
| 3.2.4 Ассоциация пролактина с метаболическим здоровьем у женщин 25–44 лет .....  | 73  |
| 3.2.5 Ассоциация С-пептида с метаболическим здоровьем у женщин 25–44 лет .....   | 79  |
| 3.3 Ассоциация адипоцитокинов с метаболическим здоровьем у женщин 25–44 лет .....  | 87  |
| 3.4 Шанс наличия метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет .....   | 104 |
| <b>ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....   | 108 |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....  | 122 |
| <b>ВЫВОДЫ</b> .....  | 124 |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....   | 126 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> ..... | 127        |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....                        | 130        |
| <b>СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА</b> .....         | <b>154</b> |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время ожирение рассматривается в качестве ключевого фактора риска развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД2) [1]. Однако в течение последних двадцати лет появляется все больше данных, что лица с ожирением неодинаковы по своим сердечно-сосудистым рискам [2]. Также в литературе представлены исследования, продемонстрировавшие, что в некоторых случаях лица с нормальной массой тела имели более высокий риск развития ССЗ и смерти от них, чем участники с ожирением [3]. Это привело к появлению концепции метаболически здорового и нездорового фенотипов (МЗФ и МНЗФ) сначала при ожирении (МЗФО и МНЗФО) [4], а затем и при нормальной и избыточной массе тела [5].

О.М. Драпкина сообщила, что как МНЗФО, так и МЗФО являются факторами риска развития хронических неинфекционных заболеваний, и подчеркнула необходимость активного вмешательства, направленного на снижение массы тела, у лиц с обоими фенотипами [6].

Активно изучаются протективные механизмы, реализуемые у лиц с МЗФ и отсутствующие при МНЗФ [7], одна из наиболее обсуждаемых теорий – эндокринная, согласно ей, жировая ткань является не инертным запасом энергии в организме, но высокоактивным эндокринным органом, продуцирующим спектр разнообразных гормонов – адипоцитокинов (к наиболее известным относят лептин, адипонектин, адипсин, интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ )) [7]. Появление дисбаланса этих биологически активных веществ способствует возникновению и прогрессированию в жировой ткани низкоинтенсивного мезенхимального воспаления, которое, как предполагается, и обуславливает развитие МНЗФ [4]. Например, широко представлены данные об ассоциации с МНЗФ повышенного уровня лептина и пониженного – адипонектина [8].

С другой стороны, интересным аспектом является влияние на формирование метаболического фенотипа человека других гормонов. Так, например, в литературе представлены данные о негативном влиянии на метаболизм дефицита тиреоидных гормонов (при гипотиреозе) и избытка пролактина (при пролактиномах) [9, 10]. При этом очень мало данных о влиянии этих гормонов в рамках референсного диапазона на формирование у тех либо иных лиц МЗФ или МНЗФ. В отношении пролактина (ПРЛ) открытым остается вопрос о воздействии на метаболизм умеренной гиперпролактинемии (не ассоциированной с гипофизарной патологией) [10].

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 [11]. Существуют данные об ассоциации повышенного уровня С-пептида с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [12], но изучение этого гормона только набирает обороты.

Концепция метаболических фенотипов человека сталкивается и с другими сложностями, кроме изучения гормональных особенностей. 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. Немногочисленные исследования по сравнению различных наборов критериев, представленные в литературе, касаются в основном МЗФО и МНЗФО [4], гораздо реже в дополнение к ним рассматриваются метаболические фенотипы при нормальной массе тела [13], тогда как группа с избыточной массой тела зачастую либо включается в одну из вышеуказанных групп [14], либо не анализируется вовсе.

Из вопросов классифицирования МЗФ и МНЗФ вытекают сложности с эпидемиологической оценкой: использование различных критериев для верификации метаболических фенотипов затрудняет проведение крупных

эпидемиологических исследований этой проблемы и сопоставление полученных данных [15].

Таким образом, анализ распространенности 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 исследования**

Впервые о выделении МЗФ и МНЗФ заговорил Sims E.A., который в 2001 г. представил работу о неодинаковых показателях по заболеваемости ССЗ среди лиц с ожирением [2], его работа послужила основой для выделения МЗФ и МНЗФ у лиц с ожирением.

Дальнейшее изучение этой проблемы привело к выделению ключевых особенностей, отличающих МЗФ: благоприятные показатели гликемии [16], лучшая переносимость кардиореспираторных нагрузок и меньшая доля сидячего образа жизни по сравнению с МНЗФ [17]. Hoddy K. показала, что инсулинорезистентность (ИР), которая ранее считалась свойственной именно МНЗФ и МС, развивается уже при МЗФ [18]. При этом длительное наблюдение за МЗФ показало, что это состояние не является стабильным, существует тенденция к переходу МЗФ в МНЗФ с течением времени [19].

Данные Karelis A. о возникновении в жировой ткани низкоинтенсивного воспаления позволило выявить еще одно важное отличие между МЗФ и МНЗФ: лица с МЗФ имеют более благоприятный воспалительный профиль, чем при МНЗФ [20].

Дальнейшее изучение воспалительной теории способствовало открытию факта, что адипоциты вырабатывают ряд гормонов и гормоноподобных веществ, получивших название адипоцитокинов. Так, Koster A. одной из первых сообщила о том, что лица с МНЗФ имеют более высокие показатели провоспалительных адипоцитокинов и более низкие – противовоспалительных адипоцитокинов [21].

Flegal K.M. сообщила 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. Это способствовало выделению МЗФ и МНЗФ у лиц без ожирения [22]. Diniz M. с соавт. одними из первых проанализировали распространенность МЗФ и МНЗФ у лиц с нормальной, избыточной массой тела и ожирением [23].

До настоящего времени концепция МЗФ и МНЗФ остается достаточно спорной [24] ввиду отсутствия четкого понимания патогенеза развития метаболических фенотипов и, следовательно, четких критериев для их верификации. Исследования клинико-лабораторных характеристик МЗФ и МНЗФ ведутся по всему миру [25], однако все они существенно отличаются по дизайну и методологии, что затрудняет интерпретацию результатов.

В России активно изучаются МЗФ и МНЗФ при ожирении в рамках крупных эпидемиологических проектов. В рамках крупного исследовательского проекта «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) среди прочего были изучены клинико-биохимические отличия и показатели адипоцитокинов (лептин, адипонектин, С-реактивный белок (СРБ)) при МЗФО и МНЗФО в г. Санкт-Петербурге [26].

Вместе с тем, в России ведется активное исследование неинвазивных методик, позволяющих дифференцировать лиц с МЗФ и МНЗФ, например, эхокардиографическое определение эпикардальной жировой ткани [27], ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани [28].

В России есть единичные исследования, которые касаются биохимических и гормональных характеристик МЗФ/МНЗФ [26, 29], однако, они, во-первых, преимущественно посвящены лицам с ожирением [15, 26], во-вторых, затрагивают очень ограниченную панель лабораторных показателей (в основном, липидный профиль и глюкоза) [30], очень небольшое число исследований занимается особенностями уровней адипокинов и «классических» гормонов (таких как ТТГ, ПРЛ) при различных метаболических фенотипах [26, 29, 31].

На территории Сибири важный вклад в поддержку концепции МЗФ и

МНЗФ внесли наблюдения Д.Ю. Седых и соавт. о том, 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 [32].

Таким образом, для более глубокого понимания особенностей МЗФ и МНЗФ необходимо изучение гормональных и биохимических особенностей каждого фенотипа.

### **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 исследования**

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), 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, окружность бедер (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 результатов

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

$$n = \frac{t^2 * P * Q}{\Delta^2}, \quad (1)$$

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 ( $100 - P$ ).

Показатель доли случаев, в которых встречается МНЗФ, был взят из имеющихся литературных данных по распространенности МНЗФ у женщин молодого возраста [43]. По этой формуле минимальный объем выборки для определения распространенности 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.

Достаточное количество обследованных, стандартизованные методы лабораторные исследования с контролем качества, современные методы анализа являются свидетельством достоверности результатов, выводов и рекомендаций,

сформулированных в диссертационной работе. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях из списка ВАК и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

### **Апробация материалов диссертации**

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.

Материалы и выводы диссертации используются в работе Клиники НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН и в учебном процессе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН по программам последипломной подготовки.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 20 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, 2 из которых индексированы в база данных Scopus («Ожирение и метаболизм», г. Москва, «Сибирский научный медицинский журнал», г. Новосибирск).

### **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 проведена разработка план исследования, сбор и анализ литературных источников 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.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Метаболические фенотипы человека: формирование концепции, диагностические критерии и эпидемиологические аспекты

В настоящее время ожирение представляет собой одну из наиболее актуальных проблем мирового здравоохранения, поскольку приводит к развитию целого спектра ССЗ, СД2, некоторых неврологических и онкологических заболеваний [33]. На протяжении последних десятилетий наблюдения отмечается рост распространенности ожирения во всех возрастных группах. Так, в 2016 году в мире более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 миллионов страдали ожирением (около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин)) [34].

Распространенность ожирения в России не только остается высокой, но и год от года увеличивается. По данным мета-анализа, распространенность этого заболевания за последние 40 лет возросла в 4 раза среди мужчин и в 1,5 раза среди женщин [34]

Активное изучение проблемы ожирения и ассоциированных с ним метаболических заболеваний привело к неожиданному открытию. Еще в 1980-х годах Sims E.A. и Andres R. при оценке эпидемиологических данных пришли к выводу, что не всегда избыточный вес и ожирение ассоциированы с более высокой заболеваемостью ССЗ и смертностью от них [2, 35]. Впоследствии большое количество проспективных исследований показали, что у некоторых людей несмотря на высокую жировую массу отмечается благоприятный липидный и углеводный профиль [36, 37]. Это привело к выделению так называемого «метаболически здорового фенотипа ожирения». После сообщения Flegal K.M. о том, что, по данным мета-анализа, в некоторых случаях лица с нормальной массой тела имеют более высокий риск развития ССЗ [22], в эту

концепцию были включены лица с нормальной и избыточной массой тела, что привело к выделению МЗФ и МНЗФ при любом значении ИМТ [5].

Интерес к теории МЗФ и МНЗФ во всем мире остается высоким на протяжении долгого времени, однако до сих пор не разработан единый подход к верификации МЗФ и МНЗФ при различной массе тела [36]. В связи с этим различными исследователями были предложены собственные классификации, в большинстве своем основанные на различных критериях диагностики МС как высшей степени сердечно-сосудистого нездоровья. В свою очередь, критерии МС основаны на прямых или косвенных маркерах ИР [38]. Так, Brochu M. с соавт. использовали в качестве ключевого показателя у лиц с ожирением данные эугликемического гиперинсулинемического клэмпса – «золотого стандарта» оценки ИР: авторы предложили лиц с уровнем М-индекса менее 8,0 мг/мин/кг считать метаболически здоровыми, а при М-индексе более 8,0 мг/мин/кг – метаболически нездоровыми [39].

В свою очередь, Karelis A. D. с коллегами усомнились в том, что существует единая отрезная точка, позволяющая разграничить людей с нормальной и сниженной чувствительностью к инсулину. Они использовали иную интерпретацию результатов клэмпса: к лицам с МЗФ они отнесли участников с ожирением, чьи результаты находились в диапазоне верхнего квартиля (М-индекс  $\geq 12,62$  мг/мин/кг), к МНЗФ – с показателями в диапазоне нижнего квартиля (М-индекс  $\leq 9,29$  мг/мин/кг) [20].

Вместе с тем Karelis A. D. и соавт. признали, что ввиду исключительной технической сложности, высокой трудоемкости и финансовой стоимости применение методики эугликемического гиперинсулинемического клэмпса в рамках крупных эпидемиологических исследований невозможно. В связи с этим авторами было предложено использовать для оценки ИР индекс НОМА-IR. Показатель НОМА-IR  $\leq 1,95$  расценивался как проявление нормальной чувствительности к инсулину. В качестве равнозначных критериев были предложены уровни ТГ  $\leq 1,7$  ммоль/л, ОХС  $\leq 5,2$  ммоль/л, ХС-ЛПВП  $\geq 1,3$  ммоль/л,

ХС-ЛПНП  $\leq 2,6$  ммоль/л. Лица с ожирением, у которых были выявлены не менее 4 любых критериев, расценивались как имеющие МЗФО [40].

Stefan N. предложил расценивать сочетание ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> и индекса НОМА-IR, определенного после проведения перорального глюкозотолерантного теста, в диапазоне верхнего квартиля, как МЗФО, а сочетание ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> и НОМА-IR на уровне 1–3 квартилей – как МНЗФО [41].

Описанные выше диагностические тесты сопряжены со значительными экономическими затратами, кроме того, в ходе проведения крупных эпидемиологических исследований зачастую не удается получить согласие участников на выполнение данных методик [42]. Кроме того, все приведенные выше критерии применялись только для верификации МЗФ / МНЗФ у лиц с ожирением. Коллектив авторов под руководством Wildman R. P. разработали иную систему в виде 6 критериев: АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст.; ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л; ГПН  $\geq 5,6$  ммоль/л; ХС-ЛПВП  $\leq 1,03$  ммоль/л у мужчин и  $\leq 1,3$  ммоль/л у женщин; НОМА-IR  $> 5,13$ ; высокочувствительный СРБ (вчСРБ)  $> 0,1$  мг/л. Фенотип считается метаболически нездоровым при наличии 3 и более любых критериев из вышеуказанного списка, а при наличии не более 2 критериев – соответственно, метаболически здоровым. Несомненным достоинством данного набора критериев является возможность его применения к участникам с любым значением ИМТ, а не только при ожирении [43].

Aguilar-Salinas C. A. с коллегами в своей классификации метаболических фенотипов у лиц с ожирением акцентировали внимание на сохранении протективной роли ХС-ЛПВП у лиц с МЗФ. Они предложили принимать за МЗФО сочетание ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> с уровнем ХС-ЛПВП  $\geq 1,03$  ммоль/л при условии отсутствия у участника СД2 и артериальной гипертензии (АГ) [44].

Некоторые авторы предлагают в качестве основы для определения МЗФ и МНЗФ использовать различные критерии МС, как широко известные и доступные дефиниции метаболического нездоровья. Кроме того, наличие в некоторых классификациях АО в качестве одного из ведущих критериев является

отражением теории о влиянии висцерального ожирения на формирование МНЗФ. Так, группа авторов под руководством Meigs J. В. предложили две классификации метаболических фенотипов. Первая из них (Meigs (A)) представляет собой набор критериев третьей Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III 2001 г. (NCEP ATR III, 2001)) для диагностики МС: ОТ >102 см для мужчин, >88 см для женщин; САД  $\geq$ 130 мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq$ 85 мм рт. ст. и/или лечение АГ в анамнезе; ТГ  $\geq$ 1,7 ммоль/л; ХС-ЛПВП <1,04 ммоль/л для мужчин и <1,3 ммоль/л для женщин; ГПН  $\geq$ 5,6 ммоль/л или прием гипогликемических препаратов в анамнезе. Сочетание не более 2 любых критериев из этого списка позволяет отнести участника к группе МЗФ, наличие 3 и более критериев – к МНЗФ. Оценка метаболических фенотипов с использованием классификации NCEP ATR III, 2001 имеет очевидное преимущество – отсутствие обязательного критерия расширяет количество возможных комбинаций факторов метаболического нездоровья, вместе с тем из этой классификации исключены маркеры ИР как обязательные, что в некоторой степени является недостатком. Косвенно о наличии ИР свидетельствует АО, однако в данной классификации этот критерий не является обязательным. Согласно второй классификации (Meigs (B)), к МЗФ относятся лица, не имеющие в анамнезе СД2, и у которых показатель НОМА-IR находится в диапазоне 1–3 квартилей [45].

М. Намег с соавт. видоизменили набор критериев NCEP ATR III, 2001, дополнив ее маркером воспаления: к МЗФО они отнесли лица, у которых наблюдалось сочетание ИМТ  $\geq$ 30,0 кг/м<sup>2</sup> и не более 1 критерия из следующего списка: ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин; АД >130 / 85 мм рт. ст. (или наличие АГ в анамнезе); наличие СД2 в анамнезе; С-реактивный белок  $\geq$ 3 мг/л; ХС-ЛПВП <1,03 ммоль/л у мужчин и <1,30 ммоль/л у женщин [46].

Также в литературе для определения МЗФ / МНЗФ достаточно широко используются модификации классификации Международной Федерации Диабета 2005 г. (IDF, 2005), изначально разработанной для диагностики МС (обязательное

наличие абдоминального ожирения (АО), определенного с учетом этнических особенностей, в сочетании с 2 и более дополнительными критериями, а именно: САД  $\geq 130$  и / или ДАД  $\geq 85$  мм рт. ст. и / или прием гипотензивной терапии; ТГ  $\geq 1,7$  ммоль / л и / или прием медикаментозной терапии, направленной на снижение уровня ТГ; ХС-ЛПВП  $< 1,04$  для мужчин и  $< 1,30$  для женщин и / или прием липидснижающей терапии; ГПН  $\geq 5,6$  ммоль / л и / или наличие в анамнезе СД2. Наличие МС определяется сочетанием АО и 2 и более дополнительных критериев [47]).

Группа исследователей во главе с М. Rastović адаптировали под концепцию МЗФО / МНЗФО оригинальную классификацию IDF, 2005. Согласно представленным данным, МЗФО верифицировался у лиц с ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> при наличии АО в сочетании не более одного дополнительного критерия из представленных выше [48].

Р. Mauriège с коллегами наложили на МС понятия АО и ожирения по ИМТ. Они использовали оригинальную классификацию IDF, 2005 для определения метаболического фенотипа у лиц с ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>. МЗФО верифицировали при наличии АО и не более 1 дополнительного критерия либо при наличии любого количества дополнительных критериев без АО [49].

Ввиду накопившихся противоречий и недостатке информации в отношении этнических особенностей в диагностике АО, в 2009 г. было представлено Совместное промежуточное заявление рабочей группы IDF (JIS, 2009), согласно которому АО было приравнено к дополнительным критериям МС. Таким образом, было предложено расценивать сочетание как минимум 3 любых критериев из 5 как наличие МС [50]. Эта классификация также была адаптирована для определения МЗФ / МНЗФ. Так, Teumogi F. с соавт. расценивали как МЗФ при наличии не более 1 любого критерия, как МНЗФ – при наличии 2 и более любых критериев [51]. Hosseinpanah F. расширил количество допустимых критериев для МЗФ до 2 [52], признав, тем самым, эквивалентность МНЗФ и МС (таблица 1).

В России для верификации МЗФ / МНЗФ используются различные критерии из представленных выше: Karelis [29], Meigs [26], NCEP АТР III, 2001 [37], IDF, 2005 [53]. Кроме того, в проекте национальных клинических рекомендаций по ожирению, опубликованном Российским Кардиологическим Обществом, предложен еще один вариант диагностических критериев МЗФ: индекс ОТ / ОБ  $\leq 0,9$  для мужчин и  $\leq 0,85$  для женщин [54].

Вместе с тем, согласно литературным данным, для жителей России наиболее предпочтительными являются критерии IDF, 2005 и JIS, 2009, поскольку они учитывают этническую характеристику при оценке ОТ [55]. Нам не удалось обнаружить в свободном доступе отечественных публикаций, в которых для определения метаболических фенотипов использовалась бы классификация JIS, 2009.

В Новосибирске было проведено единственное исследование метаболических фенотипов среди лиц с ожирением. Мустафина С. В. и Винтер Д. А. изучили распространенность МЗФО в выборке мужчин и женщин в возрасте 45-69 лет, прошедших базовое обследование в 2003-2005 гг. в рамках международного проекта НАРІЕЕ и повторное обследование в 2015-2018 гг. В анализ были включены показатели 3197 человек (из них 73,2% женщин), имевших ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>. При базовом обследовании распространенность МЗФО была максимальной при оценке по критериям NCEP АТР III, 2001—45%, по критериям IDF, 2005 в 2,3 раза ниже — 20%. По данным 13-летнего наблюдения установлено, что у лиц с МНЗФО, определенном на основе критериев IDF, 2005, не было получено более высокого риска инфаркта миокарда, чем при МЗФО, но риск развития СД2 при МНЗФО оказался выше в 2,5 раза у мужчин (ОШ (отношение шансов) = 2,5; 95 % ДИ (95 % доверительный интервал) 1,4—4,2), в 2,4 раза - у женщин (ОШ = 2,4; 95 % ДИ 1,8—3,3) [56].

Таблица 1. Различные критерии диагностики метаболически здорового фенотипа по данным литературы

| Авторы                                      | ОТ, см                          | ОТ / ОБ | ОХС, ммоль/л | ТГ, ммоль/л | ХС-ЛПВП, ммоль/л                        | ХС-ЛПНП, ммоль/л | ГПН, ммоль/л              | САД / ДАД, мм рт. ст. | НОМА-IR     | М-индекс, мг/мин/кг                  | вчСРБ, мг/л | Критерии МЗФ                              |
|---|---------------------------------|---------|--------------|-------------|---|------------------|---------------------------|-----------------------|-------------|--------------------------------------|-------------|---|
| Brochu, M. et al, 2001 [39]                 | -                               | -       | -            | -           | -                                       | -                | -                         | -                     | -           | <8,0 мг/мин/кг                       | -           | Все перечисленное <sup>#</sup>            |
| Karelis, A. D. et al, 2005 [20]             | -                               | -       | -            | -           | -                                       | -                | -                         | -                     | -           | 4 квартиль ( $\geq 12,62$ мг/мин/кг) | -           | Все перечисленное <sup>#</sup>            |
| Karelis, A. D. et al, 2004 [40]             | -                               | -       | $\leq 5,2$   | $\leq 1,7$  | $\geq 1,3$                              | $\leq 2,6$       | -                         | -                     | $\leq 1,95$ |                                      |             | $\geq 4$ любых критерия <sup>#</sup>      |
| Stefan N. et al, 2008 [41]                  | -                               | -       | -            | -           | -                                       | -                | -                         | -                     | 4 квартиль  | -                                    | -           | Все перечисленное <sup>#</sup>            |
| Wildman, R. P., et al, 2008 [43]            | -                               | -       | -            | $\geq 1,7$  | $\leq 1,03$ (муж.)<br>$\leq 1,3$ (жен.) | -                | $\geq 5,6^*$              | $\geq 130 / 85$ ^     | $> 5,13$    | -                                    | $> 0,1$     | $\leq 2$ любых критерия                   |
| Aguilar-Salinas, C. A. et al, 2008 [44]     | -                               | -       | -            | -           | $\geq 1,03$                             | -                | Отсутствие СД2 в анамнезе | $< 140 / 90$          | -           | -                                    | -           | Все перечисленное <sup>#</sup>            |
| Hamer, M. et al, 2012 <sup>&amp;</sup> [46] | $< 102$ (муж.)<br>$< 88$ (жен.) | -       | -            | -           | $\leq 1,03$ (муж.)<br>$\leq 1,3$ (жен.) | -                | Отсутствие СД2 в анамнезе | $> 130 / 85$ ^        | -           | -                                    | $\geq 3,0$  | $\leq 1$ любой доп. критерий <sup>#</sup> |

Продолжение таблицы 1

| Авторы  | ОТ, см                          | ОТ/ОБ | ОХС,<br>ммоль/л | ТГ,<br>ммоль/л | ХС-<br>ЛПВП,<br>ммоль/л                 | ХС-<br>ЛПНП,<br>ммоль/л | ГПН,<br>ммоль/л                  | САД/ДАД,<br>мм рт. ст. | НОМА-<br>IR     | М-индекс,<br>мг/мин/кг | вчСРБ,<br>мг/л | Критерии<br>МЗФ   |
|---|---------------------------------|-------|-----------------|----------------|---|-------------------------|----------------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|----------------|---|
| Meigs, J. B.<br>et al., 2006<br>(А) <sup>&amp;</sup> [45] | <102<br>(муж.)<br><88<br>(жен.) | -     | -               | ≥1,7           | <1,04<br>(муж.)<br><1,3<br>(жен.)       | -                       | ≥5,6*                            | ≥130 / 85 ^            | -               | -                      | -              | ≤2 любых<br>критерия  |
| Meigs, J. B.<br>et al, 2006<br>(В) [45]                   | -                               | -     | -               | -              | -                                       | -                       | Отсутств<br>ие СД2 в<br>анамнезе | -                      | 1–3<br>квартиль | -                      | -              | Все<br>перечисл<br>енное  |
| Rastović<br>M. et al.,<br>2016 <sup>%</sup> [48]          | ≥94<br>(муж.)<br>≥80<br>(жен.)  | -     | -               | ≥1,7 \$        | <1,04<br>(муж.)<br><1,3<br>(жен.)<br>\$ | -                       | ≥5,6<br>ммоль/л*                 | ≥130 / 85 ^            | -               | -                      | -              | АО + ≤1<br>любой<br>доп.<br>критерий<br>#   |
| Mauriège,<br>P. et al,<br>2020 <sup>%</sup> [49]          | ≥94<br>(муж.)<br>≥80<br>(жен.)  | -     | -               | ≥1,7 \$        | <1,04<br>(муж.)<br><1,3<br>(жен.)<br>\$ | -                       | ≥5,6<br>ммоль/л*                 | ≥130 / 85 ^            | -               | -                      | -              | АО + ≤1<br>любой<br>доп.<br>критерий<br>или<br>любое<br>кол-во<br>доп.<br>критерие<br>в без АО <sup>#</sup> |

Продолжение таблицы 1

| Авторы   | ОТ, см                   | ОТ / ОБ                     | ОХС, ммоль/л | ТГ, ммоль/л        | ХС-ЛПВП, ммоль/л                  | ХС-ЛПНП, ммоль/л | ГПН, ммоль/л  | САД / ДАД, мм рт. ст.  | НОМА-IR | М-индекс, мг/мин/кг | вЧСРБ, мг/л | Критерии МЗФ      |
|--|--------------------------|-----------------------------|--------------|--------------------|-----------------------------------|------------------|---------------|------------------------|---------|---------------------|-------------|-------------------|
| Teymoori, F. et al, 2022 <sup>@</sup> [51]     | ≥94 (муж.)<br>≥80 (жен.) | -                           | -            | ≥1,7 <sup>\$</sup> | <1,04 (муж.)<br><1,3 (жен.)<br>\$ | -                | ≥5,6 ммоль/л* | ≥130 / 85 <sup>^</sup> | -       | -                   | -           | ≤1 любой критерий |
| Hosseinpahan, F. et al, 2020 <sup>@</sup> [52] | ≥94 (муж.)<br>≥80 (жен.) | -                           | -            | ≥1,7 <sup>\$</sup> | <1,04 (муж.)<br><1,3 (жен.)<br>\$ | -                | ≥5,6 ммоль/л* | ≥130 / 85 <sup>^</sup> | -       | -                   | -           | ≤2 любых критерия |
| РКО, 2017 [54]                                 | -                        | ≤0,9 (муж.)<br>≤0,85 (жен.) | -            | -                  | -                                 | -                | -             | -                      | -       | -                   | -           | Все перечисленные |

Примечание: АО – абдоминальное ожирение; М-индекс – результат гиперинсулинемического эугликемического клэмпса; вЧСРБ – высоко чувствительный С-реактивный белок; ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест, РКО – Российское Кардиологическое общество; \* - или гипогликемическая терапия; \$ - или липидснижающая терапия; ^ - или гипотензивная терапия; # - классификация предложена для лиц с ИМТ ≥30,0 кг/м<sup>2</sup>; & - на основе критериев NCEP АТР III, 2001; % - на основе критериев IDF, 2005; @ - на основе критериев JIS, 2009.

Необходимо констатировать, что значительное большинство эпидемиологических исследований МЗФ и МНЗФ сконцентрированы на оценке распространенности различных фенотипов при ожирении [25, 53, 57], и лишь в отдельных зарубежных исследованиях нам удалось встретить анализ распространенности МЗФ и МНЗФ в группах ИМТ [58, 59]. Кроме того, по причине отсутствия единой системы для верификации МЗФ и МНЗФ, затруднением при оценке эпидемиологических показателей метаболических фенотипов является использование разными исследователями различных наборов критериев [4]. Это приводит к значительному разбросу показателей распространенности МЗФ и МНЗФ даже в рамках одной выборки. Так, например, по данным Zoghi G., на территории Ирана распространенность МЗФ при нормальной массе тела составила 34,0% по критериям Meigs, 2006 и 26,4% по критериям Aguilar, 2008, при избыточной массе тела – соответственно 27,8% и 22,4%, при ожирении – 14,5% и 12,7%, МНЗФНВ– 2,1% и 9,8%, МНЗФ при избыточной массе тела – 10,3% и 15,7%, МНЗФО – 11,3% и 13,2% [58]. J.-M. Guzmán-García с соавт. сообщали, что в выборке женщин из Аргентины ( $n = 204$ , средний возраст  $42,8 \pm 8$  лет) распространенность МЗФ при ожирении была максимальной при оценке по классификации NCEP АТР III, 2001 (5,9%), затем по критериям IDF, 2005 (5,4%), и, наконец, по критериям Aguilar, 2008 – 3,9% [60].

В России также проводится эпидемиологическая оценка распространенности МЗФ и МНЗФ. Так, Островская Е. В. сообщала, что в Москве и близлежащих населенных пунктах в выборке женщин 18–60 лет ( $n = 389$ , средний возраст не указан) распространенность МЗФ при ожирении составила 38,6% по критериям IDF, 2005, по индексу НОМА-IR – 35,5%, по критериям BioSHaRE-EU – 9,6% [31]. Результаты первой волны ЭССЕ-РФ ( $n = 20780$ , из них 62,3% женщин), включавшем в себя данные, собранные в 13 регионах Российской Федерации (Северная Осетия, Самара, Владивосток, Вологда, Иваново, Воронеж, Красноярск, Томск, Оренбург, Волгоград, Кемерово, Санкт-Петербург, Тюмень), показывают, что распространенность МЗФ при нормальной массе тела при оценке с использованием набора критериев IDF, 2005 составила 43,9% в возрасте 25-34

лет, 23,1% в возрасте 35-44 лет, распространенность МЗФ при избыточной массе тела – 26,8% и 21,2% соответственно, МЗФ при ожирении – 12,4% и 19,1%, МНЗФ при нормальной массе тела – 24,4% и 17,5%, МНЗФ при избыточной массе тела – 11,6% и 14,1%, МНЗФ при ожирении – 5,7% и 11,2%. Среди женщин (n = 12945) распространенность МЗФ составила 65,4% при нормальной массе тела, 51,2% при избыточной массе тела, 68,0% при ожирении, распространенность МНЗФ – соответственно 56,8%, 56,9%, 69,8%. При оценке данного показателя в регионах наибольшая распространенность МЗФО была выявлена в Тюмени (52,2%), наименьшая – в Воронеже (25,7%) [61].

На протяжении более двадцати лет ведется поиск универсальных критериев МЗФ/МНЗФ не только при ожирении, но также при избыточной и нормальной массе тела. Учитывая, что критерии IDF, 2005 являются более строгими по показателям ОТ и глюкозы, чем критерии NCEP АТР III, 2001, а также ввиду того, что при использовании этой классификации для определения метаболического фенотипа ожирения получен более высокий риск развития СД2 при МНЗФО, критерии IDF, 2005 можно использовать в качестве ориентира при метаболическом фенотипировании лиц с различной массой тела.

## **1.2 Патогенетические отличия метаболически здорового и нездорового фенотипа**

Молекулярные механизмы, лежащие в основе формирования МНЗФ у одних людей и сохранения МЗФ у других, являются предметом активного изучения. Накопленные знания касаются, преимущественно, отличий между МЗФО и МНЗФО и свидетельствуют о том, что одной из ключевых характеристик в данном случае является распределение жировой ткани [5].

Показано, что перераспределение жировой клетчатки с увеличением массы висцеральной (абдоминальной) жировой ткани (ВЖТ), а также увеличение количества эктопической ЖТ – эпикардиальной, внутripеченочной, внутримышечной, паранефральной, периваскулярной – ассоциировано с

развитием МНЗФ, тогда как МЗФ характеризуется нарастанием преимущественно подкожной жировой массы [62].

Ассоциация ВЖТ с МНЗФ находит подтверждение при изучении механизмов развития ИР. Длительное время в науке господствовала «портальная теория», разработанная Р. Вjörntorp еще в конце XX века. Согласно этой теории, разрастание ВЖТ сопровождается усилением липолиза и нарастанием устойчивости к антилиполитическому эффекту инсулина. В результате образующиеся свободные жирные кислоты (СЖК) через систему воротной вены транспортируются в печень, где индуцируют развитие «печеночной ИР» [63].

Однако в настоящее время доказана повышенная экспрессия  $\beta$ -адренорецепторов и сниженная – инсулиновых рецепторов – в ВЖТ, что приводит к более выраженному липолитическому действию катехоламинов и, соответственно, более активному метаболизму липидов в ВЖТ, тогда как антилиполитический эффект инсулина ярче проявляется в подкожной жировой ткани [62]. Портальная вена окружена периваскулярной ЖТ, следовательно, образующиеся СЖК быстро проникают в гепатоциты, где снижают чувствительность к инсулину и способствуя развитию ИР. На фоне снижения чувствительности к инсулину в печени усиливается глюконеогенез, вызывая следующую ступень метаболических нарушений – гипергликемию [64]. В разрастающихся адипоцитах возникает повреждение тонких внутриклеточных механизмов передачи сигнала и дефицит глюкозного транспортера 4 типа (ГЛЮТ-4), вследствие чего снижается инсулин-опосредованное усвоение глюкозы. Нарастание гипергликемии приводит к стимуляции гиперплазии  $\beta$ -клеток поджелудочной железы за счет усиленной экспрессии в печени фактора роста гепатоцитов [65], дальнейшему повышению концентрации СЖК, гипергликемии, компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) и, в итоге, усугублению ИР [62].

Дальнейшее прогрессирование ИР в ВЖТ приводит к следующей метаболической поломке – нарушению липидного обмена. Вследствие

избыточного поступления СЖК в гепатоцитах снижается деградация аполипопротеинов. Это приводит к увеличению синтеза холестерина липопротеинов очень низкой плотности, замедлению катаболизма ТГ и накоплению ХС-ЛПНП. Кроме того, повышается активность печеночной липазы, что вызывает снижение концентрации ХС-ЛПВП. В условиях ИР миграция ХС-ЛПНП в субэндотелиальное пространство в сочетании с усиленной пролиферацией гладкомышечных клеток и фибробластов способствует атеросклеротическому поражению сосудистой стенки [62].

Наконец, по данным мировой литературы, масса ВЖТ прямо коррелирует с провоспалительными адипоцитокинами (лептин, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ) и обратно – с адипонектином [66]. Так, у лиц с МНЗФО в подавляющем большинстве случаев наблюдается гиперлептинемия, гипoadипонектинемия и повышение уровней ИЛ-6, ФНО $\alpha$  [67].

Таким образом, избыточное накопление ВЖТ и развитие в ней низкоинтенсивного воспаления по данным литературы ассоциированы с развитием МНЗФ.

### **1.3 Роль гормонов в формировании метаболических фенотипов**

#### **1.3.1 Тиреоидные гормоны**

В мировой литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что в поддержание метаболического статуса свой вклад вносят гормоны тиреоидной оси [68]. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) играют важную роль в регуляции термогенеза, метаболизма глюкозы и липидов, что делает их ключевым фактором, регулирующим динамику энергетического баланса. Функция ЩЖ регулируется преимущественно ТТГ – гликопротеином, выделяемым гипофизом. Основные эффекты ТТГ на клетки ЩЖ: стимуляция секреции тироксина ( $T_4$ ), трийодтиронина ( $T_3$ ) и тиреоглобулина в кровь. В норме тиреоидный статус во многом зависит от факторов, регулирующих синтез и секрецию ТТГ [69].

Возможный механизм влияния гормонов ЩЖ на компоненты МС представляется следующим образом: поскольку рецепторы к тиреоидным гормонам экспрессируются в миокарде и сосудах, даже незначительные изменения концентрации тиреоидных гормонов могут повлиять на сердечно-сосудистую физиологию, увеличив тем самым риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них на 20–80% [70].

J. A. Shin с коллегами изучали корреляционные связи гормонов тиреоидной оси с кардиометаболическими показателями в выборке из 6241 человек с эутиреозом (из них 45,5% женщин) в возрасте от 20 до 80 лет. Было показано, что у женщин ТТГ положительно связан с возрастом, ОХС, ТГ, отрицательно – с ИМТ, частотой сердечных сокращений (ЧСС), уровнем инсулина и НОМА-IR, а свободный  $T_4$  был положительно связан с ЧСС, ХС-ЛПВП, отрицательно – с ИМТ, ОТ, ТГ, уровнем инсулина и вчСРБ, а также НОМА-IR [71].

подавляющее большинство литературных данных свидетельствует о негативном влиянии на метаболизм патологических уровней гормонов (при гипотиреозе – как манифестном, так и субклиническом) [9, 72]. Вместе с тем, крайне скудны сведения о влиянии на метаболические процессы тиреоидных гормонов в рамках референсного интервала.

В. Abiri с соавт. сообщил, что при анализе выборки лиц среднего возраста ( $n = 2988$ , из них 54,5 % женщин, средний возраст обследованных  $37,6 \pm 12,2$  лет), разделенной на подгруппы с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом при нормальном весе (МЗФНВ, МНЗФНВ), МЗФО, МНЗФО, выявлено, что лица с МЗФНВ и МНЗФНВ имели более высокие показатели свободного  $T_4$  в рамках референсного диапазона (соответственно,  $1,24 \pm 0,14$  и  $1,22 \pm 0,14$  нг/дл), чем лица с МЗФ/МНЗФ при ожирении ( $1,19 \pm 0,14$  и  $1,20 \pm 0,14$  нг/дл) ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в ряду МЗФНВ – МНЗФНВ – МЗФО – МНЗФО зафиксировано статистически значимое увеличение свободного  $T_4$  ( $p_{\text{тренда}} = 0,031$ ) [73].

Коллектив под руководством А. Amouzegar провел девятилетнее наблюдение за эутиреоидными лицами ( $n = 1938$ ), разделенных на подгруппы с

МЗФНВ, МНЗФНВ, МЗФО, МНЗФО. Исходно, лица с МЗФНВ имели более высокие уровни свободного  $T_4$  ( $1,2 \pm 0,16$  нг/дл), чем участники с МЗФО ( $1,14 \pm 0,14$  нг/дл), МНЗФНВ ( $1,16 \pm 0,14$  нг/дл) и МНЗФО ( $1,17 \pm 0,15$  нг/дл),  $p < 0,05$  для всех групп. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа показали, что повышение свободного  $T_4$  на 1 нг/дл в пределах референтного диапазона сопровождалось увеличением в 1,65 раза риска развития МЗФНВ (ОШ = 1,65, 95% ДИ 1,09-2,5) и снижением риска развития фенотипа МЗФО на 50% (ОШ = 0,50, 95% ДИ 0,32-0,76) в течение 9,2 лет наблюдения. Кроме того, была обнаружена значительная положительная связь между уровнями ТТГ в сыворотке крови и развитием МНЗФНВ (ОШ = 1,22, ДИ 1,01–1,48) [74].

При этом, в литературе крайне скудно представлена информация о собственной роли ТТГ в развитии метаболических нарушений. Вместе с тем, известно, что рецепторы к ТТГ экспрессируются не только в ЩЖ и головном мозге, но и, среди прочего, в клетках белой и бурой жировой ткани, скелетных мышцах, гепатоцитах. Тем самым, вероятно, реализуется ряд собственных эффектов ТТГ на регуляцию синтеза холестерина, глюконеогенеза, липолиза, термогенеза, ИР [75].

Таким образом, более высокие уровни тиреоидных гормонов (по крайней мере, свободного  $T_4$ ) в рамках референтного диапазона ассоциированы с МЗФ и нормальной массой тела, тогда как снижение уровня тироксина и повышение ТТГ, по данным литературы, наблюдается при ухудшении метаболического профиля и увеличении массы тела от нормальной к ожирению.

### **1.3.2 Прولاктин**

Прولاктин является одним из важнейших регуляторов репродукции и обмена веществ. Рецепторы ПРЛ расположены в различных областях головного мозга (гипофизе, коре, сосудистом сплетении, гипоталамусе, таламусе, обонятельных луковицах), а также на периферии – легких, печени, селезенке, миокарде, поперечнополосатой мускулатуре, поджелудочной железе, тимусе,

надпочечниках и жировой ткани. В исследованиях последних лет особое внимание уделяется метаболическим эффектам гормона [76]. Высоконормальные и умеренно повышенные уровни ПРЛ оказывают благоприятное действие на кардиометаболический профиль [77], в то время как влияние низких [78] и чрезмерно высоких (ассоциированных с пролактиномами) концентраций расценивается как негативное [79, 80]. Исследования *in vivo* показали, что ПРЛ принимает непосредственное участие в развитии лептинорезистентности (ЛР). Так, инфузия ПРЛ самкам грызунов вызывала нарушение фосфорилирования STAT3 под действием лептина [81].

В отношении вклада ПРЛ в формирование метаболических фенотипов у человека литературных данных очень мало, и все они касаются, в основном, неблагоприятном влиянии гиперпролактинемии на метаболизм [10], тогда как метаболические эффекты ПРЛ в референсном диапазоне, а также при умеренном его повышении остаются предметом активного изучения.

### 1.3.3 С-пептид

С-пептид представляет собой полипептид, образующийся при расщеплении проинсулина пептидазами, длительное время он рассматривался исключительно как биологически инертный остаточный продукт синтеза инсулина [11]. Однако проведенные в последние годы исследования показали, что С-пептид является биоактивной молекулой, оказывающей воздействие на собственные рецепторы, локализованные в различных органах и тканях. Так, сообщалось, что у лиц с СД2 высокий уровень С-пептида в сыворотке ассоциирован с развитием ССЗ [12], а концентрация его коррелирует с тяжестью ССЗ [82].

Вместе с тем, *in vitro* С-пептид демонстрировал мощные антиоксидантные свойства, ингибируя образование активных форм кислорода в эндотелиоцитах в условиях гипергликемии [83]. Кроме того, известна способность С-пептида замедлять экспрессию молекул адгезии, вызванную гипергликемией, что способствует уменьшению адгезии лейкоцитов к эндотелию и, следовательно,

предотвращению образования атеросклеротических бляшек [84]. Новейшие данные показывают, что С-пептид оказывает двунаправленное влияние на сердечно-сосудистый риск у метаболически здоровых лиц: при низком уровне С-пептида риск развития ССЗ снижается, а при высоком – увеличивается [85], тогда как у пациентов с СД2 выявлена ассоциация низкого уровня С-пептида с развитием ССЗ [86]. По-видимому, характер биологических эффектов С-пептида зависит от его концентрации, а также уровней некоторых других веществ (например, инсулина, глюкозы). Ведутся исследования по возможному фармакологическому применению С-пептида у лиц с различными типами сахарного диабета [83].

Таким образом, С-пептид представляет собой не инертный маркер секреции инсулина, а самостоятельный пептидный гормон с широким диапазоном метаболических эффектов. Его воздействие на обмен веществ у лиц с МЗФ и МНЗФ разными метаболическими фенотипами нуждается в уточнении.

#### **1.4 Роль адипоцитокинов в формировании метаболических фенотипов**

Доказано, что жировая ткань продуцирует большое количество различных биологически активных веществ (адипокинов (адипоцитокинов)), в связи с чем корректным является рассмотрение жировой ткани не как долговременного запасника энергии, а как крупного эндокринного органа [4]. Активное изучение механизмов секреции и действия адипоцитокинов в жировой ткани способствовало созданию теории низкоинтенсивного (мезенхимального) воспаления [5, 87]. В норме секреция адипокинов с про- и противовоспалительным действием находится в тонком равновесии, однако при возникновении избыточных отложений ЖТ (особенно висцеральной) развивается дисбаланс выработки адипоцитокинов (дисфункция жировой ткани), приводящий к сдвигу в сторону медиаторов воспаления, некоторые из которых напрямую воздействуют на метаболизм и деятельность сердечно-сосудистой системы [88, 89, 90].

### 1.4.1 Адипонектин

Адипонектин в литературе известен как один из немногих противовоспалительных адипоцитокинов. По своей химической структуре он является пептидом с молекулярной массой около 28 кДа [91]. Источником выработки адипонектина является белая жировая ткань преимущественно абдоминальной (висцеральной) области. После выделения в кровь адипонектин связывается со своими рецепторами, которые располагаются в миокарде, поперечнополосатой мускулатуре, печени, жировой ткани, синовиальных оболочках, эндотелиоцитах [66, 92]. *In vitro* показано, что основные эффекты этого гормона реализуются за счет подавления адгезии моноцитов к эндотелию и трансформации макрофагов в пенистые клетки [66]. Предполагается, что ведущим механизмом, посредством которого реализуются клинические эффекты адипонектина, является активация аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы и PPAR- $\alpha$  (рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом-альфа) [93].

Известно, что концентрация адипонектина в крови обратно пропорциональна массе жировой ткани. Вместе с тем, показана более активная выработка адипонектина дифференцирующимися адипоцитами, что свидетельствует о том, что адипонектин стимулирует дифференцировку адипоцитов, то есть, помимо эндокринной, обладает аутокринной активностью [93, 94]. Уменьшение уровня адипонектина при ожирении (по крайней мере, на ранних стадиях развития заболевания) предлагается некоторыми литературными источниками в качестве компенсаторной реакции, направленной на замедление экспансии жировой ткани [93].

Биологические эффекты адипонектина чрезвычайно разнообразны и затрагивают различные звенья метаболизма. По некоторым данным, этот адипоцитокин улучшает усвоение жирных кислот (ЖК) и глюкозы клетками жировой ткани [95, 96], а также способен подавлять липолиз, что приводит к аккумуляции липидов в жировой ткани [93]. Адипонектин стимулирует секрецию

липопротеинлипазы адипоцитами, тем самым усиливая расщепление ТГ [97], способствует утилизации ЖК и глюкозы миоцитами [98, 99] и жировой тканью, что приводит к снижению ИР [93]. Кроме того, известен супрессивный эффект адипонектина на глюконеогенез и липолиз в гепатоцитах и адипоцитах [100], а также его противовоспалительный эффект благодаря способности супрессировать экспрессию адгезинов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [7]. Некоторые авторы предполагают влияние адипонектина на регуляцию циркадных ритмов синтеза проатерогенных фракций липидов в печени [101]. Таким образом, адипонектин способствует утилизации из крови макроэргических молекул, таких как глюкоза и ЖК, а также обладает инсулин-сенситизирующими свойствами.

Приступая к оценке роли адипонектина и других адипоцитокинов в формировании метаболических фенотипов, стоит заметить, что в литературе не разработана единая концепция изучения роли адипокинов при МЗФ и МНЗФ. Стоит отметить и тот факт, что представленные в мировой литературе публикации часто отличаются по своему дизайну и методологии.

Ahl S. с соавт. разделили выборку из 2468 человек (72,0% женщин) на четыре подгруппы (соответственно, МЗФНВ, МНЗФНВ, МЗФО, МНЗФО) и выяснили, что максимальные показатели адипонектина продемонстрировали лица с МЗФНВ, тогда как самые низкие показатели были выявлены в группе МНЗФО. Авторы отмечают, что участники с МЗФ при любом значении массы тела имели более высокие уровни адипонектина по сравнению с лицами с МНЗФ [102].

Doumatey A. P. с коллегами представили результаты исследования, проведенного в афроамериканской популяции (n = 822, из них 55,7% женщин). Было показано, что мужчины имели более низкие уровни адипонектина, чем женщины, при любой массе тела. Кроме того, около 20,0% лиц с ожирением имели высокий показатель адипонектина и лучшие кардиометаболические показатели (а именно более низкие уровни глюкозы и инсулина, более высокие – ХС-ЛПВП, меньшая ОТ) по сравнению с теми участниками с ожирением, у

которых наблюдались низкие концентрации адипонектина. В этой работе также сообщалось об ассоциации МЗФО с повышенными уровнями адипонектина [103].

Aguilar-Salinas С. А. с коллегами изучали вероятность наличия МЗФ в выборке жителей Мексики ( $n = 716$ , 73,6% женщин). У 65,6% выборки было диагностировано ожирение. Было установлено, что у женщин с ожирением концентрация адипонектина  $>12,49$  мг/л увеличивала вероятность наличия МЗФ в 3 раза (ОШ 3,02; 95% ДИ 1,95–4,67;  $p < 0,001$ ), а у мужчин с ожирением – в 2 раза (ОШ 2,14; 95% ДИ 1,1–4,06;  $p = 0,01$ ). Связь оставалась значимой ( $p < 0,001$ ) после поправки на возраст, показатели инсулина и окружности талии [44].

Gomez-Huelgas R. с соавт. сообщали, что при снижении массы тела  $<5,0\%$  от исходной в течение 2 лет у женщин с ожирением в возрасте 35–55 лет ( $n = 115$ ) отмечалось снижение адипонектина ( $-1,2$  нг/мл,  $p = 0,003$ ), тогда как при большем снижении веса значимых изменений в концентрации адипонектина выявлено не было [104].

Панова Е. И. с коллегами изучали характеристики ИР у трудоспособных мужчин с МЗФО и МНЗФО ( $n = 108$ ). Не было обнаружено значимых различий в уровнях адипонектина между группами с МЗФО ( $13,0 \pm 1,49$  мкг/мл) и МНЗФО ( $12,0 \pm 1,26$  мкг/мл),  $p > 0,05$  [105].

На территории 12 регионов России в 2012–2013 гг. проведена первая волна исследования ЭССЕ-РФ. Было проведено сравнение показателей адипонектина в выборке мужчин и женщин ( $n = 395$ , 64,0% женщин, средний возраст обследованных женщин составил  $48,1 \pm 11,4$  лет, мужчин –  $45,1 \pm 11,9$  лет), разделенных на подгруппы с МЗФО и МНЗФО. По полученным данным, у участников с МЗФО наблюдались более благоприятные уровни адипонектина ( $11,5 [8,3; 17,7]$  нг/мл), чем у лиц с МНЗФО ( $8,6 [5,5; 13,8]$  нг/мл,  $p < 0,001$ ) [57].

Таким образом, данные мировой литературы говорят о протективном эффекте адипонектина на углеводный и липидный обмен, а также о более низких уровнях адипонектина при МНЗФ по сравнению с МЗФ.

### 1.4.2 Лептин

Лептин является одним из самых известных адипоцитокинов, имеет провоспалительную природу. Основным регулятором его секреции является ген ожирения (*Lep (ob)*), а источником – белая ЖТ, однако в меньших концентрациях лептин секретируется также в лимфоидной ткани, костном мозге, яичниках, желудке. С химической точки зрения является полипептидом молекулярной массой 16 кДа [106].

Попадая в кровоток, молекулы лептина проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и достигают своих рецепторов, локализованных в дугообразном ядре гипоталамуса. Стимуляция лептиновых рецепторов замедляет синтез агуты - родственного пептида и нейропептида Y (орексигены) и активизирует продукцию гормона, стимулирующего  $\alpha$ -меланоциты и других анорексигенов. Так у здоровых людей осуществляется регуляция пищевого поведения – основная функция лептина [106].

Особенностью секреции лептина является отсутствие значимого запаса этого адипоцитокина в тканях: скорость высвобождения лептина в первую очередь зависит от скорости транскрипции и трансляции гена *Lep*, что отличает его от других гормонов, например, от инсулина, высвобождающегося из гранул в ответ на соответствующий стимул [107]. В адипоцитах отсутствует классический экзоцитарный путь: они высвобождают адипоцитокины, которые задерживаются на уровне эндоплазматического ретикулума от нескольких минут до нескольких часов [108]. То есть, уровни лептина в кровотоке относительно стабильны в интервалах между приемами пищи, а в нормальных условиях требуется достаточно длительное время для ответа на различные метаболические стимулы. До конца неизвестно, как лептин регулирует потребление пищи изо дня в день. ГИ и избыточные концентрации глюкокортикоидов являются сильными стимуляторами секреции лептина, а симпатическая нервная система, напротив, посредством активации адренергических рецепторов значительно подавляет высвобождение лептина [106, 107].

Концентрация лептина в крови прямо пропорциональна жировой массе [106, 107], по сути – отражает общие запасы энергии в организме. Редкие случаи врожденного дефицита лептина вследствие мутации его рецептора (описано всего несколько десятков случаев) приводят к развитию гиперфагии и тяжелого ожирения с раннего возраста, разнообразным нарушениям пищевого поведения, такое ожирение хорошо поддается терапии введением экзогенного лептина [108, 109]. Однако большинство случаев типичного на сегодняшний день ожирения, напротив, демонстрируют повышенный уровень лептина (гиперлептинемия) [106].

Данное состояние называется лептинорезистентностью – по аналогии с инсулинорезистентностью, однако точные причины ее развития являются предметом дискуссий [106]. Некоторые источники предлагают рассматривать ЛР как прогностический маркер осложненного течения ожирения [110]. Наиболее вероятными причинами представляются дефект транспорта лептина через ГЭБ [111], а также нарушение внутриклеточного каскада сигналов, запускаемых при активации рецептора лептина [112, 113]. Однако, существуют данные как в поддержку каждой из этих гипотез, так и против них, так что в мире в настоящее время продолжается изучение этих вопросов [106, 108, 113].

Уже упоминалось, что ключевой функцией лептина является регуляция пищевого поведения, направленная на поддержание массы тела и, в итоге – гомеостаза [106]. Кроме того, лептин усиливает клеточное дыхание, стимулируя теплообразование и повышая скорость основного обмена [114]. Лептин разобщает процессы окисления и фосфорилирования в белых адипоцитах, тем самым способствуя липолизу и как итог – более активной теплопродукции [108, 114]. Лептин стимулирует апоптоз адипоцитов за счет высвобождения каспазозависимых белков и образования активных форм кислорода [115]. Известно влияние лептина на процессы репродукции: снижение концентрации лептина по мере уменьшения массы тела запускает тормозящие процессы в

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у женщин, снижая вероятность наступления беременности [116, 117].

Принимая во внимание многообразие эффектов лептина, интересной представляется попытка рассмотреть особенности его секреции при различных метаболических фенотипах. Так, в исследовании G. Jamaг и соавт. ( $n = 142$ ) в ходе сравнения уровней лептина у лиц с МЗФО и МНЗФО в последней группе выявлена значимо более высокая медиана лептина ( $53,07 \pm 34,56$  нг/мл), чем в группе МЗФО ( $36,27 \pm 24,02$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Анализ мультифакторной логистической регрессии подтвердил ассоциацию лептина с метаболическим нездоровьем независимо от возраста, массы тела и ИМТ [88].

В отечественном исследовании ( $n = 110$ , из них 80,9% женщин) изучали концентрацию у лиц с МЗФНВ (1), МЗФО (2), МНЗФО (3). Было показано, что уровень лептина увеличивался от группы 1 (8,7 [5,2; 12,9] нг/мл) к группе 2 (36 [29,4; 43] нг/мл,  $p_{1/2} = 0,001$ ) и к группе 3 (46,5 [29; 64] нг/мл,  $p_{1/3} = 0,001$ ,  $p_{2/3} = 0,040$ ) [118].

Железнова Е. А. с соавт. проанализировали уровни лептина в выборке лиц с абдоминальным ожирением в возрасте 18–45 лет ( $n = 116$ ). Были сформированы две подвыборки – лица с АО в сочетании с 1 любым дополнительным критерием МС по критериям Всероссийского Научного Общества Кардиологов 2009 г. (МЗФО) ( $n = 46$ , возраст 40 [34; 43] лет) и лица с АО и 2 и более дополнительными критериями МС ( $n = 70$ , возраст 40 [35; 44] лет). Было выявлено, что участники в обеих подгруппах значимо не отличались по уровню лептина (соответственно, 27,4 [13,1; 39,4] нг/мл и 14,3 [9,7; 24,8] нг/мл,  $p = 0,06$ ). Однако и группа с полным МС ( $p = 0,02$ ) и с МЗФО ( $p < 0,01$ ) имели более высокие показатели лептина, чем группа здорового контроля ( $n = 16$ , возраст 32 [27; 35] лет, медиана лептина 9,2 [4,0; 12,2] нг/мл) [119].

Результаты всероссийского исследования ЭССЕ-РФ продемонстрировали отсутствие значимых отличий показателей лептина у лиц с МНЗФО (37,3 [23,9;

59,0] нг/мл) и МЗФО (37,4 [23,5; 55,8] нг/мл) ( $p > 0,05$ ) в выборке из 395 человек [57].

Таким образом, в современной литературе лептин рассматривается как провоспалительный адипоцитокин и маркер метаболического нездоровья, ассоциированный с ожирением.

### 1.4.3 Индекс лептин / адипонектин

Ввиду установленного антагонизма между лептином и адипонектином, в последние годы в мировой литературе активно развивается гипотеза о том, что перспективным маркером ИР и сердечно-сосудистого риска у лиц с ожирением является индекс лептин/адипонектин (индекс Л/А), представляющий собой математическое отношение концентрации лептина (нг/мл) к уровню адипонектина (мкг/мл) [120, 121]. Так, N. Satoh с соавт. одними из первых сообщили, что мужчины и женщины с ожирением имеют более высокие показатели индекса Л/А (соответственно  $4,84 \pm 0,25$  и  $8,25 \pm 0,28$ ), чем участники с нормальной массой тела ( $3,44 \pm 0,16$  и  $5,09 \pm 0,30$ ), кроме того, было установлено наличие корреляционной связи между индексом Л/А и скоростью пульсовой волны у лиц с ожирением ( $r = 0,378$ ,  $p = 0,042$  для мужчин,  $r = 0,390$ ,  $p = 0,036$  для женщин), что позволило продемонстрировать роль индекса Л/А как перспективного маркера атеросклероза [122].

К. Kotani с коллегами сообщили, что у лиц старшего возраста ( $70,1 \pm 8,7$  лет) с СД2 индекс Л/А является независимым фактором риска наличия в сонных артериях утолщения комплекса интима-медиа ( $\beta = 0,421$ ,  $p < 0,001$ ) [123].

Adejumo E. N. и соавт. сообщали, что индекс Л/А обладает лучшей прогностической способностью в отношении развития МС, чем лептин и адипонектин по отдельности (AUC (площадь под кривой) = 0,966, AUC = 0,918, AUC = 0,868 соответственно,  $p < 0,0001$  для всех) [124]. При этом, Y. Morita представил данные о том, что у лиц старшего возраста ( $n = 724$ , из них 79,7% мужчины, медиана возраста 64,0 [56,0; 70,0] лет) индекс Л/А, оцениваемый через

7 дней от начала инфаркта миокарда (ИМ), является независимым предиктором бессобытийной выживаемости (ОШ = 0,6 (95% ДИ 0,43-0,83,  $p = 0,002$ ), а повышение индекса Л/А на 1 терциль уменьшает на 40,0 % риск развития нежелательных явлений в раннем восстановительном периоде ИМ (ОШ = 0,60 (95% ДИ 0,43-0,83,  $p = 0,002$ ) [125].

При оценке данного показателя с точки зрения наличия МЗФ или МНЗФ, стоит выделить исследование V. Gupta и соавт., которые изучили показатель индекса Л/А у женщин 45 – 55 лет с МС ( $n = 270$ ) и без него ( $n = 253$ ) и отметили в группе МС более высокие показатели индекса Л/А ( $1,08 \pm 1,06$  против  $0,42 \pm 0,38$ ,  $p < 0,001$ ) в сочетании с высоким уровнем НОМА – IR ( $3,32 \pm 2,70$  против  $1,98 \pm 1,42$ ,  $p < 0,001$ ), чем в группе без МС. Кроме того, при приведении корреляционного анализа в группе с МС выявлено наличие прямой связи индекса Л/А с ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ТГ, ГПН, отношением ТГ/ХС-ЛПВП, отношением ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, инсулином, НОМА – IR и обратной – с ХС-ЛПВП, тогда как в группе без МС индекс Л/А был прямо связан только с ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ и ГПН. На основании этих наблюдений авторы сделали вывод, что индекс Л/А является перспективным маркером кардиометаболических нарушений у женщин 45–55 лет [126].

Norata G. D. с коллегами заявили о том, что индекс Л/А является независимым предиктором утолщения комплекса интима-медиа брахиоцефальных сосудов [127].

Коллектив под руководством G. Labruna представили исследование, в котором оценивали показатели адипоцитокинов (в том числе, индекса Л/А) у молодых лиц с МЗФ/МНЗФ при морбидном ожирении ( $n = 160$ , из них 65,0% женщин, средний возраст  $25,2 \pm 9,6$  лет, медиана ИМТ  $44,9$  [43,6; 46,3]  $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Лица с МЗФО продемонстрировали более низкие показатели индекса Л/А по сравнению с участниками с МНЗФО ( $0,25$  [0,19; 0,31] против  $0,37$  [0,32; 0,41],  $p=0,003$ ) [128].

Таким образом, индекс Л/А является качественным маркером кардиометаболических нарушений, а повышение его уровня характерно для МНЗФ.

#### 1.4.4 Адипсин

Адипсин – адипоцитокин, по своему химическому строению гомологичный сериновой протеазе, молекулярная масса 28 кДа [129], альтернативное название – фактор комплемента D [130], поскольку он является одним из инициаторов каскада реакций альтернативного пути системы комплемента [131, 132, 133], что вызывает увеличение секреции инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы [134]. Адипсин принимает важное участие в образовании различных сигнальных молекул (например, факторов комплемента C3a и C5a, а также анафилотоксинов) и мембранатакующего комплекса C5-C9 [135, 136]. При запуске этих сигнальных молекул сначала адипсин расщепляет фактор комплемента B, затем катализируется синтез конвертазы C3 и активируется последовательность гидролитических реакций, в ходе которых происходит синтез различных компонентов системы комплемента [136].

Данные мировой литературы свидетельствуют, что ожирение ассоциировано с повышенными концентрациями адипсина по сравнению с нормальной массой тела [137, 138]. Вместе с тем некоторые исследования дают противоречивые результаты. Так, представлены данные, согласно которым концентрации адипсина в сыворотке крови у пациентов с СД2 были выше, чем в контрольной группе без диабета [140].

In vivo было показано, что у мышей с нокаутом гена адипсина развивается нарушение толерантности к глюкозе вследствие инсулинопении, а в островках Лангерганса снижается глюкозопосредованная секреция инсулина [135, 141]. Адипсин замедляет апоптоз  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, так что гипoadипсинемия при СД2 может послужить объяснением уменьшения массы  $\beta$ -клеток [129, 134, 139]. Эта гипотеза находит подтверждение в работе Gómez-

Vanou N. и соавт., показавших, что у мышей с СД2 введение экзогенного адипсина блокирует апоптоз  $\beta$ -клеток и нарушение их дифференцировки, тем самым способствуя сохранению резерва  $\beta$ -клеток, повышению инсулина и снижению уровня глюкозы в плазме крови [134].

В литературе представлено немного данных об адипсине с точки зрения метаболических фенотипов. Так, коллектив авторов под руководством Lejawa M. et al. разделили участников исследования ( $n = 98$ , 100,0% мужчины) на группы с МЗФНВ ( $n = 49$ ), МЗФО ( $n = 27$ ) и МНЗФО ( $n = 22$ ). При проведении сравнения уровней адипсина в исследуемых группах наиболее высокий показатель выявлен в группе МЗФНВ (1,37 [0,92–1,96] мг/л), далее МНЗФО (1,03 [0,85–1,51] мг/л) и МЗФО (0,98 [0,81–1,24] мг/л),  $p < 0,05$  для всех групп. Кроме того, в ходе однофакторного логистического регрессионного анализа была обнаружена ассоциация низкого уровня адипсина с МЗФО (ОШ 0,76, 95% ДИ 0,61–0,94,  $p < 0,05$ ) [142].

Таким образом, большая часть литературных данных говорит о протективных эффектах этого адипоцитокина на секрецию инсулина, а его снижение при СД2 может свидетельствовать об истощении защитных резервов жировой ткани.

#### **1.4.5 Интерлейкин 6**

ИЛ-6 известен, прежде всего, как провоспалительный цитокин, ведущей функцией которого является стимуляция секреции острофазовых белков (СРБ, фибриноген) [132, 143]. Основными продуцентами ИЛ-6 – активированные моноциты и макрофаги, в меньшей степени – фибробласты и эндотелиоциты, а стимулятором секреции ИЛ-6 выступает воспаление различной этиологии (травма, ожог, гипоксия, бактериальные эндотоксины) [132]. Однако, как было показано, около трети всего ИЛ-6 в организме вырабатывается клетками жировой ткани (в основном, висцеральными белыми адипоцитами) [132]. ИЛ-6 участвует в

процессах активации и дифференцировки Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, синтеза СРБ, стимуляции гемопоэза [143].

Литературные данные свидетельствуют о том, что ИЛ-6 вызывает в рецепторах инсулин фосфорилирование серина, что приводит к нарушению чувствительности рецепторов к инсулину и в итоге к развитию ИР. ИЛ-6 также препятствует дифференцировке белых жировых клеток в бурые, что способствует персистенции в жировой ткани воспаления и оксидативного стресса [144, 145].

Известно, что концентрация ИЛ-6 связана прямой корреляционной зависимостью с ИМТ и повышается при МС, ожирении и СД2 [89, 146]. Сообщалось о кратковременном повышении уровня ИЛ-6 после приема пищи независимо от массы тела и интенсивности воспаления [147]. Существуют данные, согласно которым ИЛ-6 способствует развитию ИР в печени и жировой ткани, в то время как в клетках нервной и мышечной тканей может улучшать чувствительность к инсулину [132].

Предполагается роль ИЛ-6 как важнейшего участника снижения массы висцеральной ЖТ при физических нагрузках. Так, по данным Wedell-Neergaard A. S. и соавт., у лиц с ожирением, у которых наблюдалось уменьшение висцеральной жировой массы на фоне интенсивных физических упражнений, при блокаде активности ИЛ-6 с помощью тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6) потеря веса прекращалась [148].

В датском исследовании под руководством Kogelman L. J. сообщалось, что уровень ИЛ-6 у метаболически здоровых лиц с избыточным весом был ниже, чем у участников с МЗФНВ и МНЗФ при избыточном весе [149]. В этой же работе сообщалось о наличии в группе МНЗФО прямой корреляции экспрессии матричной РНК ИЛ-6 в скелетных мышцах и подкожной жировой ткани ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ), в скелетных мышцах и висцеральной жировой ткани ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ), а также в печени и подкожной жировой ткани ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ) [149].

Ferrer R. et al. Сообщали о более высоком уровне ИЛ-6 при МЗФО, чем при МНЗФО [150]. Индийское исследование под руководством Indulekha K. среди прочего изучало показатели ИЛ-6 при разных метаболических фенотипах. На основе выборки лиц обоего пола ( $n = 1304$ ) были сформированы группы с МЗФНВ ( $n = 462$ ), МЗФО ( $n = 192$ ), МНЗФНВ ( $n = 315$ ), МНЗФО ( $n = 335$ ). Было выявлено, что уровень ИЛ-6 в исследуемой выборке был минимален в группе МЗФНВ, далее шли группы МЗФО, МНЗФНВ и, наконец, наибольшее значение было выявлено в группе МНЗФО ( $p = 0,042$ ) [151]. Mohany K. M. и соавт. изучали уровни различных медиаторов воспаления у детей с разной массой тела и метаболическим профилем. Всего в исследовании приняли участие 620 детей (из них 70,0% мальчики), средний возраст выборки составил  $12,6 \pm 1,5$  лет. Все участники были поделены на три группы: МЗФНВ ( $n = 200$  человек), МЗФО ( $n = 246$  человек), МНЗФО ( $n = 174$  человека). Средний уровень ИЛ-6 составил в группе МЗФНВ  $1,9 \pm 0,4$  пг/мл, в группе МЗФО –  $2,3 \pm 0,8$  пг/мл, в группе МНЗФО –  $2,6 \pm 1,0$  пг/мл ( $p < 0,001$ ,  $r_{\text{МЗФНВ/МЗФО}} = 0,037$ ,  $r_{\text{МЗФНВ/МНЗФО}} < 0,001$ ,  $r_{\text{МЗФО/МНЗФО}} = 0,032$ ) [152].

Таким образом, по данным литературы ИЛ-6 является индуктором ИР и оказывает существенное влияние на формирование метаболического фенотипа, однако его вклад в МЗФ / МНЗФ при разных значениях массы тела нуждается в уточнении.

#### **1.4.6 Фактор некроза опухоли альфа**

ФНО $\alpha$  – провоспалительный макрофагальный цитокин, по химической структуре является мембранным белком с молекулярной массой 17 кДа. Широкую известность ФНО $\alpha$  приобрел во второй половине XX века, когда *in vivo* была открыта его способность супрессировать рост некоторых опухолей [153]. Позднее было обнаружено влияние ФНО $\alpha$  на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов. Его широкое применение у пациентов с онкологическими заболеваниями ограничивается мощными провоспалительными свойствами этого

цитокина. ФНО $\alpha$  обладает широким перечнем биологических эффектов, он активно изучается в онкологии, кардиологии, ревматологии, эндокринологии, пульмонологии, неврологии и психиатрии [153]. Однако целью настоящего обзора является не изучение полного спектра функций адипокинов, а рассмотрение этих биологически активных веществ с позиции метаболических фенотипов человека.

В мировой литературе ФНО $\alpha$  зарекомендовал себя, главным образом, как фактор, неблагоприятно влияющий на метаболическое здоровье. Клетки жировой ткани способны секретировать ФНО $\alpha$ , доказана его корреляция с жировой массой и выраженностью ИР [132]. При изучении механизмов, посредством которых реализуется влияние ФНО $\alpha$  на углеводный обмен, было выявлено, что данный цитокин нарушает передачу сигналов инсулина посредством фосфорилирования серина, а также способствует образованию активных форм кислорода, что приводит в итоге к развитию лимфоцитарной инфильтрации ЖТ, мезенхимального воспаления и ИР, а кроме того, стимулирует липолиз [154]. Широко известно, что ФНО $\alpha$  способствует биосинтезу холестерина и его проатерогенных фракций, а также развитию эндотелиальной дисфункции [155]. Экспериментальные данные находят подтверждение в клинических исследованиях. Например, Alzamil H. et al. с коллегами сравнивали в выборке лиц в возрасте 25–66 лет ( $n = 128$ , из них 54,7% мужчины) показатели ФНО $\alpha$  у участников с СД2 (65 человек) и здоровыми лицами (63 человека). Был определен статистически значимо более высокий уровень ФНО $\alpha$  в группе с СД 2 ( $7,51 \pm 2,48$  пг/мл), чем у участников без диабета ( $6,19 \pm 3,01$  пг/мл,  $p = 0,008$ ) [156].

Отрицательное влияние ФНО $\alpha$  на метаболический профиль подтверждается целым рядом исследований, показавших, что при различных значениях ИМТ лица с МНЗФ имеют более высокие показатели ФНО $\alpha$ , чем лица с МЗФ. Так, нидерландские авторы под руководством Poelkens F. сравнили уровни ФНО $\alpha$  у женщин с МНЗФО ( $n = 10$ ) и МЗФО ( $n = 10$ ) и выяснили, что в группе МНЗФО

средний уровень ФНО $\alpha$  составил  $3,55 \pm 3,83$  нг/мл, что в 8,3 раз выше, чем в группе МЗФО ( $0,43 \pm 0,97$  нг/мл,  $p = 0,030$ ) [157].

В работе под руководством Lee Т. Н. в выборке мужчин и женщин ( $n = 456$ ) сравнивали показатели ФНО $\alpha$  у лиц с МЗФ и МНЗФ при нормальной массе тела и ожирении (соответственно, 54,2%, 15,5%, 14,5%, 16,9% выборки). По полученным данным, показатели ФНО $\alpha$  были наибольшими у лиц с МНЗФНВ ( $3,9 \pm 2,2$  пг/мл), что значимо выше, чем в группах с МЗФО ( $3,6 \pm 1,6$  пг/мл,  $p < 0,002$ ) и МЗФНВ ( $3,1 \pm 1,7$  пг/мл,  $p < 0,002$ ). В подгруппе МНЗФО уровень ФНО $\alpha$  составил  $3,8 \pm 1,6$  пг/мл [14].

Sătoi A. F. et al. Сообщили об отсутствии значимых отличий в уровнях ФНО $\alpha$  у лиц с МЗФ и МНЗФ в сочетании с морбидным ожирением (ИМТ  $< 40,0$  кг/м<sup>2</sup>): соответственно  $35,45 [30,21; 40,35]$  пг/мл против  $34,22 [24,4; 47,08]$  пг/мл,  $p = 0,615$ ) [158].

Подводя итог, необходимо отметить, что вклад ФНО $\alpha$  в развитие инсулинорезистентности не вызывает сомнений, однако его влияние на формирование метаболического фенотипа остается предметом активного изучения.

Таким образом, жировая ткань представляет собой крупнейший эндокринный орган, вырабатывающий широкий спектр различных гормонов и гормоноподобных веществ. Адипонектин и адипсин в литературе зарекомендовали себя как гормоны, оказывающие положительное влияние на углеводный и липидный обмен, и ассоциированы с метаболически здоровым фенотипом, а лептин, ИЛ-6, ФНО $\alpha$  известны как провоспалительные адипоцитокины, способствующие возникновению и персистенции ИР, атеросклероза и ассоциированных с ними заболеваний, повышение их концентрации связано с развитием метаболически нездорового фенотипа у лиц с разной массой тела.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одномоментное скрининговое обследование репрезентативной выборки населения 25–44 лет г. Новосибирска проведено в 2013–2017 гг. на базе 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). Исследование проведено среди населения Октябрьского района (типичен для г. Новосибирска по своим административно-территориальным, социальным, этническим, промышленным характеристикам).

Работа выполнена в рамках Бюджетной темы, рег. № 122031700094-5 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» и гранта РФФИ (проект номер 21-15-00022 «Роль молекул секреторной активности висцеральных адипоцитов при абдоминальном ожирении в раннем развитии распространенных социально-значимых заболеваний»).

Базовое исследование 2013–2017 гг. одобрено Этическим комитетом НИИТПМ, протокол №53 от 17.12.2013 г. Данное диссертационное исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ, протокол №81 от 24.11.2020 г.

Выборка сформирована с помощью генератора случайных чисел на базе Территориального фонда обязательного медицинского страхования лиц 25–44 лет, объем выборки – 2000 человек. Как известно, молодое население является наиболее ригидным в плане отклика, поэтому применялись методы поэтапного эпидемиологического стимулирования (почтовые и телефонные приглашения, информирование через СМИ).

Дизайн исследования: одномоментное популяционное исследование.

Из 2000 человек мужчин и женщин, приглашенных на обследование, полную программу скрининга прошли 1512 человек (из них 840 женщин). В

настоящее исследование вошли женщины, заполнившие и подписавшие добровольное информированное согласие на участие и соответствующие критериям включения и исключения.

*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, ТТГ  $<0,4$  и  $>6,1$  мЕ/мл, а также наличие пропусков в биохимическом анализе крови, не позволяющих однозначно определить метаболический фенотип.

Из 840 женщин, прошедших обследование, исключены по критериям исключения 185 человек.

Таким образом, в анализ в рамках данной диссертационной работы вошли показатели 655 женщин, средний возраст  $36,3 \pm 5,4$  лет. Для оценки показателей гормонов и адипоцитокинов сформированы подвыборки: ТТГ определен у 343 человек, ПРЛ – у 344 человек, С-пептид – у 561 человек, адипонектин – у 237 человек, лептин – у 561 человек, адипсин – у 449 человек, ФНО $\alpha$  – у 554 человек, ИЛ-6 – у 431 человек, индекс лептин / адипонектин – у 235 человек.

Схема формирования подвыборки и дизайн исследования представлены на рисунке 1.

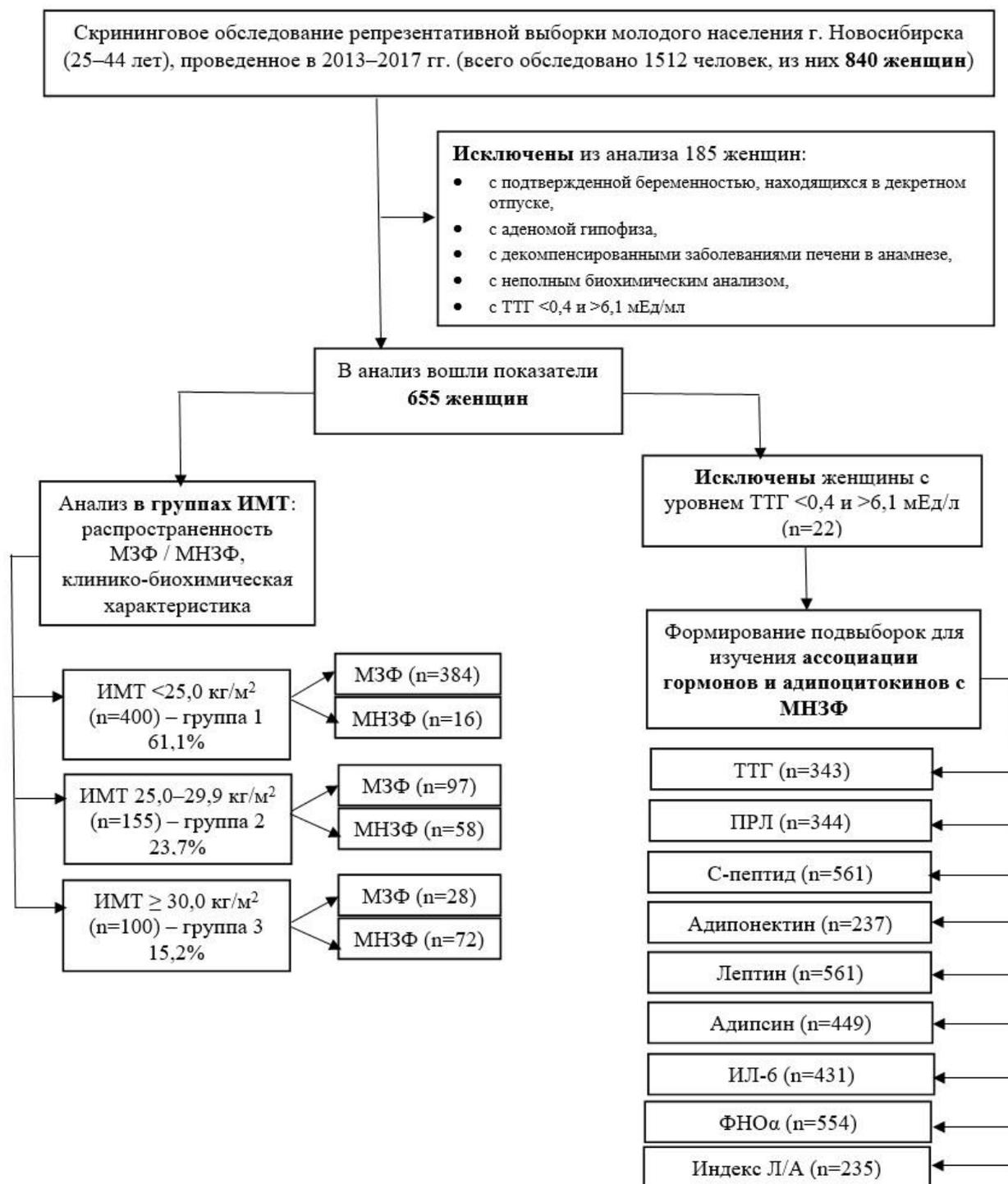


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Проведен сбор информации с использованием структурированного опросника. Всем участницам проведены антропометрические измерения (рост, масса тела, ОТ, ОБ), расчет ИМТ, 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:  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ . ИМТ классифицировался по критериям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), 1997: нормальная масса тела (группа 1) – ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup>, избыточная масса тела (группа 2) – ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение (группа 3) – ИМТ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup>.

ОТ измеряли гибкой сантиметровой лентой на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхнем краем гребня подвздошной кости (точность измерения 1 см).

ОБ измеряли гибкой сантиметровой лентой в самой широкой части бедер (точность измерения 1 см).

Измерение АД проводилось трехкратно с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя с помощью автоматического тонометра Omron M5-I (производство Японии).

Биохимическое и гормональное исследования выполнялись в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внешнему и внутреннему федеральному контролю качества. Для проведения лабораторных исследований кровь забирали из локтевой вены вакутейнерами утром натощак (через 8–12 часов после приема пищи). После забора образцов, сыворотку центрифугировали и хранили в низкотемпературной камере (-70 °С). Определены следующие показатели сыворотки крови: ОХС (ммоль/л), ХС-ЛПВП (ммоль/л), ХС – ЛПНП (ммоль/л), ТГ (ммоль/л), глюкоза (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин/1,7м<sup>2</sup>), АЛТ (Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) (Ед/л), ГГТП (Ед/л), ЩФ (Ед/л), общий билирубин (мкмоль/л), прямой билирубин (мкмоль/л), ТТГ (мЕд/л), ПРЛ (нг/мл),

С-пептид (нг/мл), адипонектин (мкг/мл), лептин (нг/мл), адипсин (мкг/мл), ИЛ-6 (пг/мл), ФНО $\alpha$  (пг/мл).

Определение уровней ОХС, ХС – ЛПВП, ТГ, ГПН, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, креатинина проведено на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (производство Финляндии) с использованием стандартных наборов Thermo Fisher (производство Финляндии). Концентрация ХС-ЛПНП (мг/дл) вычислялась по формуле Friedwald, 1972:

$$\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС-ЛПВП}), \quad (2)$$

Перевод показателей холестерина (ХС) (ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП и ТГ) из мг/дл в ммоль/л осуществлялся по формуле:

$$\text{ХС (ммоль/л)} = \text{ХС (мг/дл)} \times 0,0113, \quad (3)$$

Перевод показателей глюкозы сыворотки в показатели глюкозы плазмы натощак (ГПН) осуществлялся по формуле:

$$\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}, \quad (4)$$

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 [159].

Уровни ТТГ и ПРЛ определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем Thyrotropin и Prolactin Hormone Elisa Monobind Inc. (производство США) на ИФА-анализаторе Multiscan EX (производство Финляндии). 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, ФНО $\alpha$ , адипонектина, адипсина, лептина, С-пептида. Индекс Л/А рассчитывался как соотношение концентрации лептина (нг/мл) к концентрации адипонектина (мкг/мл).

В качестве дефиниций метаболически нездорового фенотипа учитывали критерии метаболического синдрома IDF, 2005 [47]. В настоящей исследовательской работе использовались критерии метаболического синдрома, предложенные IDF, 2005: основной критерий – ОТ  $\geq$ 80 см, дополнительные критерии:

- ТГ  $\geq$ 1,7 ммоль/л;
- ХС-ЛПВП  $<$ 1,3 ммоль/л;
- АД  $\geq$ 130/85 мм рт. ст.;
- ГПН  $\geq$ 5,6 ммоль/л.

Лица, имеющие сочетание 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.

В таблице 2 представлены исходные характеристики выборки.

Таблица 2 – Основные характеристики изучаемой выборки женщин

| Показатели             | M $\pm$ SD<br>Me [25; 75] |                      |                   |                        |
|------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|------------------------|
|                        | 25–34 лет<br>n = 272      | 35–44 лет<br>n = 383 | P                 | Вся выборка<br>n = 655 |
| Возраст, годы          | 30,8 $\pm$ 2,6            | 40,3 $\pm$ 2,7       | <b>&lt;0,0001</b> | 36,3 $\pm$ 5,4         |
| Масса тела, кг         | 61,0 [54,5; 70,5]         | 66,2 [58,6; 76,7]    | <b>&lt;0,0001</b> | 64,2 [56,3; 73,9]      |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 23,7 $\pm$ 5,5            | 25,8 $\pm$ 5,7       | <b>&lt;0,0001</b> | 25,0 $\pm$ 5,7         |
| ОТ, см                 | 76,5 $\pm$ 11,8           | 82,1 $\pm$ 13,1      | <b>&lt;0,0001</b> | 79,8 $\pm$ 12,9        |
| ОБ, см                 | 99,5 $\pm$ 11,3           | 103,1 $\pm$ 11,2     | <b>&lt;0,0001</b> | 101,6 $\pm$ 11,3       |
| ОТ/ОБ                  | 0,77 $\pm$ 0,05           | 0,79 $\pm$ 0,06      | <b>&lt;0,0001</b> | 0,78 $\pm$ 0,06        |
| САД, мм рт.ст.         | 111,8 $\pm$ 11,2          | 116,3 $\pm$ 15,7     | <b>&lt;0,0001</b> | 114,4 $\pm$ 14,2       |

Продолжение таблицы 2

| Показатели                    | M ± SD<br>Me [25; 75] |                         |                   |                        |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------|------------------------|
|                               | 25–34 лет<br>n = 272  | 35–44 лет<br>n = 383    | p                 | Вся выборка<br>n = 655 |
| ДАД, мм рт.ст.                | 72,6 ± 8,9            | 76,4 ± 11,3             | <b>&lt;0,0001</b> | 74,8 ± 10,5            |
| ОХС, ммоль/л                  | 4,7 [4,1; 5,3]        | 5,0 [4,4; 5,7]          | <b>&lt;0,0001</b> | 4,9 [4,3; 5,5]         |
| ТГ, ммоль/л                   | 0,8 [0,5; 1,1]        | 0,9 [0,6; 1,2]          | <b>&lt;0,0001</b> | 0,8 [0,6; 1,2]         |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л              | 1,4 ± 0,3             | 1,4 ± 0,3               | 0,161             | 1,4 ± 0,3              |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л              | 2,9 ± 0,8             | 3,2 ± 0,8               | <b>&lt;0,0001</b> | 3,0 ± 0,8              |
| Глюкоза, ммоль/л              | 5,4 [5,1; 5,8]        | 5,6 [5,2; 5,9]          | <b>&lt;0,0001</b> | 5,5 [5,2; 5,9]         |
| СКФ, мл/мин/1,7м <sup>2</sup> | 100,5 ± 13,0          | 92,8 ± 12,1             | <b>&lt;0,0001</b> | 95,9 ± 13,0            |
| Креатинин,<br>мкмоль/л        | 70,6 ± 8,7            | 71,5 ± 9,1              | 0,402             | 71,1 ± 8,9             |
| АЛТ, Ед/л                     | 4,0 [4,0; 7,0]        | 4,0 [4,0; 6,0]          | 0,317             | 4,0 [4,0; 6,0]         |
| АСТ, Ед/л                     | 11,0 [8,0; 14,0]      | 10,0 [7,0; 13,0]        | 0,087             | 10,0 [7,0; 13,0]       |
| ГГТП, Ед/л                    | 20,0 [16,0; 27,0]     | 23,0 [17,0; 32,0]       | <b>0,046</b>      | 21,0 [16,0; 30,0]      |
| ЩФ, Ед/л                      | 128,0 [103,0; 160,0]  | 132,0 [110,0;<br>164,0] | 0,184             | 130,0 [107,0; 161,0]   |
| Общий билирубин,<br>мкмоль/л  | 6,8 [4,7; 9,5]        | 6,1 [4,2; 8,3]          | 0,097             | 6,3 [4,4; 8,7]         |
| Прямой билирубин,<br>мкмоль/л | 1,6 [1,1; 2,5]        | 1,6 [1,0; 2,2]          | 0,140             | 1,6 [1,0; 2,4]         |
| ТТГ, мЕд/л                    | 1,4 [1,0; 2,1]        | 1,5 [1,0; 2,3]          | 0,417             | 1,5 [1,0; 2,2]         |
| ПРЛ, нг/мл                    | 11,6 [6,3; 18,9]      | 12,5 [6,9; 18,7]        | 0,594             | 12,1 [6,7; 18,8]       |
| С-пептид, нг/мл               | 0,8 [0,4; 1,1]        | 0,9 [0,5; 1,4]          | <b>0,001</b>      | 0,9 [0,5; 1,3]         |
| Адипонектин,<br>мкг/мл        | 39,4 [32,2; 88,6]     | 37,9 [30,6; 113,9]      | 0,871             | 38,4 [30,9; 110,2]     |
| Лептин, нг/мл                 | 5,8 [2,5; 10,7]       | 6,9 [4,0; 14,4]         | <b>0,004</b>      | 6,5 [3,5; 12,3]        |
| Адипсин, мкг/мл               | 11,3 [6,2; 14,3]      | 11,8 [7,9; 14,1]        | 0,867             | 11,7 [7,2; 14,1]       |
| ИЛ-6, пг/мл                   | 0,8 [0,4; 1,5]        | 1,2 [0,5; 2,0]          | <b>&lt;0,0001</b> | 0,9 [0,5; 1,9]         |
| ФНОα, пг/мл                   | 3,7 [2,6; 5,9]        | 4,7 [2,9; 7,0]          | <b>0,001</b>      | 4,2 [2,7; 6,8]         |
| Индекс Л/А                    | 0,15 [0,05; 0,037]    | 0,15 [0,06; 0,39]       | 0,669             | 0,15 [0,05; 0,38]      |

**Статистический анализ** проведен с помощью пакета статистических программ SPSS для Windows (v13.0), проведены автоматизированная проверка базы данных и статистический анализ. Уровень статистической значимости различий оценивали по критерию Стьюдента (t) при наличии двух групп, если анализировалось более двух групп с нормальным распределением – ANOVA с поправкой Бонферони.

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). В данной диссертационной работе к переменным с ненормальным распределением относится масса тела, ОХС, ТГ, лептин, ТТГ, ПРЛ, ГПН, адипонектин, адипсин, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , С-пептид, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин.

Переменные с правильным распределением представлены в виде  $M \pm SD$ , где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение. В данной диссертационной работе такими переменными являются рост, САД, ДАД, ИМТ, ХС–ЛПВП, ХС–ЛПНП, возраст, креатинин, СКФ, ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ.

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 ( $\chi^2$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ , очень значимыми при  $p \leq 0,01$ , высоко

значимыми при  $p \leq 0,0001$ . Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ) использовался для оценки внутрigrупповой корреляции признаков.

Для анализа чувствительности и специфичности диагностического теста и определения оптимальной точки отсечения (cut-off value) уровня гормонов и адипоцитокинов для идентификации МНЗФ проведен ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (area under curve, AUC) – показателя, используемого для получения численного значения клинической значимости теста, где значения AUC 0,9-1,0 рассматриваются как отличное качество модели, 0,8-0,9 – очень хорошее, 0,7-0,8 – хорошее, 0,6-0,7 – удовлетворительное, 0,5-0,6 – неудовлетворительное.

С применением однофакторного логистического регрессионного анализа проведен расчет отношения шансов МНЗФ. С помощью многофакторного регрессионного анализа со стандартизацией по возрасту проведена оценка вклада значимых факторов риска, полученных при однофакторном анализе, в развитие МНЗФ; независимой переменной был МНЗФ, зависимыми переменными – возраст, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, С-пептид, ФНО $\alpha$ , лептин.

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет с нормальной массой тела, избытком массы тела и ожирением

#### 3.1.1 Характеристика изучаемых групп

Средний ИМТ в обследуемой выборке женщин составил  $25,0 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup>, среднее значение индекса ОТ/ОБ –  $0,78 \pm 0,06$ .

В рамках анализируемой выборки распространенность ИМТ <25,0 кг/м<sup>2</sup> составила 61,1% (n = 400), ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> – 23,7% (n = 155), ИМТ ≥30,0 кг/м<sup>2</sup> – 15,2% (n = 100) (рисунок 2). Подробная характеристика всей выборки, обследованной в 2013–2017 гг., представлена Рагино Ю.И. и соавт. [160].

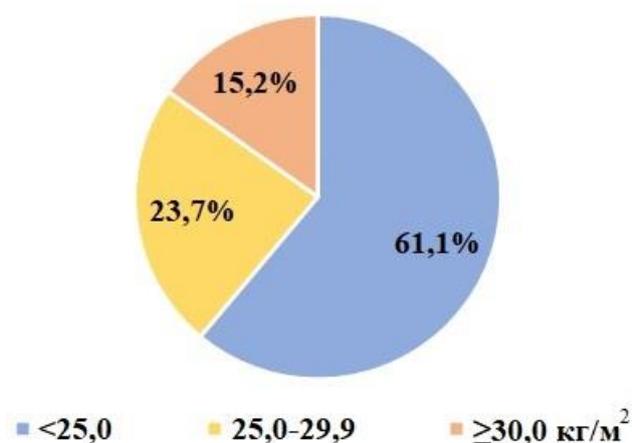


Рисунок 2 – Распространенность различных ИМТ в обследуемой выборке (n=655)

При оценке распространенности различных ИМТ в возрастных подгруппах выявлено, что как у лиц 25–34 лет, так и 35–44 лет чаще всего распространен ИМТ, соответствующий нормальной массе тела (47,3% и 52,7%), реже всего встречался ИМТ, соответствующий ожирению (28,0% и 72,0%) ( $p < 0,01$ ) (таблица 3). Распространенность избыточной массы тела и ожирения выше среди участниц в возрасте 35–44 лет, чем в возрасте 25–34 лет (64,5% против 35,5%,  $p < 0,0001$  и

72,0% против 28,0%,  $p < 0,0001$ ), тогда как по распространенности нормальной массы тела значимых возрастных различий выявлено не было.

Таблица 3 – Возрастные характеристики распространенности различных ИМТ

| Возраст,<br>лет | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> |                           |                    | p <sub>1/2</sub> | p <sub>1/3</sub> | p <sub>2/3</sub> |
|-----------------|------------------------|---------------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|
|                 | <25,0<br>(n=400)<br>1  | 25,0–29,9<br>(n=155)<br>2 | ≥30,0 (n=100)<br>3 |                  |                  |                  |
|                 | n (%)                  | n (%)                     | n (%)              |                  |                  |                  |
| 25-34           | 189 (47,3)             | 55 (35,5)                 | 28 (28,0)          | <0,0001          | <0,0001          | 0,001            |
| 35-44           | 211 (52,7)             | 100 (64,5)                | 72 (72,0)          | <0,0001          | <0,0001          | 0,016            |
| p               | 0,120                  | <0,0001                   | <0,0001            |                  |                  |                  |

Таким образом, в обследованной выборке женщин 25–44 лет преобладает нормальная масса тела (61,1%), ожирение встречается реже всего (15,2%). У женщин старшей возрастной группы (35–44 лет) выше распространенность избыточной массы тела и ожирения в 1,8 раз и 2,6 раз соответственно, чем у лиц 25–34 лет,  $p < 0,0001$ .

### 3.1.2 Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипов в изучаемой выборке

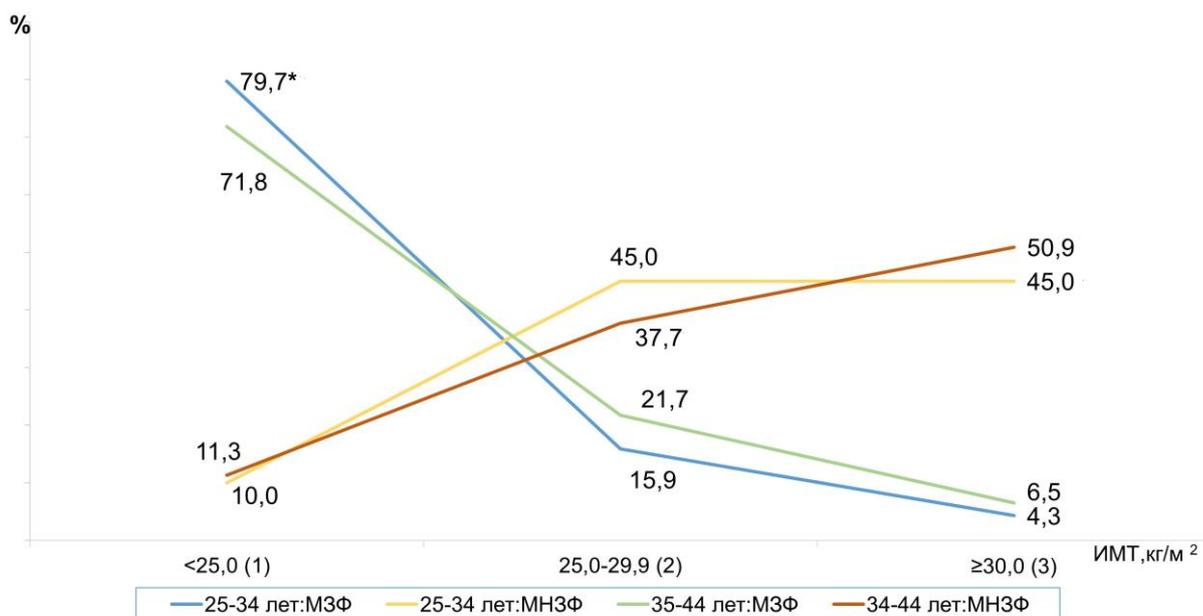
Нами проанализирована распространенность МЗФ и МНЗФ. Распространенность метаболически здорового фенотипа составила 77,7%, метаболически нездорового фенотипа – 22,3% ( $p < 0,0001$ ) (таблица 4).

Выявлена более высокая распространенность МЗФ по сравнению с МНЗФ у лиц с нормальной (соответственно 96,0% и 4,0%,  $p < 0,0001$ ) и избыточной массой тела (62,6% и 37,4%,  $p < 0,0001$ ). При ожирении, напротив, выше оказалась распространенность МНЗФ (72,0 против 28,0%,  $p < 0,0001$ ). Распространенность МНЗФ ниже при нормальной массе тела по сравнению с избыточной массой и ожирением ( $p < 0,0001$ ), при этом две последние группы значимо не отличались друг от друга по этому параметру ( $p > 0,05$ ). Распространенность МЗФ снижалась по мере увеличения ИМТ ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 4 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в группах ИМТ

| Метаболический профиль |       | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> |                           |                       | Вся выборка    | p <sub>1/2</sub> | p <sub>1/3</sub> | p <sub>2/3</sub> |
|------------------------|-------|------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
|                        |       | <25,0<br>(n=400)<br>1  | 25,0–29,9<br>(n=155)<br>2 | ≥30,0<br>(n=100)<br>3 |                |                  |                  |                  |
| МЗФ<br>(n=509)         | n (%) | 384 (96,0)             | 97 (62,6)                 | 28 (28,0)             | 509 (77,7)     | <0,0001          | <0,0001          | <0,0001          |
| МНЗФ<br>(n=146)        | n (%) | 16 (4,0)               | 58 (37,4)                 | 72 (72,0)             | 146 (22,3)     | <0,0001          | <0,0001          | 0,100            |
| p                      |       | <0,0001                | <0,0001                   | <0,0001               | <0,0001        |                  |                  |                  |
| Итого                  | n (%) | 400<br>(61,1)          | 155<br>(23,7)             | 100<br>(15,3)         | 655<br>(100,0) | <0,0001          | <0,0001          | <0,0001          |

Далее нами изучена распространенность МЗФ и МНЗФ при разных значениях ИМТ в возрастных подгруппах. Частота МЗФ при нормальной массе тела выше у женщин 25–34 лет, чем у женщин 35–44 лет (79,7% и 71,8%,  $p < 0,05$ ) (рисунок 3), в других анализируемых подгруппах значимых отличий не получено. Выявлено отсутствие значимых изменений трендов распространенности МЗФ и МНЗФ при увеличении ИМТ от нормальной массы тела к ожирению в возрастных подгруппах 25–34 и 35–44 лет ( $p_{\text{тренда}} > 0,05$ ) (таблица 5).



\* -  $P_{25-34/35-44} < 0,05$

Рисунок 3 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в группах ИМТ

Таблица 5 – Тренды распространенности метаболически здорового и нездорового фенотипа в возрастных группах при увеличении ИМТ

| Возраст, лет     | 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        |                     |
| 25–34<br>(n=272) | 185<br>(79,7)          | 37<br>(15,9) | 10<br>(4,3) | 0,116               | 4<br>(10,0)            | 18<br>(45,0) | 18<br>(45,0) | 0,726               |
| 35–44<br>(n=383) | 199<br>(71,8)          | 60<br>(21,7) | 18<br>(6,5) |                     | 12<br>(11,3)           | 40<br>(37,7) | 54<br>(50,9) |                     |

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

данным, у женщин 25–34 лет выше распространенность МЗФ, чем в группе 35–44 лет, только при ИМТ, соответствующем нормальной массе тела.

### 3.2 Клинико-биохимические, гормональные характеристики женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и метаболически нездоровым фенотипом

#### 3.2.1 Клинико-биохимические характеристики женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и метаболически нездоровым фенотипом

Для проведения дальнейшего анализа выборка женщин в возрасте 25–44 лет была разделена на подгруппы соответственно их метаболическому профилю. Отмечено, что метаболически нездоровые женщины по сравнению с метаболически здоровыми участницами были старше ( $38,1 \pm 4,8$  лет против  $35,8 \pm 5,5$  лет,  $p < 0,0001$ ), а также имели более высокие показатели массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ, индекса ОТ/ОБ, САД, ДАД, ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ГПН, АЛТ, ГГТП, ЩФ и более низкие уровни ХС-ЛПВП, общего билирубина и прямого билирубина (таблица 6). Как у женщин с МЗФ, так и МНЗФ средний уровень ХС-ЛПНП превышал  $3,0$  ммоль/л [161].

Таблица 6 – Клинико-лабораторные характеристики женщин 25–44 лет в зависимости от их метаболического фенотипа,  $M \pm SD$ , Me [25; 75]

| Показатель             | МЗФ               | МНЗФ              | p                 |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Возраст, лет           | $35,8 \pm 5,5$    | $38,1 \pm 4,8$    | <b>&lt;0,0001</b> |
| Масса тела, кг         | 60,8 [54,8; 69,0] | 81,0 [71,1; 93,2] | <b>&lt;0,0001</b> |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | $23,2 \pm 4,1$    | $31,1 \pm 6,3$    | <b>&lt;0,0001</b> |
| ОТ, см                 | $75,5 \pm 9,5$    | $94,7 \pm 11,9$   | <b>&lt;0,0001</b> |
| ОБ, см                 | $98,3 \pm 8,9$    | $113,1 \pm 11,6$  | <b>&lt;0,0001</b> |
| ОТ/ОБ                  | $0,77 \pm 0,05$   | $0,84 \pm 0,05$   | <b>&lt;0,0001</b> |
| САД, мм рт.ст.         | $110,9 \pm 10,6$  | $126,7 \pm 18,0$  | <b>&lt;0,0001</b> |
| ДАД, мм рт.ст.         | $72,4 \pm 8,5$    | $83,5 \pm 12,0$   | <b>&lt;0,0001</b> |
| ОХС, ммоль/л           | 4,8 [4,2; 5,4]    | 5,1 [4,4; 5,9]    | <b>&lt;0,0001</b> |

Продолжение таблицы 6

| Показатель                    | МЗФ                  | МНЗФ                 | p                 |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| ТГ, ммоль/л                   | 0,8 [0,6; 1,1]       | 1,1 [0,9; 1,8]       | <b>&lt;0,0001</b> |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л              | 1,5 ± 0,3            | 1,1 ± 0,2            | <b>&lt;0,0001</b> |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л              | 3,0 ± 0,8            | 3,3 ± 0,8            | <b>&lt;0,0001</b> |
| ГПН, ммоль/л                  | 5,4 [5,1; 5,7]       | 5,9 [5,6; 6,2]       | <b>&lt;0,0001</b> |
| Креатинин, мкмоль/л           | 71,4 ± 9,1           | 70,3 ± 8,5           | 0,146             |
| СКФ, мл/мин/1,7м <sup>2</sup> | 95,9 ± 13,3          | 95,9 ± 12,3          | 0,918             |
| АЛТ, Ед/л                     | 4,0 [4,0; 6,0]       | 5,0 [4,0; 8,8]       | <b>0,022</b>      |
| АСТ, Ед/л                     | 10,0 [7,0; 13,0]     | 10,0 [7,0; 13,0]     | 0,927             |
| ГГТП, Ед/л                    | 19,5 [16,0; 26,0]    | 30,0 [23,0; 37,8]    | <b>&lt;0,0001</b> |
| ЩФ, Ед/л                      | 125,0 [103,0; 149,0] | 154,5 [128,3; 178,8] | <b>&lt;0,0001</b> |
| Общий билирубин, мкмоль/л     | 6,4 [4,7; 9,1]       | 5,2 [4,0; 7,4]       | <b>0,003</b>      |
| Прямой билирубин, мкмоль/л    | 1,6 [1,1; 2,4]       | 1,3 [0,9; 1,9]       | <b>0,038</b>      |

Мы изучили тренды клинико-лабораторных показателей при разных значениях ИМТ у лиц с МЗФ и МНЗФ (таблица 7). При МЗФ по мере повышения ИМТ от нормальной массы тела к ожирению выявлено увеличение среднего возраста (от  $35,5 \pm 5,5$  лет при нормальной массе тела до  $37,1 \pm 5,0$  лет при ожирении,  $r_{\text{тренда}} = 0,039$ ). Как при МЗФ, так и при МНЗФ при повышении ИМТ увеличивались антропометрические показатели, такие как ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ. У женщин с МЗФ также увеличивались САД и ДАД по мере повышения ИМТ (САД: с  $110,2 \pm 10,8$  до  $117,4 \pm 10,3$  мм рт.ст.,  $r_{\text{тренда}} < 0,0001$ ; ДАД: с  $71,9 \pm 8,5$  до  $75,5 \pm 9,4$  мм рт.ст.  $r_{\text{тренда}} < 0,0001$ ), при МНЗФ выявлено некоторое снижение САД (с  $132,0 \pm 27,1$  до  $130,3 \pm 16,5$  мм рт.ст.,  $r_{\text{тренда}} = 0,001$  и ДАД с  $86,8 \pm 16,7$  до  $85,9 \pm 11,0$  мм рт.ст.,  $r_{\text{тренда}} = 0,006$ ). У молодых женщин с МНЗФ при переходе ИМТ от нормальной массы тела к ожирению повышалась медиана ЩФ (от 105,0 до 156,5 Ед/л,  $r_{\text{тренда}} = 0,010$ ) и прямого билирубина (от 1,0 до 1,2 мкмоль/л,  $r_{\text{тренда}} = 0,031$ ). У участниц с МЗФ выявлено снижение медианы общего билирубина при повышении ИМТ (от 6,7 до 4,5 мкмоль/л,  $r_{\text{тренда}} = 0,032$ ).

Исходя из полученных данных женщины 25–44 лет с МНЗФ имели более высокие антропометрические показатели, а также АД, параметры липидного

профиля, ГПН, АЛТ, ГГТП, ЩФ, и более низкие – ХС-ЛПВП, общий и прямой билирубин, чем лица с МЗФ. При повышении ИМТ от нормальной массы тела к ожирению у женщин 25–44 лет с МНЗФ значительно повышаются антропометрические показатели, ЩФ, прямой билирубин, снижаются – САД, ДАД; у участниц с МЗФ при увеличении ИМТ повышаются возраст, антропометрические показатели, САД, ДАД, снижаются – ХС-ЛПВП, об. билирубин.

Таблица 7 – Тренды клинико-лабораторных характеристик у женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом в группах ИМТ, М ± SD; Ме [25; 75]

| Показатели             | МЗФ                    |                         |                   | Р <sub>тренда</sub> | МНЗФ                   |                         |                   | Р <sub>тренда</sub> |
|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------|
|                        | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> |                         |                   |                     | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> |                         |                   |                     |
|                        | <25,0<br>(n = 384)     | 25,0 – 29,9<br>(n = 97) | ≥30,0<br>(n = 28) |                     | <25,0<br>(n = 16)      | 25,0 – 29,9<br>(n = 58) | ≥30,0<br>(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               |

Продолжение таблицы 7

| Показатели                    | МЗФ                     |                         |                         | Р <sub>тренда</sub> | МНЗФ                    |                         |                         | Р <sub>тренда</sub> |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
|                               | ИМТ, кг/м <sup>2</sup>  |                         |                         |                     | ИМТ, кг/м <sup>2</sup>  |                         |                         |                     |
|                               | <25,0<br>(n = 384)      | 25,0 – 29,9<br>(n = 97) | ≥30,0<br>(n = 28)       |                     | <25,0<br>(n = 16)       | 25,0 – 29,9<br>(n = 58) | ≥30,0<br>(n = 72)       |                     |
| 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;<br>145,0] | 133,0 [100,0;<br>161,0] | 148,0 [112,5;<br>193,5] | 0,114               | 105,0 [101,0;<br>131,0] | 161,0 [127,5;<br>182,8] | 156,5 [132,0;<br>179,5] | <b>0,010</b>        |
| Общий билирубин,<br>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,<br>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>        |

### 3.2.2 Ассоциации показателей гормонов (ТТГ, пролактин, С-пептид) у женщин 25–44 лет с разными метаболическими фенотипами

В анализируемой выборке женщин 25–44 лет по результатам теста Колмогорова–Смирнова получено, что гормональные показатели (ТТГ, ПРЛ, С-пептид) имеют распределение, отличное от нормального, поэтому они представлены медианой.

Медиана ТТГ в обследуемой выборке составила 1,5 [1,0; 2,2] мЕд/л, что соответствует референсным значениям ТТГ, указанным производителем тест-систем (0,39–6,16 мЕд/л). Медиана ПРЛ в исследуемой выборке женщин 25–44 лет составила 12,1 [6,7; 18,8] нг/мл, что не выходит за рамки референсных значений, рекомендованных в инструкции использованных тест-систем (1,2–19,5 нг/мл). Медиана С-пептида в исследуемой выборке составила 1,5 [0,7; 2,7] нг/мл (таблица 2).

Гормональные характеристики изучаемой выборки женщин 25–44 лет по группам ИМТ представлены в таблице 8. Уровни ТТГ и ПРЛ не отличались в группах ИМТ ( $p < 0,05$ ). При любом значении ИМТ медианы ТТГ и ПРЛ не выходили за рамки референсного интервала, указанного производителем тест-систем (0,39–6,16 мЕд/л и 1,2–19,5 нг/мл).

Медиана С-пептида в группе 1 составила 0,8 [0,4; 1,1] нг/мл, что достоверно ниже, чем в группе 2 (0,9 [0,6; 1,4] нг/мл,  $p < 0,0001$ ) и группе 3 (1,5 [0,9; 1,9] нг/мл,  $p < 0,0001$ ), при этом в группе 3 медиана С-пептида также была значимо выше, чем в группе 2 ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 8 – Показатели ТТГ, пролактина и С-пептида в группах ИМТ, Ме [25; 75]

| Показатели | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> |                           |                       | p <sub>1/2</sub> | p <sub>1/3</sub> | p <sub>2/3</sub> |
|------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------|------------------|------------------|
|            | <25,0<br>(n=400)<br>1  | 25,0–29,9<br>(n=155)<br>2 | ≥30,0<br>(n=100)<br>3 |                  |                  |                  |
| ТТГ, мЕд/л | 1,4 [1,0; 2,0]         | 1,6 [1,0; 2,3]            | 1,6 [1,0; 2,6]        | 0,253            | 0,180            | 0,645            |

## Продолжение таблицы 8

| Показатели         | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> |                           |                       | p <sub>1/2</sub>  | p <sub>1/3</sub>  | p <sub>2/3</sub>  |
|--------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                    | <25,0<br>(n=400)<br>1  | 25,0–29,9<br>(n=155)<br>2 | ≥30,0<br>(n=100)<br>3 |                   |                   |                   |
| ПРЛ, нг/мл         | 12,9 [7,6; 19,5]       | 11,6 [5,6; 16,4]          | 10,9 [5,9; 15,7]      | 0,112             | 0,175             | 0,885             |
| С-пептид,<br>нг/мл | 0,8 [0,4; 1,1]         | 0,9 [0,6; 1,4]            | 1,5 [0,9; 1,9]        | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> |

Далее проведена оценка изучаемых гормонов женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом, результаты представлены в таблице 9. 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 статистически значимых отличий выявлено не было.

Таблица 9 – Показатели ТТГ, ПРЛ и С-пептида в группах метаболически здорового и нездорового фенотипа

| Показатель      | Me [25; 75]      |                  | p                 |
|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
|                 | МЗФ              | МНЗФ             |                   |
| ТТГ, мЕд/л      | 1,5 [1,0; 2,0]   | 1,7 [1,0; 2,6]   | 0,118             |
| ПРЛ, нг/мл      | 12,6 [6,9; 19,0] | 10,6 [5,7; 16,3] | 0,199             |
| С-пептид, нг/мл | 0,8 [0,5; 1,1]   | 1,3 [0,7; 1,8]   | <b>&lt;0,0001</b> |

Проведена оценка уровней ТТГ, ПРЛ и С-пептида у женщин с МЗФ и МНЗФ в группах ИМТ (рисунок 4). Значимых отличий не выявлено ни по одному изучаемому показателю ( $p < 0,05$ ).

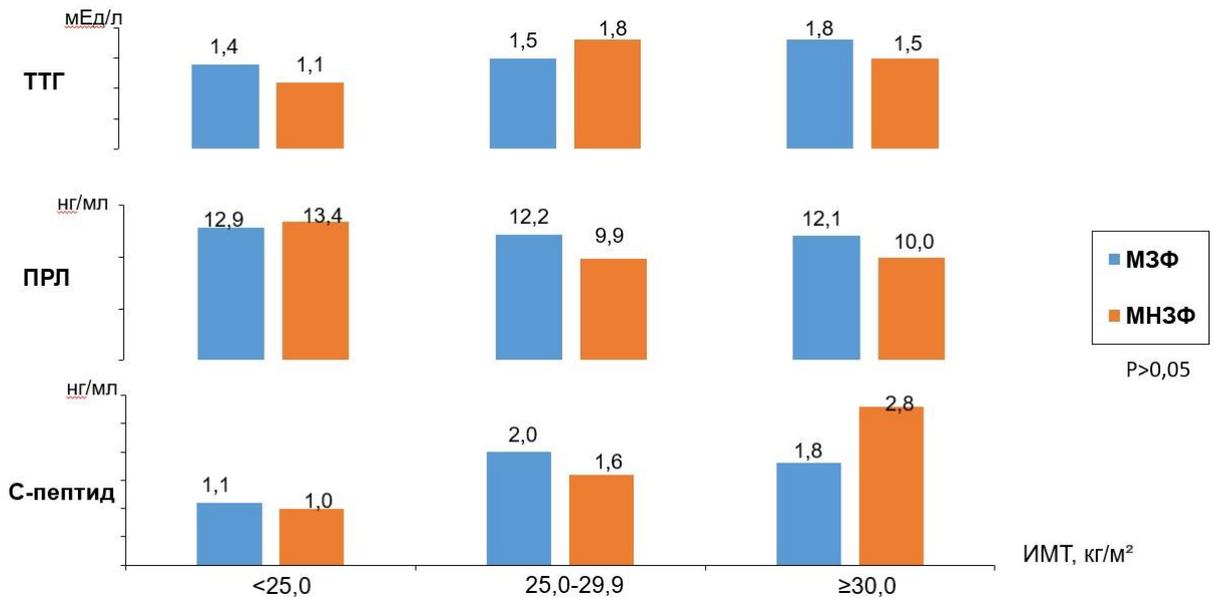


Рисунок 4 – Медианы ТГГ, ПРЛ, С-пептида у метаболически здоровых и нездоровых женщин 25–44 лет в группах ИМТ

При проведении субанализа трендов ТГГ, ПРЛ и С-пептида у женщин 25–44 лет с МЗФ и МНЗФ в группах ИМТ (таблица 10) получено, что показатели ТГГ и ПРЛ значимо не менялись в обеих анализируемых группах при повышении ИМТ. При этом концентрация С-пептида в группах ИМТ увеличивалась как при МЗФ (от 0,8 до 1,2 нг/мл,  $p_{\text{тренда}} < 0,0001$ ), так и при МНЗФ (от 0,8 до 1,5 нг/мл,  $p_{\text{тренда}} = 0,006$ ).

Таким образом, в обследованной выборке женщин 25–44 лет из всех изученных гормонов только уровень С-пептида значимо изменялся с ростом ИМТ и в группе МНЗФ был выше, чем у женщин с МЗФ. Субанализ трендов показателей анализируемых гормонов в группах МЗФ, и МНЗФ показал, что показатели С-пептида увеличивались с ростом ИМТ.

Таблица 10 – 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>        |

### 3.2.3 Ассоциация ТТГ с метаболическим здоровьем у женщин 25–44 лет

Для оценки изменений метаболического статуса при разных показателях гормонов проанализированы клинические, биохимические и гормональные параметры в квартилях значений ТТГ. Медиана ТТГ составила 0,7 [0,5; 0,9] мЕд/л в первом квартиле, 1,3 [1,1; 1,4] мЕд/л во втором квартиле, 1,8 [1,6; 1,9] мЕд/л в третьем квартиле, 3,1 [2,6; 3,8] мЕд/л в четвертом квартиле.

По мере увеличения ТТГ выявлен тренд повышения таких показателей, как ОТ ( $p_{\text{тренда}} = 0,011$ ), ОБ ( $p_{\text{тренда}} = 0,044$ ), ОТ/ОБ ( $p_{\text{тренда}} = 0,006$ ), ИМТ ( $p_{\text{тренда}} = 0,016$ ), ТГ ( $p_{\text{тренда}} = 0,007$ ), ПРЛ ( $p_{\text{тренда}} = 0,035$ ), лептина ( $p_{\text{тренда}} = 0,057$ ). В Q4 ТТГ, где медиана составила 3,1 мЕд/л, средняя ОТ превышает 80 см и ИМТ выше 25 кг/м<sup>2</sup>, т. е. выходят за рекомендуемые значения. Так же в Q4 ТТГ наиболее высокий показатель медианы ТГ, однако, значения не выходят за рекомендуемые, т. е. меньше 1,7 ммоль/л (таблица 11).

Далее мы оценили биохимические показатели у женщин 25–44 лет в квартилях ТТГ, результаты представлены в таблице 12. Выявлено, что в анализируемой выборке женщин 25–44 лет участницы в 4-м квартиле ТТГ по сравнению с женщинами в 1-м квартиле имели более высокую концентрацию ТГ (1,0 [0,7; 1,3] и 0,8 [0,6; 1,1] ммоль/л,  $p = 0,018$ ) и более низкую среднюю СКФ ( $94,7 \pm 11,8$  и  $99,3 \pm 12,5$  мл/мин/1,7м<sup>2</sup>,  $p = 0,032$ ). При анализе трендов метаболических факторов в квартилях ТТГ выявлено статистически достоверное повышение ТГ ( $p_{\text{тренда}} = 0,007$ ), ГГТП ( $p_{\text{тренда}} = 0,010$ ), ЩФ ( $p_{\text{тренда}} < 0,0001$ ).

В исследуемой выборке молодых женщин проведён анализ корреляционных связей ТТГ с антропометрическими и биохимическими показателями. Выявлена слабая положительная корреляция ТТГ с ОБ ( $r = 0,115$ ,  $p < 0,05$ ), ТГ ( $r = 0,145$ ,  $p < 0,01$ ), слабая отрицательная связь с СКФ ( $r = -0,129$ ,  $p < 0,05$ ) (таблица 13, таблица 14).

Таблица 11 – Клинико-антропометрические показатели в квартилях ТТГ у женщин 25–44 лет

| Параметры  | ТТГ, мЕд/л                       |                                  |                                  |                                  | P <sub>Q1/Q4</sub> | P <sub>тренда</sub> |
|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|---------------------|
|  | Q <sub>1</sub><br>0,7 [0,5; 0,9] | Q <sub>2</sub><br>1,3 [1,1; 1,4] | Q <sub>3</sub><br>1,8 [1,6; 1,9] | Q <sub>4</sub><br>3,1 [2,6; 3,8] |                    |                     |
| Антропометрические показатели, M ± SD  |                                  |                                  |                                  |                                  |                    |                     |
| Возраст, лет   | 36,0 ± 5,7                       | 34,4 ± 5,6                       | 36,5 ± 5,9                       | 36,4 ± 5,3                       | 0,752              | 0,071               |
| ОТ, см   | 80,6 ± 12,4                      | 76,8 ± 11,0                      | 81,1 ± 13,1                      | 84,4 ± 16,0                      | 0,249              | <b>0,011</b>        |
| ОБ, см   | 101,2 ± 10,5                     | 99,8 ± 10,6                      | 102,7 ± 11,5                     | 105,2 ± 13,9                     | 0,089              | <b>0,044</b>        |
| ОТ/ОБ  | 0,79 ± 0,06                      | 0,77 ± 0,06                      | 0,79 ± 0,06                      | 0,80 ± 0,07                      | 0,875              | <b>0,006</b>        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>   | 24,9 ± 4,9                       | 23,8 ± 5,0                       | 25,3 ± 5,7                       | 27,0 ± 7,5                       | 0,154              | <b>0,016</b>        |
| Показатели артериального давления, M±SD  |                                  |                                  |                                  |                                  |                    |                     |
| САД, мм рт.ст.   | 113,3 ± 12,9                     | 114,7 ± 16,1                     | 115,4 ± 13,9                     | 117,1 ± 14,6                     | 0,068              | 0,266               |
| ДАД, мм рт.ст.   | 74,2 ± 9,1                       | 74,7 ± 10,7                      | 75,7 ± 9,5                       | 76,5 ± 10,8                      | 0,066              | 0,248               |
| Примечание. P <sub>тренда</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела-Уоллиса); P <sub>Q1/Q4</sub> – статистическая значимость между Q1 и Q4. |                                  |                                  |                                  |                                  |                    |                     |

Таблица 12 – Биохимические показатели в квартилях ТТГ у женщин 25–44 лет, М ± SD, Ме [25; 75]

| Параметры   | ТТГ, мЕд/л                       |                                  |                                  |                                  | P <sub>Q1/Q4</sub> | P <sub>тренда</sub> |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|---------------------|
|   | Q <sub>1</sub><br>0,7 [0,5; 0,9] | Q <sub>2</sub><br>1,3 [1,1; 1,4] | Q <sub>3</sub><br>1,8 [1,6; 1,9] | Q <sub>4</sub><br>3,1 [2,6; 3,8] |                    |                     |
| ОХС, ммоль/л  | 4,8[4,3; 5,4]                    | 5,0[4,2; 5,7]                    | 4,9[4,4; 5,6]                    | 5,0[4,4; 5,4]                    | 0,552              | 0,909               |
| ТГ, ммоль/л   | 0,8[0,6; 1,1]                    | 0,8[0,6; 1,0]                    | 0,8[0,6; 1,1]                    | 1,0[0,7; 1,3]                    | <b>0,018</b>       | <b>0,007</b>        |
| ХС-ЛПВП,<br>ммоль/л   | 1,4 ± 0,3                        | 1,5 ± 0,3                        | 1,4 ± 0,3                        | 1,4 ± 0,3                        | 0,726              | 0,080               |
| ХС-ЛПНП,<br>ммоль/л   | 3,1 ± 0,8                        | 3,1 ± 0,8                        | 3,1 ± 0,8                        | 3,1 ± 0,8                        | 0,910              | 0,996               |
| ГПН, ммоль/л  | 5,5[5,1; 5,8]                    | 5,5[5,2; 6,0]                    | 5,6[5,2; 6,0]                    | 5,6[5,3; 6,0]                    | 0,153              | 0,411               |
| СКФ, мл/мин/1,7м <sup>2</sup>   | 99,3 ± 12,5                      | 94,8 ± 14,7                      | 93,5 ± 14,1                      | 94,7 ± 11,8                      | <b>0,032</b>       | 0,059               |
| Креатинин,<br>мкмоль/л  | 69,2 ± 8,2                       | 73,0 ± 11,7                      | 72,8 ± 9,4                       | 71,7 ± 7,4                       | 0,058              | 0,070               |
| АЛТ, Ед/л   | 4,0 [4,0; 6,0]                   | 4,0 [4,0; 7,0]                   | 4,0 [4,0; 6,0]                   | 5,0 [4,0; 7,0]                   | 0,195              | 0,507               |
| АСТ, Ед/л   | 10,0 [7,0; 14,0]                 | 10,0 [7,5; 13,0]                 | 9,0 [7,0; 12,0]                  | 11,0 [7,0; 13,0]                 | 0,855              | 0,459               |
| ГГТП, Ед/л  | 23,0 [17,0; 31,0]                | 20,0 [16,0; 27,0]                | 19,5 [15,0; 25,3]                | 24,0 [18,0; 31,3]                | 0,554              | <b>0,010</b>        |
| ЩФ, Ед/л  | 136,0 [111,0; 165,0]             | 119,0 [99,0;142,0]               | 129,0 [108,8; 156,3]             | 144,0 [115,0; 176,3]             | 0,246              | <b>&lt;0,0001</b>   |
| Общий билирубин,<br>мкмоль/л  | 6,3 [4,8; 8,9]                   | 6,5 [4,4; 8,7]                   | 6,7 [4,2; 9,4]                   | 5,3 [4,1; 7,2]                   | 0,054              | 0,077               |
| Прямой билирубин,<br>мкмоль/л   | 1,6 [1,1; 2,6]                   | 1,5 [1,1; 2,4]                   | 1,8 [1,0; 2,4]                   | 1,4 [0,9; 1,9]                   | 0,091              | 0,246               |
| Примечание. P <sub>тренда</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела–Уоллиса); P <sub>Q1/Q4</sub> – статистическая значимость между Q <sub>1</sub> и Q <sub>4</sub> . |                                  |                                  |                                  |                                  |                    |                     |

Таблица 13 – Корреляционная связь ТТГ с клинико-антропометрическими показателями у женщин 25–44 лет

| Показатель |   | Возраст | Масса тела | ИМТ   | ОТ    | ОБ           | ОТ/ОБ | САД   | ДАД   |
|------------|---|---------|------------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|
| ТТГ        | r | 0,034   | 0,098      | 0,103 | 0,095 | <b>0,115</b> | 0,046 | 0,093 | 0,098 |
|            | p | 0,527   | 0,071      | 0,058 | 0,078 | <b>0,033</b> | 0,393 | 0,084 | 0,069 |

71

Таблица 14 – Корреляционная связь ТТГ с биохимическими показателями у женщин 25–44 лет

| Показатель |   | ОХС   | ХС-ЛПВП | ХС-ЛПНП | ТГ           | ГПН   | Креатинин | СКФ    | АЛТ   | АСТ    | ГГТП  | ЩФ    | Об. Б-н | Пр. Б-н |
|------------|---|-------|---------|---------|--------------|-------|-----------|--------|-------|--------|-------|-------|---------|---------|
| ТТГ        | r | 0,020 | -0,038  | -0,007  | <b>0,145</b> | 0,068 | 0,115     | -0,129 | 0,066 | -0,017 | 0,010 | 0,083 | -0,099  | -0,055  |
|            | p | 0,710 | 0,487   | 0,902   | <b>0,007</b> | 0,210 | 0,060     | 0,034  | 0,240 | 0,765  | 0,866 | 0,140 | 0,078   | 0,327   |

Примечание. Об. Б-н – общий билирубин; Пр. Б-н – прямой билирубин.

Поскольку в нашем исследовании не было получено статистически значимых отличий уровня ТТГ у метаболически здоровых и нездоровых женщин (медианы 1,5 и 1,7 мЕд/л,  $p = 0,118$ ), проведение ROC-анализа связи ТТГ и метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет нецелесообразно.

Оценка распространенности МЗФ/МНЗФ у молодых женщин с разным ИМТ в квартилях уровня ТТГ показала, что в квартилях ТТГ распространенность метаболически здорового и нездорового профиля не менялась ни при различном ИМТ (рисунок 5), ни во всей выборке в целом ( $p_{q1/q4} < 0,05$ ) (таблица 15).

Таблица 15 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в квартилях ТТГ

| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | Фенотипы    |          | ТТГ                      |                          |                          |                          |                    |                     |
|---------------------------|-------------|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|
|                           |             |          | Q <sub>1</sub><br>(n=84) | Q <sub>2</sub><br>(n=87) | Q <sub>3</sub><br>(n=86) | Q <sub>4</sub><br>(n=86) | P <sub>Q1/Q4</sub> | P <sub>тренда</sub> |
| <25,0                     | МЗФ (n=195) | n<br>(%) | 47<br>(24,1)             | 60<br>(30,8)             | 47<br>(24,1)             | 41<br>(21,0)             | 0,467              | 0,208               |
|                           | МНЗФ (n=5)  | n<br>(%) | -                        | 3<br>(60,0)              | -                        | 2<br>(40,0)              |                    |                     |
| 25,0-29,9                 | МЗФ (n=53)  | n<br>(%) | 14<br>(26,4)             | 14<br>(26,4)             | 13<br>(24,5)             | 12<br>(22,6)             | 0,652              | 0,071               |
|                           | МНЗФ (n=32) | n<br>(%) | 7<br>(21,9)              | 2<br>(6,3)               | 14<br>(43,8)             | 9<br>(28,1)              |                    |                     |
| ≥30,0                     | МЗФ (n=15)  | n<br>(%) | 4<br>(26,7)              | 1<br>(6,7)               | 4<br>(26,7)              | 6<br>(40,0)              | 0,445              | 0,771               |
|                           | МНЗФ (n=43) | n<br>(%) | 12<br>(27,9)             | 7<br>(16,3)              | 8<br>(18,6)              | 16<br>(37,2)             |                    |                     |
| Вся выборка               | МЗФ (n=263) | n<br>(%) | 65<br>(24,7)             | 75<br>(28,5)             | 64<br>(24,3)             | 59<br>(22,4)             | 0,538              | 0,050               |
|                           | МНЗФ (n=80) | n<br>(%) | 19<br>(23,8)             | 12<br>(15,0)             | 22<br>(27,5)             | 27<br>(33,8)             |                    |                     |

Примечание. P<sub>тренда</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела–Уоллиса); P<sub>Q1/Q4</sub> – статистическая значимость между Q<sub>1</sub> и Q<sub>4</sub>.

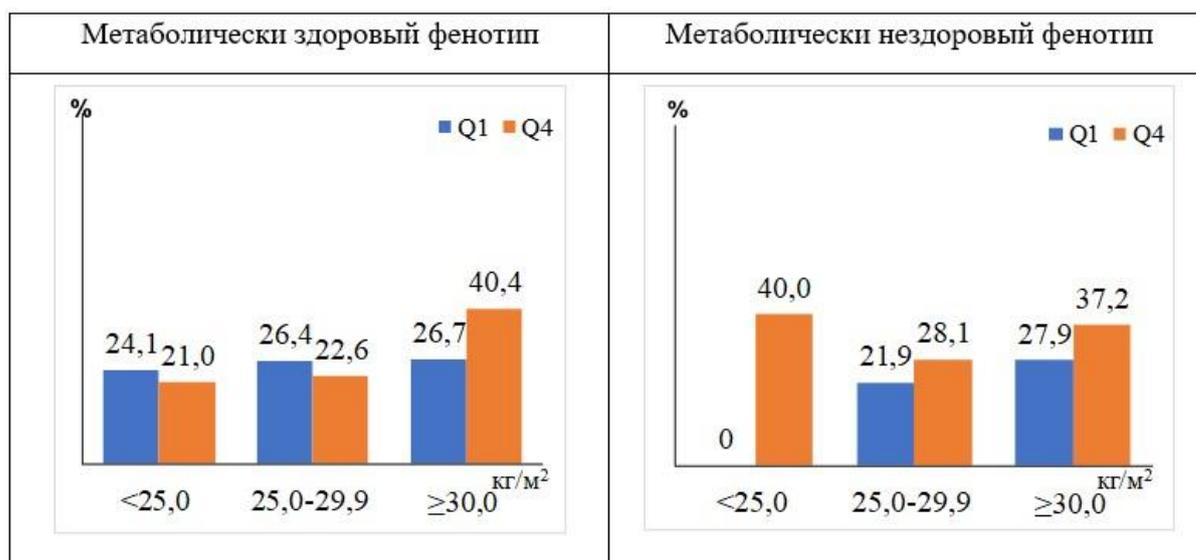


Рисунок 5 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в первом и четвертом квартилях ТТГ

Таким образом, у молодых женщин с высоко нормальными значениями ТТГ уровни ОТ и ИМТ превышают рекомендуемые значения. В квартилях ТТГ отмечено повышение таких показателей, как ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ, ИМТ, ТГ, ГГТП, ЩФ, и снижение СКФ. ТТГ слабо положительно коррелирует с ОБ, ТГ и слабо отрицательно с СКФ.

### 3.2.4 Ассоциация пролактина с метаболическим здоровьем у женщин 25–44 лет

Для дальнейшего анализа сформированы квартили ПРЛ, медиана ПРЛ составила 4,6 [3,6; 5,5] нг/мл в Q1, 9,4 [8,0; 10,8] нг/мл в Q2, 14,9 [13,5; 16,2] нг/мл в Q3, 24,5 [20,9; 30,1] нг/мл в Q4. Среди обследованных женщин по мере увеличения ПРЛ в Q4, где медиана в 1,3 раза превышает верхний референсный показатель – 24,5 нг/мл, выявлены более низкие значения таких антропометрических показателей, как ОТ и ОБ, средняя ОТ составила 76 см. Напротив, женщины с показателями ПРЛ менее 9,4 нг/мл имели значения ОТ и ИМТ, превышающие рекомендованные значения (таблица 16).

Данные биохимического исследования женщин 25–44 лет в квартилях ПРЛ (таблица 17) показали снижение таких показателей, как ОХС (с 5,1 ммоль/л в первом квартиле до 4,8 ммоль/л в четвертом ( $p_{Q1/Q4} = 0,018$ ), ХС-ЛПНП (с  $3,2 \pm 0,7$  до  $2,9 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p_{Q1/Q4} = 0,016$ ), АЛТ (с 5,0 до 4,0 Ед/л ( $p_{Q1/Q4} < 0,0001$ ,  $p_{\text{тренда}} = 0,002$ )), АСТ (с 11,5 до 9,0 Ед/л ( $p_{Q1/Q4} = 0,003$ ,  $p_{\text{тренда}} = 0,023$ )), общего билирубина (с 7,5 до 5,2 мкмоль/л ( $p_{Q1/Q4} < 0,0001$ ,  $p_{\text{тренда}} < 0,0001$ )), прямого билирубина (с 1,9 мкмоль/л до 1,3 мкмоль/л ( $p_{Q1/Q4} < 0,0001$ ,  $p_{\text{тренда}} = 0,002$ )).

Нами проведена оценка корреляционных связей ПРЛ с антропометрическими, лабораторными показателями, а также уровнями АД, результаты представлены в таблицах 18 и 19. Выявлено, что ПРЛ слабо отрицательно коррелировал из антропометрических показателей с ОБ ( $r = -0,109$ ,  $p = 0,043$ ), из биохимических – с АЛТ ( $r = -0,194$ ,  $p < 0,0001$ ), АСТ ( $r = -0,157$ ,  $p = 0,005$ ), общим билирубином ( $r = -0,249$ ,  $p < 0,0001$ ), прямым билирубином ( $r = -0,191$ ,  $p = 0,001$ ).

Таблица 16 – Клинико-антропометрические характеристики женщин 25–44 лет в квартилях ПРЛ

| Параметры  | ПРЛ, нг/мл                       |                                   |                                     |                                     | P <sub>Q1/Q4</sub> | P <sub>тренда</sub> |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|---------------------|
|  | Q <sub>1</sub><br>4,6 [3,6; 5,5] | Q <sub>2</sub><br>9,4 [8,0; 10,8] | Q <sub>3</sub><br>14,9 [13,5; 16,2] | Q <sub>4</sub><br>24,5 [20,9; 30,1] |                    |                     |
| Антропометрические показатели, M ± SD  |                                  |                                   |                                     |                                     |                    |                     |
| Возраст, лет   | 35,2 ± 5,7                       | 35,6 ± 5,6                        | 36,3 ± 5,7                          | 36,2 ± 5,7                          | 0,286              | 0,549               |
| ОТ, см   | 82,5 ± 12,9                      | 81,2 ± 15,3                       | 80,6 ± 12,4                         | 78,5 ± 13,0                         | <b>0,017</b>       | 0,137               |
| ОБ, см   | 104,1 ± 11,9                     | 102,4 ± 12,9                      | 101,9 ± 10,4                        | 100,5 ± 11,9                        | <b>0,011</b>       | 0,096               |
| ОТ/ОБ  | 0,79 ± 0,06                      | 0,79 ± 0,07                       | 0,79 ± 0,06                         | 0,78 ± 0,06                         | 0,126              | 0,449               |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>   | 26,0 ± 5,8                       | 25,2 ± 7,0                        | 25,0 ± 4,9                          | 24,7 ± 6,0                          | 0,052              | 0,181               |
| Показатели артериального давления, M ± SD  |                                  |                                   |                                     |                                     |                    |                     |
| САД, мм рт.ст.   | 115,0 ± 12,0                     | 115,9 ± 19,3                      | 114,9 ± 11,7                        | 114,6 ± 13,3                        | 0,603              | 0,831               |
| ДАД, мм рт.ст.   | 75,2 ± 9,7                       | 76,0 ± 11,4                       | 75,4 ± 8,1                          | 74,4 ± 10,7                         | 0,522              | 0,838               |
| Примечание. P <sub>тренда</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела–Уоллиса); P <sub>Q1/Q4</sub> – статистическая значимость между Q1 и Q4. |                                  |                                   |                                     |                                     |                    |                     |

Таблица 17 – Биохимические характеристики в квартилях ПРЛ у женщин 25–44 лет,  $M \pm SD$ ,  $Me [25; 75]$

| Параметры   | ПРЛ, нг/мл              |                         |                         |                         | $P_{Q1/Q4}$       | $P_{\text{тренда}}$ |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------|
|   | Q <sub>1</sub>          | Q <sub>2</sub>          | Q <sub>3</sub>          | Q <sub>4</sub>          |                   |                     |
|   | 4,6 [3,6; 5,5]          | 9,4 [8,0; 10,8]         | 14,9 [13,5; 16,2]       | 24,5 [20,9; 30,1]       |                   |                     |
| ОХС, ммоль/л  | 5,1 [4,4; 5,7]          | 5,0 [4,4; 5,5]          | 4,9 [4,2; 5,3]          | 4,8 [4,2; 5,4]          | <b>0,018</b>      | 0,212               |
| ТГ, ммоль/л   | 0,9 [0,6; 1,2]          | 0,8 [0,7; 1,2]          | 0,8 [0,6; 1,0]          | 0,9 [0,5; 1,3]          | 0,514             | 0,673               |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л  | 1,4 ± 0,3               | 1,4 ± 0,3               | 1,4 ± 0,3               | 1,4 ± 0,3               | 0,806             | 0,302               |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л  | 3,2 ± 0,7               | 3,0 ± 0,7               | 3,0 ± 0,8               | 2,9 ± 0,8               | <b>0,016</b>      | 0,124               |
| ГПН, ммоль/л  | 5,6 [5,2; 5,9]          | 5,5 [5,3; 6,0]          | 5,6 [5,3; 5,9]          | 5,5 [5,1; 5,9]          | 0,420             | 0,531               |
| СКФ, мл/мин/1,7м <sup>2</sup>   | 93,5 ± 14,8             | 96,4 ± 12,3             | 96,9 ± 12,3             | 96,4 ± 14,3             | 0,174             | 0,450               |
| Креатинин, мкмоль/л   | 73,4 ± 10,0             | 71,0 ± 8,0              | 70,3 ± 7,0              | 71,6 ± 12,2             | 0,117             | 0,287               |
| АЛТ, Ед/л   | 5,0 [4,0; 7,0]          | 4,0 [4,0; 7,0]          | 4,0 [4,0; 8,0]          | 4,0 [4,0; 5,0]          | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,002</b>        |
| АСТ, Ед/л   | 11,5 [8,0; 14,0]        | 11,0 [7,0; 13,0]        | 9,0 [7,0; 13,0]         | 9,0 [7,0; 12,0]         | <b>0,003</b>      | <b>0,023</b>        |
| ГГТП, Ед/л  | 21,0 [16,0; 31,0]       | 22,0 [17,0; 30,0]       | 21,0 [16,0; 29,8]       | 22,0 [16,0; 28,0]       | 0,996             | 0,962               |
| ЩФ, Ед/л  | 131,0 [108,8;<br>165,3] | 129,0 [109,0;<br>160,0] | 136,0 [112,0;<br>164,0] | 125,0 [100,0;<br>159,5] | 0,112             | 0,190               |
| Общий билирубин,<br>мкмоль/л  | 7,5 [5,5; 10,5]         | 6,4 [4,7; 8,5]          | 5,7 [3,9; 8,6]          | 5,2 [3,9; 7,3]          | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b>   |
| Прямой билирубин,<br>мкмоль/л   | 1,9 [1,3; 2,7]          | 1,6 [1,1; 2,4]          | 1,5 [1,0; 2,2]          | 1,3 [0,8; 2,0]          | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,002</b>        |
| Примечание. $P_{\text{тренда}}$ – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела-Уоллиса); $P_{Q1/Q4}$ – статистическая значимость между Q1 и Q4. |                         |                         |                         |                         |                   |                     |

Таблица 18 – Корреляционная связь ПРЛ с антропометрическими показателями у женщин 25–44 лет

| Показатель |   | Возраст | Масса тела | ИМТ    | ОТ     | ОБ            | ОТ/ОБ  | САД    | ДАД    |
|------------|---|---------|------------|--------|--------|---------------|--------|--------|--------|
| ПРЛ        | r | 0,077   | -0,101     | -0,076 | -0,091 | <b>-0,109</b> | -0,053 | -0,004 | -0,013 |
|            | p | 0,152   | 0,062      | 0,161  | 0,090  | <b>0,043</b>  | 0,323  | 0,934  | 0,816  |

77

Таблица 19 – Корреляционная связь ПРЛ с биохимическими показателями у женщин 25–44 лет

| Показатель   |   | ОХС    | ХС-ЛПВП | ХС-ЛПНП | ТГ     | ГПН    | Креатинин | СКФ   | АЛТ               | АСТ           | ГГТП   | ЩФ     | Об. Б-н           | Пр. Б-н       |
|--|---|--------|---------|---------|--------|--------|-----------|-------|-------------------|---------------|--------|--------|-------------------|---------------|
| ПРЛ  | r | -0,095 | -0,008  | -0,101  | -0,041 | -0,020 | -0,115    | 0,095 | <b>-0,194</b>     | <b>-0,157</b> | -0,005 | -0,072 | <b>-0,249</b>     | <b>-0,191</b> |
|  | p | 0,080  | 0,880   | 0,061   | 0,448  | 0,710  | 0,058     | 0,119 | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,005</b>  | 0,932  | 0,199  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,001</b>  |
| Примечание. Об. Б-н – общий билирубин; Пр. Б-н – прямой билирубин. |   |        |         |         |        |        |           |       |                   |               |        |        |                   |               |

Поскольку в нашем исследовании женщины с МЗФ и МНЗФ не отличались друг от друга по уровню ПРЛ (12,6 [6,9; 19,0] и 10,6 [5,7; 16,3] нг/мл,  $p = 0,199$ ), проведение ROC-анализа связи ПРЛ и метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет нецелесообразным.

Нами изучена распространенность МЗФ/МНЗФ в квартилях ПРЛ (таблица 20, рисунок 6). Отмечено, что распространенность МЗФ и МНЗФ значимо не менялась в квартилях ПРЛ при любом значении ИМТ, а также во всей выборке в целом.

Таблица 20 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в квартилях ПРЛ

| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | Фенотип     |          | ПРЛ                      |                          |                          |                          |                    |                     |
|---------------------------|-------------|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|
|                           |             |          | Q <sub>1</sub><br>(n=86) | Q <sub>2</sub><br>(n=86) | Q <sub>3</sub><br>(n=86) | Q <sub>4</sub><br>(n=86) | P <sub>q1/q4</sub> | P <sub>тренда</sub> |
| <25,0                     | МЗФ (n=196) | n<br>(%) | 43<br>(21,9)             | 49<br>(25,0)             | 48<br>(24,5)             | 56<br>(28,6)             | 0,132              | 0,361               |
|                           | МНЗФ (n=6)  | n<br>(%) | -                        | 3<br>(50,0)              | 2<br>(33,3)              | 1<br>(16,7)              | -                  |                     |
| 25,0-29,9                 | МЗФ (n=53)  | n<br>(%) | 15<br>(28,3)             | 10<br>(18,9)             | 17<br>(32,1)             | 11<br>(20,8)             | 0,369              | 0,403               |
|                           | МНЗФ (n=31) | n<br>(%) | 10<br>(32,3)             | 9<br>(29,0)              | 5<br>(16,1)              | 7<br>(22,6)              | 0,396              |                     |
| ≥30,0                     | МЗФ (n=15)  | n<br>(%) | 4<br>(26,7)              | 4<br>(26,7)              | 4<br>(26,7)              | 3<br>(20,0)              | 0,669              | 0,978               |
|                           | МНЗФ (n=43) | n<br>(%) | 14<br>(32,6)             | 11<br>(25,6)             | 10<br>(23,3)             | 8<br>(18,6)              | 0,142              |                     |
| Вся выборка               | МЗФ (n=264) | n<br>(%) | 62<br>(23,5)             | 63<br>(23,9)             | 69<br>(26,1)             | 70<br>(26,5)             | 0,422              | 0,524               |
|                           | МНЗФ (n=80) | n<br>(%) | 24<br>(30,0)             | 23<br>(28,8)             | 17<br>(21,3)             | 16<br>(20,0)             | 0,146              |                     |

Примечание. P<sub>тренда</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела–Уоллиса); P<sub>Q1/Q4</sub> – статистическая значимость между Q1 и Q4.

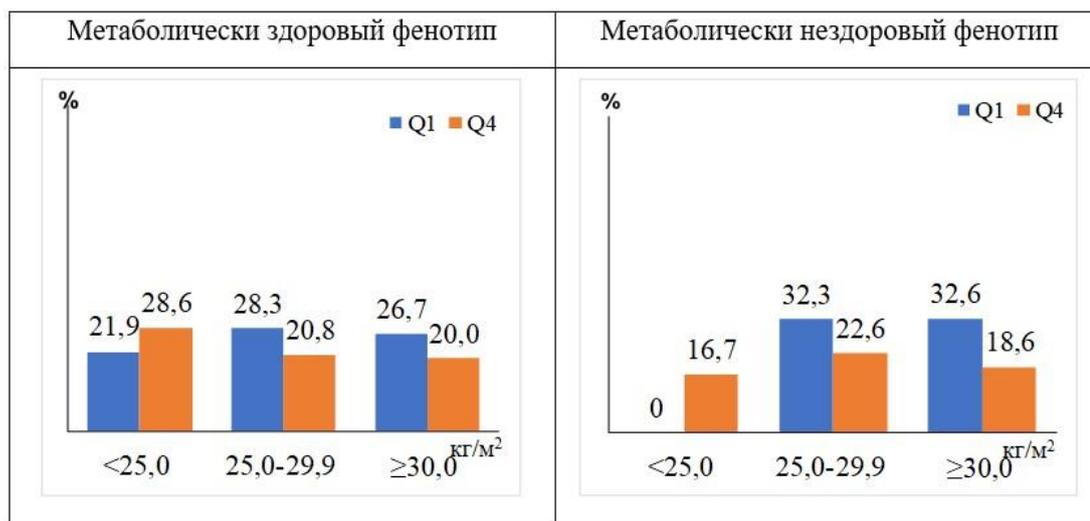


Рисунок 6 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в первом и четвертом квартилях ПРЛ

Таким образом, более неблагоприятные показатели ОТ и ИМТ имеют женщины с более низкими значениями ПРЛ. Показатели ОХС, ХС-ЛПНП, АЛТ, АСТ, общего билирубина и прямого билирубина снижались в квартилях ПРЛ. По данным корреляционного анализа, в изучаемой выборке ПРЛ больше всего коррелирует с печеночными пробами, из антропометрических показателей – с ОБ.

### 3.2.5 Ассоциация С-пептида с метаболическим здоровьем у женщин 25–44 лет

Для оценки изменений метаболического статуса сформированы квартили С-пептида. Медиана С-пептида составила 0,3 [0,2; 0,5] нг/мл в первом квартиле, 0,7 [0,6; 0,7] нг/мл во втором квартиле, 0,9 [0,8; 1,0] нг/мл в третьем квартиле, 1,5 [1,3; 1,9] нг/мл в четвертом квартиле (таблица 21).

С ростом уровня С-пептида отмечается увеличение среднего возраста (с  $35,9 \pm 5,6$  до  $37,7 \pm 5,2$  лет,  $p_{\text{тренда}} = 0,024$ ), а также всех изученных антропометрических показателей и АД ( $p_{\text{тренда}} < 0,0001$ ).

По мере увеличения значений С-пептида с каждым квартилем увеличиваются все изучаемые антропометрические показатели, в Q4, где медиана

С-пептида составила 1,5 нг/мл показатель средней ОТ превышает 80 см, что соответствует критерию абдоминального ожирения по IDF, 2005 [47].

Далее проанализированы биохимические показатели в квартилях С-пептида (таблица 22). В анализируемой выборке женщин 25–44 лет в квартилях повышались показатели ТГ, ГПН, АЛТ, ГГТП, ЩФ ( $p_{\text{тренда}} < 0,0001$  для всех показателей), ОХС ( $p_{\text{тренда}} = 0,036$ ), креатинина ( $p_{\text{тренда}} = 0,017$ ), общего билирубина ( $p_{\text{тренда}} = 0,001$ ), прямого билирубина ( $p_{\text{тренда}} = 0,003$ ), и снижались ХС-ЛПВП ( $p_{\text{тренда}} < 0,0001$ ), СКФ ( $p_{\text{тренда}} = 0,006$ ). Кроме того, женщины в 4-м квартиле С-пептида имели более высокие уровни ХС-ЛПНП, чем в 1-м квартиле ( $3,2 \pm 0,8$  и  $3,0 \pm 0,8$  ммоль/л,  $p = 0,013$ ). Обращает на себя внимание, что во всех квартилях С-пептида среднее значение ХС-ЛПНП превышало 3,0 ммоль/л, предложенное Европейским Кардиологическим Обществом, 2019 [162].

У женщин при медиане С-пептида начиная с Q3 (0,9 [0,8; 1,0] нг/мл) показатель ГПН превышает 5,6 ммоль/л – концентрацию, предложенную IDF, 2005 в качестве маркера МС [47].

Мы изучили корреляционные связи С-пептида с клинико-антропометрическими и лабораторными показателями в анализируемой выборке, результат представлен в таблицах 23 и 24. Выявлена положительная корреляция С-пептида с массой тела, ИМТ, ОТ, ОБ, АЛТ, ДАД, ГПН, индексом ОТ/ОБ, ТГ, ГГТП, ЩФ, САД, прямым билирубином, ОХС, возрастом, общим билирубином, креатинином, ХС-ЛПНП, отрицательная корреляция - с ХС-ЛПВП, СКФ.

Таблица 21 – Клинико-антропометрические показатели женщин 25–44 лет в квартилях С-пептида

| Показатель  | С-пептид, нг/мл |                |                |                | P <sub>Q1/Q4</sub> | P <sub>тренда</sub> |
|---|-----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|---------------------|
|   | Q <sub>1</sub>  | Q <sub>2</sub> | Q <sub>3</sub> | Q <sub>4</sub> |                    |                     |
|   | 0,3 [0,2; 0,5]  | 0,7 [0,6; 0,7] | 0,9 [0,8; 1,0] | 1,5 [1,3; 1,9] |                    |                     |
| <b>Антропометрические показатели, М ± SD</b>  |                 |                |                |                |                    |                     |
| Возраст, лет  | 35,9 ± 5,6      | 36,0 ± 5,5     | 36,0 ± 5,7     | 37,7 ± 5,2     | <b>0,009</b>       | <b>0,024</b>        |
| ОТ, см  | 77,1 ± 10,7     | 75,8 ± 10,0    | 77,6 ± 10,4    | 88,9 ± 15,0    | <b>&lt;0,0001</b>  | <b>&lt;0,0001</b>   |
| ОБ, см  | 99,2 ± 9,6      | 98,6 ± 8,7     | 100,7 ± 9,8    | 108,7 ± 13,4   | <b>&lt;0,0001</b>  | <b>&lt;0,0001</b>   |
| ОТ/ОБ   | 0,78 ± 0,06     | 0,77 ± 0,05    | 0,77 ± 0,06    | 0,82 ± 0,07    | <b>&lt;0,0001</b>  | <b>&lt;0,0001</b>   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>  | 23,6 ± 4,4      | 23,3 ± 3,9     | 24,3 ± 4,9     | 28,8 ± 7,2     | <b>&lt;0,0001</b>  | <b>&lt;0,0001</b>   |
| <b>Показатели артериального давления, М ± SD</b>  |                 |                |                |                |                    |                     |
| САД, мм рт.ст.  | 113,5 ± 14,6    | 111,6 ± 11,6   | 113,1 ± 12,5   | 121,4 ± 17,1   | <b>&lt;0,0001</b>  | <b>&lt;0,0001</b>   |
| ДАД, мм рт.ст.  | 73,9 ± 10,4     | 72,5 ± 8,9     | 74,5 ± 9,7     | 80,3 ± 11,7    | <b>&lt;0,0001</b>  | <b>&lt;0,0001</b>   |
| Примечание. P <sub>тренда</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела-Уоллиса);<br>P <sub>Q1/Q4</sub> – статистическая значимость между Q1 и Q4. |                 |                |                |                |                    |                     |

Таблица 22 – Биохимические показатели женщин 25–44 лет в квартилях С-пептида,  $M \pm SD$ , Ме [25; 75]

| Показатель  | С-пептид, нг/мл      |                      |                     |                      | $P_{Q1/Q4}$       | $P_{\text{тренда}}$ |
|---|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|-------------------|---------------------|
|   | Q <sub>1</sub>       | Q <sub>2</sub>       | Q <sub>3</sub>      | Q <sub>4</sub>       |                   |                     |
|   | 0,3 [0,2; 0,5]       | 0,7 [0,6; 0,7]       | 0,9 [0,8; 1,0]      | 1,5 [1,3; 1,9]       |                   |                     |
| ОХС, ммоль/л  | 4,8 [4,2; 5,5]       | 4,8 [4,0; 5,9]       | 4,9 [4,2; 5,4]      | 5,0 [4,5; 5,7]       | <b>0,009</b>      | <b>0,036</b>        |
| ТГ, ммоль/л   | 0,8 [0,6; 1,2]       | 0,8 [0,5; 1,1]       | 0,8 [0,6; 1,0]      | 1,1 [0,8; 1,6]       | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b>   |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л  | 1,5 ± 0,3            | 1,5 ± 0,3            | 1,4 ± 0,3           | 1,3 ± 0,3            | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b>   |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л  | 3,0 ± 0,8            | 3,1 ± 1,1            | 3,0 ± 0,8           | 3,2 ± 0,8            | <b>0,013</b>      | 0,095               |
| ГПН, ммоль/л  | 5,4 [5,0; 5,8]       | 5,5 [5,1; 5,9]       | 5,6 [5,2; 5,8]      | 5,7 [5,4; 6,1]       | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b>   |
| СКФ, мл/мин/1,7м <sup>2</sup>   | 99,1 ± 13,5          | 96,2 ± 13,2          | 94,0 ± 14,0         | 94,3 ± 12,1          | <b>0,002</b>      | <b>0,006</b>        |
| Креатинин, мкмоль/л   | 69,6 ± 10,2          | 70,9 ± 8,5           | 72,8 ± 9,5          | 71,5 ± 8,2           | <b>0,029</b>      | <b>0,017</b>        |
| АЛТ, Ед/л   | 4,0 [4,0; 5,0]       | 5,0 [4,0; 7,0]       | 4,0 [4,0; 6,0]      | 6,0 [4,0; 8,0]       | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b>   |
| АСТ, Ед/л   | 10,0 [7,0; 13,0]     | 11,0 [8,0; 14,0]     | 10,0 [7,0; 13,0]    | 11,0 [8,0; 14,0]     | 0,069             | 0,323               |
| ГГТП, Ед/л  | 20,0 [16,0; 28,0]    | 21,0 [16,0; 26,0]    | 19,0 [16,0; 23,3]   | 28,0 [20,0; 34,5]    | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b>   |
| ЩФ, Ед/л  | 124,0 [103,0; 145,0] | 129,0 [110,0; 154,0] | 125,0 [94,8; 153,3] | 154,0 [121,8; 176,5] | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b>   |
| Об. билирубин, мкмоль/л   | 5,3 [3,9; 6,8]       | 7,5 [4,8; 10,3]      | 7,7 [5,1; 10,0]     | 6,3 [4,2; 8,5]       | 0,118             | <b>0,001</b>        |
| Пр. билирубин, мкмоль/л   | 1,3 [0,8; 2,0]       | 1,8 [1,1; 2,9]       | 1,9 [1,1; 2,6]      | 1,7 [1,1; 2,4]       | <b>0,008</b>      | <b>0,003</b>        |
| Примечание. $P_{\text{тренда}}$ – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела-Уоллиса); $P_{Q1/Q4}$ – статистическая значимость между Q1 и Q4. |                      |                      |                     |                      |                   |                     |

Таблица 23 – Корреляционная связь С-пептида с антропометрическими показателями у женщин 25–44 лет

| Показатель |   | Возраст      | Масса тела        | ИМТ               | ОТ                | ОБ                | ОТ/ОБ             | САД               | ДАД               |
|------------|---|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| С-пептид   | r | <b>0,113</b> | <b>0,328</b>      | <b>0,322</b>      | <b>0,316</b>      | <b>0,312</b>      | <b>0,222</b>      | <b>0,201</b>      | <b>0,233</b>      |
|            | p | <b>0,007</b> | <b>&lt;0,0001</b> |

Таблица 24 – Корреляционная связь С-пептида с биохимическими показателями у женщин 25–44 лет

| Показатель |   | ОХС          | ХС-ЛПВП           | ХС-ЛПНП      | ТГ                | ГПН               | Креатинин<br>н | СКФ           | АЛТ               | АСТ   | ГГТП              | ЩФ                | Об. Б-н      | Пр. Б-н      |
|------------|---|--------------|-------------------|--------------|-------------------|-------------------|----------------|---------------|-------------------|-------|-------------------|-------------------|--------------|--------------|
| С-пептид   | r | <b>0,115</b> | <b>-0,189</b>     | <b>0,108</b> | <b>0,217</b>      | <b>0,223</b>      | <b>0,108</b>   | <b>-0,152</b> | <b>0,254</b>      | 0,083 | <b>0,210</b>      | <b>0,207</b>      | <b>0,113</b> | <b>0,148</b> |
|            | p | <b>0,007</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,011</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,023</b>   | <b>0,001</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,150 | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,049</b> | <b>0,010</b> |

Примечание. Об. Б-н – общий билирубин; Пр. Б-н – прямой билирубин.

Поскольку уровни С-пептида отличались у метаболически здоровых и нездоровых участниц исследования (0,8 [0,5; 1,1] и 1,3 [0,7; 1,8] нг/мл,  $p < 0,0001$ ), учитывая отсутствие нормативных значений С-пептида у лиц с МЗФ и МНЗФ, нами была построена ROC-кривая для определения пороговых значений С-пептида, способных распознавать наличие МНЗФ. ROC-модель, определяющая пороговое значение С-пептида для выявления МНЗФ, представлена на рисунке 7.

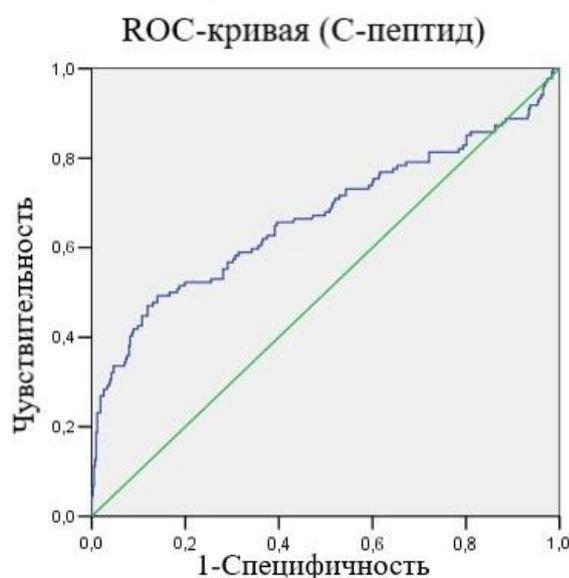


Рисунок 7 – ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и С-пептида у женщин 25–44 лет

Данная модель показала удовлетворительное качество распознавания МНЗФ у женщин 25–44 лет ( $AUC = 0,669$ ,  $SE = 0,031$ ,  $p < 0,0001$ ). Пороговое значение С-пептида для распознавания МНЗФ у молодых женщин составило 1,33 нг/мл ( $Se = 49,3\%$ ,  $Sp = 85,9\%$ ).

Нами изучена распространенность МЗФ и МНЗФ в квартилях С-пептида. По полученным данным, у молодых женщин с нормальной массой тела распространенность МНЗФ снизилась с 29,1% в первом квартиле С-пептида до 14,1% в четвертом квартиле ( $p < 0,0001$ ) и увеличилась при избыточной массе тела (с 17,0 до 41,5%,  $p = 0,007$ ) и при ожирении (с 15,2 до 63,6%,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 8). Кроме того, в квартилях С-пептида во всей выборке выявлено снижение

распространенности МЗФ (с 26,9% до 17,1%,  $p = 0,001$ ) и увеличение распространенности МНЗФ (с 18,7% до 50,0%,  $p < 0,0001$ ) (таблица 25).

Таблица 25 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в квартилях С-пептида

| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | Метаболический<br>профиль |          | С-пептид                  |                           |                           |                           |                   | P <sub>Q1/Q4</sub> | P <sub>тренда</sub> |
|---------------------------|---------------------------|----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
|                           |                           |          | Q <sub>1</sub><br>(n=140) | Q <sub>2</sub><br>(n=140) | Q <sub>3</sub><br>(n=141) | Q <sub>4</sub><br>(n=140) |                   |                    |                     |
| <25,0                     | МЗФ (n=326)               | n<br>(%) | 95<br>(29,1)              | 96<br>(29,4)              | 89<br>(27,3)              | 46<br>(14,1)              | <b>&lt;0,0001</b> | 0,529              |                     |
|                           | МНЗФ (n=15)               | n<br>(%) | 6<br>(40,0)               | 2<br>(13,3)               | 4<br>(26,7)               | 3<br>(20,0)               | 0,242             |                    |                     |
| 25,0-29,9                 | МЗФ (n=81)                | n<br>(%) | 16<br>(19,8)              | 22<br>(27,2)              | 25<br>(30,9)              | 18<br>(22,2)              | 0,700             | 0,084              |                     |
|                           | МНЗФ (n=53)               | n<br>(%) | 9<br>(17,0)               | 13<br>(24,5)              | 9<br>(17,0)               | 22<br>(41,5)              | <b>0,007</b>      |                    |                     |
| ≥30,0                     | МЗФ (n=20)                | n<br>(%) | 4<br>(20,0)               | 2<br>(10,0)               | 5<br>(25,0)               | 9<br>(45,0)               | 0,100             | 0,485              |                     |
|                           | МНЗФ (n=66)               | n<br>(%) | 10<br>(15,2)              | 5<br>(7,6)                | 9<br>(13,6)               | 42<br>(63,6)              | <b>&lt;0,0001</b> |                    |                     |
| Вся<br>выборка            | МЗФ (n=427)               | n<br>(%) | 115<br>(26,9)             | 120<br>(28,1)             | 119<br>(27,9)             | 73<br>(17,1)              | <b>0,001</b>      | <b>&lt;0,0001</b>  |                     |
|                           | МНЗФ (n=134)              | n<br>(%) | 25<br>(18,7)              | 20<br>(14,9)              | 22<br>(16,4)              | 67<br>(50,0)              | <b>&lt;0,0001</b> |                    |                     |

Примечание. P<sub>тренда</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела-Уоллиса); P<sub>Q1/Q4</sub> – статистическая значимость между Q1 и Q4.

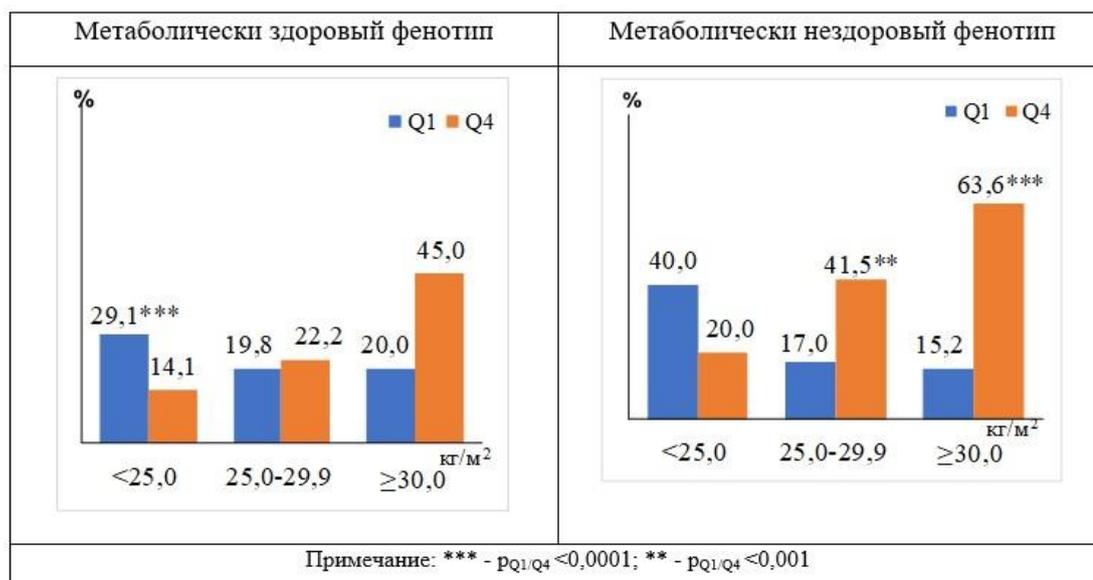


Рисунок 8 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях С-пептида

Таким образом, в выборке женщин 25–44 лет отмечается увеличение распространенности МНЗФ и снижение – МЗФ в квартилях С-пептида. В четвертом квартиле С-пептида по сравнению с первым квартилем отмечаются более высокие показатели возраста, всех изученных антропометрических показателей, САД, ДАД, ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ГПН, креатинина, АЛТ, ГГТП и ЩФ, прямой билирубин, и более низкие – ХС-ЛПВП и СКФ. С-пептид коррелирует с широким спектром антропометрических и лабораторных показателей. По данным ROC-анализа для С-пептида получена модель удовлетворительного качества распознавания МНЗФ у женщин 25–44 лет. Пороговое значение С-пептида для распознавания МНЗФ у молодых женщин составило 1,33 нг/мл при максимальной чувствительности и специфичности ( $Se = 49,3\%$ ,  $Sp = 85,9\%$ ).

### 3.3 Ассоциация адипоцитокинов с метаболическим здоровьем у женщин 25–44 лет

У лиц с избыточной массой и ожирением жировая ткань активно вырабатывает адипоцитокины, вклад которых в метаболическое здоровье женщин 25–44 лет активно изучается в мировой литературе [163]. Согласно тесту Колмогорова-Смирнова, в исследуемой выборке адипоцитокины относятся к переменным с ненормальным распределением, поэтому в рамках данной диссертационной работы проводился анализ медиан адипоцитокинов (Me [25; 75]).

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] (таблица 2).

Характеристики адипоцитокинового профиля анализируемой выборки женщин 25–44 лет в группах ИМТ представлены в таблице 26. По мере увеличения ИМТ выявлено достоверное повышение концентрации лептина (от 4,5 нг/мл при нормальной массе тела до 17,6 нг/мл при ожирении,  $p < 0,0001$ ), ИЛ-6 (с 0,8 до 2,0 пг/мл,  $p_{1/2} = 0,007$ ,  $p_{1/3} < 0,0001$ ,  $p_{2/3} < 0,0001$ ), ФНО $\alpha$  (с 3,9 до 5,9 пг/мл,  $p_{1/2} = 0,018$ ,  $p_{1/3} < 0,0001$ ,  $p_{2/3} = 0,006$ ) и индекса Л/А (с 0,08 до 0,38,  $p_{1/2} < 0,0001$ ,  $p_{1/3} < 0,0001$ ,  $p_{2/3} = 0,003$ ).

Таблица 26 – Характеристики адипоцитокинов у женщин 25–44 лет в группах ИМТ (n = 655)

| Показатели             | ИМТ, кг/м <sup>2</sup><br>M $\pm$ SD; Me [25; 75] |                           |                             | P <sub>1/2</sub>  | P <sub>1/3</sub>  | P <sub>2/3</sub>  |
|------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                        | <25,0<br>(n=400)<br>1                             | 25,0–29,9<br>(n=155)<br>2 | $\geq$ 30,0<br>(n=100)<br>3 |                   |                   |                   |
| Адипонектин,<br>мкг/мл | 40,3 [30,9; 113,3]                                | 40,3 [29,7;<br>115,1]     | 37,0 [31,0;<br>108,7]       | 0,745             | 0,430             | 0,651             |
| Лептин, нг/мл          | 4,5 [2,1; 6,9]                                    | 9,2 [6,3; 17,2]           | 17,6 [11,2; 23,2]           | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> |

| Показатели      | ИМТ, кг/м <sup>2</sup><br>M ± SD; Me [25; 75] |                           |                       | P <sub>1/2</sub>  | P <sub>1/3</sub>  | P <sub>2/3</sub>  |
|-----------------|---|---------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                 | <25,0<br>(n=400)<br>1                         | 25,0–29,9<br>(n=155)<br>2 | ≥30,0<br>(n=100)<br>3 |                   |                   |                   |
| Адипсин, мкг/мл | 10,9 [6,4; 13,6]                              | 12,7 [8,0; 14,6]          | 12,4 [8,3; 14,5]      | <b>0,037</b>      | 0,060             | 0,898             |
| ИЛ-6, пг/мл     | 0,8 [0,4; 1,5]                                | 0,9 [0,6; 1,9]            | 2,0 [0,9; 5,2]        | <b>0,007</b>      | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| ФНОα, пг/мл     | 3,9 [2,5; 6,1]                                | 4,6 [2,9; 7,0]            | 5,9 [3,9; 8,3]        | <b>0,018</b>      | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,006</b>      |
| Индекс Л/А      | 0,08 [0,03; 0,21]                             | 0,17 [0,07; 0,44]         | 0,38 [0,16; 0,61]     | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,003</b>      |

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,  $p < 0,0001$ ), а также ИЛ-6 (1,6 и 0,9 пг/мл,  $p < 0,0001$ ), ФНОα (4,9 и 3,9 пг/мл,  $p = 0,001$ ) и индекса Л/А (0,26 и 0,11,  $p < 0,0001$ ) (таблица 27). Показатели адипонектина и адипсина у женщин с МЗФ и МНЗФ существенно не отличались.

Таблица 27 – Показатели адипоцитокинов у женщин 25–44 лет в группах метаболически здорового и нездорового фенотипа

| Показатель          | M ± SD; Me [25; 75] |                    | p                 |
|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
|                     | МЗФ                 | МНЗФ               |                   |
| Адипонектин, мкг/мл | 40,3 [31,0; 108,5]  | 37,1 [30,5; 113,1] | 0,536             |
| Лептин, нг/мл       | 5,6 [2,6; 8,8]      | 13,8 [6,8; 19,4]   | <b>&lt;0,0001</b> |
| Адипсин, мкг/мл     | 11,0 [6,4; 14,1]    | 12,3 [8,6; 14,3]   | 0,101             |
| ИЛ-6, пг/мл         | 0,9 [0,4; 1,6]      | 1,6 [0,8; 4,2]     | <b>&lt;0,0001</b> |
| ФНОα, пг/мл         | 3,9 [2,6; 6,5]      | 4,9 [3,1; 7,9]     | <b>0,001</b>      |
| Индекс Л/А          | 0,11 [0,04; 0,27]   | 0,26 [0,13; 0,53]  | <b>&lt;0,0001</b> |

Нами проведена оценка трендов адипоцитокинов у женщин с МЗФ и МНЗФ при увеличении ИМТ от нормальной массы тела к ожирению (таблица 28). По полученным данным, при МЗФ при повышении ИМТ увеличивались уровни лептина (с 4,5 до 18,9 нг/мл,  $p_{\text{тренда}} < 0,0001$ ), ИЛ-6 (с 0,8 до 1,9 пг/мл,  $p_{\text{тренда}} = 0,002$ ), ФНОα (с 3,9 до 5,5 пг/мл,  $p_{\text{тренда}} = 0,014$ ), индекса Л/А (с 0,07 до 0,39,  $p$

$<0,0001$ ); при МНЗФ в группах ИМТ возрастали показатели лептина (с 6,7 до 17,4 нг/мл,  $p_{\text{тренда}} <0,0001$ ), ИЛ-6 (с 1,2 до 2,0 пг/мл,  $p_{\text{тренда}} = 0,045$ ), ФНО $\alpha$  (с 3,5 до 6,0 пг/мл,  $p_{\text{тренда}} = 0,008$ ).

Для проведения дальнейшего анализа были сформированы квартили адипоцитокинов, в которых проведена оценка распространенности МЗФ и МНЗФ в выборке женщин 25–44 лет.

Распространенность МЗФ и МНЗФ не отличалась в квартилях адипонектина (таблица 29, рисунок 9).

Распространенность МЗФ в квартилях лептина при нормальной массе тела снизилась в 6,6 раз с 40,5% в 1-м квартиле до 6,1% в 4-м ( $p <0,0001$ ). При избыточной массе тела увеличилась распространенность как МЗФ (в 8,6 раз с 4,9% до 42,0%,  $p <0,0001$ ), так и МНЗФ (в 6,6 раз с 5,7% до 37,7%,  $p <0,0001$ ) (рисунок 10). При ожирении в рамках анализируемой выборки женщин не было участниц с показателями лептина, соответствующими нижнему квартилю, поэтому сравнение частоты метаболических фенотипов в крайних квартилях невозможно. Во всей выборке в квартилях лептина распространенность МЗФ снизилась в 2,0 раза (с 31,9% до 16,2%,  $p <0,0001$ ), а распространенность МНЗФ увеличилась в 17,7 раз (с 3,0% до 53,0%,  $p <0,0001$ ) (таблица 30).

Таблица 28 – 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>        |
| ФНО $\alpha$ , 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               |

Таблица 29 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в квартилях адипонектина

| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | Метаболический<br>профиль |          | Адипонектин              |                          |                          |                          |                    |                     |
|---------------------------|---------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|
|                           |                           |          | Q <sub>1</sub><br>(n=59) | Q <sub>2</sub><br>(n=59) | Q <sub>3</sub><br>(n=60) | Q <sub>4</sub><br>(n=59) | P <sub>q1/q4</sub> | P <sub>тренда</sub> |
| <25,0                     | МЗФ (n=111)               | n<br>(%) | 28<br>(25,2)             | 24<br>(21,6)             | 30<br>(27,0)             | 29<br>(26,1)             | 0,878              | 0,997               |
|                           | МНЗФ (n=8)                | n<br>(%) | 2<br>(25,0)              | 2<br>(25,0)              | 2<br>(25,0)              | 2<br>(25,0)              | 1,0                |                     |
| 25,0-29,9                 | МЗФ (n=33)                | n<br>(%) | 8<br>(24,2)              | 7<br>(21,2)              | 11<br>(33,3)             | 7<br>(21,2)              | 0,770              | 0,522               |
|                           | МНЗФ (n=29)               | n<br>(%) | 8<br>(27,6)              | 7<br>(24,1)              | 5<br>(17,2)              | 9<br>(31,0)              | 0,774              |                     |
| ≥30,0                     | МЗФ (n=12)                | n<br>(%) | 2<br>(16,7)              | 4<br>(33,3)              | 4<br>(33,3)              | 2<br>(16,7)              | 1,0                | 0,693               |
|                           | МНЗФ (n=44)               | n<br>(%) | 11<br>(25,0)             | 15<br>(34,1)             | 8<br>(18,2)              | 10<br>(22,7)             | 0,803              |                     |
| Вся<br>выборка            | МЗФ (n=156)               | n<br>(%) | 38<br>(24,4)             | 35<br>(22,4)             | 45<br>(28,8)             | 38<br>(24,4)             | 1,0                | 0,326               |
|                           | МНЗФ (n=81)               | n<br>(%) | 21<br>(25,9)             | 24<br>(29,6)             | 15<br>(18,5)             | 21<br>(25,9)             | 1,0                |                     |

Примечание. P<sub>тренда</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела-Уоллиса); P<sub>Q1/Q4</sub> – статистическая значимость между Q1 и Q4.

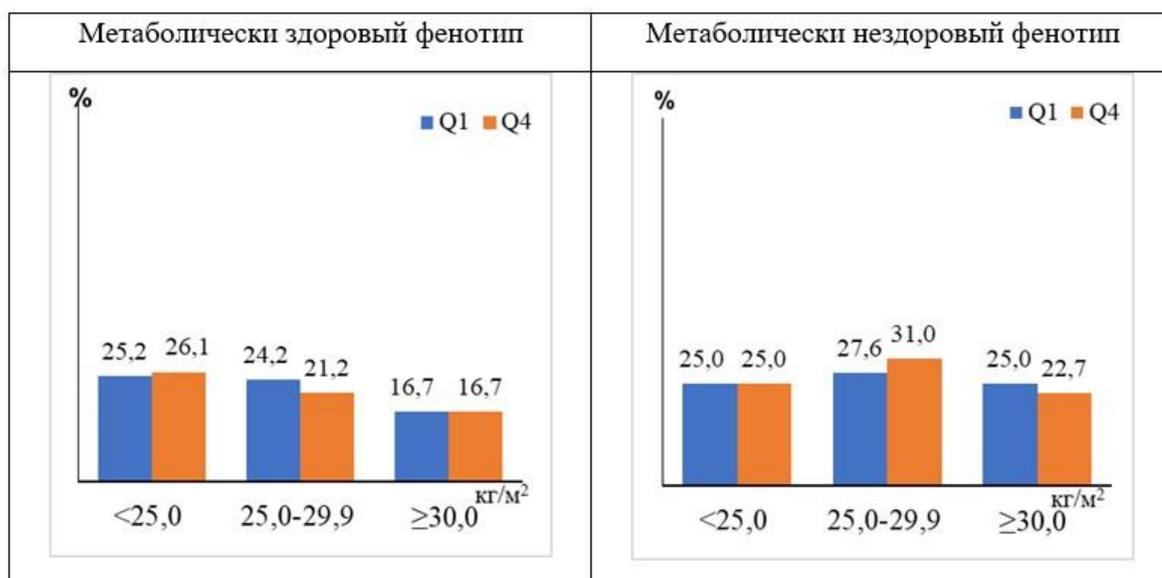


Рисунок 9 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях адипонектина

Таблица 30 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в квартилях лептина

| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | Метаболический<br>профиль |          | Лептин                    |                           |                           |                           |         | P <sub>Q1/Q4</sub> | P <sub>тренда</sub> |
|---------------------------|---------------------------|----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|--------------------|---------------------|
|                           |                           |          | Q <sub>1</sub><br>(n=140) | Q <sub>2</sub><br>(n=140) | Q <sub>3</sub><br>(n=141) | Q <sub>4</sub><br>(n=140) |         |                    |                     |
| <25,0                     | МЗФ (n=326)               | n<br>(%) | 132<br>(40,5)             | 99<br>(30,4)              | 75<br>(23,0)              | 20<br>(6,1)               | <0,0001 | 0,025              |                     |
|                           | МНЗФ (n=15)               | n<br>(%) | 1<br>(6,7)                | 6<br>(40,0)               | 5<br>(33,3)               | 3<br>(20,0)               |         |                    | 0,292               |
| 25,0-29,9                 | МЗФ (n=81)                | n<br>(%) | 4<br>(4,9)                | 16<br>(19,8)              | 27<br>(33,3)              | 34<br>(42,0)              | <0,0001 | 0,695              |                     |
|                           | МНЗФ (n=53)               | n<br>(%) | 3<br>(5,7)                | 15<br>(28,3)              | 15<br>(28,3)              | 20<br>(37,7)              |         |                    | <0,0001             |
| ≥30,0                     | МЗФ (n=20)                | n<br>(%) | -                         | -                         | 5<br>(25,0)               | 15<br>(75,0)              | -       | 0,516              |                     |
|                           | МНЗФ (n=66)               | n<br>(%) | -                         | 4<br>(6,1)                | 14<br>(21,2)              | 48<br>(72,7)              |         |                    | -                   |
| Вся<br>выборка            | МЗФ (n=427)               | n<br>(%) | 136<br>(31,9)             | 115<br>(26,9)             | 107<br>(25,1)             | 69<br>(16,2)              | <0,0001 | <0,0001            |                     |
|                           | МНЗФ (n=134)              | n<br>(%) | 4<br>(3,0)                | 25<br>(18,7)              | 34<br>(25,4)              | 71<br>(53,0)              |         |                    | <0,0001             |

Примечание. P<sub>тренда</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела-Уоллиса); P<sub>Q1/Q4</sub> – статистическая значимость между Q1 и Q4.

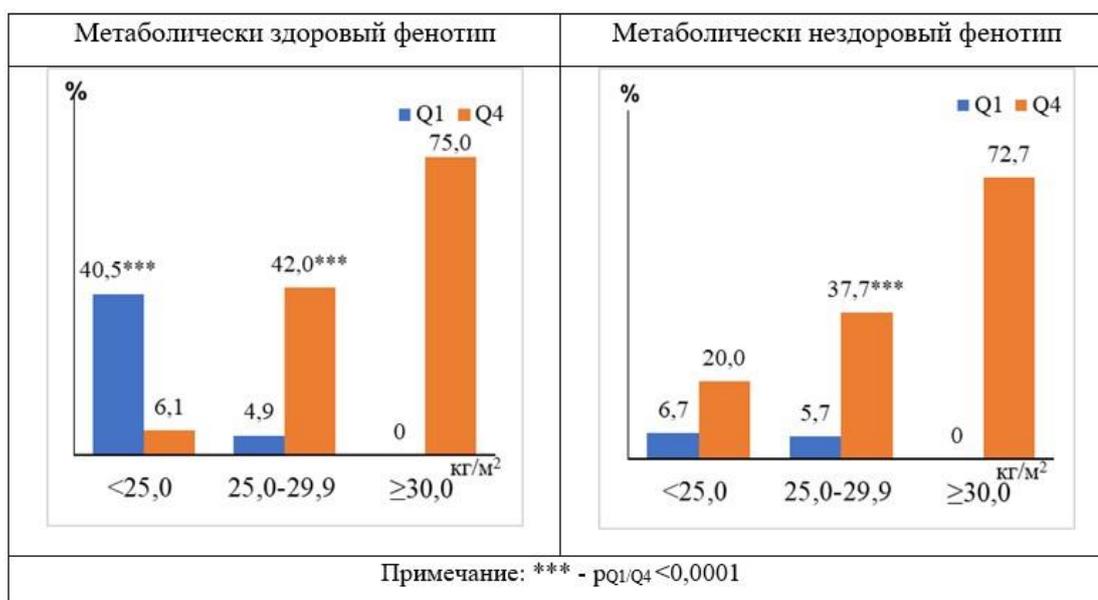


Рисунок 10 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях лептина

В квартилях адипсина у участниц с ожирением выявлено повышение распространенности МНЗФ в 2,1 раза (с 13,3% до 28,3%,  $p = 0,045$ ) (рисунок 11, таблица 31).

Таблица 31 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в квартилях адипсина

| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | Метаболический<br>профиль |          | Адипсин                   |                           |                           |                           |                    |                     |
|---------------------------|---------------------------|----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|
|                           |                           |          | Q <sub>1</sub><br>(n=112) | Q <sub>2</sub><br>(n=112) | Q <sub>3</sub><br>(n=113) | Q <sub>4</sub><br>(n=112) | P <sub>q1/q4</sub> | P <sub>тренда</sub> |
| <25,0                     | МЗФ<br>(n=260)            | n<br>(%) | 75<br>(28,8)              | 68<br>(26,2)              | 60<br>(23,1)              | 57<br>(21,9)              | 0,070              | 0,114               |
|                           | МНЗФ<br>(n=12)            | n<br>(%) | 1<br>(8,3)                | 5<br>(41,7)               | 5<br>(41,7)               | 1<br>(8,3)                | 1,0                |                     |
| 25,0-29,9                 | МЗФ (n=59)                | n<br>(%) | 13<br>(22,0)              | 10<br>(16,9)              | 16<br>(27,1)              | 20<br>(33,9)              | 0,154              | 0,915               |
|                           | МНЗФ<br>(n=43)            | n<br>(%) | 10<br>(23,3)              | 9<br>(20,9)               | 12<br>(27,9)              | 12<br>(27,9)              | 0,622              |                     |
| ≥30,0                     | МЗФ (n=15)                | n<br>(%) | 5<br>(33,3)               | 3<br>(20,0)               | 2<br>(13,3)               | 5<br>(33,3)               | 1,0                | 0,218               |
|                           | МНЗФ<br>(n=60)            | n<br>(%) | 8<br>(13,3)               | 17<br>(28,3)              | 18<br>(30,0)              | 17<br>(28,3)              | <b>0,045</b>       |                     |
| Вся<br>выборка            | МЗФ<br>(n=334)            | n<br>(%) | 93<br>(27,8)              | 81<br>(24,3)              | 78<br>(23,4)              | 82<br>(24,6)              | 0,333              | 0,092               |
|                           | МНЗФ<br>(n=115)           | n<br>(%) | 19<br>(16,5)              | 31<br>(27,0)              | 35<br>(30,4)              | 30<br>(26,1)              | 0,078              |                     |

Примечание. P<sub>тренда</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела-Уоллиса); P<sub>Q1/Q4</sub> – статистическая значимость между Q1 и Q4.

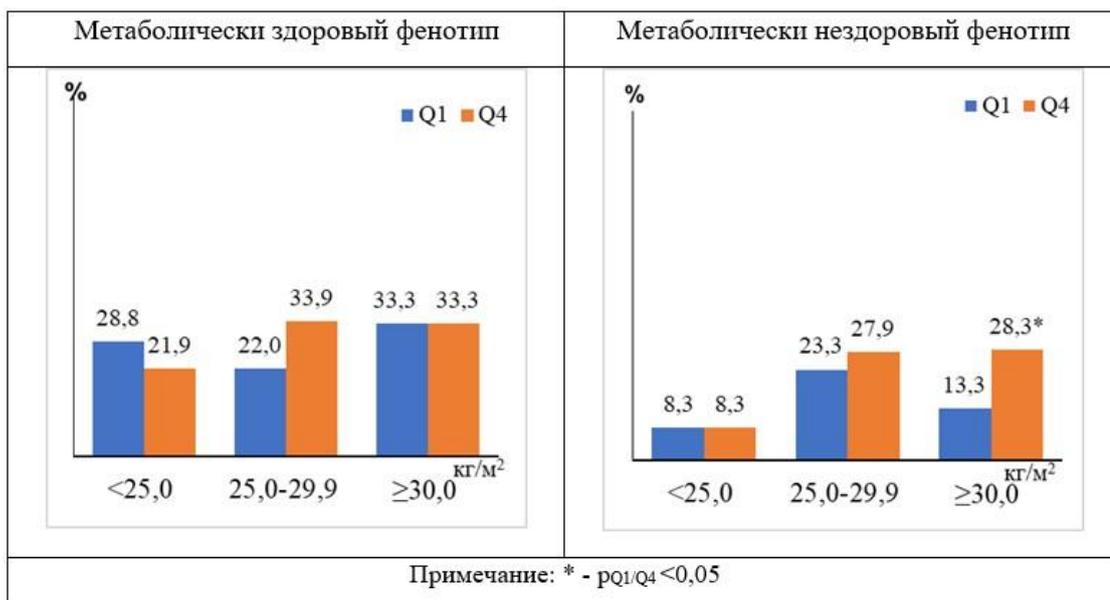


Рисунок 11 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях адипсина

При нормальной массе тела в квартилях ИЛ-6 распространенность МЗФ снизилась в 2 раза (с 31,9% до 14,9%,  $p < 0,0001$ ). При ожирении возросла как распространенность МНЗФ (в 4,4 раза с 13,0 до 57,4%,  $p < 0,0001$ ), так и МЗФ (в 5,0 раз с 10,5% до 52,6%,  $p = 0,008$ ) (рисунок 12). Во всей выборке в квартилях ИЛ-6 снизилась распространенность МЗФ в 1,5 раз (с 28,4% до 18,8%,  $p = 0,004$ ) и увеличилась распространенность МНЗФ в 2,8 раз (с 15,9% до 43,9%,  $p < 0,0001$ ) (таблица 32).

Таблица 32 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в квартилях интерлейкина 6

| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | Метаболический профиль |       | Интерлейкин 6             |                           |                           |                           |                    |                     |
|------------------------|------------------------|-------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|
|                        |                        |       | Q <sub>1</sub><br>(n=109) | Q <sub>2</sub><br>(n=107) | Q <sub>3</sub><br>(n=107) | Q <sub>4</sub><br>(n=108) | P <sub>q1/q4</sub> | P <sub>тренда</sub> |
| <25,0                  | МЗФ (n=235)            | n (%) | 75 (31,9)                 | 63 (26,8)                 | 62 (26,4)                 | 35 (14,9)                 | <b>&lt;0,0001</b>  | 0,210               |
|                        | МНЗФ (n=14)            | n (%) | 4 (28,6)                  | 2 (14,3)                  | 3 (21,4)                  | 5 (35,7)                  |                    |                     |
| 25,0-29,9              | МЗФ (n=70)             | n (%) | 15 (21,4)                 | 22 (31,4)                 | 17 (24,3)                 | 16 (22,9)                 | 0,839              | 0,695               |
|                        | МНЗФ (n=39)            | n (%) | 6 (15,4)                  | 10 (25,6)                 | 12 (30,8)                 | 11 (28,2)                 | 0,174              |                     |
| ≥30,0                  | МЗФ (n=19)             | n (%) | 2 (10,5)                  | 4 (21,1)                  | 3 (15,8)                  | 10 (52,6)                 | <b>0,008</b>       | 0,754               |
|                        | МНЗФ (n=54)            | n (%) | 7 (13,0)                  | 6 (11,1)                  | 10 (18,5)                 | 31 (57,4)                 | <b>&lt;0,0001</b>  |                     |
| Вся выборка            | МЗФ (n=324)            | n (%) | 92 (28,4)                 | 89 (27,5)                 | 82 (25,3)                 | 61 (18,8)                 | <b>0,004</b>       | <b>&lt;0,0001</b>   |
|                        | МНЗФ (n=107)           | n (%) | 17 (15,9)                 | 18 (16,8)                 | 25 (23,4)                 | 47 (43,9)                 | <b>&lt;0,0001</b>  |                     |

Примечание. P<sub>тренда</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела-Уоллиса); P<sub>Q1/Q4</sub> – статистическая значимость между Q1 и Q4.

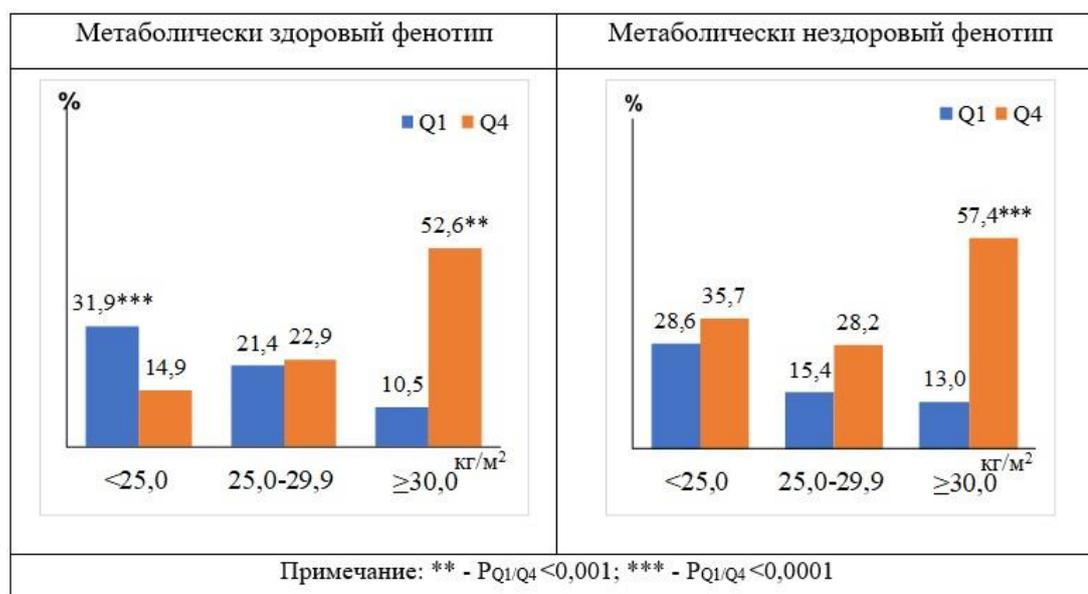


Рисунок 12 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях интерлейкина 6

В квартилях ФНО $\alpha$  распространенность МЗФ при нормальной массе тела снизилась в 1,5 раза (с 30,4% до 20,8%,  $p = 0,005$ ). При ожирении распространенность МНЗФ возросла в 4,1 раза (с 10,6% до 43,9%,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 13). Во всей выборке увеличилась распространенность МНЗФ в 1,9 раза (с 17,4% до 33,3%,  $p = 0,003$ ) (таблица 33).

В квартилях индекса Л/А распространенность МЗФ снизилась в 4,2 раза (с 41,4% в 1-м квартиле до 9,9% в 4-м,  $p < 0,0001$ ) при нормальной массе тела (рисунок 14) и в 1,7 раз во всей выборке (с 31,6% до 18,1% соответственно,  $p = 0,006$ ) и увеличилась в 3,3 раза при избыточной массе (с 9,1% до 30,3%,  $p = 0,034$ ); распространенность МНЗФ увеличилась в 7,4 раза при ожирении (с 6,8% до 50,0%,  $p < 0,0001$ ) и в 3,4 раза во всей выборке (с 11,3% до 38,8%,  $p < 0,0001$ ) (таблица 34).

Таблица 33 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в квартилях фактора некроза опухоли альфа

| ИМТ,<br>кг/м <sup>2</sup> | Метаболический<br>профиль |          | Фактор некроза опухоли $\alpha$ |                           |                           |                           |                   | $P_{Q1/Q4}$  | $P_{\text{тренда}}$ |
|---------------------------|---------------------------|----------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|--------------|---------------------|
|                           |                           |          | Q <sub>1</sub><br>(n=139)       | Q <sub>2</sub><br>(n=138) | Q <sub>3</sub><br>(n=138) | Q <sub>4</sub><br>(n=139) |                   |              |                     |
| <25,0                     | МЗФ (n=322)               | n<br>(%) | 98<br>(30,4)                    | 83<br>(25,8)              | 74<br>(23,0)              | 67<br>(20,8)              | <b>0,005</b>      | 0,915        |                     |
|                           | МНЗФ (n=15)               | n<br>(%) | 5<br>(33,3)                     | 4<br>(26,7)               | 4<br>(26,7)               | 2<br>(13,3)               |                   |              | 0,206               |
| 25,0-29,9                 | МЗФ (n=80)                | n<br>(%) | 15<br>(18,8)                    | 24<br>(30,0)              | 19<br>(23,8)              | 22<br>(27,5)              | 0,191             | 0,904        |                     |
|                           | МНЗФ (n=51)               | n<br>(%) | 11<br>(21,6)                    | 13<br>(25,5)              | 14<br>(27,5)              | 13<br>(25,5)              | 0,642             |              |                     |
| $\geq 30,0$               | МЗФ (n=20)                | n<br>(%) | 3<br>(15,0)                     | 2<br>(10,0)               | 9<br>(45,0)               | 6<br>(30,0)               | 0,263             | 0,368        |                     |
|                           | МНЗФ (n=66)               | n<br>(%) | 7<br>(10,6)                     | 12<br>(18,2)              | 18<br>(27,3)              | 29<br>(43,9)              | <b>&lt;0,0001</b> |              |                     |
| Вся<br>выборка            | МЗФ (n=422)               | n<br>(%) | 116<br>(27,5)                   | 109<br>(25,8)             | 102<br>(24,2)             | 95<br>(22,5)              | 0,095             | <b>0,021</b> |                     |
|                           | МНЗФ (n=132)              | n<br>(%) | 23<br>(17,4)                    | 29<br>(22,0)              | 36<br>(27,3)              | 44<br>(33,3)              | <b>0,003</b>      |              |                     |

Примечание.  $P_{\text{тренда}}$  – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела-Уоллиса);  $P_{Q1/Q4}$  – статистическая значимость между Q1 и Q4.

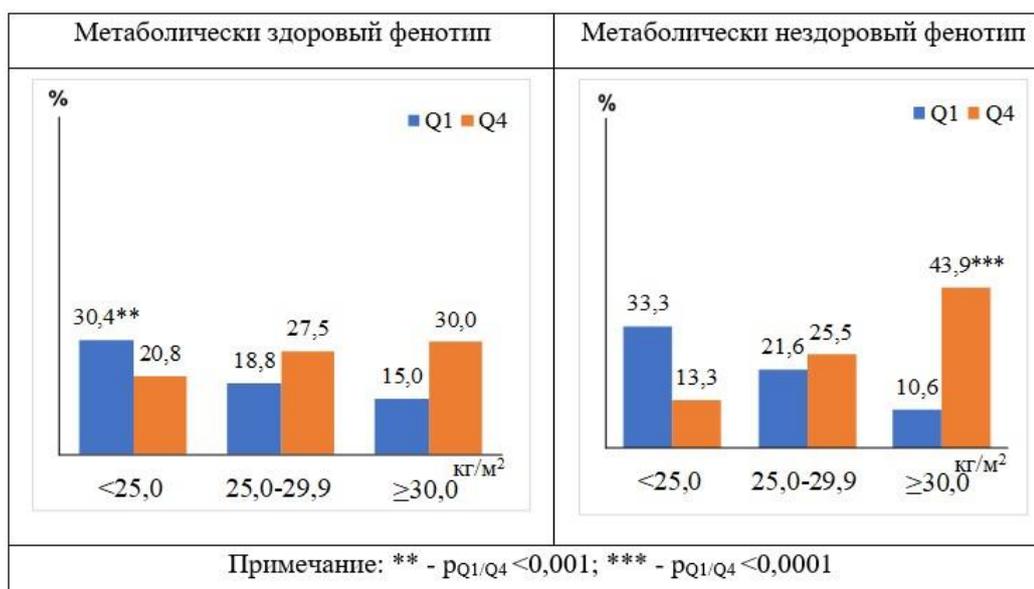


Рисунок 13 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях фактора некроза опухоли альфа

Таблица 34 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в квартилях индекса лептин/адипонектин

| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | Метаболический профиль |       | Индекс лептин/адипонектин |                          |                          |                          |                    | P <sub>тренда</sub> |
|------------------------|------------------------|-------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|
|                        |                        |       | Q <sub>1</sub><br>(n=58)  | Q <sub>2</sub><br>(n=59) | Q <sub>3</sub><br>(n=59) | Q <sub>4</sub><br>(n=59) | P <sub>q1/q4</sub> |                     |
| <25,0                  | МЗФ (n=111)            | n (%) | 46 (41,4)                 | 30 (27,0)                | 24 (21,6)                | 11 (9,9)                 | <b>&lt;0,0001</b>  | 0,264               |
|                        | МНЗФ (n=8)             | n (%) | 1 (12,5)                  | 2 (25,0)                 | 3 (37,5)                 | 2 (25,0)                 | 0,532              |                     |
| 25,0-29,9              | МЗФ (n=33)             | n (%) | 3 (9,1)                   | 11 (33,3)                | 9 (27,3)                 | 10 (30,3)                | <b>0,034</b>       | 0,678               |
|                        | МНЗФ (n=28)            | n (%) | 5 (17,9)                  | 7 (25,0)                 | 9 (32,1)                 | 7 (25,0)                 | 0,518              |                     |
| ≥30,0                  | МЗФ (n=11)             | n (%) | -                         | 1 (9,1)                  | 3 (27,3)                 | 7 (63,6)                 | -                  | 0,677               |
|                        | МНЗФ (n=44)            | n (%) | 3 (6,8)                   | 8 (18,2)                 | 11 (25,0)                | 22 (50,0)                | <b>&lt;0,0001</b>  |                     |
| Вся выборка            | МЗФ (n=155)            | n (%) | 49 (31,6)                 | 42 (27,1)                | 36 (23,2)                | 28 (18,1)                | <b>0,006</b>       | <b>&lt;0,0001</b>   |
|                        | МНЗФ (n=80)            | n (%) | 9 (11,3)                  | 17 (21,3)                | 23 (28,8)                | 31 (38,8)                | <b>&lt;0,0001</b>  |                     |

Примечание. P<sub>тренда</sub> – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (критерий Краскела–Уоллиса); P<sub>Q1/Q4</sub> – статистическая значимость между Q1 и Q4.

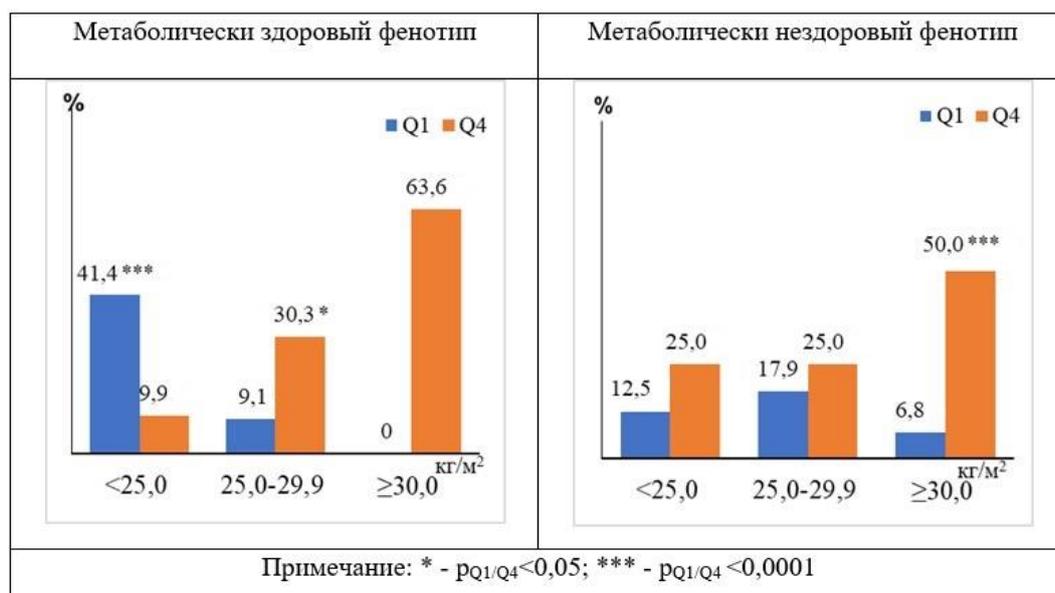


Рисунок 14 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях индекса лептин/адипонектин

Далее мы исследовали корреляционные связи адипоцитокинов с клинико-лабораторными показателями у женщин 25–44 лет, результаты представлены в таблице 35. Выявлено, что в анализируемой выборке женщин 25–44 лет адипонектин прямо коррелировал с АСТ и обратно – с ТГ.

Лептин был положительно связан с ИМТ, массой тела, ОБ, ОТ, индексом ОТ/ОБ, ЩФ, САД, ТГ, ДАД, ГГТП, ХС-ЛПНП, ГПН, ОХС, АЛТ, возрастом, обратно связан с ХС-ЛПВП, общим билирубином.

Для адипсина получена положительная корреляция с ОБ, массой тела, креатинином, ИМТ, отрицательная - с ХС-ЛПВП.

ФНО $\alpha$  был положительно связан с ЩФ, ОТ, массой тела, креатинином, ИМТ, ОБ, индексом ОТ/ОБ, АЛТ, ГГТП, возрастом, ТГ, САД, ДАД, обратно связан с СКФ, ХС-ЛПВП.

ИЛ-6 прямо коррелировал с ОТ, массой тела, ИМТ, САД, ДАД, индексом ОТ/ОБ, ОБ, ТГ, ГГТП, возрастом, ЩФ, АЛТ, креатинином, отрицательно - с СКФ, общим билирубином.

Для индекса Л/А выявлена положительная корреляционная связь с массой тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ / ОБ, САД, ДАД, ОХС, ТГ, ГПН, АЛТ, ГГТП, ЩФ.

Таблица 35 – Корреляционная связь адипоцитокинов с клинико-лабораторными показателями у женщин 25–44 лет

| Показатель | Адипонектин   |              | Лептин        |                   | Адипсин       |              | ФНО $\alpha$  |                   | ИЛ-6          |                   | Индекс Л/А   |                   |
|------------|---------------|--------------|---------------|-------------------|---------------|--------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|--------------|-------------------|
|            | г             | р            | г             | р                 | г             | р            | г             | р                 | г             | р                 | г            | р                 |
| Возраст    | 0,030         | 0,646        | <b>0,018</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | -0,025        | 0,598        | <b>0,121</b>  | <b>0,004</b>      | <b>0,192</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,008        | 0,901             |
| Масса тела | -0,084        | 0,200        | <b>0,682</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,112</b>  | <b>0,017</b> | <b>0,209</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,297</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,506</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| ИМТ        | -0,066        | 0,309        | <b>0,709</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,111</b>  | <b>0,018</b> | <b>0,199</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,280</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,513</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| ОТ         | -0,070        | 0,283        | <b>0,677</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,092         | 0,052        | <b>0,221</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,303</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,508</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| ОБ         | -0,041        | 0,530        | <b>0,681</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,132</b>  | <b>0,005</b> | <b>0,184</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,248</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,484</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| ОТ/ОБ      | -0,104        | 0,110        | <b>0,391</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | -0,019        | 0,682        | <b>0,183</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,253</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,338</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| САД        | -0,053        | 0,413        | <b>0,304</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,025         | 0,599        | <b>0,093</b>  | <b>0,029</b>      | <b>0,260</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,244</b> | <b>&lt;0,001</b>  |
| ДАД        | -0,036        | 0,586        | <b>0,290</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,033         | 0,483        | <b>0,085</b>  | <b>0,045</b>      | <b>0,259</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,227</b> | <b>&lt;0,001</b>  |
| ОХС        | -0,068        | 0,299        | <b>0,217</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,039         | 0,408        | 0,021         | 0,620             | 0,044         | 0,368             | <b>0,168</b> | <b>0,010</b>      |
| ХС-ЛПВП    | -0,033        | 0,614        | <b>-0,207</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>-0,121</b> | <b>0,010</b> | <b>-0,132</b> | <b>0,002</b>      | -0,085        | 0,078             | -0,112       | 0,087             |
| ХС-ЛПНП    | -0,007        | 0,916        | <b>0,222</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,080         | 0,092        | 0,056         | 0,192             | -0,004        | 0,937             | 0,128        | 0,051             |
| ТГ         | <b>-0,175</b> | <b>0,007</b> | <b>0,292</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,037         | 0,438        | <b>0,106</b>  | <b>0,012</b>      | <b>0,232</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,313</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| ГПН        | -0,008        | 0,898        | <b>0,217</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,062         | 0,192        | 0,036         | 0,393             | 0,092         | 0,055             | <b>0,244</b> | <b>&lt;0,001</b>  |
| Креатинин  | 0,051         | 0,524        | -0,023        | 0,631             | <b>0,112</b>  | <b>0,042</b> | <b>0,207</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,128</b>  | <b>0,018</b>      | -0,140       | 0,077             |
| СКФ        | -0,057        | 0,470        | -0,017        | 0,717             | -0,097        | 0,080        | <b>-0,235</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>-0,180</b> | <b>0,001</b>      | 0,142        | 0,074             |
| АЛТ        | -0,034        | 0,705        | <b>0,187</b>  | <b>0,001</b>      | 0,101         | 0,117        | <b>0,166</b>  | <b>0,004</b>      | <b>0,131</b>  | <b>0,038</b>      | <b>0,206</b> | <b>0,020</b>      |

Продолжение таблицы 35

| Показатель    | Адипонектин  |              | Лептин        |                   | Адипсин |       | ФНО $\alpha$ |                   | ИЛ-6          |              | Индекс Л/А   |              |
|---------------|--------------|--------------|---------------|-------------------|---------|-------|--------------|-------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|               | г            | р            | г             | р                 | г       | р     | г            | р                 | г             | р            | г            | р            |
| АСТ           | <b>0,217</b> | <b>0,014</b> | -0,013        | 0,824             | 0,126   | 0,051 | 0,055        | 0,338             | -0,010        | 0,872        | -0,085       | 0,345        |
| ГГТП          | 0,027        | 0,767        | <b>0,261</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,067   | 0,303 | <b>0,127</b> | <b>0,028</b>      | <b>0,218</b>  | <b>0,001</b> | <b>0,261</b> | <b>0,003</b> |
| ЩФ            | 0,025        | 0,781        | <b>0,317</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,100   | 0,121 | <b>0,261</b> | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,146</b>  | <b>0,021</b> | <b>0,215</b> | <b>0,015</b> |
| Об. Билирубин | -0,035       | 0,698        | <b>-0,141</b> | <b>0,014</b>      | 0,065   | 0,316 | 0,024        | 0,683             | <b>-0,163</b> | <b>0,009</b> | 0,062        | 0,488        |
| Пр. Билирубин | -0,023       | 0,794        | -0,062        | 0,280             | 0,122   | 0,058 | 0,040        | 0,485             | -0,117        | 0,064        | 0,128        | 0,152        |

Поскольку в литературе отсутствуют нормативные значения адипоцитокинов для разных метаболических фенотипов, а в анализируемой 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 ( $AUC = 0,774$ ,  $SE = 0,022$ ,  $p < 0,0001$ ). Пороговое значение лептина у молодых женщин, способное распознавать МНЗФ, составило 8,6 нг/мл ( $Se = 67,9\%$ ,  $Sp = 74,7\%$ ) (рисунок 15).

Для ИЛ-6 модель показала удовлетворительное качество распознавания МНЗФ у женщин 25–44 лет ( $AUC = 0,671$ ,  $SE = 0,030$ ,  $p < 0,0001$ ).

Пороговое значение ИЛ-6 для распознавания МНЗФ у молодых женщин составило 1,57 пг/мл ( $Se = 53,3\%$ ,  $Sp = 74,7\%$ ) (рисунок 16).

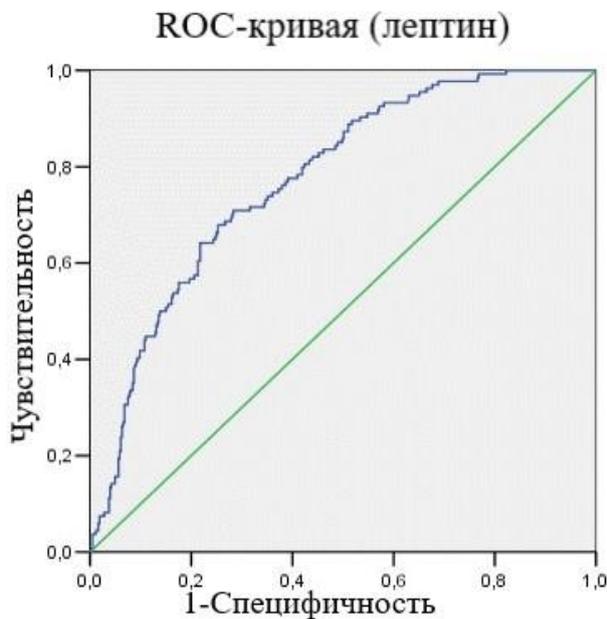


Рисунок 15 – ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и лептина у женщин 25–44 лет

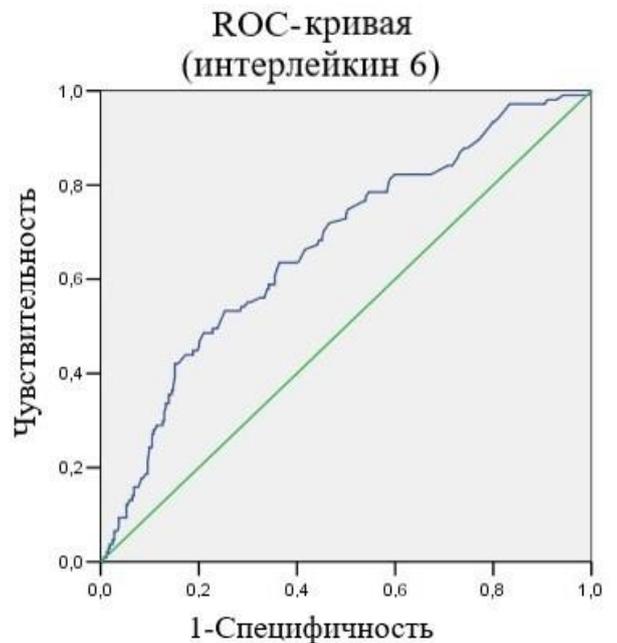


Рисунок 16 – ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и интерлейкина 6 у женщин 25–44 лет

Для индекса Л/А получена ROC-модель удовлетворительного качества ( $AUC = 0,687$ ,  $SE = 0,035$ ,  $p < 0,0001$ ). Пороговое значение индекса Л/А у молодых женщин, способное распознавать МНЗФ, составило  $0,103$  ( $Se = 80,0\%$ ,  $Sp = 50,7\%$ ) (рисунок 17).

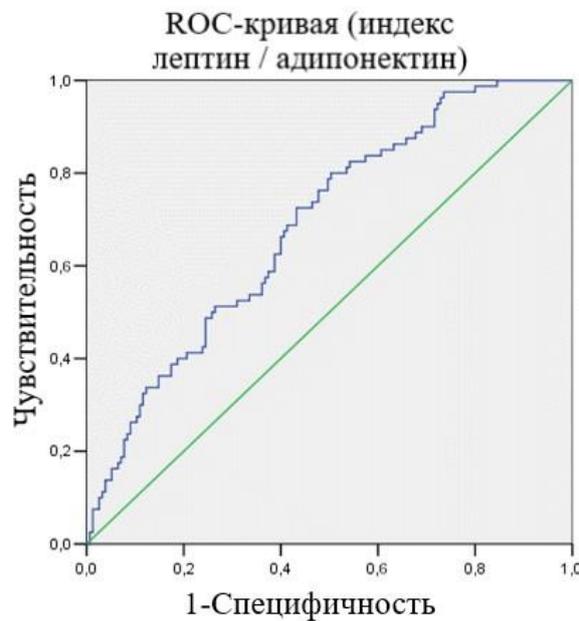


Рисунок 17 – ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и индекса лептин / адипонектин у женщин 25–44 лет

Для ФНО $\alpha$  получена модель неудовлетворительного качества распознавания МНЗФ у женщин 25–44 лет ( $AUC = 0,592$ ,  $SE = 0,023$ ,  $p = 0,001$ ).

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. В группах ИМТ при МЗФ повышаются показатели лептина, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , индекса Л/А, при МНЗФ - лептина, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ . 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 ( $AUC = 0,774$ ,  $SE = 0,022$ ,  $p < 0,0001$ ), ИЛ-6 ( $AUC = 0,671$ ,  $SE = 0,030$ ,  $p < 0,0001$ ), индекс Л/А ( $AUC = 0,687$ ,  $SE = 0,035$ ,  $p < 0,0001$ ). Пороговые значения для распознавания

МНЗФ составили для лептина – 8,6 нг/мл ( $Se = 67,9\%$ ,  $Sr = 74,7\%$ ), для ИЛ-6 – 1,57 пг/мл ( $Se = 53,3\%$ ,  $Sr = 74,7\%$ ), для индекса Л/А – 0,103 ( $Se = 80,0\%$ ,  $Sr = 50,7\%$ ).

### **3.4 Шанс наличия метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет**

Поскольку мы обнаружили, что женщины 25–44 лет с МНЗФ по сравнению с МЗФ имели более высокие уровни С-пептида (1,3 [0,7; 1,8] и 0,8 [0,5; 1,1] нг/мл,  $p < 0,0001$ ), лептина (13,8 [6,8; 19,4] и 5,6 [2,6; 8,8] нг/мл,  $p < 0,0001$ ), ИЛ-6 (1,6 [0,8; 4,2] и 0,9 [0,4; 1,6] пг/мл,  $p < 0,0001$ ), ФНО $\alpha$  (4,9 [3,1; 7,9] и 3,9 [2,6; 6,5] пг/мл,  $p = 0,001$ ) и индекса Л/А (0,26 [0,13; 0,53] и 0,11 [0,04; 0,27]), нам было интересно изучить влияние этих показателей на развитие МНЗФ у молодых женщин.

Нами проведен однофакторный регрессионный анализ для оценки ассоциаций МНЗФ с некоторыми биохимическими, гормональными показателями, а также адипоцитокинами, результаты представлены в таблице 36. Выявлено, что шанс наличия МНЗФ был в 6 раз выше при уровне лептина выше 8,6 нг/мл (ОШ = 6,0; 95%ДИ 3,89-9,14) и в 5,3 раза выше при концентрации С-пептида выше 1,33 нг/мл (ОШ = 5,3; 95%ДИ 3,42-8,26). Шанс наличия МНЗФ у женщин 25–44 лет увеличивается в 3 раза при повышении лептина на 10 нг/мл (ОШ = 2,9; 95%ДИ 2,22-3,84), в 1,8 раз при повышении ФНО $\alpha$  на 10 пг/мл (ОШ = 1,8; 95%ДИ 1,07-3,11), в 3 раза при повышении С-пептида на 1 нг/мл (ОШ = 3,0; 95%ДИ 2,14-4,08), на 30,0% при повышении ГГТП на 10 Ед/л (ОШ = 1,3; 95%ДИ 1,08-1,51), на 20,0% при повышении ЩФ на 10 Ед/л (ОШ = 1,2; 95%ДИ 1,11-1,27) и снижается на 10% при повышении общего билирубина на 1 мкмоль/л (ОШ = 0,9; 95%ДИ 0,81-0,97) по сравнению с женщинами с МЗФ.

Таблица 36 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа связи изучаемых показателей с шансом наличия метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет, стандартизованные по возрасту

| Показатели  | ОШ         | 95% ДИ         |                 | р                 |
|---|------------|----------------|-----------------|-------------------|
|   |            | Нижняя граница | Верхняя граница |                   |
| ТТГ, на 1 мЕд/л   | 1,1        | 0,97           | 1,33            | 0,125             |
| ПРЛ, на 1 нг/мл   | 1,0        | 0,97           | 1,02            | 0,593             |
| <b>Лептин, на 10 нг/мл</b>  | <b>2,9</b> | <b>2,22</b>    | <b>3,84</b>     | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Лептин <math>\geq 8,6</math> нг/мл</b>   | <b>6,0</b> | <b>3,89</b>    | <b>9,14</b>     | <b>&lt;0,0001</b> |
| Адипонектин, на 1 нг/мл   | 1,0        | 1,00           | 1,001           | 0,236             |
| Адипсин, на 1 нг/мл   | 1,0        | 0,99           | 1,02            | 0,928             |
| ИЛ-6, на 1 пг/мл  | 1,0        | 0,99           | 1,01            | 0,737             |
| <b>ФНО<math>\alpha</math>, на 10 пг/мл</b>  | <b>1,8</b> | <b>1,07</b>    | <b>3,11</b>     | <b>0,025</b>      |
| Индекс Л/А, на 1 ед   | 1,7        | 0,85           | 3,60            | 0,128             |
| Креатинин, на 1 мкмоль/л  | 1,0        | 0,96           | 1,01            | 0,217             |
| СКФ, на 1 мл/мин/1,72 м <sup>2</sup>  | 1,0        | 0,99           | 1,03            | 0,200             |
| АЛТ, на 1 Ед/л  | 1,0        | 0,99           | 1,06            | 0,161             |
| АСТ, на 1 Ед/л  | 1,0        | 0,99           | 1,02            | 0,901             |
| <b>ГГТП, на 10 Ед/л</b>   | <b>1,3</b> | <b>1,08</b>    | <b>1,51</b>     | <b>0,003</b>      |
| <b>ЩФ, на 10 Ед/л</b>   | <b>1,2</b> | <b>1,11</b>    | <b>1,27</b>     | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Об. билирубин, на 1 мкмоль/л</b>   | <b>0,9</b> | <b>0,81</b>    | <b>0,97</b>     | <b>0,011</b>      |
| Пр. билирубин, на 1 мкмоль/л  | 0,9        | 0,72           | 1,09            | 0,253             |
| <b>С-пептид, на 1 нг/мл</b>   | <b>3,0</b> | <b>2,14</b>    | <b>4,08</b>     | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>С-пептид <math>\geq 1,33</math> нг/мл</b>  | <b>5,3</b> | <b>3,42</b>    | <b>8,26</b>     | <b>&lt;0,0001</b> |
| Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; р – степень достоверности ассоциаций. |            |                |                 |                   |

Для оценки вклада факторов риска в развитие МНЗФ проведен возраст-стандартизованный многофакторный логистический регрессионный анализ. В модели введены ассоциированные с МНЗФ по данным однофакторного логистического регрессионного анализа биохимические, гормональные показатели и некоторые адипоцитокينات. В модель №1 включены непрерывные переменные (возраст, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, С-пептид, ФНО $\alpha$ , лептин). Нами выявлено, что у женщин 25–44 лет шанс развития МНЗФ увеличивается при повышении возраста на год на 1%, ЩФ на 1 Ед/л - на 2,0%, С-пептида на 1 нг/мл - в 2,4 раза, на 7% при повышении лептина на 1 нг/мл, снижается на 14,8% при повышении общего билирубина на 1 мкмоль/л (рисунок 18) по сравнению с женщинами с МЗФ.

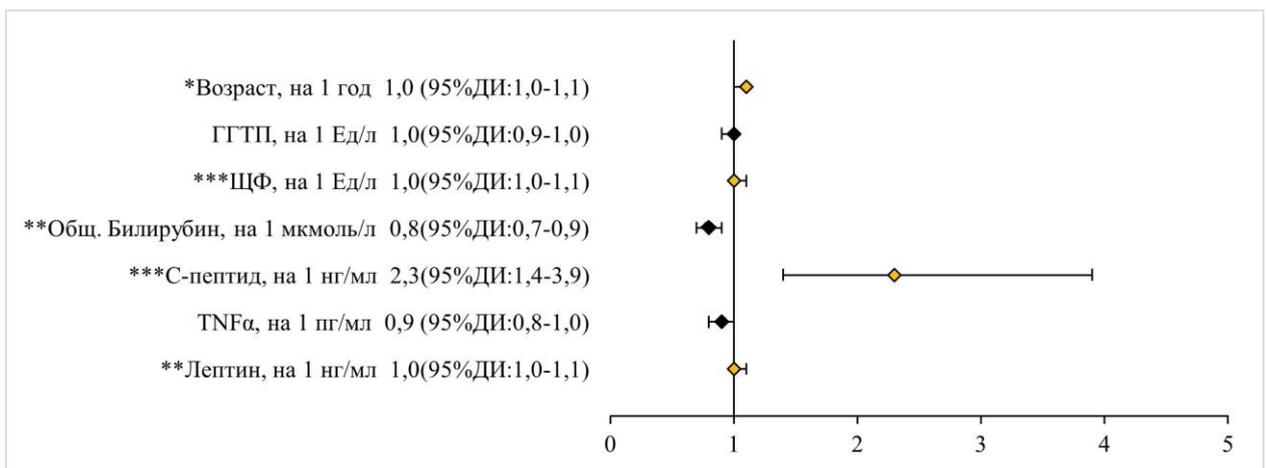


Рисунок 18 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров с шансом наличия метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет (модель №1)

При введении в модель №2 категориальных переменных 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 повышении возраста на год на 10,0%, ЩФ на 1 Ед/л - на 2,0%, 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, а также снижается на 15,0% при повышении общего билирубина на 1 мкмоль/л (рисунок 19) по сравнению с женщинами с МЗФ.

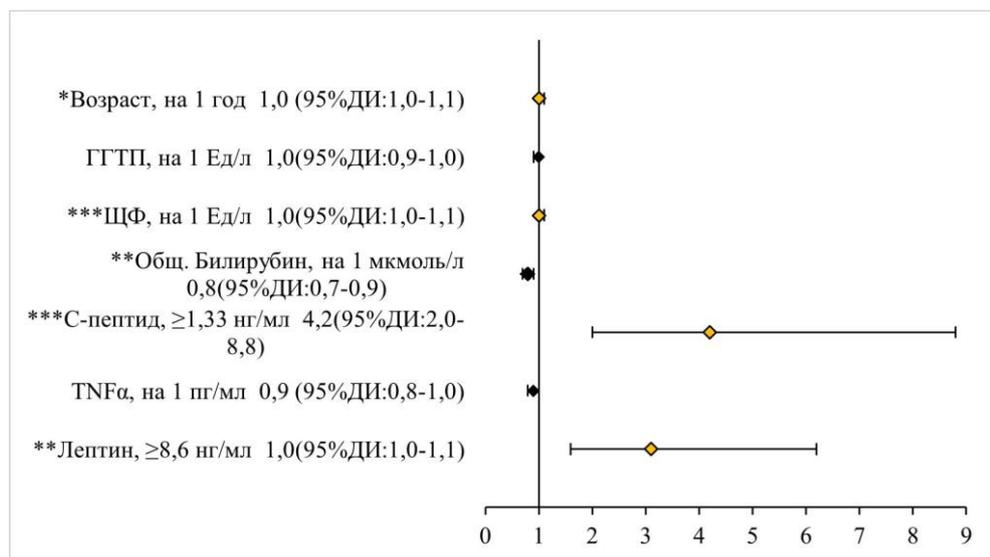


Рисунок 19 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров с шансом наличия метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет (модель №2)

Таким образом, шанс наличия МНЗФ у женщин 25–44 лет увеличивается на 10,0% при повышении возраста на 1 год, на 1,5% при повышении ЩФ на 1 Ед/л, 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, а также снижается на 15,0% при повышении общего билирубина на 1 мкмоль/л по сравнению с женщинами с МЗФ.

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа представляет собой клинико-эпидемиологическое исследование, посвященное изучению распространенности и особенностей метаболических фенотипов.

Во всем мире продолжается рост распространенности избыточной массы тела и ожирения. В 2016 г. более 1,9 млрд взрослых имели избыточный вес, из них более 650 млн страдали ожирением (около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин)). ВОЗ прогнозирует увеличение распространенности ожирения до 18,0% среди мужчин и 21% среди женщин к 2025 г., причем Россия является одним из лидеров по распространенности ожирения наряду с США, Китаем, Бразилией и Индией [164].

В нашем исследовании распространенность нормальной массы тела составила 61,1%, избыточной массы тела – 23,7%, ожирения – 15,2%. На территории Российской Федерации распространенность различных групп ИМТ изучается в ходе как отдельных региональных исследований, так и крупных эпидемиологических проектов. Так, в 2012–2013 гг. был проведен первый этап многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, охвативший 11 регионов России ( $n = 18305$ , из них 62,2% женщин). Сообщалось, что средняя распространенность ожирения среди женщин составила 30,8% [165]. Щелыкалина С.П. с соавт. сообщали, что по данным ретроспективного анализа данных, собранных центрами здоровья поликлиник из 14 регионов России ( $n = 435299$  в возрасте 20-85 лет, из них 70,6% женщин) распространенность избыточной массы тела и ожирения среди женщин составила 33,0 и 20,0% соответственно, при этом в возрасте 25-34 лет – 15,8 и 6,3%, 35-44 лет – 28,4 и 13,8% [166]. По данным Сидоренкова О. Г., в г. Архангельске в 2000 г. было проведено исследование, направленное на изучение распространенности ожирения, МС и его отдельных компонентов ( $n = 3555$ , из них 46,0% женщин). Сообщалось, что распространенность ожирения по ИМТ у женщин составила: в возрасте 18–29 лет – 3,5%, 30–39 лет – 13,2%, 40-49 лет – 21,5%; распространенность МС по

критериям IDF, 2005 составила 2,9, 6,3, 19,8% соответственно [167]. Тятенкова Н. Н. с соавт. сообщали, что в Ярославской области при обследовании населения ( $n = 13948$ , из них 77,5% женщин) среди женщин в возрастных группах распространенность избыточной массы тела составила в возрасте 20–29 лет 14,3%, 30–39 лет – 24,0%, 40–49 лет – 32,6%, распространенность ожирения – 6,2, 16,5, 24,4% соответственно [168].

По полученным нами данным, в выборке женщин 25–44 лет распространенность МЗФ и МНЗФ составила - 96,0% и 4,0% при нормальной массе тела, 62,6% и 37,4% при избыточной массе тела, 28,0% и 72,0% при ожирении. Стоит отметить, что распространенность метаболически здорового и метаболически нездорового фенотипа во всем мире, в основном, рассматривается в основном при ожирении и нормальной массе тела. Раннее эпидемиологическое исследование в новосибирской выборке женщин 45–69 лет ( $n = 2340$ , средний возраст  $58,2 \pm 6,8$  лет) с ожирением показало, что распространенность МНЗФ по критериям IDF составила 75,0%, [53], что демонстрирует увеличение распространенности МНЗФ с возрастом. По данным крупного национального исследования ELSA-Brasil, направленного на изучение МЗФ и МНЗФ по критериям IDF, 2005 в группах ИМТ у лиц 35–74 лет ( $n = 14545$ , из них 54,1% женщины), распространенность МЗФ при нормальной массе тела составила 83,5%, при избыточной массе тела – 51,6%, при ожирении – 30,6%; МНЗФ – 16,5%, 48,4%, 69,4% соответственно [23].

Нами выявлено, что в анализируемой выборке молодые женщины с МНЗФ при любом ИМТ имели более высокие показатели ОТ, индекса ОТ/ОБ, САД, ДАД, ГПН, ТГ и более низкие – ХС – ЛПВП, чем лица с МЗФ. Эти данные находят подтверждение в других исследованиях. Так, в ходе первого этапа проекта ЭССЕ – РФ в г. Санкт-Петербурге было проведено сравнение клинико-лабораторных показателей участников с МЗФО и МНЗФО в выборке из 1600 человек (36,0% мужчин, средний возраст  $48,1 \pm 11,4$  года). По полученным результатам, участники с МНЗФО по сравнению с участниками с МЗО имели

более высокие показатели ОТ, ИМТ, индекс ОТ / ОБ, САД, ДАД, ТГ, ГПН и более низкие уровни ХС – ЛПВП [26]. В 2013–2016 гг. в г. Челябинск было проведено исследование, направленное на изучение клинико-лабораторных особенностей лиц в возрасте 18–44 лет ( $n = 251$ , их них 50,6 % женщины) с разными метаболическими фенотипами (МЗФНВ, МНЗФНВ, МЗФО, МНЗФО). Лица с МНЗФО имели достоверно более высокие показатели возраста, ИМТ, ГПН, ОХС, ХС – ЛПНП, ТГ и более низкие – ХС – ЛПВП ( $p < 0,05$ ) по сравнению с другими группами. При этом, в группе МНЗФНВ показатель ОХС был значимо выше, чем в группах МЗФНВ и МЗФО [29].

Изучение связи ТТГ показало следующие данные: у молодых женщин с высоконормальными значениями ТТГ показатели ОТ и ИМТ превышают рекомендуемые значения. С повышением квартиля ТТГ отмечено увеличение таких показателей, как ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ, ИМТ, ТГ, ГГТП, ЩФ, и снижение СКФ. Во всем мире активно изучается влияние уровня ТТГ на формирование метаболического фенотипа человека. При этом активно обсуждается взаимосвязь кардиометаболических факторов риска и ТТГ в пределах референсного диапазона [68, 169]. Тиреоидные рецепторы экспрессируются в миокарде и сосудах, поэтому даже незначительные колебания концентрации тиреоидных гормонов могут повлиять на физиологию сердечно-сосудистой системы и увеличить риск развития ССЗ. Так, Park S.Y. сообщал, что высоко нормальные значения ТТГ являются независимым предиктором метаболического синдрома у лиц обоего пола [170].

Мы обнаружили прямую корреляцию ТТГ с ОБ и ТГ в выборке женщин 25–44 лет. Наши данные находят подтверждение в мировой литературе. Так, коллектив авторов под руководством Al Mohareb O. опубликовали данные о наличии положительной корреляции ТТГ с ИМТ [170]. В исследовании A. Milionis с коллегами сообщается о том, что у женщин с ТТГ в рамках референсного диапазона имеется положительная корреляция ТТГ с ИМТ [171]. Данные литературы демонстрируют способность различных медиаторов жировой

ткани оказывать стимулирующее действие на цепочку гипоталамус–гипофиз–ЩЖ, тем самым усиливая секрецию ТТГ. Как известно, при повышении жировой массы секреция лептина значительно увеличивается, что, в свою очередь, стимулирует секрецию тиреолиберина. Этим объясняется тот факт, что при ожирении наблюдается повышение концентрации ТТГ при нормальных или повышенных значениях свободных  $T_4$  и  $T_3$ . В клинических и лабораторных исследованиях показано, что рецепторы ТТГ экспрессируются на мембранах адипоцитов и преадипоцитов, а одним из эффектов воздействия ТТГ на эти рецепторы является стимуляция адипогенеза [70, 172].

Нами отмечено, что умеренно высокие показатели ПРЛ неопухолевого генеза, соответствующие четвертому квартилю (в диапазоне 20,9–30,1 нг/мл), ассоциированы с более благоприятными показателями ОТ и ОБ; умеренно низкие уровни ПРЛ, соответствующие первому квартилю (менее 9,4 нг/мл), – с ухудшением изучаемых параметров. По данным Т. И. Романцовой, избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с гиперпролактинемией [81].

В нашем исследовании женщины с МНЗФ имели более высокую медиану С-пептида, чем лица с МЗФ. При ожирении выявлены максимальные показатели С-пептида, при нормальной массе тела – минимальные. В группах ИМТ медиана С-пептида достоверно увеличивалась как при МНЗФ, так и при МЗФ. Литвинова Л. С. с коллегами показали, что лица с МЗФ при нормальной массе тела демонстрировали в 2 раза более низкую медиану С-пептида, чем участники с МНЗФО (0,6 и 1,3 нг/мл,  $p < 0,010$ ) [173].

Мы обнаружили тренд повышения антропометрических показателей, САД, ДАД, ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ГПН, креатинина, АЛТ, ГГТП, ЩФ, прямого билирубина, и снижение ХС-ЛПВП и СКФ у женщин 25–44 лет в квартилях С-пептида. По данным Chen Z. и соавт., в ходе исследования NHANES III (Национальное обследование здоровья и питания США) проанализированы антропометрические и лабораторные показатели в квартилях С-пептида ( $n = 3752$ , 52,7% женщин, средний возраст  $60,2 \pm 13,1$  лет). Выявлено увеличение возраста с

58,4 до 61,4 лет, ИМТ с 24,0 до 31,2 кг/м<sup>2</sup>, САД с 127,6 до 136,2 мм рт.ст., ОХС с 5,3 до 5,5 ммоль/л, ТГ с 1,0 до 1,9 ммоль/л, ХС-ЛПНП с 3,3 до 3,5 ммоль/л, креатинина с 92,8 до 104,3 мкмоль/л, АСТ с 21,7 до 24,6 ± 18,7 Ед/л, АЛТ с 13,6 ± 9,9 до 21,7 ± 17,8 Ед/л, ГПН с 5,0 до 6,0 ммоль/л, и снижение ХС-ЛПВП с 1,5 до 1,1 ммоль/л ( $p < 0,001$ ) [174].

Нами установлено, что в выборке женщин 25–44 лет в верхнем квартиле С-пептида распространенность МНЗФ в 2,7 раза выше, чем в 1 квартиле ( $p < 0,0001$ ), а распространенность МЗФ в 4 квартиле в 1,6 раз ниже, чем в 1 квартиле ( $p = 0,001$ ). Нам не удалось обнаружить в доступной литературе исследований со сходным дизайном, однако необходимо отметить, что имеется информация о том, что при увеличении С-пептида повышается ИМТ. Так, коллектив авторов под руководством V. Kron провели исследование ( $n = 3186$  в возрасте 15–78 лет), в ходе которого выявлено увеличение ИМТ с 28,3 кг/м<sup>2</sup> в первом квартиле С-пептида до 37,4 кг/м<sup>2</sup> в четвертом квартиле ( $p < 0,001$ ) [175].

В ходе корреляционного анализа установлена положительная корреляционная связь С-пептида с возрастом, всеми антропометрическими показателями, АД, ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ГПН, креатинином, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общим и прямым билирубинами ( $p < 0,05$ ), обратно связан с ХС-ЛПВП и СКФ. Наши данные совпадают с результатами, полученными в исследовании M. Elba Gonzalez-Mejia, которая сообщила о прямой корреляции в выборке ( $n = 270$ , из них 57,8% женщин, средний возраст  $47,0 \pm 0,9$  лет) С-пептида с ОТ ( $r = 0,488$ ,  $p < 0,01$ ), индексом ОТ/ОБ ( $r = 0,265$ ,  $p < 0,01$ ), ИМТ ( $r = 0,496$ ,  $p < 0,01$ ), САД ( $r = 0,234$ ,  $p < 0,01$ ), ДАД ( $r = 0,237$ ,  $p < 0,01$ ), ГПН ( $r = 0,371$ ,  $p < 0,01$ ), ТГ ( $r = 0,251$ ,  $p < 0,01$ ), и об обратной – с ХС-ЛПВП ( $r = -0,211$ ,  $p < 0,01$ ) [176]. Кроме того, Abdullah A. и соавт. представили данные о наличии в группе арабских женщин ( $n = 80$ , средний возраст  $21,0 \pm 2,4$  лет) корреляции С-пептида с ОТ ( $r = 0,360$ ,  $p = 0,020$ ) и ХС-ЛПВП ( $r = -0,360$ ,  $p = 0,010$ ) [177].

Поскольку были получены достоверные отличия в медиане С-пептида у женщин с МНЗФ и МЗФ (1,3 [0,7; 1,8] и 0,8 [0,5; 1,1] нг/мл,  $p < 0,0001$ ), для

изучения клинической значимости связи МНЗФ с показателями С-пептида у женщин 25–44 лет нами был проведен ROC-анализ и изучена площадь под ROC-кривой (AUC). В полученной модели  $AUC = 0,669$ ,  $SE = 0,031$ ,  $p < 0,0001$  (удовлетворительное качество распознавания МНЗФ). Также нами определена отрезная точка С-пептида, способная распознавать наличие МНЗФ: 1,33 нг/мл при максимальной чувствительности и специфичности ( $Se = 49,3\%$ ,  $Sp = 85,9\%$ ). Наши данные о том, что С-пептид способен распознавать МНЗФ, находят подтверждение в работе M. Elba Gonzalez-Mejia с коллегами, которые показали, что в выборке женщин (средний возраст  $47,0 \pm 0,9$  лет) получена модель хорошего качества ( $AUC = 0,780$ ,  $p < 0,0001$ ), а пороговое значение С-пептида, способное распознавать МНЗФ, составило 2,4 мг/дл ( $Se = 67,7\%$ ,  $Sp = 75,8\%$ ) [176]. Литературные данные о С-пептиде как самостоятельном гормоне преимущественно говорят об ассоциации его высоких показателей с развитием ИР, МС и ассоциированных с ними ССЗ [12]. Более того, по некоторым сведениям, С-пептид представляет собой лучший предиктор смерти от сердечно-сосудистых причин у лиц без СД2, чем инсулин и основанные на его определении индексы ИР. Ассоциация высоких уровней С-пептида с повышенным риском смерти от ССЗ, судя по всему, является отражением патогенетической связи ИР и атеросклероза. Этот тезис находит подтверждение в работе N. Patel и соавт., которые сообщили, что в четвертом квинтиле С-пептида большинство смертельных исходов было вызвано ИБС, инфарктом миокарда и цереброваскулярной болезнью (ЦВБ) [178]. При этом некоторые другие исследователи получили иные данные. Например, T. Wang с коллегами сообщили, что в группе лиц с выраженной ИР на фоне нормальной массы тела риск развития ССЗ повышается на 77,0% (ОШ 1,77 (95% ДИ 1,26-2,46)), а в группе с СД2 на фоне нормальной массы тела – только на 70,0% (ОШ = 1,70 (95% ДИ 1,43-2,02)) [179]. J. Qin с соавт. опубликовали мета-анализ ( $n = 2588$ ), в котором сделали вывод о том, что низкие показатели С-пептида усугубляют гипохолестеринемию ХС-ЛПВП (гипоХС-ЛПВП) и ассоциированы с достоверным увеличением

частоты ИБС и ЦВБ у лиц с СД2 [86]. По-видимому, влияние С-пептида на метаболизм зависит не только от его концентрации, но и от других лабораторных показателей (например, глюкозы, инсулина, липидов, провоспалительных адипоцитокинов и т. д.).

В нашем исследовании женщины 25–44 лет с МНЗФ в сравнении с группой МЗФ имели более высокую медиану лептина (13,8 и 5,6 нг/мл,  $p < 0,0001$ ), ИЛ-6 (1,6 и 0,9 пг/мл,  $p < 0,0001$ ), ФНО $\alpha$  (4,9 и 3,9 пг/мл,  $p = 0,001$ ), индекса Л/А (0,26 и 0,11,  $p < 0,0001$ ). При повышении ИМТ отмечено достоверное увеличение показателей лептина, индекса Л/А, ИЛ-6, ФНО $\alpha$  при МЗФ, и лептина, ИЛ-6, ФНО $\alpha$  – при МНЗФ. Наши данные по лептину сопоставимы с результатами седьмого этапа Фрамингемского исследования (1998–2001 гг.). В ходе этого исследования среди прочего сравнивались клинические и лабораторные показатели участников, имеющих МС (т. е. с МНЗФ) ( $n = 983$ , 49,8% женщин, средний возраст  $62,0 \pm 9,0$  лет), с показателями участников без МС (соответственно, с МЗФ) ( $n = 1373$ , 58,1% женщин, средний возраст  $59,0 \pm 9,6$  лет). Было выявлено, что у лиц с МНЗФ по сравнению с МЗФ отмечался более низкий уровень адипонектина ( $7,0 \pm 1,8$  нг/мл против  $10,2 \pm 1,8$  нг/мл) и более высокий - ФНО $\alpha$  ( $1,3 \pm 1,7$  пг/мл против  $1,2 \pm 1,6$  пг/мл)  $p < 0,0001$  [180]. Кроме того, M. Motie с коллегами представили данные, согласно которым у лиц с МНЗФ по мере увеличения ИМТ отмечалось повышение уровня лептина (44,9 нг/мл против 24,6 нг/мл при МЗФ,  $p = 0,042$ ) [181]. При этом Gómez-Ambrosi J. с соавт. были получены другие данные, из которых следует, что средний уровень лептина не отличался у женщин с МНЗФО ( $n = 138$ , средний возраст  $49,3 \pm 10,5$  лет) и с МЗФО ( $n = 138$ , средний возраст  $47,2 \pm 10,2$  лет) ( $57,2 \pm 25,1$  против  $51,5 \pm 25,9$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). При этом, как лица с МЗФО, так и с МНЗФО имели более высокий уровень лептина, чем женщины с МЗФ при нормальной массе тела ( $n = 177$ , средний возраст  $47,0 \pm 10,0$  лет) ( $12,8 \pm 9,0$  нг/мл,  $p < 0,001$ ) [182]. В исследовании ЭССЕ-РФ при оценке уровня лептина у женщин ( $n = 233$ , средний возраст  $48,1 \pm 11,4$  лет) значимых отличий в уровне лептина между участницами с

МЗФО и МНЗФО выявлено не было ( $p < 0,05$ ) [57]. В работе М.А. Larsen и соавт. сообщалось, что показатель Л/А в ряду лиц с МЗФ при нормальной массе тела ( $n=15$ , из них 88,0 % женщин, возраст 31,0 [24,5; 37,5] лет), с МЗФО ( $n=36$ , из них 86,0 % женщин, медиана возраста 38,0 [29,5; 46,5] лет) и МНЗФО ( $n=14$ , из них 64,0 % женщин, медиана возраста 51,6 [42,1; 61,1] лет) значимо увеличивается ( $0,77$  [0,33; 1,25];  $5,61$  [2,61; 8,62];  $3,60$  [2,81; 8,43],  $p_{\text{тренда}} < 0,001$ ) [183].

В нашем исследовании обнаружено, что у женщин 25–44 лет с нормальной массой тела и низким уровнем лептина (1-й квартиль) МЗФ встречался в 6,6 раз чаще, чем в 4-м квартиле (40,5 и 6,1%,  $p < 0,0001$ ). При избыточной массе тела в верхнем квартиле лептина чаще, чем в нижнем, регистрировался как МЗФ (42,0 и 4,9%,  $p < 0,0001$ ), так и МНЗФ (37,7 и 5,7%,  $p < 0,0001$ ). При ожирении в обследованной выборке не было выявлено ни одной участницы с показателем лептина, соответствующему первому квартилю. Медиана лептина увеличивалась по мере повышения ИМТ как в группе МЗФ (с 4,5 до 18,9 нг/мл,  $p_{\text{тренда}} < 0,0001$ ), так и в группе МНЗФ (с 6,7 до 17,4 нг/мл,  $p_{\text{тренда}} < 0,0001$ ). Мы предполагаем, это может быть связано с тем, что при высоких значениях ИМТ редко встречаются низкие показатели лептина вследствие нарастания лептинорезистентности (ЛР). По данным мировой литературы, ключевой ролью лептина является регуляция пищевого поведения, а повышение его концентрации ассоциировано с развитием ИР, АГ и других ССЗ, таких как инфаркт миокарда [184]. Доказано, что концентрация лептина находится в прямой зависимости от массы жировой ткани. В типичных случаях ожирения выявляется постоянно повышенная концентрация лептина, которая вызывает перенасыщение лептиновых рецепторов и снижение их плотности, что, в свою очередь, приводит к формированию так называемой «лептин-индуцированной ЛР», которая усугубляет предрасположенность пациентов к ожирению и дальнейшему повышению уровня лептина и ЛР – формируется порочный круг [185]. Таким образом, при увеличении ИМТ уменьшается доля пациентов с низкими показателями лептина и возрастает доля

лиц с ЛР. В таком контексте выглядит логичным увеличение частоты МНЗФ в верхнем квартиле лептина при избыточной массе тела и ожирении.

При анализе показателей выборки молодых женщин мы зафиксировали положительную корреляцию лептина со всеми изученными антропометрическими показателями, возрастом, уровнями АД, а также ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, ГПН, АЛТ, ЩФ, ГГТП, ТТГ, отрицательную – с ХС-ЛПВП и общим билирубином. Наши данные находят подтверждение в литературных источниках. Так, S. Y. Hwang с коллегами сообщали, что в выборке женщин в возрасте старше 19 лет ( $n = 141$ ) лептин коррелировал с ИМТ ( $r = 0,454$ ,  $p < 0,01$ ), ОТ ( $r = 0,452$ ,  $p < 0,01$ ) и возрастом ( $r = -0,187$ ,  $p < 0,01$ ) [186]. В работе под руководством Zarrati M. ( $n = 184$ , 54,9% женщин, средний возраст  $37,6 \pm 10,2$  лет) была выявлена положительная корреляция лептина с ХС-ЛПНП ( $r = 0,194$ ,  $p = 0,011$ ) и отрицательная – с ТГ ( $r = -0,188$ ,  $p = 0,025$ ), мочевиной ( $r = -0,305$ ,  $p \leq 0,001$ ), креатинином ( $r = -0,219$ ,  $p = 0,007$ ) [187]. G. Iacobellis с соавт. сообщили о наличии прямой связи между лептином и ТТГ в группе женщин ( $n = 87$ , средний возраст  $34,7 \pm 9,0$  лет):  $r = 0,410$ ,  $p = 0,010$  [188]. Таким образом, полученные нами данные в целом соответствуют мировой литературе.

В 1-м квартиле индекса Л/А обнаружена более высокая распространенность МЗФ, по сравнению с 4-м квартилем при нормальной массе тела (41,4% и 9,9%,  $p < 0,0001$ ) и во всей выборке (31,6% и 18,1%,  $p = 0,066$ ). При этом в 4-м квартиле чаще, чем в 1-м, встречался МНЗФ при ожирении (50,0% и 6,8%,  $p < 0,0001$ ) и во всей выборке (38,8% и 11,3%,  $p < 0,0001$ ). Учитывая, что индекс Л/А рассчитывался как математическое отношение фактических показателей лептина и адипонектина, полученных в данной выборке женщин, динамика распространенности МЗФ и МНЗФ в квартилях индекса Л/А выглядит закономерно и соотносится с данными, полученными в квартилях лептина.

По данным корреляционного анализа, индекс Л/А был положительно связан с массой тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, САД, ДАД, ОХС, ТГ, ГПН, АЛТ, ГГТП, ЩФ. В исследовании S. Y. Hwang и соавт. сообщалось о наличии в выборке

условно здоровых женщин ( $n = 141$ , в возрасте 19–54 лет) корреляции индекса Л/А с возрастом ( $r = -0,182$ ,  $p < 0,01$ ), ИМТ ( $r = 0,342$ ,  $p < 0,01$ ), ОТ ( $r = 0,382$ ,  $p < 0,01$ ) [186]. К. Mikami в ходе изучения выборки лиц обоего пола ( $n = 871$ , из них 68,7 % женщин, средний возраст  $54,0 \pm 16,1$  лет) выявил положительную связь индекса Л/А с ТГ ( $r = 0,342$ ,  $p < 0,001$ ), АЛТ ( $r = 0,178$ ,  $p < 0,001$ ), ГГТП ( $r = 0,163$ ,  $p < 0,001$ ), ХС-ЛПНП ( $r = 0,117$ ,  $p < 0,001$ ) и отрицательную связь с ХС-ЛПВП ( $r = -0,314$ ,  $p < 0,001$ ) [189].

Нами выявлена более высокая распространенность МНЗФ в 4-м квартиле адипсина, чем в 1-м квартиле при ожирении (28,3 и 13,3%,  $p < 0,05$ ) в выборке молодых женщин. Литературные данные касательно влияния адипсина на метаболическое здоровье человека достаточно противоречивы. Так, в ходе лабораторного исследования Gómez-Vanoу N. было замечено, что введение адипсина при СД2 блокирует апоптоз и сохраняет массу  $\beta$ -клеток, тем самым улучшая чувствительность к инсулину и, соответственно, гликемический профиль [134]. I. Legakis клинически подтвердил эти данные, сообщив о более низком уровне адипсина при СД2 по сравнению лицами без СД2 ( $74,3 \pm 12,5$  против  $117,1 \pm 5,0$  пг/мл,  $p < 0,0001$ ) [190]. Вместе с тем, в ряде публикаций приведены данные об ассоциации адипсина с МНЗФ. Так, коллектив авторов под руководством Guo D. заявил о более высокой медиане адипсина при МС ( $n = 781$ , средний возраст  $54,3 \pm 7,2$  лет) по сравнению со здоровыми участниками ( $n = 431$ , средний возраст  $51,6 \pm 7,2$  лет) ( $5,02$  [4,05; 6,34] против  $4,84$  [3,93; 6,16] мкг/мл,  $p = 0,019$ ) [138]. В. В. Климонтов с коллегами в своем исследовании ( $n = 155$ , медиана возраста – 62 года) продемонстрировали более высокий уровень адипсина у лиц с СД2 (1848 пг/мл) по сравнению с участниками без диабета (1203 пг/мл,  $p < 0,0001$ ) [140].

В ходе корреляционного анализа мы отметили положительную связь адипсина с массой тела, ИМТ, ОБ, креатинином, отрицательную – с ПРЛ и ХС-ЛПВП. Наши показатели сопоставимы с результатами M. Milek, согласно которым в группе лиц обоего пола в возрасте 18–85 лет ( $n = 637$ ) уровни адипсина коррелировали с возрастом ( $r = 0,282$ ,  $p < 0,001$ ), массой тела ( $r = 0,264$ ,  $p < 0,001$ ),

ИМТ ( $r = 0,359$ ,  $p < 0,001$ ) [191]. Таким образом, полученные нами данные об увеличении распространенности МНЗФ при высоком уровне адипсина в сочетании с ожирением находят подтверждение в мировой литературе.

Мы обнаружили, что в группе женщин с нормальной массой тела и уровнем ИЛ-6, соответствующим 1-му квартилю, МЗФ встречался в 2,1 раза чаще, чем в верхнем квартиле ИЛ-6 (31,9 и 14,9%,  $p < 0,0001$ ). При ожирении в 4-м квартиле ИЛ-6 чаще, чем в нижнем, регистрировался как МЗФ (52,6 и 10,5%,  $p < 0,01$ ), так и МНЗФ (57,4 и 13,0%,  $p < 0,0001$ ). По мере увеличения ИМТ медиана ИЛ-6 возросла в 2,4 раза в группе МЗФ (с 0,8 до 1,9 пг/мл,  $p_{\text{тренда}} = 0,002$ ) и в 1,7 раз в группе МНЗФ (с 1,2 до 2,0 пг/мл,  $p_{\text{тренда}} = 0,045$ ). В литературе ИЛ-6 известен как провоспалительный адипоцитокин, а его концентрация в крови прямо пропорциональна ИМТ и жировой массе [192]. ИЛ-6 способствует фосфорилированию серина в составе рецептора инсулина и индуцирует сверхэкспрессию SOCS-3 (супрессор сигнальных цитокинов – 3 – ингибитор передачи сигналов инсулина), что приводит к развитию и усугублению низкоинтенсивного воспаления в жировой ткани, а также снижению чувствительности к инсулину и, следовательно, индукции ИР [193].

Получено, что в выборке молодых женщин 25–44 лет ИЛ-6 положительно коррелировал с возрастом, всеми анализируемыми антропометрическими показателями, уровнями АД, а также ТГ, креатинином, АЛТ, ГГТП, ЩФ, и отрицательно – с СКФ и общим билирубином. D. Askermann сообщал о прямой корреляции ИЛ-6 с ОТ ( $r = 0,307$ ,  $p < 0,01$ ) в выборке женщин 25–72 лет с МНЗФ ( $n = 89$ ) [194]. Кроме того, Т.Н. Lee с коллегами опубликовали данные, согласно которым в группе участников обоего пола ( $n = 456$ ) была выявлена отрицательная корреляция ИЛ-6 с возрастом ( $r = -0,195$ ,  $p < 0,01$ ) и ХС-ЛПВП ( $r = -0,099$ ,  $p < 0,05$ ) [14]. Таким образом, описанное негативное влияние ИЛ-6 на метаболизм объясняет увеличение распространенности МНЗФ при сочетании ожирения и повышенного уровня данного адипоцитокина.

Мы обнаружили, что МЗФ при нормальной массе тела встречался чаще при низких уровнях ФНО $\alpha$  (1 квартиль), чем в 4 квартиле (30,4 и 20,8%,  $p < 0,01$ ), а МНЗФ при ожирении чаще регистрировался в 1-м квартиле ФНО $\alpha$  по сравнению с 4-м (43,9 и 10,6%,  $p < 0,0001$ ). При повышении ИМТ медиана ФНО $\alpha$  увеличилась при МЗФ в 1,4 раза (с 3,9 до 5,5 пг/мл,  $p_{\text{тренда}} = 0,014$ ), при МНЗФ – в 1,7 раз (с 3,5 до 6,0 пг/мл,  $p_{\text{тренда}} = 0,008$ ). В мировых публикациях ФНО $\alpha$  описывается как провоспалительный адипоцитокин, причем его концентрация в плазме коррелирует с жировой массой (главным образом, абдоминальной) и наличием ИР. Кроме того, ФНО $\alpha$  является одним из индукторов низкоинтенсивного воспаления, персистирующего в жировой ткани [195].

В анализируемой выборке молодых женщин ФНО $\alpha$  прямо коррелировал с возрастом, массой тела, ИМТ, окружностью талии и бедер, индексом ОТ/ОБ, САД, ДАД, креатинином, ЩФ, ТГ, АЛТ, ГГТП, ТТГ, обратно – с СКФ, ХС-ЛПВП, ПРЛ. Наши результаты находят подтверждение в данных Т.Н. Lee о том, что в группе из 456 человек обоего пола со средним возрастом 40,5 лет ФНО $\alpha$  был прямо связан с массой тела ( $r = 0,276$ ,  $p < 0,01$ ), ИМТ ( $r = 0,207$ ,  $p < 0,01$ ), ОТ/ОБ ( $r = 0,202$ ,  $p < 0,01$ ), САД ( $r = 0,203$ ,  $p < 0,01$ ), ДАД ( $r = 0,185$ ,  $p < 0,01$ ), ОХС ( $r = 0,115$ ,  $p < 0,05$ ), ТГ ( $r = 0,270$ ,  $p < 0,01$ ), ХС-ЛПНП ( $r = 0,151$ ,  $p < 0,01$ ), и обратно – с ХС-ЛПВП ( $r = -0,174$ ,  $p < 0,01$ ) [14]. Кроме того, D. Askermann с коллегами в ранее приведенном нами исследовании сделали заключение о наличии положительной корреляционной связи между ФНО $\alpha$  и ОТ ( $r = 0,228$ ,  $p < 0,05$ ) в группе женщин 25–72 лет с МНЗФ ( $n = 89$ ) [194]. Таким образом, ФНО $\alpha$  ассоциирован с ожирением и МНЗФ.

В настоящее время не разработаны нормативные показатели адипоцитокинов для метаболических нарушений, в связи с чем мы провели поиск уровней адипоцитокинов, ассоциированных с МНЗФ. Для определения уровней адипоцитокинов, способных распознавать МНЗФ, проведен ROC-анализ. Подобные исследования ранее были проведены Т. Gijón-Conde и R. Hassannejad. Gijón-Conde Т. исследовала способность лептина распознавать наличие МС ( $n =$

11540, 50,5% женщин, средний возраст  $46,9 \pm 17,0$  лет). Данные ROC-анализа, проведенного в рамках данного проекта, показал, что пороговое значение лептина для выявления кардиометаболических нарушений у женщин составило 23,8 нг/мл ( $AUC = 0,722$ ,  $Se = 72,3\%$ ,  $Sp = 58,7$ ) [196]. При этом в исследовании под руководством R. Hassannejad ( $n = 100$ , 52% женщин, средний возраст 68,7 лет) ни один из адипокинов не доказал способность прогнозирования МНЗФ [197].

В ходе анализа ROC-кривых нами выявлено, что в выборке женщин в возрасте 25–44 лет уровень лептина, способный распознавать МНЗФ, составил 8,6 нг/мл ( $AUC = 0,774$ ), ИЛ-6 – 1,57 пг/мл ( $AUC = 0,671$ ), индекса Л/А – 0,103 ( $AUC = 0,687$ ).

Также мы оценили шанс наличия МНЗФ с использованием однофакторного логистического регрессионного анализа. Было выяснено, что в группе женщин 25–44 лет шанс наличия МНЗФ достоверно повышался при уровне лептина выше 8,6 нг/мл, С-пептида – выше 1,33 нг/мл, а также при повышении ФНО $\alpha$  на 10 пг/мл, ЩФ и ГГТП на 10 Ед/л. 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, а также при повышении уровней печеночных трансаминаз: АСТ — ОШ = 4,55; АЛТ — ОШ = 2,72; ГГТП — ОШ = 3,69; [198]. Kim S.K. с соавт. в своем исследовании ( $n = 556$ , 38,7% женщин) показали, что шанс наличия МНЗФ в квартилях лептина увеличивался с 1,0 в нижнем квартиле до 3,6 95% ДИ 2,0–6,7 в верхнем квартиле [199].

В ходе проведения многофакторного логистического регрессионного анализа мы выяснили, что у женщин 25–44 лет шанс развития МНЗФ увеличивается при повышении возраста на год на 6,7%, на 1,5% при повышении ЩФ на 1 Ед/л, в 4,3 раза при уровне С-пептида  $>1,56$  нг/мл, в 3,2 раза при уровне лептина  $>8,6$  нг/мл. Choi J.R. с соавт. провели исследование, в ходе которого оценивали шанс развития МС в ходе 2,8-летнего наблюдения за выборкой из 1590 человек (из них 930 женщин) 40–70 лет, не имевших МС на старте наблюдения.

По завершении наблюдения МС развился у 148 женщин (15,9%). По данным мультивариантного логистического регрессионного анализа, у женщин с гиперлептинемией шанс развития МС был в 2,1 раз выше, чем при низком уровне лептина (ОШ = 2,1; 95 % ДИ 1,06–4,25,  $p = 0,036$ ) [200].

## 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. Кроме того, существуют данные об отрицательной корреляции уровней общего и прямого билирубина с риском ССЗ.

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 ( $OT\ 82,8 \pm 6,3$  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.

## 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, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

|              |  |
|--------------|--|
| АГ           | - артериальная гипертензия                           |
| АД           | - артериальное давление                              |
| АЛТ          | - аланинаминотрансфераза                             |
| АО           | - абдоминальное ожирение                             |
| АСТ          | - аспартатаминотрансфераза                           |
| ВЖТ          | - висцеральная жировая ткань                         |
| ВОЗ          | - Всемирная Организация здравоохранения              |
| ГГТП         | - гаммаглутамилтранспептидаза                        |
| ГИ           | - гиперинсулинемия                                   |
| гипоХС-ЛПВП  | - гипохолестеринемия липопротеидов высокой плотности |
| ГЛЮТ-4       | - глюкозный транспортер 4 типа                       |
| ГПН          | - глюкоза плазмы натощак                             |
| ГЭБ          | - гематоэнцефалический барьер                        |
| ЖК           | - жирные кислоты                                     |
| ЖТ           | - жировая ткань                                      |
| ИЛ-6         | - интерлейкин 6                                      |
| ИМ           | - инфаркт миокарда                                   |
| ИМТ          | - индекс массы тела                                  |
| Индекс Л/А   | - индекс лептин / адипонектин                        |
| Индекс ОТ/ОБ | - индекс окружность талии / окружность бедер         |
| ИР           | - инсулинорезистентность                             |
| ИФА          | - иммуноферментный анализ                            |
| ЛР           | - лептинорезистентность                              |
| Me           | - медиана  |
| МЗФ          | - метаболически здоровый фенотип                     |
| МЗФО         | - метаболически здоровый фенотип ожирения            |
| МНЗФ         | - метаболически нездоровый фенотип                   |

|                |  |
|----------------|--|
| МНЗФО          | - метаболически нездоровый фенотип ожирения  |
| МС             | - метаболический синдром   |
| НВ             | - нормальный вес (масса тела)  |
| Об. Б-н        | - общий билирубин  |
| ОБ             | - окружность бедер   |
| ОТ             | - окружность талии   |
| ОХС            | - общий холестерин   |
| ОШ             | - отношение шансов   |
| ПРЛ            | - пролактин  |
| Пр. Б-н        | - прямой билирубин   |
| СД2            | - сахарный диабет 2 типа   |
| СЖК            | - свободные жирные кислоты   |
| СКФ            | - скорость клубочковой фильтрации  |
| СРБ            | - С-реактивный белок   |
| ССЗ            | - сердечно-сосудистые заболевания  |
| T <sub>3</sub> | - тироксин   |
| T <sub>4</sub> | - трийодтиронин  |
| ТГ             | - триглицериды   |
| ТТГ            | - тиреотропный гормон  |
| ФНО $\alpha$   | - фактор некроза опухоли альфа   |
| ХС             | - холестерин   |
| ХС-ЛПВП        | - холестерин липопротеидов высокой плотности   |
| ХС-ЛПНП        | - холестерин липопротеидов низкой плотности  |
| ЦВБ            | - цереброваскулярная болезнь   |
| ЧСС            | - частота сердечных сокращений   |
| ЩЖ             | - щитовидная железа  |
| ЭССЕ-РФ        | - исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» |

|              |   |
|--------------|---|
| AUC          | - area under curve, площадь под кривой  |
| IDF          | - International Diabetes Federation   |
| Lep (ob)     | - ген ожирения  |
| M            | - среднее арифметическое значение<br>National Cholesterol Education Program-Adult Treatment |
| NCEP ATP III | - Panel III, третья Национальная образовательная программа по холестерину                   |
| NHANES III   | - Национальное обследование здоровья и питания США  |
| SD           | - стандартное отклонение  |
| Se           | - чувствительность диагностического теста   |
| Sp           | - специфичность диагностического теста  |
| ROC          | - receiving operating characteristic, рабочая характеристика модели                         |
| 95% ДИ       | - 95 % доверительный интервал   |
| [25; 75]     | - процентиля  |

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Lin, X. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics / X. Lin, H. Li // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 12. – Article ID: 706978.
2. Sims, E. A. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? / E. A. Sims // *Metabolism*. – 2001. – Vol. 50, N 12. – P. 1499–1504.
3. Shah, R. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox / R. Shah, E. Gayat, J. L. Jr. Januzzi [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63, N 8. – P. 778–785.
4. Романцова, Т. И. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость / Т. И. Романцова, Е. В. Островская // *Альманах клинической медицины*. – 2015. – Спецвып. 1. – С. 75–86.
5. Phillips, C. M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications / C. M. Phillips // *Ann N Y Acad Sci*. – 2017. – Vol. 1391, N 1. – P. 85–100.
6. Драпкина, О. М. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. / О. М. Драпкина, С. О. Елиашевич, Р. Н. Шепель // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – Т. 134, № 6. – С. 73–79.
7. Косыгина, А. В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике / А. В. Косыгина // *Ожирение и метаболизм*. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 32–39.
8. Kim, J. E. The roles and associated mechanisms of adipokines in development of metabolic syndrome / J. E. Kim, J. S. Kim, M. J. Jo [et al.] // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, N 2. – P. 334.
9. Teixeira, P. F. D. S. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome / P. F. D. S. Teixeira, P. B. Dos Santos, C. C. Pazos-Moura // *Ther Adv Endocrinol Metab*. – 2020. – Vol. 13, N 11. – P. 1–33.
10. Воевода, С. М. Связь атеросклероз-ассоциированных кардиоваскулярных факторов риска с разным уровнем пролактина у женщин репродуктивного возраста / С. М. Воевода, Л. В. Щербакова, Д. В. Денисова [и др.] // *Атеросклероз*. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 67–72.

11. Hills, C. E. Intracellular signalling by C-peptide / C. E. Hills, N. J. Brunskill // *Exp Diabetes Res.* – 2008. – Article ID: 635158.
12. Mahmoodi, M. R. Association of C-peptide and lipoprotein(a) as two predictors with cardiometabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes in KERCADR population-based study / M. R. Mahmoodi, H. Najafipour // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, N 5. – Article ID: e0268927.
13. Wang, W. Q. Metabolically healthy obesity and unhealthy normal weight rural adults in Xinjiang: prevalence and the associated factors / W. Q. Wang, B. Wei, Y. P. Song [et al.] // *BMC Public Health.* – 2021. – Vol. 21, N 1. – Article ID: 1940.
14. Lee, T. H. Comparison of serum adipocytokine levels according to metabolic health and obesity status / T. H. Lee, W. S. Jeon, K. J. Han [et al.] // *Endocrinol Metab (Seoul).* – 2015. – Vol. 30, N 2. – P. 185–194.
15. Gómez-Zorita, S. Metabolically healthy obesity and metabolically obese normal weight: a review / S. Gómez-Zorita, M. Queralt, M. A. Vicente [et al.] // *J Physiol Biochem.* – 2021. – Vol. 77, N 1. – P. 175–189.
16. Marini, M. A. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women / M. A. Marini, E. Succurro, S. Frontoni [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30, N 8. – P. 2145–2147.
17. Ortega, F. B. Role of physical activity and fitness in the characterization and prognosis of the metabolically healthy obesity phenotype: a systematic review and meta-analysis / F. B. Ortega, C. Cadenas-Sanchez, J. H. Migueles [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2018. – Vol. 61, N 2. – P. 190–205.
18. Hoddy, K. K. Insulin resistance persists despite a metabolically healthy obesity phenotype / K. K. Hoddy, C. L. Axelrod, J. T. Mey [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2022. – Vol. 30, N 1. – P. 39–44.
19. Kouvari, M. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort

study / M. Kouvari, D. B. Panagiotakos, M. Yannakoulia [et al.] // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 93. – P. 18–24.

20. Karelis, A. D. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile / A. D. Karelis, M. Faraj, J. P Bastard [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2005. – Vol. 90, N 7. – P. 4145–4150.

21. Koster, A. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome / A. Koster, S. Stenholm, D. E. Alley [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2010. – Vol. 18, N 12. – P. 2354–2361.

22. Flegal, K. M. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis / K. M. Flegal, B. K. Kit, H. Orpana, B. I. Graubard // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, N 1. – P. 71–82.

23. Diniz, M. F. H. S. Factors associated with metabolically healthy status in obesity, overweight, and normal weight at baseline of ELSA-Brasil / M. F. H. S. Diniz, A. M. R. Beleigoli, A. L. P. Ribeiro [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, N 27. – Article ID: e4010.

24. Jung, C. H. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? / C. H. Jung // *Korean J. Intern. Med*. – 2017. – Vol. 32, N 4. – P. 611–621.

25. van Vliet-Ostaptchouk, J. V. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies / J. V. van Vliet-Ostaptchouk, M.-L. Nuotio, S.N. Slagter [et al.] // *BMC Endo Dis*. – 2014. – Vol. 14, N 9.

26. Бояринова, М. А. Метаболически здоровое ожирение: предикторы трансформации в нездоровый фенотип в популяции жителей Санкт-Петербурга (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / М. А. Бояринова, О. П. Ротарь, А. М. Ерина [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2021. – Т. 27, №3. – С. 279–290.

27. Отт, А. В. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического

атеросклероза / А. В. Отт, Г. А. Чумакова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 21–28.

28. Драпкина, О. М. Ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани. Методические рекомендации / О. М. Драпкина, Р. К. Ангарский, Е. А. Рогожкина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 95–106.

29. Чулков, В. С. Факторы кардиометаболического риска при различных фенотипах ожирения в молодом возрасте / В. С. Чулков, А. И. Сеницкий, Н. К. Вереина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 58–66.

30. Berezina, A. Prevalence, risk factors, and genetic traits in metabolically healthy and unhealthy obese individuals / A. Berezina, O. Belyaeva, O. Berkovich [et al.] // Biomed Res Int. – 2015. – Article ID: 548734.

31. Островская, Е. В. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным выборки Московского региона / Е. В. Островская, Т. И. Романцова, А. Н. Герасимов, Т. Е. Новоселова // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14, № 4. — С. 51–56.

32. Седых, Д.Ю. Трехлетний прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от индекса массы тела: данные регистра острого коронарного синдрома города Кемерово / Седых Д. Ю., Герман А. И., Хрячкова О. Н. [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 4–11.

33. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18, № 1. — С. 5–99.

34. Pikhart, H. Trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants / H. Pikhart, M. Bobak, S. Malyutina [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387, N 10026. – P. 1377–1396.

35. Andres, R. Effect of obesity on total mortality / R. Andres // *Int. J. Obes.* – 1980. – Vol. 4, N 4. – P. 381–386.
36. Muñoz-Garach, A. Does metabolically healthy obesity exist? / A. Muñoz-Garach, I. Cornejo-Pareja, F. J. Tinahones // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8, N 6. – P. 1–10.
37. Мустафина, С. В. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45–69 лет г. Новосибирска / С. В. Мустафина, Л. В. Щербакова, Д. А. Козупеева и др. // *Ожирение и метаболизм.* – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 31–37.
38. Вильсон, Н. И. Метаболический синдром: эпидемиология, критерии диагностики, расовые особенности / Н. И. Вильсон, Л. В. Беленькая, Л. Ф. Шолохов [и др.] // *Acta biomedica scientifica.* – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 180–191.
39. Brochu, M. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? / M. Brochu, A. Tchernof, I. J. Dionne [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86, N 3. – P. 1020–1025.
40. Karelis, A. D. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (МНО)? / A. D. Karelis, M. Brochu, R. Rabasa-Lhoret // *Diabetes Metab.* – 2004. – Vol. 30. – P. 569–572.
41. Stefan, N. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans / N. Stefan, K. Kantartzis, J. Machann [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol. 168, N 15. – P. 1609–1616.
42. Мычка, В. Б. Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом / В. Б. Мычка, А. Л. Верткин, Л. И. Вардаев [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 41–81.
43. Wildman, R. P. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004) / R. P.

Wildman, P. Muntner, K. Reynolds [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol. 168, N 15. – P. 1617–1624.

44. Aguilar-Salinas, C. A. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype / C. A. Aguilar-Salinas, E. G. García, L. Robles [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93, N. 10. – P. 4075–4079.

45. Meigs, J. B. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease / J. B. Meigs, P. W. Wilson, C. S. Fox // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91, N 8. – P. 2906–2912.

46. Hamer, M. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality / M. Hamer, E. Stamatakis // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97, N 7. – P. 2482–2488.

47. Alberti, K. G. M. M. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation / K. G. M. M. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Diabet. Med.* – 2006. – Vol. 23, N 5. – P. 469–480.

48. Rastović, M. Heart rate variability in metabolically healthy and metabolically unhealthy obese premenopausal women / M. Rastović, B. Srdić Galić, O. Barak // *Acta Endocrinol (Buchar).* – 2016. – Vol. 12, N 1. – P. 35–42.

49. Mauriège, P. Comparing an adiposopathy approach with four popular classifications schemes to categorize the metabolic profile of postmenopausal women / P. Mauriège, A. D. Karelis, N. Taleb [et al.] // *J Physiol Biochem.* – 2020. – Vol. 76, N 4. – P. 609–622.

50. Alberti, K. G. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, N 16. – P. 1640–1645.

51. Teymoori, F. Dietary and lifestyle indices for hyperinsulinemia with the risk of obesity phenotypes: a prospective cohort study among Iranian adult population /

F. Teymoori, E. Mokhtari, M. Kazemi Jahromi [et al.] // BMC Public Health. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 990.

52. Hosseinpanah, F. The association between transition from metabolically healthy obesity to metabolic syndrome, and incidence of cardiovascular disease: Tehran lipid and glucose study / F. Hosseinpanah, E. Tasdighi, M. Barzin [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, N 9. – Article ID: e0239164.

53. Мустафина С. В. Половозрастные особенности распространенности метаболически здорового фенотипа ожирения / Мустафина С. В., Винтер Д. А., Щербакова Л. В. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 76–84.

54. Шляхто, Е. В. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению / Е. В. Шляхто, С. В. Недогода, А. О. Конради [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 4, № 132. – С. 7–13.

55. Гончарова, Е. В. Метаболический синдром и метаболически здоровое ожирение у молодых мужчин / Е. В. Гончарова, Н. А. Петунина, О. Л. Бокерия, А. А. Архипкин // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 8. – С. 64–67.

56. Мустафина, С. В. Фенотипы ожирения и риск развития инфаркта миокарда, по данным проспективного когортного исследования / С. В. Мустафина, Д. А. Винтер, О. Д. Рымар [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 6. – С. 109–114.

57. Бояринова, М. А. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / М. А. Бояринова, А. В. Орлов, О. П. Ротарь [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 8. – С. 40–45.

58. Zoghi, G. Prevalence of metabolically unhealthy obesity, overweight, and normal weight and the associated risk factors in a southern coastal region, Iran (the PERSIAN cohort study): a cross-sectional study / G. Zoghi, R. Shahbazi, M. Mahmoodi [et al.] // BMC Public Health. – 2021. – Vol. 21, N 1. – Article ID: 2011.

59. Gutiérrez-Repiso, C. Variable patterns of obesity and cardiometabolic phenotypes and their association with lifestyle factors in the Di@bet.es study / C. Gutiérrez-Repiso, F. Soriguer, G. Rojo-Martínez [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2014. – Vol. 24, N 9. – P. 947–955.

60. Guzmán-García, J. M. Diagnostic accuracy of the waist-to-height ratio and other anthropometric indices for metabolically healthy obesity in the working population / J. M. Guzmán-García, M. Romero-Saldaña, G. Molina-Recio [et al.] // *Front Nutr.* – 2022. – Vol. 9. – Article ID: 962054.

61. Rotar, O. Metabolically healthy obesity and metabolically obese normal weight in Russian population / O. Rotar, A. Konradi, S. Shalnova [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. – 34, N 2. – P. 16.

62. Бородкина, Д. А. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? / Д. А. Бородкина, О. В. Груздева, Л. В. Квиткова, О. Л. Барбараш // *Проблемы Эндокринологии.* – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 33–39.

63. Björntorp, P. Metabolic implications of body fat distribution / P. Björntorp // *Diabetes Care.* – 1991. – Vol. 14, N 12. – P. 1132–1143.

64. Hardy, O. T. What causes the insulin resistance underlying obesity? / O. T. Hardy, M. P. Czech, S. Corvera // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2012. – Vol. 19, N 2. – P. 81–87.

65. Пылаев, Т. Е. Регенерация  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Обзор литературы / Т. Е. Пылаев, И. В. Смышляева, Э. Б. Попыхова // *Сахарный диабет.* – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 395–404.

66. Francisco, V. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? / V. Francisco, J. Pino, M. A. Gonzalez-Gay [et al.] // *British J. of Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175. – P. 1569–1579.

67. Kahn, C. R. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome / C. R. Kahn, G. Wang, K. Y. Lee // *J Clin Invest.* – 2019. – Vol. 129, N 10. – P. 3990–4000.

68. Мустафина, С. В. Тиреоидный статус у лиц с ожирением / С. В. Мустафина, О. Д. Рымар, Г. И. Симонова, Л. В. Щербакова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 57–62.
69. Петунина, Н. А. Гормоны жировой ткани и функциональная активность щитовидной железы / Н. А. Петунина, Н. Э. Альтшулер, Н. Г. Ракова, Л. В. Трухина // Ожирение и метаболизм. – 2010. – Т. 7, № 4. – С. 8–11.
70. Razvi, S. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases / S. Razvi, A. Jabbar, A. Pingitore [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71, N 16. – P. 1781–1796.
71. Shin, J. A. Association between lower normal free thyroxine concentrations and obesity phenotype in healthy euthyroid subjects / J. A. Shin, E. Y. Mo, E. S. Kim [et al.] // Int J Endocrinol. – 2014. – Article ID: 104318.
72. Руюткина, Л. А. Субклинический гипотиреоз и метаболический синдром: основания для медикаментозного вмешательства / Л. А. Руюткина, Д. С. Руюткин // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 41–47.
73. Abiri, B. Association between thyroid function and obesity phenotypes in healthy euthyroid individuals: an investigation based on Tehran Thyroid Study / B. Abiri, A. R. Ahmadi, M. Mahdavi [et al.] // Eur J Med Res. – 2023. – Vol. 28, N 1. – P. 179.
74. Amouzegar, A. Association between thyroid function and development of different obesity phenotypes in euthyroid adults: a nine-year follow-up / A. Amouzegar, E. Kazemian, H. Abdi [et al.] // Thyroid. – 2018. – Vol. 28, N 4. – P. 458–464.
75. Vieira, I. H. The mysterious universe of the TSH receptor / I. H. Vieira, D. Rodrigues, I. Paiva // Front Endocrinol (Lausanne) – 2022. – Vol. 13. – Article ID: 944715.
76. Bernard, V. New insights in prolactin: pathological implications / V. Bernard, J. Young, P. Chanson, N. Binart // Nat Rev Endocrinol. – 2015. – Vol. 11, N 5. – P. 265–275.

77. Koca, A. O. Is idiopathic mild hyperprolactinemia a cardiovascular risk factor? / A. O. Koca, M. Dagdeviren, T. Akkan [et al.] // *Niger J Clin Pract.* – 2021. – Vol. 24, N 2. – P. 213–219.
78. Corona, G. The metabolic role of prolactin: systematic review, meta-analysis and preclinical considerations / G. Corona, G. Rastrelli, P. Comoglio [et al.] // *Expert Rev Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 17, N 6. – P. 533–545.
79. Zhao, H. The role of prolactin/vasoinhibins in cardiovascular diseases / H. Zhao, S. Gong, Y. Shi [et al.] // *Animal Model Exp Med.* – 2023. – Vol. 6, N 2. – P. 81–91.
80. Рымар, О. Д. Частота метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет в зависимости от уровня пролактина / О. Д. Рымар, С. М. Воевода, Е. В. Шахтшнейдер [и др.] // *Ожирение и метаболизм.* – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 180–189.
81. Романцова, Т. И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина / Т. И. Романцова // *Ожирение и метаболизм.* – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 5–18.
82. Harnishsingh, B. Is C-peptide a predictor of severity of coronary artery disease in metabolic syndrome? An observational study / B. Harnishsingh, B. Rama // *Indian Heart J.* – 2018. – Vol. 70, N 3. – P. 105–109.
83. Vejrazkova, D. Insights into the physiology of C-peptide / D. Vejrazkova, M. Vankova, P. Lukasova [et al.] // *Physiol Res.* – 2020. – Vol. 69, N 2. – P. 237–243.
84. Rossiter, J. L. The actions of C-peptide in HEK293 cells are dependent upon insulin and extracellular glucose concentrations / J. L. Rossiter, L. J. Redlinger, G. R. Kolar [et al.] // *Peptides.* – 2022. – Vol. 150. – Article ID: 170718.
85. Yan, S. T. The bidirectional association of C-peptide with cardiovascular risk in nondiabetic adults and patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study / S. T. Yan, J. Sun, Z. Y. Gu [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2022. – Vol. 21, N 1. – P. 201.

86. Qin, J. Effects of serum C-peptide level on blood lipid and cardiovascular and cerebrovascular injury in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis / J. Qin, R. Sun, D. Ding // *Contrast Media Mol Imaging*. – 2022. – Vol. 2022. – Article ID: 6314435.
87. Iacobini, C. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity / C. Iacobini, G. Pugliese, C. Blasetti Fantauzzi, [et al.] // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 92. – P. 51–60.
88. Jamar, G. Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: Hyperleptinemia in metabolically healthy obese / G. Jamar, D.A. Caranti, H. de Cassia Cesar [et al.] // *Appetite*. – 2017. – Vol. 1, N 108. – P. 477–482.
89. Каде, А.Х. Дисфункция жировой ткани (адипозопатия) как основной механизм метаболического синдрома / А. Х. Каде, Е. А. Чабанец, С. А. Занин, П. П. Поляков // *Вопросы питания*. 2022. Т 91, № 1. С. 27–36.
90. Razaqat, S. Biomarkers of metabolic syndrome: role in pathogenesis and pathophysiology of atrial fibrillation / S. Razaqat, S. Sharif, M. Majeed [et al.] // *J Atr Fibrillation*. – 2021. – Vol. 14, N 2. – Article ID: 20200495.
91. Рябова, Е.А. Провоспалительные адипокины и цитокины при абдоминальном ожирении как фактор развития атеросклероза и патологии почек / Е. А. Рябова, Ю. И. Рагино // *Атеросклероз*. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 101–110.
92. Khoramipour, K. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition / K. Khoramipour, K. Chamari, A. A. Nekmatikar [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, N 4. – Article ID: 1180.
93. Танянский, Д. А. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов / Д. А. Танянский, А. Д. Денисенко // *Ожирение и метаболизм*. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 103–111.
94. Kim, J. Y. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue / J. Y. Kim, E. van de Wall, M. Laplante [et al.] // *J Clin Invest*. – 2007. – Vol. 117. – P. 2621–2637.

95. Fu, Y. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation / Y. Fu, N. Luo, R. L. Klein, W. T. Garvey // *J Lipid Res.* – 2005. – Vol. 46, N 7. – P. 1369–1379.
96. Han, W. Role of adiponectin in cardiovascular diseases related to glucose and lipid metabolism disorders / W. Han, S. Yang, H. Xiao [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, N 24. – Article ID: 15627.
97. Qiao, L. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism / L. Qiao, C. Zou, D. R. van der Westhuyzen, J. Shao // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1824–1833.
98. Ritchie, I. R. Rapid loss of adiponectin-stimulated fatty acid oxidation in skeletal muscle of rats fed a high fat diet is not due to altered muscle redox state / I. R. Ritchie, D. J. Dyck // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 12. – Article ID: 52193.
99. Lopez-Yus, M. Adiponectin overexpression in C2C12 myocytes increases lipid oxidation and myofiber transition / M. Lopez-Yus, R. Lopez-Perez, M. P. Garcia-Sobreviela [et al.] // *J Physiol Biochem.* – 2022. – Vol. 78, N 2. – P. 517–525.
100. Jung, T. W. Salsalate and adiponectin improve palmitate-induced insulin resistance via inhibition of selenoprotein P through the AMPK-FOXO1 $\alpha$  pathway / T. W. Jung, H. Y. Choi, S. Y. Lee [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 6. – Article ID: 66529.
101. Wada, T. Adiponectin regulates the circadian rhythm of glucose and lipid metabolism / T. Wada, Y. Yamamoto, Y. Takasugi [et al.] // *J Endocrinol.* – 2022. – Vol. 254, N 2. – P. 121–133.
102. Ahl, S. Adiponectin levels differentiate metabolically healthy vs unhealthy among obese and nonobese white individuals / S. Ahl, M. Guenther, S. Zhao [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100, N 11. – P. 4172–4180.
103. Doumatey, A. P. Paradoxical hyperadiponectinemia is associated with the metabolically healthy obese (MHO) phenotype in african americans / A. P. Doumatey, A. R. Bentley, J. Zhou [et al.] // *J Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 2, N 2. – P. 51–65.

104. Gomez-Huelgas, R. Impact of intensive lifestyle modification on levels of adipokines and inflammatory biomarkers in metabolically healthy obese women / R. Gomez-Huelgas, J. Ruiz-Nava, S. Santamaria-Fernandez [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2019. – Article ID: 4165260.

105. Панова, Е. И. Клинические особенности и инсулинорезистентность у мужчин с метаболически нездоровым фенотипом ожирения / Е. И. Панова, М. С. Пиманкина, О. В. Каратаева // *Архивъ внутренней медицины.* – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 288–295.

106. Farr, O. M. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? / O. M. Farr, A. Gavrieli, C. S. Mantzoros // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2015. – Vol. 22, N 5. – P. 353–359.

107. Caron, A. Leptin and brain-adipose crosstalks / A. Caron, S. Lee, J. K. Elmquist, L. Gautron // *Nat Rev Neurosci.* – 2018. – Vol. 19, N 3. – P. 153–165.

108. Zhao, S. Leptin: less is more / S. Zhao, C. M. Kusminski, J. K. Elmquist [et al.] // *Diabetes.* – 2020. – Vol. 69, N 5. – P. 823–829.

109. Perakakis, N. Leptin in leanness and obesity: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* – 2021. - Vol. 77, N 6. – P. 745–760.

110. Сердюков, Д. Ю. Абдоминальное ожирение и метаболическая активность адипоцитов: критерии "здоровья" и "нейтральности" / Д. Ю. Сердюков, А. В. Гордиенко, Д. А. Соколов [и др.] // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 199–206.

111. Banks, W. A. Role of the blood-brain barrier in the evolution of feeding and cognition / W. A. Banks // *Ann N Y Acad Sci.* – 2012. – Vol. 1264, N 1. – P.13–19.

112. Wauman, J. Leptin receptor signaling pathways to leptin resistance / J. Wauman, J. Tavernier // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2011. – Vol. 16, N 7. – P. 2771–2793.

113. Jung, C. H. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity / C. H. Jung, M. S. Kim // *Arch Pharm Res.* – 2013. – Vol. 36, N 2. – P. 201–207.

114. Красильникова, Е. И. Адипозопатия — ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности / Е. И. Красильникова, Я. Б. Благосклонная, А. А. Быстрова // Артериал. гипертенз. — 2012. — Т. 18, №2. — С. 164–176.
115. Baral, A. Leptin induces apoptotic and pyroptotic cell death via NLRP3 inflammasome activation in rat hepatocytes / A. Baral, P. H. Park // *Int J Mol Sci.* — 2021. — Vol. 22, N 22. — Article ID: 12589.
116. Pérez-Pérez, A. Role of leptin in female reproduction / A. Pérez-Pérez, F. Sánchez-Jiménez, J. Maymó [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* — 2015. - Vol. 53, N 1. — P. 15–28.
117. Salem, A. M. Variation of leptin during menstrual cycle and its relation to the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis: a systematic review / *Int J Womens Health.* — 2021. — Vol. 13. — P. 445–458.
118. Смирнова, Е. Н. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом / Е. Н. Смирнова, С. Г. Шулькина // *Ожирение и метаболизм.* — 2017. — Т. 14, № 1. — С. 30–34.
119. Железнова, Е.А. Распределение жировых депо у лиц молодого возраста с различным метаболическим фенотипом / Е. А. Железнова, Ю. В. Жернакова, М. А. Шария [и др.] // *Системные гипертензии.* — 2022. — Т. 19, № 4. — С. 17–25.
120. Oda, N. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance / N. Oda, S. Imamura, T. Fujita [et al.] // *Metabolism.* — 2008. — Vol. 57, N 2. — P. 268–273.
121. Гаврилова, Н. Е. Маркеры нарушения метаболизма висцеральной жировой ткани у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа / Н. Е. Гаврилова, В. А. Метельская, С. А. Бойцов [и др.] // *Терапевтический архив.* — 2015. — Т. 87, № 10. — С. 31–36.

122. Satoh, N. Leptin-to-adiponectin ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients / N. Satoh, M. Naruse, T. Usui [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, N 10. – P. 2488–2490.

123. Kotani, K. Leptin: adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type 2 diabetes: relationship of the index to carotid intima–media thickness / K. Kotani, N. Sakane, K. Saiga [et al.] // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 2684–2686.

124. Adejumo, E. N. Leptin: Adiponectin ratio discriminated the risk of metabolic syndrome better than adiponectin and leptin in Southwest Nigeria / E. N. Adejumo, O. A. Adejumo, A. Azenabor [et al.] // *Diabetes Metab Syndr*. – 2019. – Vol. 13, N 3. – P. 1845–1849.

125. Morita, Y. Impact of adiponectin and leptin on long-term adverse events in Japanese patients with acute myocardial infarction. Results from the Nagoya Acute Myocardial Infarction Study (NAMIS) / Y. Morita, K. Maeda, T. Kondo [et al.] // *Circ J*. – 2013. – Vol. 77, N 11. – P. 2778–2785.

126. Gupta, V. Association of Leptin: Adiponectin ratio and metabolic risk markers in postmenopausal women / V. Gupta, S. Mishra, S. Mishra [et al.] // *Immunol Lett*. – 2018. – Vol. 196. – P. 63–67.

127. Norata, G. D. Leptin:adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery / G. D. Norata, S. Raselli, L. Grigore [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, N 10. – P. 2844–2846.

128. Labruna, G. High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides are associated with an "at-risk" phenotype in young severely obese patients / G. Labruna, F. Pasanisi, C. Nardelli [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2011. – Vol. 19, N 7. – P. 1492–1496.

129. Tafere, G. G. Plasma adiponectin as a biomarker and its implication in type 2 diabetes mellitus / G. G. Tafere, D. Z. Wondafrash, K. A. Zewdie [et al.] // *Diabetes Metab Syndr Obes*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1855–1861.

130. Салухов, В. В. Адипсин – подводя масштабные итоги / В. В. Салухов, Я. Р. Лопатин, А. А. Минаков // *Consilium Medicum*. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 317–323.
131. Biondi, G. Adipose tissue secretion pattern influences  $\beta$ -cell wellness in the transition from obesity to type 2 diabetes / G. Biondi, N. Marrano, A. Borrelli [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – Article ID: 5522.
132. Шварц, В. Жировая ткань как эндокринный орган / В. Шварц // *Проблемы Эндокринологии*. – 2009. – Том 55, № 1. – С. 38–43.
133. Ковалева, Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю. В. Ковалева // *Артериальная гипертензия*. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 356–370.
134. Gómez-Banoy, N. Adipsin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans / N. Gómez-Banoy, J. S. Guseh, G. Li [et al.] // *Nat Med*. – 2019. – Vol. 25, N 11. – P. 1739–1747.
135. Lo, J. C. Adipsin is an adipokine that improves  $\beta$  cell function in diabetes / J. C. Lo, S. Ljubicic, B. Leibiger [et al.] // *Cell*. – 2014. – Vol. 158, N 1. – P. 41–53.
136. Baas, T. Adipsin meets  $\beta$  cells / T. Baas // *Sci Bus Exch*. – 2014. – Vol. 7, N 30. – P. 883–886.
137. Vasilenko, M. A. The role of production of adipsin and leptin in the development of insulin resistance in patients with abdominal obesity / M. A. Vasilenko, E. V. Kirienkova, D. A. Skuratovskaia [et al.] // *Dokl Biochem Biophys*. – 2017. – Vol. 475, N 1. – P. 271–276.
138. Guo, D. Adiposity measurements and metabolic syndrome are linked through circulating neuregulin 4 and adipsin levels in obese adults / D. Guo, J. Liu, P. Zhang [et al.] // *Front Physiol*. – 2021. – Vol. 12. – Article ID: 667330.
139. Zhou, Q. Relationship between serum adipsin and the first phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance / Q. Zhou, Q. Ge, Y. Ding [et al.] // *J Diabetes Investig*. – 2018. – Vol. 9, N 5. – P. 1128–1134.

140. Климонтов, В. В. Концентрации адипокинов в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с распределением, гипертрофией и васкуляризацией подкожной жировой ткани / В. В. Климонтов, Д. М. Булумбаева, Н. П. Бгатова [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, №4. – С. 336–347.

141. Suzuki, T. Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic beta-cells: potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway / T. Suzuki, J. Imai, T. Yamada [et al.] // Diabetes. – 2011. – Vol. 60, N 2. – P. 537–547.

142. Lejawa, M. Association of metabolically healthy and unhealthy obesity phenotype with markers related to obesity, diabetes among young, healthy adult men. Analysis of MAGNETIC study / M. Lejawa, K. Osadnik, Z. Czuba [et al.] // Life (Basel). – 2021. – Vol. 11, N 12. – Article ID: 1350.

143. Kang, S. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine / S. Kang, M. Narazaki, H. Metwally [et al.] // J Exp Med. – 2020. – Vol. 217, N 5. – Article ID: 20190347.

144. Demine, S. Mitochondrial uncoupling: a key controller of biological processes in physiology and diseases / S. Demine, P. Renard, T. Arnould // Cells. – 2019. – Vol. 8, N 8. – Article ID: 795.

145. Kristóf, E. Interleukin-6 released from differentiating human beige adipocytes improves browning / E. Kristóf, Á. Klusóczki, R. Veress [et al.] // Exp Cell Res. – 2019. – Vol. 377, N. 1-2. – P. 47–55.

146. Lehrskov, L. L. The role of interleukin-6 in glucose homeostasis and lipid metabolism / L. L. Lehrskov, R. H. Christensen // Semin Immunopathol. – 2019. – Vol. 41, N 4. – P. 491–499.

147. Schönknecht, Y. B. Influence of a proinflammatory state on postprandial outcomes in elderly subjects with a risk phenotype for cardiometabolic diseases / Y. B. Schönknecht, S. Crommen, B. Stoffel-Wagner [et al.] // Eur J Nutr. – 2022. – Vol. 61, N 6. – P. 3077–3083.

148. Wedell-Neergaard, A. S. Exercise-induced changes in visceral adipose tissue mass are regulated by IL-6 signaling: a randomized controlled trial / A. S. Wedell-Neergaard, L. Lang Lehrs kov, R. H. Christensen [et al.] // *Cell Metab.* – 2019. – Vol. 29, N 4. – P. 844–855.

149. Kogelman, L. J. Inter-tissue gene co-expression networks between metabolically healthy and unhealthy obese individuals / L. J. Kogelman, J. Fu, L. Franke [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, N 12. – Article ID: 0167519.

150. Ferrer, R. Morbidly "healthy" obese are not metabolically healthy but less metabolically imbalanced than those with type 2 diabetes or dyslipidemia / R. Ferrer, E. Pardina, J. Rossell [et al.] // *Obes Surg.* – 2015. – Vol. 25, N 8. – P. 1380–1391.

151. Indulekha, K. Metabolic obesity, adipocytokines, and inflammatory markers in Asian Indians-CURES-124 / K. Indulekha, J. Surendar, R. M. Anjana [et al.] // *Diabetes Technol Ther.* – 2015. – T. 17, №2. – С. 134–141.

152. Mohany, K. M. Circulating miR-15b, annexin A1, procalcitonin and interleukin-6 levels differentiate children with metabolically unhealthy obesity from those with metabolically healthy obesity: a case-control study / K. M. Mohany, O. Al Rugaie, O. Al-Wutayd [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2022. – Vol. 23, N 6. – Article ID: 403.

153. Aggarwal, B. B. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey / B. B. Aggarwal, S. C. Gupta, J. H. Kim // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, N 3. – P. 651–665.

154. Akash, M. S. H. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus / M. S. H. Akash, K. Rehman, A. Liaqat // *J Cell Biochem.* – 2018. – Vol. 119, N 1. – P. 105–110.

155. Терещенко, И. В. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и его роль в патологии / И. В. Терещенко, П. Е. Каюшев // *PMЖ. Медицинское обозрение.* – 2022. – Т. 6, № 9. – С. 523–527.

156. Alzamil, H. Elevated serum TNF- $\alpha$  is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance / H. Alzamil // *J Obes.* – 2020. – Article ID: 5076858.

157. Poelkens, F. Physical fitness can partly explain the metabolically healthy obese phenotype in women / F. Poelkens, T. M. Eijsvogels, P. Brussee [et al.] // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2014. – Vol. 122, N 2. – P. 87–91.

158. Cătoi, A. F. Metabolically healthy versus unhealthy morbidly obese: chronic inflammation, nitro-oxidative stress, and insulin resistance / A. F. Cătoi, A. E. Pârvu, A. D. Andreicuț [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, N 9. – Article ID: 1199.

159. Levin, A. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: Behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward / A. Levin, P.E. Stevens // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 85. – P. 49–61.

160. Рагино, Ю. И. Абдоминальное ожирение и другие компоненты метаболического синдрома среди молодого населения г. Новосибирска / Ю. И. Рагино, В. И. Облаухова, Д. В. Денисова, Н. А. Ковалькова // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 167–176.

161. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома ВТОРОЙ ПЕРЕСМОТР // *Практическая медицина.* – 2010. – № 5(44). – С. 81–101.

162. Mach, F. 2019 Рекомендации ESC / EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [et al.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – Т. 25, № 5. – Article ID: 3826.

163. Manoharan, M. P. Obesity and coronary artery disease: an updated systematic review 2022 / M. P. Manoharan, R. Raja, A. Jamil [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, N 9. – Article ID: e29480.

164. Ng, M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of

Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, N 9945. – P. 766–781.

165. Муромцева, Г. А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г. А. Муромцева, А. В. Концевая, В. В. Константинов [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 4–11.

166. Щелыкалина, С. П. Распространенность факторов сердечно-сосудистого и метаболического рисков по данным центров здоровья / С. П. Щелыкалина, Т. А. Ерюкова, Д. В. Николаев [и др.] // *Российский медицинский журнал*. — 2017. — Т. 23. — №1. — С. 4–10.

167. Sidorenkov, O. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: the Arkhangelsk study / O. Sidorenkov, O. Nilssen, T. Brenn [et al.] // *BMC Public Health*. – 2010. – Vol. 10, N 1. – Article ID: 23.

168. Тятенкова, Н. Н. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Ярославской области / Н. Н. Тятенкова, Ю. Е. Уварова // *Ожирение и метаболизм*. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 164–170.

169. Mehran, L. Thyroid disease and the metabolic syndrome / L. Mehran, A. Amouzegar, F. Azizi // *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. – 2019. – Vol. 26, N 5. – P. 256–265.

170. Park, S. Y. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects / S. Y. Park, S. E. Park, S. W. Jung [et al.] // *Clin Endocrinol*. – 2017. – Vol. 87, N 1. – P. 87–96.

171. Al Mohareb, O. The relationship between thyroid function and body composition, leptin, adiponectin, and insulin sensitivity in morbidly obese euthyroid subjects compared to non-obese subjects / O. Al Mohareb, M. Al Saqaaby, A. Ekhzaimy [et al.] // *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. – 2021. – Vol. 14. – Article ID: 1179551420988523.

172. Milionis, A. Correlation between body mass index and thyroid function in euthyroid individuals in Greece / A. Milionis, C. Milionis // *ISRN Biomarkers*. – 2013. Article ID: 651494.

173. Menendez, C. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes / C. Menendez, R. Baldelli, J. P. Camina [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 176. – P. 7–12.

174. Литвинова, Л. С. Роль адипокинов в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения / Л. С. Литвинова, М. А. Василенко, П. А. Затолокин [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 51–59.

175. Chen, Z. Association between C-peptide level and subclinical myocardial injury / Z. Chen, J. He, Q. Ma, M. Xiao // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 12. – Article ID: 680501.

176. Kron, V. Alterations of glycaemia, insulin resistance and body mass index within the C-peptide optimal range in non-diabetic patients / V. Kron, M. Verner, P. Smetana [et al.] // *J Appl Biomed.* – 2020. – Vol. 18, N 4. – P. 136–142.

177. Gonzales-Mejia, M. E. C-peptide is a sensitive indicator for the diagnosis of metabolic syndrome in subjects from Central Mexico / M. E. Gonzales-Mejia, L. M. Porchia, E. Torres-Rasgado [et al.] // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2016. – Vol. 14, N 4. – P. 210–216.

178. Abdullah, A. C-Peptide versus insulin: relationships with risk biomarkers of cardiovascular disease in metabolic syndrome in young arab females / A. Abdullah, H. Hasan, V. Raigangar, W. Bani-Issa // *Int J Endocrinol.* – 2012. – Vol. 2012. – Article ID: 420792.

179. Patel, N. Fasting serum C-peptide levels predict cardiovascular and overall death in nondiabetic adults / N. Patel, T. H. Taveira, G. Choudhary [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2012. – Vol. 1, N 6. – Article ID: e003152.

180. Wang, T. Association between insulin resistance and cardiovascular disease risk varies according to glucose tolerance status: A Nationwide Prospective

Cohort Study / T. Wang, M. Li, T. Zeng [et al.] // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol. 45, N 8. – P. 1863–1872.

181. Hivert, M. F. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance / M. F. Hivert, L. M. Sullivan, C. S. Fox [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008. – Vol. 93, N 8. – P. 3165–3172.

182. Motie, M. Association between inflammatory biomarkers and adiposity in obese patients with heart failure and metabolic syndrome / M. Motie, L. S. Evangelista, T. Horwich [et al.] // *Exp Ther Med*. – 2014. – Vol. 8, N 1. – P. 181–186.

183. Gómez-Ambrosi, J. Increased cardiometabolic risk factors and inflammation in adipose tissue in obese subjects classified as metabolically healthy / J. Gómez-Ambrosi, V. Catalán, A. Rodríguez [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, N 10. – P. 2813–2821.

184. Larsen, M. A. Leptin to adiponectin ratio - a surrogate biomarker for early detection of metabolic disturbances in obesity / M. A. Larsen, V. T. Isaksen, O. S. Moen [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2018. – Vol. 28, N 11. – P. 1114–1121.

185. Вербовой, А. Ф. Ожирение — основа метаболического синдрома / А. Ф. Вербовой, Н. И. Вербовая, Ю. А. Долгих // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18, № 2. — С. 142–149.

186. Бородкина, Д. А. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики / Д. А. Бородкина, О. В. Груздева, О. Е. Акбашева [и др.] // *Проблемы Эндокринологии*. – 2018. – Т. 64, № 1. – С. 62–66.

187. Hwang, S. Y. Relationship between adipose tissue derived hormones and cardiometabolic risk according to obesity status / S. Y. Hwang, M. J. Seon, J. H. Lee, O. Y. Kim // *Clin Nutr Res*. – 2021. – Vol. 10, N 3. – P. 206–218.

188. Zarrati, M. The association of obesity and serum leptin levels with complete blood count and some serum biochemical parameters in Iranian overweight and obese individuals / M. Zarrati, N. Aboutaleb, E. Cheshmazar [et al.] // *Med J Islam Repub Iran*. – 2019. – Vol. 33. – P. 72.

189. Iacobellis, G. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women / G. Iacobellis, M. C. Ribaud, A. Zappaterreno [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2005. – Vol. 62, N 4. – P. 487–491.

190. Mikami, K. Leptin/adiponectin ratio correlates with hepatic steatosis but not arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease in Japanese population / K. Mikami, T. Endo, N. Sawada [et al.] // *Cytokine*. – 2020. – Vol. 126. – Article ID:154927.

191. Legakis, I. Reciprocal changes of serum adiponin and visfatin levels in patients with type 2 diabetes after an overnight fast / I. Legakis, T. Mantzouridis, G. Bouboulis, G. P. Chrousos // *Arch Endocrinol Metab*. – 2016. – Vol. 60, N 1. – P. 76–78.

192. Milek, M. Adiponin serum concentrations and adipose tissue expression in people with obesity and type 2 diabetes / M. Milek, Y. Moulla, M. Kern [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23, N 4. – Article ID: 2222.

193. Sindhu, S. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation / S. Sindhu, R. Thomas, P. Shihab [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, N 7. – Article ID: 0133494.

194. Rehman, K. Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus / K. Rehman, M. S. H. Akash, A. Liaqat [et al.] // *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. – 2017. – Vol. 27, N 3. – P. 229–236.

195. Ackermann, D. Waist circumference is positively correlated with markers of inflammation and negatively with adiponectin in women with metabolic syndrome / D. Ackermann, J. Jones, J. Barona [et al.] // *Nutr Res*. – 2011. – Vol. 31, N 3. – P. 197–204.

196. de Oliveira Dos Santos, A. R. Adipokines, myokines, and hepatokines: crosstalk and metabolic repercussions / A. R. de Oliveira Dos Santos, B. de Oliveira Zanuso, V. F. B. Miola et al. // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, N 5. – Article ID: 2639.

197. Gijón-Conde, T. Leptin reference values and cutoffs for identifying cardiometabolic abnormalities in the Spanish population / T. Gijón-Conde, A. Graciani, P. Guallar-Castillón [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2015. – Vol. 68, N 8. – P. 672–679.

198. Hassannejad, R. Diagnostic power of circulatory metabolic biomarkers as metabolic syndrome risk predictors in community-dwelling older adults in Northwest of England (A Feasibility Study) / R. Hassannejad, H. Sharrouf, F. Haghghatdoost [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, N 7. – Article ID: 2275.

199. Лясникова, М. Б. Риски развития метаболического нездоровья при алиментарно-конституциональном ожирении / М. Б. Лясникова, Н. А. Белякова, И. Г. Цветкова [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18, №4. — С. 406–416.

200. Kim, S. K. Hyperleptinemia as a robust risk factor of coronary artery disease and metabolic syndrome in type 2 diabetic patients / S. K. Kim, H. J. Kim, C. W. Ahn [et al.] // *Endocr J*. – 2008. – Vol. 55, N 6. – P. 1085–1092.

201. Choi, J. R. Contribution of obesity as an effect regulator to an association between serum leptin and incident metabolic syndrome / J. R. Choi, J. Y. Kim, J. H., Huh [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2018. – Vol. 487. – P. 275–280.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|  |    |
|--|----|
| Рисунок 1 – Дизайн исследования .....  | 48 |
| Рисунок 2 – Распространенность различных ИМТ в обследуемой выборке (n=655).....  | 55 |
| Рисунок 3 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в группах ИМТ .....   | 58 |
| Рисунок 4 – Медианы ТТГ, ПРЛ, С-пептида у метаболически здоровых и нездоровых женщин 25–44 лет в группах ИМТ .....   | 66 |
| Рисунок 5 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в первом и четвертом квартилях ТТГ .....   | 73 |
| Рисунок 6 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в первом и четвертом квартилях ПРЛ.....  | 79 |
| Рисунок 7 – ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и С-пептида у женщин 25–44 лет .....  | 84 |
| Рисунок 8 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях С-пептида.....                       | 86 |
| Рисунок 9 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях адипонектина....                     | 91 |
| Рисунок 10 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях лептина .....                       | 92 |
| Рисунок 11 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях адипсина .....                      | 94 |
| Рисунок 12 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях интерлейкина 6.                     | 95 |
| Рисунок 13 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях фактора некроза опухоли альфа ..... | 97 |

|  |     |
|--|-----|
| Рисунок 14 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях индекса лептин/адипонектин.....                                 | 98  |
| Рисунок 15 – ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и лептина у женщин 25–44 лет .....   | 102 |
| Рисунок 16 – ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и интерлейкина 6 у женщин 25–44 лет .....  | 102 |
| Рисунок 17 – ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и индекса лептин / адипонектин у женщин 25–44 лет .....  | 103 |
| Рисунок 18 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров с шансом наличия метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет (модель №1)..... | 106 |
| Рисунок 19 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи изучаемых параметров с шансом наличия метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет (модель №2)..... | 107 |
| Таблица 1. Различные критерии диагностики метаболически здорового фенотипа по данным литературы.....   | 21  |
| Таблица 2 – Основные характеристики изучаемой выборки женщин .....   | 51  |
| Таблица 3 – Возрастные характеристики распространенности различных ИМТ ..  | 56  |
| Таблица 4 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в группах ИМТ .....  | 57  |
| Таблица 5 – Тренды распространенности метаболически здорового и нездорового фенотипа в возрастных группах при увеличении ИМТ .....   | 58  |
| Таблица 6 – Клинико-лабораторные характеристики женщин 25–44 лет в зависимости от их метаболического фенотипа, $M \pm SD$ , $Me [25; 75]$ .....  | 59  |
| Таблица 7 – Тренды клинико-лабораторных характеристик у женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом в группах ИМТ, $M \pm SD$ ; $Me [25; 75]$ .....                         | 62  |

|   |    |
|---|----|
| Таблица 8 – Показатели ТТГ, пролактина и С-пептида в группах ИМТ, Ме [25; 75].....  | 64 |
| Таблица 9 – Показатели ТТГ, ПРЛ и С-пептида в группах метаболически здорового и нездорового фенотипа.....   | 65 |
| Таблица 10 – Тренды показателей ТТГ, ПРЛ, С-пептида у женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом в группах ИМТ, Ме [25; 75] | 67 |
| Таблица 11 – Клинико-антропометрические показатели в квартилях ТТГ у женщин 25–44 лет .....   | 69 |
| Таблица 12 – Биохимические показатели в квартилях ТТГ у женщин 25–44 лет, $M \pm SD$ , Ме [25; 75] .....  | 70 |
| Таблица 13 – Корреляционная связь ТТГ с клинико-антропометрическими показателями у женщин 25–44 лет.....  | 71 |
| Таблица 14 – Корреляционная связь ТТГ с биохимическими показателями у женщин 25–44 лет .....  | 71 |
| Таблица 15 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в квартилях ТТГ .....  | 72 |
| Таблица 16 – Клинико-антропометрические характеристики женщин 25–44 лет в квартилях ПРЛ .....   | 75 |
| Таблица 17 – Биохимические характеристики в квартилях ПРЛ у женщин 25–44 лет, $M \pm SD$ , Ме [25; 75].....                                       | 76 |
| Таблица 18 – Корреляционная связь ПРЛ с антропометрическими показателями у женщин 25–44 лет .....   | 77 |
| Таблица 19 – Корреляционная связь ПРЛ с биохимическими показателями у женщин 25–44 лет .....  | 77 |
| Таблица 20 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в квартилях ПРЛ.....   | 78 |
| Таблица 21 – Клинико-антропометрические показатели женщин 25–44 лет в квартилях С-пептида.....  | 81 |

|   |     |
|---|-----|
| Таблица 22 – Биохимические показатели женщин 25–44 лет в квартилях С-пептида, $M \pm SD$ , Me [25; 75].....                                       | 82  |
| Таблица 23 – Корреляционная связь С-пептида с антропометрическими показателями у женщин 25–44 лет.....  | 83  |
| Таблица 24 – Корреляционная связь С-пептида с биохимическими показателями у женщин 25–44 лет .....  | 83  |
| Таблица 25 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа в квартилях С-пептида .....  | 85  |
| Таблица 26 – Характеристики адипоцитокинов у женщин 25–44 лет в группах ИМТ (n = 655).....  | 87  |
| Таблица 27 – Показатели адипоцитокинов у женщин 25–44 лет в группах метаболически здорового и нездорового фенотипа .....                          | 88  |
| Таблица 28 – Тренды показателей адипоцитокинов у женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом в группах ИМТ, Me [25; 75]      | 90  |
| Таблица 29 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в квартилях адипонектина.....                   | 91  |
| Таблица 30 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в квартилях лептина .....                       | 92  |
| Таблица 31 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в квартилях адипсина .....                      | 93  |
| Таблица 32 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в квартилях интерлейкина 6.....                 | 95  |
| Таблица 33 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в квартилях фактора некроза опухоли альфа ..... | 97  |
| Таблица 34 – Распространенность метаболически здорового и нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет в квартилях индекса лептин/адипонектин.....     | 98  |
| Таблица 35 – Корреляционная связь адипоцитокинов с клинико-лабораторными показателями у женщин 25–44 лет.....                                     | 100 |

Таблица 36 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа связи изучаемых показателей с шансом наличия метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет, стандартизованные по возрасту ..... 105