

На правах рукописи

**ЯНКОВСКАЯ
СВЕТЛАНА ВАЛЕРЬЕВНА**

**ОЖИРЕНИЕ И АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ КАК ФАКТОРЫ РИСКА
КОМОРБИДНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У МУЖЧИН**

3.3.3 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

НОВОСИБИРСК – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ) (Новосибирск)

Научный руководитель:

доктор биологических наук, профессор

Селятицкая Вера Георгиевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Груздева Ольга Викторовна

доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник сектора прикладных репродуктивных технологий человека отдела молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Осадчук Людмила Владимировна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, 664003, тел.: 8(3952) 20-73-67.

Защита состоится «3» октября 2023 г. в 12-00 часов на заседании Диссертационного совета 24.1.242.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» по адресу: ул. Тимакова, 2, Новосибирск, 630117, тел.: 8(383) 335-97-74.

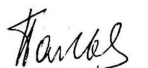
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор биологических наук



Пальчикова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Серьезной медико-социальной и организационно-экономической проблемой в последние десятилетия становится широкое распространение сочетанной патологии, которая рассматривается в рамках понятия коморбидности (Севостьянова Е.В. и др., 2022; Harrison C. et al., 2021). Под коморбидностью понимают одновременное сосуществование двух и более хронических заболеваний у одного пациента, объединенных общими звеньями этиопатогенеза. Коморбидность снижает качество жизни и повышает риски возникновения временной или стойкой утраты трудоспособности населения (Nikiphorou E. et al.; 2018, Boelhouwer I.G. et al., 2020). Диагностика и лечение пациентов с коморбидной патологией остаются одной из наиболее сложных задач в клинической практике (Оганов Р.Г. и др., 2019).

Выявленные ассоциации частого развития хронических неинфекционных заболеваний с некоторыми особенностями организма послужили основанием для разработки концепции «факторов риска». Факторами риска принято называть конституциональные или поведенческие особенности, повышающие вероятность развития того или иного заболевания у конкретного индивидуума. На современном этапе развития теории факторов риска наиболее рациональной является модель суммарного риска, в которой постулируется, что ряд различных факторов могут оказывать влияние на развитие одного и того же или нескольких заболеваний (Ebrahim S. et al., 2011). Следовательно, помимо специфических (этиологических) факторов риска того или иного заболевания, можно выделить неспецифические (общие) факторы риска для нескольких заболеваний, которые можно назвать факторами риска коморбидности. Традиционно в рамках концепции факторов риска выделяют модифицируемые (влияние которых можно устранить) и немодифицируемые (влияние которых нельзя устранить) факторы риска.

Модифицируемые факторы риска коморбидности могут служить точками приложения для снижения риска высокой коморбидной отягощенности. К ним относят, прежде всего, артериальную гипертензию, курение, злоупотребление алкоголем, дислипидемию и гипергликемию, ожирение, нерациональное питание, низкую физическую активность, а также хронический психоэмоциональный стресс (Оганов Р.Г. и др., 2019; Mahmood F.M., 2018).

У мужчин в качестве особого фактора риска коморбидности может быть выделен андрогенный дефицит. Показано, что распространенность андрогенного дефицита у лиц с хронической соматической патологией в разы превышает популяционные показатели (Тюзиков И.А., 2013; Калинин С.Ю. и др., 2020). При этом клинические признаки андрогенного дефицита могут возникать раньше, чем сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания (Cannarella R. et al., 2021; Sayadi M. et al., 2021), что позволяет рассматривать его как своеобразный предиктор коморбидной отягощенности.

Среди немодифицируемых факторов риска высокой коморбидной отягощенности особое значение имеет генетическая предрасположенности к развитию патологических процессов. Считается, что нарастание уровня коморбидности может быть обусловлено полиморфизмами (вариабельными участками) генов, участвующих в общих патогенетических звеньях патологических процессов (Брагина Е.Ю. и др., 2015; Хрипун И.А. и др., 2015).

Степень разработанности темы исследования

К наиболее важным модифицируемым факторам риска коморбидности относят, прежде всего, ожирение – избыточное отложение жировой ткани в организме человека (Yannakoulia M., Panagiotakos D., 2021). То, что ожирение, прежде всего конституционально-алиментарное, является независимым фактором риска сердечно-сосудистой коморбидности, показано в отношении многих сердечно-сосудистых заболеваний (Амлаев К.Р. и др., 2020; Koliaki C. et al., 2019). Тем не менее, патофизиологические механизмы, лежащие в основе выделенной коморбидности, остаются не до конца изученными.

Ожирение у мужчин ассоциировано с низкими уровнями андрогенов. В свою очередь андрогенный дефицит связан с развитием ожирения и ряда других экстрагенитальных патологий, что может быть обусловлено участием тестостерона во многих видах обмена веществ. Так, было показано, что наличие андрогенного дефицита у мужчин обуславливает раннее начало и более высокие темпы прогрессирования старения (Nieschlag E., 2020). Низкие уровни тестостерона негативно влияют на процессы липогенеза и липолиза висцеральных адипоцитов, что приводит к нарастанию массы висцерального жира и изменению липидного обмена на системном уровне. В частности, для мужчин с андрогенным дефицитом характерны проатерогенные дислипидемии, выступающие в качестве фактора риска многих сердечно-сосудистых заболеваний (Гусова З.Р. и др., 2019). Предполагается, что андрогены влияют и на углеводный обмен, усиливая синтез контринсулярного соматотропного гормона, что вызывает нарушение толерантности к углеводам, повышение уровней инсулина, развитие инсулинорезистентности и, как следствие, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа (Ottarsdottir K. et al., 2018; Pasquali R. et al., 2020; Wang X. et al., 2020).

Важно отметить не меньшую значимость андрогенов надпочечникового происхождения - дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфатной формы (ДГЭА-С), которые способны модулировать многие нейробиологические процессы, связанные с рецепторами глутамата и катехоламинов, стимулировать нейрогенез, проявлять нейропротективные, антиглюкокортикоидные, противовоспалительные и антиоксидантные свойства (Maninger N. et al., 2009; Peixoto C. et al., 2018). Низкие уровни ДГЭА и ДГЭА-С в сыворотке крови ассоциированы с повышением риска развития остеопороза и ряда сердечно-сосудистых заболеваний, а также с общим уровнем летальности (Boiko A.S. et al., 2020; Jia X. et al., 2020). Дефицит ДГЭА также ассоциирован с СД 2 типа, системной красной волчанкой и отдельными злокачественными новообразованиями (Olech E. et al., 2005).

Таким образом, андрогенный дефицит может оказывать влияние на уровень коморбидной отягощенности у мужчин. Однако до сих пор окончательно не установлено, через какие системы организма оказывает такое влияние андрогенный дефицит и через какие механизмы осуществляется это влияние.

В настоящее время считают, что средовые факторы риска, связанные с изменением характера питания и физической активности, могут реализовываться только на фоне генетической предрасположенности (Wang C.P. et al., 2007; McCarthy M.J., 2010). Что касается генетической предрасположенности к развитию андрогенного дефицита и ожирения, существенная роль в патогенезе этих состояний принадлежит генетическому полиморфизму. В отношении риска развития андрогенного дефицита показана значимость полиморфизмов генов рецепторов андрогенов (Хрипун И.А. и др., 2015) и ароматазы (Файзуллин Л.З. и др., 2013). Также выделены и другие кандидаты на роль факторов риска развития андрогенного дефицита, к которым относятся полиморфизмы гена *FTO* (Huong P.T. et al., 2021) и гена *ACE* (McMaster W.G. et al., 2015; Rykhtina V. et al., 2014). Однако сведения о возможности одних и тех же полиморфизмов генов *FTO* и *ACE* выступать факторами риска и андрогенного дефицита и ожирения, отсутствуют.

Цель исследования: изучить коморбидную соматическую отягощенность и ее ассоциацию с особенностями ожирения и андрогенного дефицита на системном и генетическом уровнях у мужчин – пациентов терапевтической клиники.

Задачи исследования

1. Определить антропометрические, клинические и гормонально-биохимические характеристики, коморбидную отягощенность мужчин – пациентов терапевтической клиники; охарактеризовать ассоциацию коморбидной патологии с индексом массы тела и типами распределения жира у мужчин - пациентов клиники.

2. Изучить особенности андрогенного статуса у мужчин – пациентов клиники в зависимости от наличия и типа ожирения; охарактеризовать ассоциацию андрогенного дефицита с антропометрическими, биохимическими и клиническими характеристиками, коморбидной отягощенностью у мужчин – пациентов клиники.

3. Исследовать ассоциацию тяжести течения гипертонической болезни с андрогенным дефицитом у мужчин – пациентов клиники.

4. Изучить ассоциацию носительства полиморфизмов T/A (rs9939609) гена *FTO* и I/D (rs4646994) гена *ACE* с особенностями андрогенного статуса и массой тела у мужчин – пациентов клиники.

Научная новизна исследования

Определено, что основу коморбидности современного терапевтического пациента мужского пола составляют сочетание патологии сердца, сосудов, опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы. При ожирении большее значение в развитии коморбидной отягощенности и снижении качества жизни имеет верхний абдоминальный тип распределения жира, определяемый по величине отношения окружности талии к окружности бедер, по сравнению с величиной избыточного накопления массы тела.

Впервые показано, что особенностью андрогенного дефицита у мужчин - пациентов терапевтической клиники, являются сниженные уровни андрогенов не только гонадного (свободного тестостерона), но и надпочечникового происхождения (дегидроэпиандростерон-сульфата).

Впервые показано, что на формирование сердечно-сосудистых осложнений гипертонической болезни в высокой степени влияет не столько ожирение, которое способствует развитию гипертонической болезни, а другие факторы, в частности, снижение уровней свободного тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата.

Впервые выявлено, что носительство генотипа A/A полиморфизма T/A (rs9939609) гена *FTO* ассоциировано с увеличением уровней общего и свободного тестостерона, а носительство аллеля D полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE* - со сниженными уровнями общего и свободного тестостерона, а также с накоплением избыточной массы тела.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы новые фундаментальные знания о взаимоотношениях накопления избыточной массы тела с состоянием андрогенного статуса, а также их ассоциации с коморбидной отягощенностью, свидетельствуют, что ожирение и андрогенный дефицит оказывают однонаправленное усиливающее влияние на коморбидную отягощенность у мужчин – пациентов терапевтической клиники, но ожирение вносит в основном вклад в риски развития сердечно-сосудистых заболеваний, а дефицит дегидроэпиандростерон-сульфата и свободного тестостерона – в утяжеление сердечно-сосудистой патологии. Следовательно, именно сочетанное снижение уровней андрогенов гонадного и надпочечникового происхождения является фактором риска высокой коморбидной отягощенности у мужчин.

Выявлено, что гомозиготное носительство генотипа A/A полиморфизма T/A (rs9939609) гена *FTO* ассоциировано с увеличением уровней общего и свободного тестостерона, что указывает на его условно протективный эффект в отношении развития андрогенного дефицита; в то же время обнаружены негативные эффекты носительства аллеля D полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE* в отношении развития андрогенного дефицита, накопления избыточной массы тела и формирования ожирения у мужчин.

Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, были использованы при разработке новой медицинской технологии «Индивидуализированный подбор диетотерапии пациентам с ожирением, ассоциированным с нарушениями углеводного обмена, на основе суточного мониторингирования уровня глюкозы» (регистрационный номер в ЕГИСУ НИОКР №623033000118-3 от 30 марта 2023 года); при подготовке базы данных «Ассоциация носительства генетических полиморфизмов с антропометрическим и андрогенным статусами у мужчин» (номер свидетельства о регистрации в РОСПАТЕНТЕ №2022622838 от 11 ноября 2022 года).

Методология и методы исследования

Работа является одноцентровым поперечным выборочным клиническим исследованием. Для решения поставленных задач были выполнены общеклиническое, антропометрическое, гормонально-биохимическое и молекулярно-генетическое исследования, ретроспективный анализ историй болезни, а также анкетирование с использованием опросников для оценки качества жизни, функции предстательной железы, эректильной функции, выраженности симптомов старения, уровня тревоги и депрессии. Субъектами исследования были мужчины – пациенты терапевтической клиники с наличием в анамнезе 2-х и более хронических неинфекционных заболеваний; объектами исследования – клинические, антропометрические, гормонально-биохимические, молекулярно-генетические показатели обследованных мужчин; оценка уровней коморбидной отягощенности мужчин с различными величинами индекса массы тела и типа распределения жира; изучение антропометрических, биохимических и клинических характеристик у мужчин – пациентов клиники в зависимости от наличия андрогенного дефицита и тяжести гипертонической болезни; анализ антропометрических особенностей и состояния андрогенного статуса у мужчин в зависимости от носительства полиморфизмов T/A (rs9939609) гена *FTO* и I/D (rs4646994) гена *ACE*. Достоверность полученных результатов подтверждена адекватными методами статистического анализа.

Личный вклад соискателя

Автор провела критический анализ теоретического материала с написанием обзора литературы по выделенной проблеме исследования; принимала активное участие в разработке протокола и первичной документации диссертационного исследования; провела клинико-инструментальное обследование мужчин – пациентов клиники, а именно: отбор участников исследования, анкетирование, антропометрию, забор биологического материала; осуществила анализ историй болезни; самостоятельно сформировала базу данных, выполнила их статистическую обработку; принимала активное участие в интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций по материалам исследования и их представлении на отечественных и зарубежных конференциях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основной количественный вклад в коморбидную отягощенность у мужчин - пациентов терапевтической клиники вносят патологии сердца, сосудов, опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы, в то время как наибольшая тяжесть состояния обусловлена патологией сердечно-сосудистой и эндокринной систем, панкреато-гепатобилиарной зоны. В определении степени коморбидной отягощенности и качества жизни большее значение имеет верхний абдоминальный тип распределения жира по сравнению с величиной индекса массы тела.

2. У пациентов с андрогенным дефицитом отмечены сниженные уровни андрогенов не только гонадного, но и надпочечникового происхождения. Анализ частоты встречаемости сердечно-сосудистых осложнений у мужчин – пациентов терапевтической клиники с ожирением и/или андрогенным дефицитом позволяет

говорить, что наличие ожирения способствует развитию гипертонической болезни, но на формирование ее сердечно-сосудистых осложнений в большей степени влияют другие факторы, в частности, снижение уровней свободного тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата.

3. Носительство генотипа А/А полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* ассоциировано с увеличением уровней общего и свободного тестостерона, что указывает на его условно протективный эффект в отношении развития андрогенного дефицита; носительство аллеля D полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE*, кодирующего ангиотензин превращающий фермент, ассоциировано со сниженными уровнями общего и свободного тестостерона, а также предрасполагает к увеличению объема талии и жировой массы тела.

Апробация результатов исследования

Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, были обсуждены на: X Межрегиональной научно-практической сессии молодых ученых «Наука-практике» (Кемерово, Россия, 2020); 58-ой Международной научной студенческой конференции (Новосибирск, Россия, 2020); 27th European and International Congress on Obesity (Dublin, Ireland, 2020); IX Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, Россия, 2020); 28th European Congress on Obesity (ECO Online, 2021); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции по программам инноваций в области медицины труда «Сердечно-сосудистые, респираторные и онкологические заболевания у работающих — новые вызовы» (Новосибирск, Россия, 2021); XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово, Россия, 2021).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 24 научные работы, из них 10 — статьи в отечественных рецензируемых журналах из списка ВАК и международной базы данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы; главы, посвященной описанию материалов и методов исследования; главы собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Материал диссертации изложен на 159 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы, 6 рисунков. Список цитированной литературы включает 81 отечественных и 158 иностранных источника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе диссертационного исследования проведено комплексное обследование 514 пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 75 лет, планово госпитализированных в терапевтические отделения клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ

ФТМ, г. Новосибирск) с ухудшением течения хронической патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и опорно-двигательной систем в период с 2018 по 2021 годы. Исследование соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации, правилам клинической практики в Российской Федерации, и одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФИЦ ФТМ (заключение №7 от 04.05.2018). Все пациенты перед включением в исследование были ознакомлены с содержанием работы и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: мужской пол; возраст от 18 до 75 лет. Критерии исключения из исследования: врожденный АД; вторичное ожирение; морбидное ожирение ($ИМТ \geq 45,0$ кг/м²); СД 1 типа; прием препаратов, влияющих на массу тела (антидепрессанты, нейролептики, аноретики и т.п.), и гормонов в момент обследования; хирургическое лечение ожирения в анамнезе; нестандартные размеры тела (отсутствие конечности, атрофия мышц конечности, кахексия и пр.); тяжелая органная недостаточность (хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIб-III стадии, дыхательная недостаточность 2-3 степени, хроническая почечная недостаточность 4-5 стадии, печеночная недостаточность 2-4 стадии); тяжелые инфекционные процессы в активной фазе (туберкулез, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция); отказ от участия в исследовании.

Всем участникам исследования были проведены: общеклиническое обследование с учетом регулярно принимаемых лекарственных препаратов, которые могут оказывать влияние на состояние андрогенного статуса (бета-адреноблокаторы и калийсберегающие диуретики); анкетирование с оценкой качества жизни (WHOQOL-BREF), функции предстательной железы (IPSS), эректильной функции (МИЭФ-5), выраженности старения (AMS), уровня тревоги и депрессии (HADS); антропометрия с измерением роста, окружности талии и бедер, массы тела рутинными методами, относительного и абсолютного содержания жира в организме с использованием импедансометрии на анализаторе «OMRON» (Япония); расчет индекса массы тела (ИМТ) и отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ); оценка коморбидной отягощенности с использованием ретроспективного анализа истории болезни с расчетом баллов по адаптированной шкале CIRS; биохимическое исследование сыворотки крови с определением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты (МК), общего белка, креатинина, мочевины и С-реактивного белка (СРБ) ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (ThermoElectronCorp, Финляндия), а также глюкозы фотометрическим методом на анализаторе «Photomer 5010» (BoehringerMannheim, Германия); гормональное исследование сыворотки крови с определением уровней общего тестостерона (Тобщ), секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), эстрадиола (Е2) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) иммуноферментным методом на микропланшетном

анализаторе «Immunochem-2100» (HTI, USA) с использованием отечественных реактивов, свободного тестостерона (Тсв) расчетным методом с использованием калькулятора на сайте ISSAM (www.issam.ch). Молекулярно-генетическое исследование проводили с определением носительства аллельных вариантов полиморфизма T/A (rs9939609) гена *FTO* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green и полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE* – тем же методом с последующим электрофорезом продуктов ПЦР в полиакриламидном геле на базе ЦКП «Протеомный анализ» ФИЦ ФТМ при участии аспиранта Мосалева К.И. Согласно литературным данным, распространенность полиморфизма T/A (rs9939609) гена *FTO* варьирует от пола и от региона проживания. Так, частота встречаемости T/A и A/A у мужчин в Московской области составляет 51,4% и 20,1% соответственно (Батулин А.К. и др., 2014). В отношении полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE* показано, что в общей выборке лиц сибирской популяции частота генотипов I/I, I/D и D/D составляет 24,5%, 53,1% и 22,4% (Мулерова Т.А. и др., 2021), что обосновывает выбор указанных полиморфизмов для анализа в диссертационном исследовании.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Excel 2013 (Microsoft, USA) и Statistica v.10 (StatSoft, USA). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Колмагорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Большинство изученных параметров имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентелей – Me [Q1; Qh], в также - абсолютного (n) и относительного числа случаев (%). Сравнительный анализ количественных показателей между независимыми группами выполнен с использованием U-критерия Манна–Уитни; качественных – с использованием χ^2 -критерия Пирсона или F-критерия Фишера в зависимости от ожидаемых частот распределения признака. Наличие корреляционных связей изученных параметров определяли с использованием r коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости ошибки первого рода принят равным 0,05 ($p < 0,05$), при сравнении 3 и более групп вводили поправку Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика обследованных мужчин

Анализ возрастных и антропометрических особенностей участников исследования показал, что средний возраст обследованных мужчин составил 57,0 [47,0; 62,0] лет; частота встречаемости избыточной МТ и ожирения составили 37,5% и 43,2% соответственно. У обследованных мужчин чаще встречался верхний, чем нижний ТРЖ (60,5% против 39,5% соответственно). Таким образом, в выборке преобладали мужчины зрелого возраста с повышенным ИМТ по классификации ВОЗ и избыточным количеством жировой ткани, локализующейся преимущественно в абдоминальной области, т.е. с абдоминальным ожирением (АО). Так, частота АО по

критерию $OT/OБ \geq 0,95$ (Pinkhasov B.B. et al., 2012) составила 60,5%, по критериям обхват талии ($OT \geq 102$ см и $OT \geq 94$ см (Alberti K.G.M.M. et al., 2009) 51,6% и 75,3% соответственно.

Структура коморбидной соматической патологии представлена на рисунке 1.

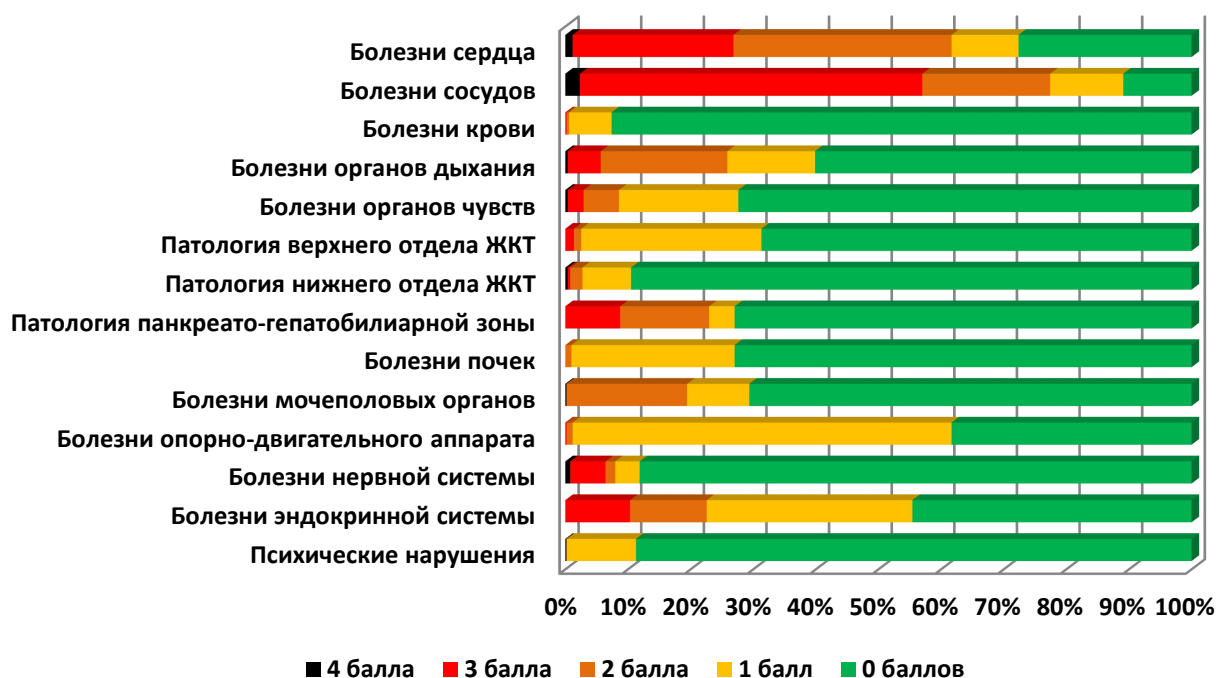


Рисунок 1. Характеристика коморбидной соматической патологии у обследованных мужчин – пациентов клиники. **Примечание.** По оси абсцисс — частота встречаемости (%); по оси ординат — коморбидность органов и систем, наименование. Цветом отмечена тяжесть течения патологии соответствующих органов и систем: 0 баллов (отсутствует патология) — зеленый; 1 балл (легкое течение) — желтый; 2 балла (средняя тяжесть течения) — оранжевый; 3 балла (тяжелое течение) — красный; 4 балла (крайне тяжелое течение) — черный. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

В ходе комплексной оценки состояния здоровья мужчин были учтены наличие и степень тяжести течения хронической неинфекционной патологии сердечно-сосудистой, кроветворной и дыхательной систем организма, органов чувств, верхнего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов панкреато-гепатобилиарной зоны, почек, мочеполовых органов, опорно-двигательного аппарата, нервной и эндокринной систем, а также психических нарушений с использованием шкалы коморбидности CIRS. Суммарный уровень коморбидности по шкале CIRS отмечен на уровне 9,0 [7,0; 11,0] баллов. В ходе анализа структуры коморбидной отягощенности было установлено, что более чем у половины обследованных пациентов выявлены патологии сердца, сосудов, опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы (рис. 1). При этом наибольшая тяжесть состояния была обусловлена патологией сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также патологией панкреато-гепатобилиарной зоны. Полученные результаты соотносятся с данными других исследователей (Зыков М.В. и др., 2022; Ахмадуллина Г.И. и др., 2022). В качестве этиопатогенетических факторов выявленной коморбидности могут

выступать нарушения питания, ритма жизни, психоэмоциональные стрессы и т.д. (Carbone S. et al., 2019), позволяя охарактеризовать ее как сочетание болезней цивилизации (Korpp W., 2019).

Ассоциация коморбидной патологии с индексом массы тела и типами распределения жира у мужчин

Для оценки ассоциации коморбидной патологии с ИМТ и ТРЖ у мужчин по данным антропометрического исследования пациенты были распределены на группы по величине ИМТ (рис. 2) и на подгруппы по величине ОТ/ОБ (рис. 3).

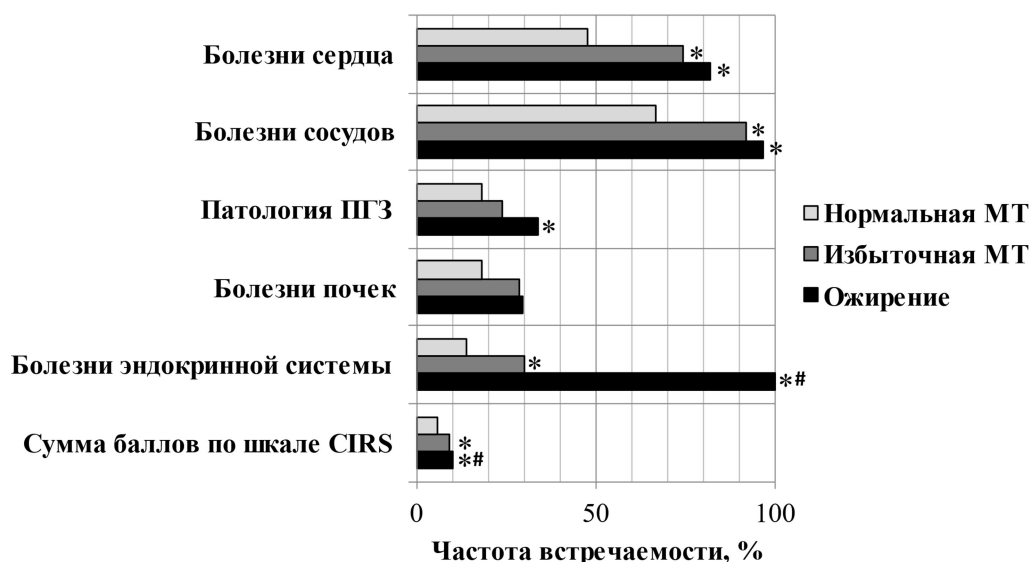


Рисунок 2. Характеристика коморбидной соматической патологии в выделенных группах: группа 1 - с нормальной массой тела ($ИМТ < 25,0 \text{ кг/м}^2$, $n=99$); группа 2 – с избыточной массой тела ($25,0 \leq ИМТ < 30,0 \text{ кг/м}^2$, $n=193$); группа 3 – с ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$, $n=222$).

Примечание. По оси ординат — коморбидность органов и систем, наименование. МТ – масса тела, ПГЗ – панкреато-гепатобилиарная зона, CIRS — шкала коморбидности; * - достоверно отличается от группы с нормальной массой тела ($p < 0,0167$), # - достоверно отличается от группы с избыточной массой тела ($p < 0,0167$)

В ходе анализа полученных результатов по коморбидной отягощенности пациентов в зависимости от ИМТ выявлен более высокий индекс коморбидности в отношении сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, а также суммарной коморбидности у мужчин с ожирением относительно таковых с нормальной и избыточной МТ (рис. 2). Результаты согласуются с имеющимися сведениями (Kashur S. et al., 2017; Lee D.H. et al., 2018).

У пациентов с ожирением относительно пациентов с нормальной МТ также были отмечены более высокие уровни коморбидности по патологии панкреато-гепатобилиарной зоны (рис. 2), что хорошо соотносится с литературными данными и может быть обусловлено, в частности, феноменом гипертриглицеридотоксичности (Комшилова К.А. и др., 2021).

Для проверки предположения, что в качестве фактора риска (ФР) коморбидной отягощенности по сердечно-сосудистой патологии выступает не столько ИМТ,

сколько избыточное накопление жировой ткани в различных жировых депо, группы были разбиты на подгруппы на основании ТРЖ (1Н-1В, 2Н-2В и 3Н-3В) (рис. 3).

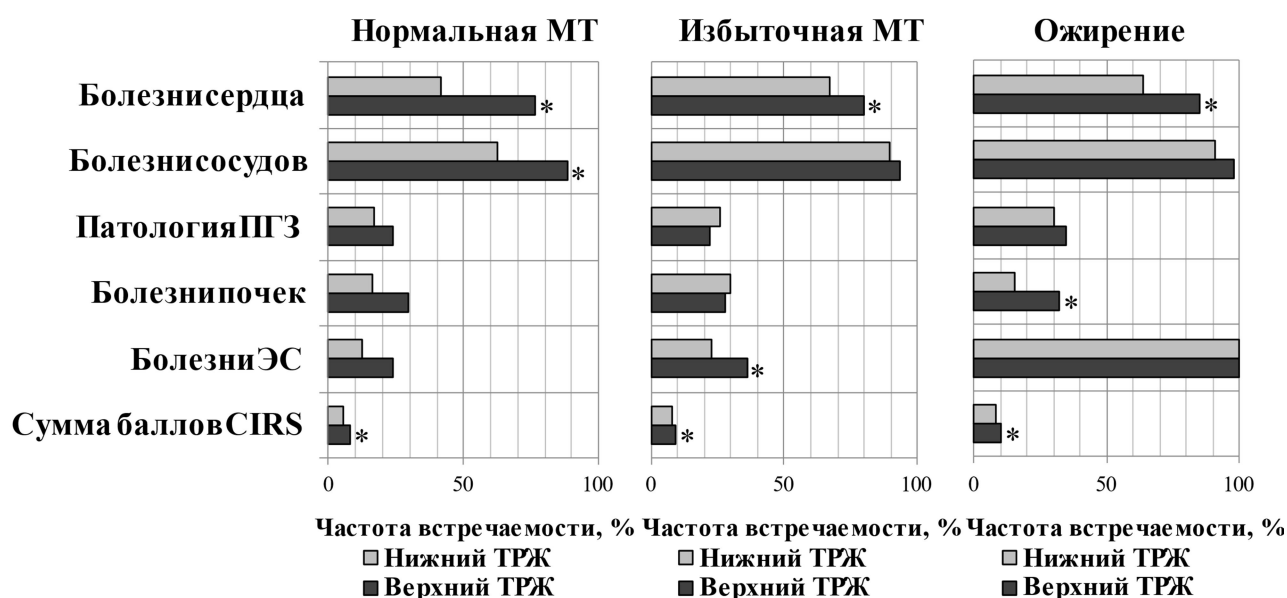


Рисунок 3. Характеристика коморбидной соматической патологии в выделенных подгруппах с нижним (Н, ОТ/ОБ<0,95) и верхним (В, ОТ/ОБ≥0,95) типами распределения жира (ТРЖ): 1Н (n=82) и 1В (n=17); 2Н (n=88) и 2В (n=105); 3Н (n=33) и 3В (n=189) соответственно. **Примечание.** По оси ординат — коморбидность органов и систем, наименование. МТ — масса тела, ПГЗ — панкреато-гепатобилиарная зона, ЭС — эндокринная система, CIRS — шкала коморбидности; * - достоверно отличается от группы с нижним типом распределения жира (p<0,05).

Обращает на себя внимание численная и возрастная неоднородность сравниваемых подгрупп: средний возраст в подгруппах с верхним ТРЖ был выше, чем в подгруппах с нижним ТРЖ (59,0 лет против 51,5 лет, p=0,010 при нормальной МТ; 60,0 лет против 56,0 лет, p=0,000 при избыточной МТ; 57,0 лет против 44,0 лет, p=0,002 при ожирении), а количество пациентов возрастало с увеличением ИМТ в подгруппах с верхним ТРЖ (численность в подгруппах 1В, 2В и 3В составила 17, 105 и 189 человек соответственно). Вероятно, данная неоднородность обусловлена характерной динамикой накопления жировой ткани у мужчин — с возрастом жировая МТ увеличивается, причем преимущественно за счет висцерального жирового депо (Пинхасов Б.Б. и др., 2016).

При этом ТРЖ оказывал влияние на частоту встречаемости кардиальной патологии и уровни общей коморбидной отягощенности вне зависимости от ИМТ (1Н<1В, 2Н<2В, 3Н<3В, табл. 3). Также было отмечено, что у лиц с верхним ТРЖ при нормальной МТ чаще встречалась патология сосудистого русла, при избыточной МТ — патология эндокринной системы, а при ожирении — патология почек (рис. 3). Полученные данные подкрепляют представления о существовании различных метаболических фенотипов ожирения и согласуются с ранее проведенными исследованиями (Пинхасов Б.Б. и др., 2012; Stefan N. et al., 2013; Mongraw-Chaffin M. et al., 2018).

В ходе корреляционного анализа установлено, что ИМТ имел сильные положительные корреляционные связи с патологией эндокринной системы ($r=0,599$, $p<0,001$), а ОТ/ОБ - с заболеваниями сосудов ($r=0,402$, $p<0,001$) и общей коморбидной отягощенностью ($r=0,417$, $p<0,001$), что указывает на бóльшую значимость именно абдоминального ожирения в развитии сосудистой патологии у мужчин (рис. 4).

На основании сравнения модулей коэффициентов корреляции Спирмена (рис. 4) для ИМТ и ОТ/ОБ с величинами показателей качества жизни и коморбидности органов и систем была убедительно показана более значимая сила ассоциаций для ОТ/ОБ по сравнению с ИМТ (рис. 4), что подтверждает высказанное выше предположение о бóльшем влиянии ТРЖ по сравнению с величиной массы тела на развитие коморбидной соматической патологии.



Рисунок 4. Разница модулей коэффициентов корреляции Спирмена для ИМТ и ОТ/ОБ.

Примечание. По оси абсцисс — разница модулей коэффициентов корреляции Спирмена для ИМТ и ОТ/ОБ (у.е.); по оси ординат — качество жизни и коморбидность органов и систем, в баллах, наименование. Столбиками отмечена разница модулей коэффициентов корреляции Спирмена для ИМТ и ОТ/ОБ (у.е.). ИМТ — индекс массы тела; ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер; WHOQOL-BREF — опросник качества жизни ВОЗ, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; CIRS — шкала коморбидности. Положительные значения разности модулей коэффициентов корреляции Спирмена ИМТ и ОТ/ОБ указывают на бóльшую значимость ИМТ, отрицательные — ОТ/ОБ.

Характеристика гормонального статуса пациентов клиники в зависимости от наличия ожирения и андрогенного дефицита

Для оценки гормонального статуса мужчин и его зависимости от массы тела пациенты были распределены на группы по значению ИМТ (табл. 1) и на подгруппы

по значению ОТ/ОБ (рис. 5). При сравнительном анализе значений гормональных показателей в выделенных группах (табл. 1) видно, что по всем показателям, кроме эстрадиола, снижается их величина от 1 к 3 группе. Наиболее выражено такое снижение для Тобщ и Тсв, что соответствует данным других авторов (Гамидов С.И. и др., 2019; Павлова З.Ш. и др., 2021). Для ДГЭА-С снижение для групп 2 и 3 было одинаковым. Ранее в эпидемиологических исследованиях показана корреляционная зависимость между циркулирующим ДГЭА-С и ожирением, чувствительностью тканей к инсулину и ССЗ (Мазурина Н.В. и др., 2019).

Таблица 1. Сравнительный анализ величин гормональных показателей мужчин - пациентов клиники в зависимости от величины ИМТ

Параметр	Нормальная МТ (группа 1, n = 89)	Избыточная МТ (группа 2, n = 179)	Ожирение (группа 3, n = 216)	p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Тобщ, нмоль/л	20,0 [15,5; 25,9]	15,5 [11,9; 20,2]	12,0 [9,6; 16,7]	0,000	0,000	0,000
СССГ, нмоль/л	38,8 [27,6; 53,2]	32,3 [24,6; 47,5]	29,6 [20,8; 42,4]	0,017	0,000	0,051
Тсв, нмоль/л	0,372 [0,303; 0,478]	0,300 [0,232; 0,386]	0,259 [0,203; 0,341]	0,000	0,000	0,001
Е2, пг/мл	50,1 [31,4; 63,5]	51,6 [37,3; 69,3]	53,7 [38,5; 71,8]	0,297	0,070	0,442
ДГЭА-С, мкг/мл	1,98 [1,10; 2,84]	1,36 [0,99; 2,03]	1,52 [0,92; 2,26]	0,007	0,013	0,612
ЛГ, мМЕ/мл	6,0 [4,3; 7,7]	5,9 [4,3; 7,7]	5,3 [4,0; 7,2]	0,722	0,418	0,103

Примечание. Тобщ – тестостерон общий, СССР - секс-стероид-связывающий глобулин, Тсв – тестостерон свободный, Е2 – эстрадиол, ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат, ЛГ - лютеинизирующий гормон. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости $p < 0,016(6)$.

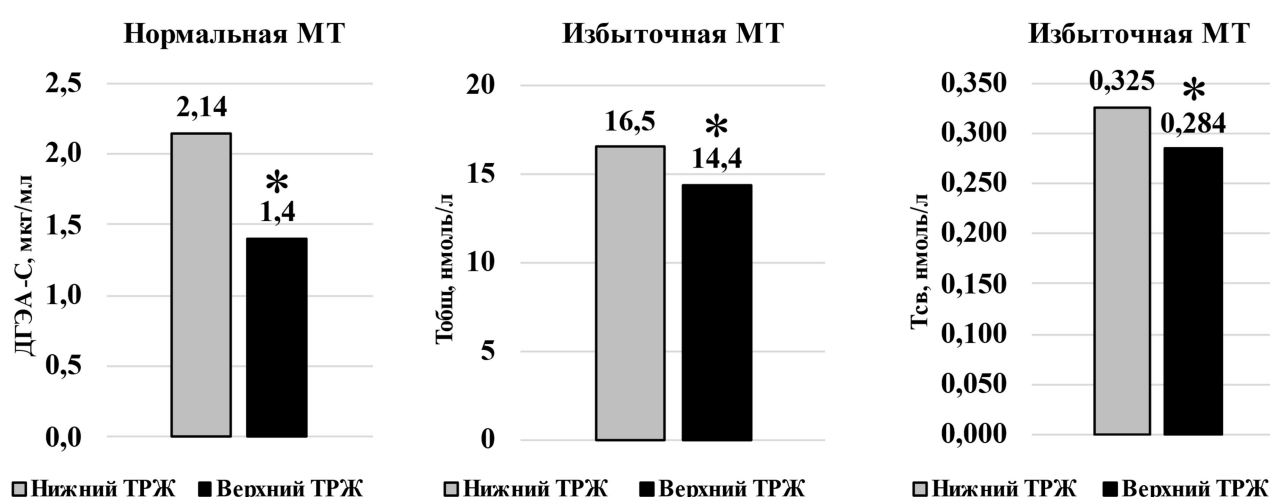


Рисунок 5. Сравнительный анализ гормональных показателей мужчин в зависимости от величины ИМТ и ОТ/ОБ.

Примечание. МТ – масса тела, ТРЖ – тип распределения жира, ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон сульфат, Тобщ – общий тестостерон, Тсв – свободный тестостерон; *- достоверно отличается от группы с нижним ТРЖ.

При сравнении подгрупп с нижним и верхним ТРЖ у пациентов с нормальной МТ были выявлены статистически значимые отличия в уровнях ДГЭА-С, у пациентов с избыточной МТ – в уровнях Тобщ и Тсв (рис. 5). Таким образом, было показано, что не только коморбидность, но и состояние андрогенного статуса зависит от ИМТ и ТРЖ.

В обследованной выборке пациентов частота Анд в зависимости от выбранного критерия была отмечена на уровне 25–35%, а гиперэстрогения – 25%, что хорошо соотносится с результатами предыдущих исследований и данными других авторов (Salama N. et al., 2020; Selyatitskaya V.G. et al., 2020; Van Hemelrijck M. et al., 2019). Также было показано, что Анд по критерию Тобщ сопровождался снижением СССГ, Тсв и ДГЭА-С (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительный анализ величин гормональных показателей у мужчин в зависимости от наличия Анд

Параметр	Анд нет n=318	Анд есть n=166	p
Тобщ, нмоль/л	18,0 [14,5; 22,6]	9,8 [8,4; 11,0]	0,000
СССГ, нмоль/л	37,6 [26,7; 50,4]	25,3 [18,8; 34,7]	0,000
Тсв, нмоль/л	0,347 [0,283; 0,448]	0,214 [0,172; 0,247]	0,000
Е2, пг/мл	52,7 [39,9; 68,3]	50,1 [32,8; 72,1]	0,656
ДГЭА-С, мкг/мл	1,6 [1,0; 2,5]	1,3 [0,9; 1,9]	0,006
ЛГ, мМЕ/мл	5,8 [4,4; 7,5]	5,7 [3,8; 7,3]	0,246

Примечание. Анд – андрогенный дефицит, Тобщ – тестостерон общий, СССГ - секс-стероид-связывающий глобулин, Тсв – тестостерон свободный, Е2 – эстрадиол, ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат, ЛГ - лютеинизирующий гормон. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Полученные результаты указывают на частичную сохранность компенсаторных механизмов (снижение уровня СССГ) у обследованных мужчин. В тоже время Анд сопровождался снижением уровней андрогенов не только гонадного (Тобщ и Тсв), но и надпочечникового происхождения (ДГЭА-С).

Ассоциация антропометрических, биохимических и клинических характеристик с андрогенным дефицитом у мужчин

Показано, что для антропометрических показателей мужчин с Анд характерны более высокие величины общей и жировой МТ, окружностей груди, талии и бедер, а также их производных (ИМТ, ОТ/ОБ) (табл. 3).

Также было показано, что для мужчин с Анд характерны худшие показатели липидного (ТГ), углеводного и пуринового обменов, а также более высокие уровни такого маркера воспаления как СРБ (табл. 4), что хорошо согласуется с литературными данными (Гусова З.Р. и др., 2019; Хрипун И.А. и др., 2021).

Таблица 3. Сравнительная характеристика антропометрических особенностей в группах пациентов с/без АнД.

Параметр	АнД нет n=318	АнД есть n=166	p
Возраст, лет	57,0 [47,0; 62,0]	56,0 [47,0; 62,0]	0,870
Рост, см	174,8 [170,0; 179,0]	175,5 [171,0; 180,0]	0,269
Масса тела, кг	85,0 [75,3; 95,0]	97,4 [86,8; 110,0]	0,000
Окружность груди, см	106,5 [101,0; 113,0]	114,0 [108,0; 120,5]	0,000
Окружность талии, см	99,0 [91,0; 106,0]	108,8 [102,0; 117,0]	0,000
Окружность бедер, см	104,0 [98,5; 109,0]	109,8 [105,0; 116,0]	0,000
ИМТ, кг/м ²	28,0 [25,0; 30,9]	32,0 [28,7; 35,7]	0,000
ОТ/ОБ, у.е.	0,95 [0,90; 0,99]	0,99 [0,95; 1,04]	0,000
Жир, %	27,1 [22,4; 30,7]	31,0 [28,6; 33,8]	0,000
Жир, кг	22,9 [16,7; 28,1]	29,8 [24,7; 36,4]	0,000

Примечание: ИМТ - индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Таблица 4. Сравнительная характеристика биохимических особенностей в группах пациентов с/без АнД.

Параметр	АнД нет n=318	АнД есть n=166	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 [4,1; 6,0]	5,1 [4,2; 6,3]	0,180
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [1,0; 1,4]	0,680
ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,3; 3,7]	2,9 [2,1; 3,9]	0,651
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,0; 2,0]	2,0 [1,3; 3,1]	0,000
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,2; 6,4]	5,8 [5,3; 7,0]	0,002
Мочевая кислота, мкмоль/л	311,3 [269,7; 368,9]	362,6 [297,4; 425,6]	0,000
СРБ, мг/л	2,2 [0,9; 3,8]	3,8 [1,7; 8,1]	0,000

Примечание: ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С-реактивный белок. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

В клиническом профиле пациентов с АнД отмечена большая частота встречаемости коморбидной отягощенности по патологии сосудов, панкреато-гепатобилиарной зоны, эндокринной системы, а также общей коморбидности, оцененные по шкале CIRS (табл. 5).

Таблица 5. Сравнительная характеристика коморбидной отягощенности в группах пациентов с/без Анд

Параметр	Анд нет n=318	Анд есть n=166	p
Болезни сердца, % (n, чел.)	71,1 (226)	77,1 (128)	0,155
Болезни сосудов, % (n, чел.)	85,5 (272)	96,4 (160)	0,000
Болезни крови, % (n, чел.)	6,0 (19)	7,8 (13)	0,435
Болезни органов дыхания, % (n, чел.)	36,8 (117)	45,8 (76)	0,055
Болезни органов чувств, % (n, чел.)	27,7 (88)	27,7 (46)	0,993
Патология верхнего отдела ЖКТ, % (n, чел.)	31,4 (100)	31,9 (53)	0,914
Патология нижнего отдела ЖКТ, % (n, чел.)	10,1 (32)	10,8 (18)	0,789
Патология панкреато-гепатобилиарной зоны, % (n, чел.)	24,8 (79)	33,7 (56)	0,038
Болезни почек, % (n, чел.)	26,7 (85)	28,9 (48)	0,609
Болезни мочеполовых органов, % (n, чел.)	29,6 (94)	28,3 (47)	0,774
Болезни опорно-двигательного аппарата, % (n, чел.)	61,9 (197)	62,0 (103)	0,983
Болезни нервной системы, % (n, чел.)	11,3 (36)	12,0 (20)	0,812
Болезни эндокринной системы, % (n, чел.)	48,4 (154)	77,1 (128)	0,000
Психические нарушения, % (n, чел.)	10,4 (33)	12,0 (20)	0,576
CIRS (сумма), баллы	9,0 [6,0; 11,0]	10,0 [8,0; 12,0]	0,001

Примечание: Анд – андрогенный дефицит, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, CIRS – индекс коморбидности. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

В современной литературе имеются сведения о роли Анд в развитии патологии сердечно-сосудистой системы у мужчин. Так, например, показано, что Анд увеличивает частоту встречаемости ГБ (Park M.H. et al., 2020). Предполагается, что в качестве объединяющего звена между Анд и развитием ССЗ выступают дисметаболические нарушения. В литературе имеются сведения о негативном влиянии Анд у мужчин на углеводный и липидный обмены, что способствует развитию АО (Ghadimi R. et al., 2020; Лебедева Н.Б. и др., 2021).

Ассоциация тяжести течения гипертонической болезни с андрогенным дефицитом у мужчин

По современным представлениям, именно АО рассматривается в качестве ФР развития ГБ, а также одного из основных предикторов тяжелого течения ГБ, затрудняет достижение целевых значений артериального давления (Bavishi A. Et al., 2020). В отношении половых стероидов у мужчин с АО отмечено снижение уровня Тобщ с одновременным повышением уровня Е2, что объясняется синдромом повышенной активности ароматазы в жировой ткани (Xu X. et al., 2018).

В работе проводили оценку гормональных показателей андрогенного статуса и их связь с антропометрическими и метаболическими характеристиками мужчин – пациентов терапевтической клиники, в зависимости от тяжести течения ГБ.

Анализ полученных результатов позволил акцентировать внимание на некоторых особенностях выборки обследованных пациентов с ГБ ($n=296$). Так, частота встречаемости ожирения составила 49,7%, при этом 72,6% пациентов имели верхний ТРЖ. Наиболее часто у пациентов с ГБ встречались дислипидемия (82,4%), ХСН (79,8%) и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ, 75,7%), реже хроническая болезнь почек (ХБП, 54,4%), ИБС (49,0%) и нарушения углеводного обмена (НУО, 31,1%), редко фибрилляция предсердий (ФП, 11,5%) и ОНМК (9,1%). Анд по критерию Тобщ был выявлен примерно у трети (36,1%) обследованных пациентов, что соотносится с результатами других исследований (Селяницкая В.Г. и др., 2019; Павлова З.Ш. и др., 2021).

Все обследованные пациенты с ГБ были разделены на две группы на основании наличия в анамнезе ассоциированных клинических состояний (АКС), таких как ИБС и/или ОНМК. В группу 1 (ГБ без ИБС/ОНМК, Г1) были внесены 134 пациента, в группу 2 (ГБ с ИБС/ОНМК, Г2) – 162 человека. В группе мужчин с АКС по сравнению с группой без АКС было отмечено увеличение частоты поражений сердца – ГЛЖ (83,3% против 66,4%, $p=0,001$), ФП (17,3% против 4,5%, $p=0,001$) и ХСН 2а (54,3% против 12,7%, $p<0,001$). Многочисленные исследования последних лет относят декомпенсированную АГ к ФР кардиальной патологии (Dzeshka M.S. et al., 2017; Slivnick J. et al., 2019; Yildiz M. et al., 2020). При этом в выделенных группах отсутствовали различия в медианах ИМТ, ОТ/ОБ и других антропометрических характеристик. Следовательно, можно предполагать, что наличие ожирения способствует развитию ГБ, но на формирование ее сердечно-сосудистых осложнений в большей степени влияют другие факторы.

Анализ особенностей гормональных параметров андрогенного статуса у обследованных мужчин в зависимости от тяжести течения ГБ показал, что у мужчин с АКС в анамнезе показатели Тсв была статистически значимо ниже, а уровня СССГ – выше (табл. 6). Увеличение уровня СССГ, который синтезируется в гепатоцитах, может быть связано с изменением белоксинтезирующей функции печени при более выраженной лекарственной нагрузке у пациентов из группы с АКС. Полученные результаты позволяют говорить, что у пациентов в выделенных группах выраженность Анд, выявляемого по уровню Тсв, изменяется слабо. Однако при этом результаты корреляционного анализа показали, что даже такое снижение уровня Тсв ассоциировано с повышением частоты ИБС ($r=-0,139$, $p=0,019$), ХСН ($r=-0,234$, $p<0,001$) и НУО ($r=-0,119$, $p=0,044$).

Андрогенный статус мужчин определяется не только уровнями Тобщ и Тсв, но также и ДГЭА-С, медиана содержания которого в сыворотке крови обследованных пациентов с тяжелым течением ГБ оказалась ниже на 14,3% (табл. 6). Таким образом, для мужчин с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом (ИБС/ОНМК) были

характерны более низкие уровни андрогенов не только гонадного (Тобщ), но и надпочечникового (ДГЭА-С) происхождения.

Таблица 6. Антропометрические и гормональные показатели у пациентов с различной тяжестью течения гипертонической болезни.

Параметр	ГБ без ИБС/ОНМК n=134	ГБ с ИБС/ОНМК n=162	p
Возраст, лет	59,0 [54,0; 64,0]	60,0 [56,0; 67,0]	0,058
ИМТ, кг/м ²	30,6 [26,8; 34,0]	29,3 [26,9; 32,5]	0,195
ОТ/ОБ	0,98 [0,95; 1,02]	0,98 [0,94; 1,01]	0,423
Тобщ, нмоль/л	13,0 [10,8; 19,0]	14,7 [11,1; 20,0]	0,157
СССГ, нмоль/л	29,1 [20,9; 43,4]	37,4 [26,7; 49,5]	0,003
Тсв, нмоль/л	0,310 [0,231; 0,436]	0,285 [0,226; 0,372]	0,043
ДГЭА-С, мкмоль/л	1,54 [1,00; 2,34]	1,32 [0,84; 1,93]	0,022
Е2, пг/мл	48,4 [32,8; 62,9]	51,2 [41,3; 65,0]	0,250
ЛГ, мМЕ/мл	5,6 [3,8; 7,3]	5,3 [4,0; 7,3]	0,922

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМТ – индекс массы тела; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер; Тобщ – общий тестостерон; СССР – секс-стероид-связывающий глобулин; Тсв – свободный тестостерон; ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат; Е2 – эстрадиол; ЛГ – лютеинизирующий гормон; Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Полученные результаты позволяют предполагать, что Анд, выявляемый по уровню Тобщ, тесно ассоциирован с наличием абдоминального ожирения, которое, по современным данным, оказывает множество негативных эффектов на течение ССЗ на системном уровне. В то же время, андрогенный дефицит, обусловленный снижением уровней Тсв и ДГЭА-С, оказывает негативное воздействие на тяжесть течения ССЗ и ассоциирован с увеличением вероятности развития сердечно-сосудистых катастроф, в основе чего лежат уже локальные внутриклеточные механизмы, оказывающие влияние преимущественно на тяжесть течения сердечно-сосудистой патологии.

Оценка роли генетической предрасположенности к развитию андрогенного дефицита и ожирения у мужчин

Было проведено изучение ассоциации носительства полиморфных вариантов Т/А (rs9939609) гена *FTO* и I/D (rs4646994) гена *ACE* с особенностями андрогенного статуса и массой тела у мужчин.

По литературным данным одним из наиболее изученных молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с ожирением, является полиморфизм Т/А

(rs9939609) гена *FTO*. В ходе изучения указанного полиморфизма в качестве ФР высокой коморбидной отягощенности было установлено, что частота встречаемости носительства Т/Т, Т/А, и А/А составила 27,3%, 40,3% и 32,4% соответственно. При оценке различий средних значений клинико-антропометрических и гормональных параметров в выделенных группах выявлены различия только в уровнях Тобщ и Тсв, при этом средние значения данных параметров нарастали от гомозиготы дикого типа к мутантной гомозиготе: Т/Т<Т/А<А/А, рис. 6. Корреляционный анализ подтвердил наличие прямых связей носительства аллеля А полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* с уровнями Тобщ ($r=0,247$, $p=0,013$) и Тсв ($r=0,296$, $p=0,003$).

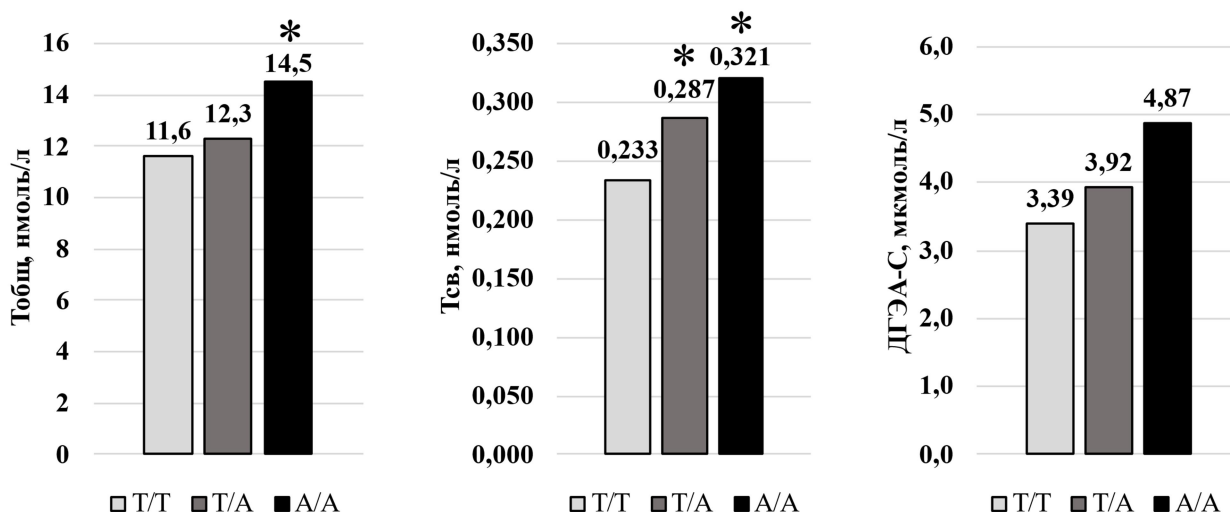


Рисунок 6. Сравнительный анализ особенностей андрогенного статуса мужчин с различными генотипами по полиморфным аллелям (rs9939609) гена *FTO*.

Примечание: *- достоверно отличается от гомозигот дикого типа.

Ассоциаций изучаемого полиморфизма гена *FTO* с величинами антропометрических параметров, характеризующих особенности ожирения у обследованных нами мужчин, выявлено не было. Полученные результаты позволяют предполагать потенциальную значимость носительства полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* в определении гормональных особенностей андрогенного статуса мужчин вне зависимости от величины ИМТ.

В ходе изучения другого кандидата на роль ФР высокой коморбидной отягощенности - полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE*, было установлено, что частота встречаемости в выборке носительства I/I, I/D и D/D составила 20,8%, 50,0% и 29,2% соответственно. Были выявлены статистически значимые различия в антропометрическом и гормональном статусах между носителями I/I генотипа с одной стороны, и носителями I/D и D/D с другой (рис. 7). Корреляционный анализ подтвердил наличие обратной связи носительства D аллеля указанного полиморфизма с уровнем Тобщ ($r= -0,408$, $p=0,003$), а также выявил прямые связи носительства мутантного аллеля D практически со всеми изученными антропометрическими показателями: МТ ($r=0,315$, $p=0,001$), ОТ ($r=0,320$, $p=0,003$), ОБ ($r=0,315$, $p=0,004$) и ИМТ ($r=0,335$, $p=0,002$).

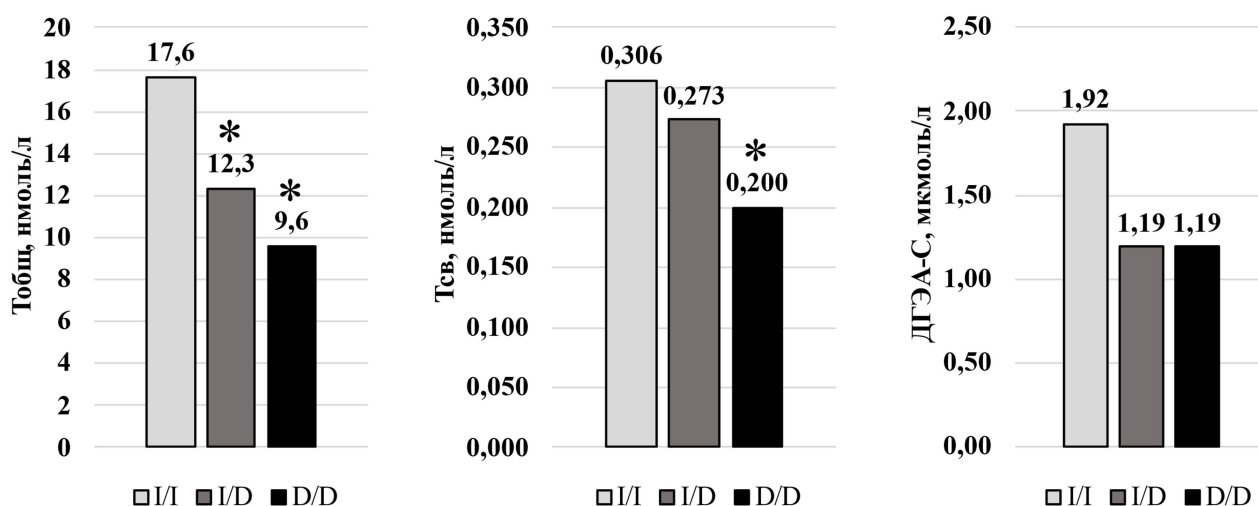


Рисунок 7. Сравнительный анализ особенностей андрогенного статуса мужчин с различными генотипами по полиморфным аллелям (rs4646994) гена *ACE*.

Примечание: *- достоверно отличается от носителей I/I генотипа (rs4646994) гена *ACE*.

Полученные результаты свидетельствуют об однонаправленной ассоциации аллеля D полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE* с повышенным риском АнД и избыточной МТ. Однако при этом отличий между носителями I/D и D/D не было обнаружено, следовательно, предполагать большую выраженность АнД и избыточной МТ у носителей генотипа D/D по сравнению с носителями генотипа I/D не представляется возможным (рис. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных результатов в совокупности с литературными данными по поставленной проблематике позволили представить схему участия ожирения и АнД в развитии коморбидной соматической патологии у современного терапевтического пациента мужского пола (рис. 8).

Такие модифицируемые ФР хронической неинфекционной патологии, как нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, психоэмоциональный стресс, неблагоприятная экологическая обстановка и др., при длительном воздействии на мужской организм приводят к развитию ожирения и андрогенного дефицита, особенно у лиц с генетической предрасположенностью - носителей D аллеля полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE*.

Ожирение и андрогенный дефицит у мужчин образуют своего рода порочный замкнутый круг. В механизмах патогенеза андрогенного дефицита у мужчин с ожирением важная роль принадлежит повышению активности ароматазы адипоцитов, способствующей превращению тестостерона в эстрадиол; синдрому обструктивного апноэ сна, снижающему амплитуду пульс-секреции ЛГ, инсулино- и лептинорезистентности и дисфункции висцеральной жировой ткани (Corona G. et al., 2013). В свою очередь, дефицит тестостерона негативно сказывается на состоянии липидного обмена, в частности, повышает уровни ТГ, что приводит к гипертрофии

адипоцитов и способствует дальнейшему прогрессированию ожирения (Гамидов С.И. и др., 2019).

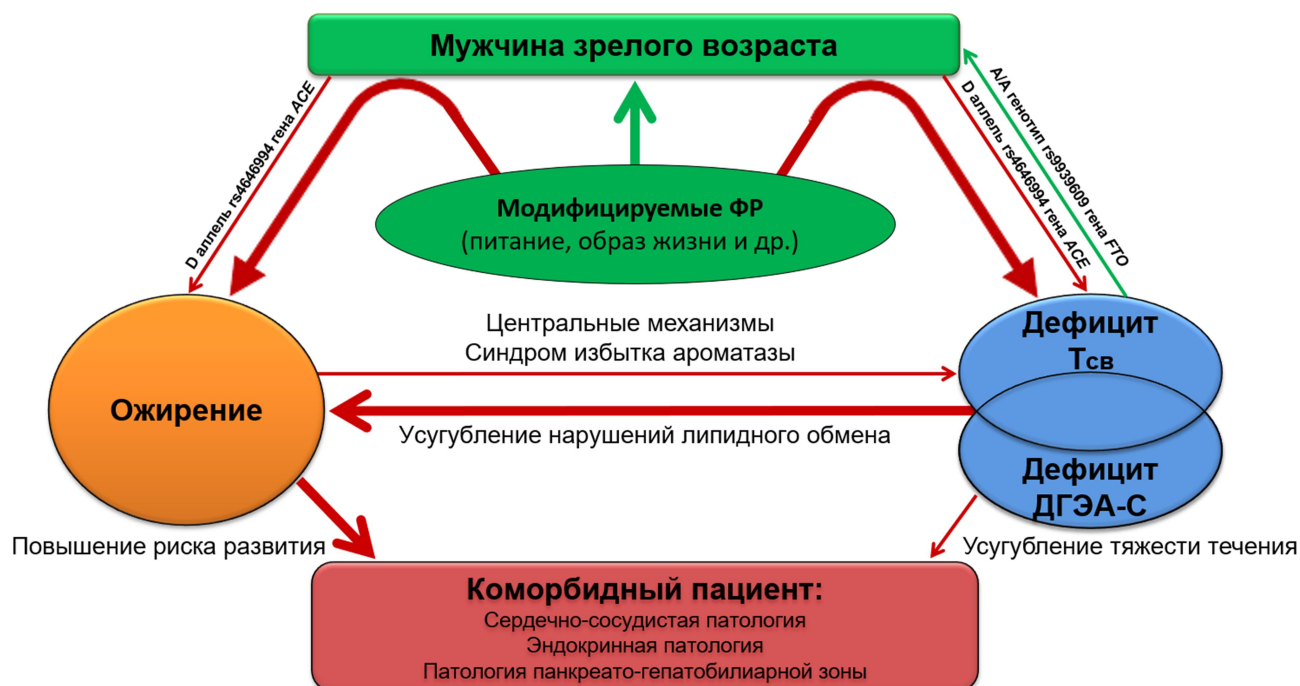


Рисунок 8. Схема участия ожирения и АнД в развитии коморбидной соматической патологии у современного терапевтического пациента мужского пола.

Примечание. ФР – фактор риска, Тсв – свободный тестостерон, ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон сульфат.

При ожирении снижаются уровни андрогенов не только гонадного, но и надпочечникового происхождения. Это может быть обусловлено, с одной стороны, снижением синтеза ДГЭА и его сульфатной формы сетчатой зоной коры надпочечников, а с другой - его повышенным потреблением различными тканями организма (Мадянов И.В. и др., 2011), в частности, усилением интракринного периферического синтеза половых стероидных гормонов из ДГЭА и ДГЭА-С (Тюзиков И.А., 2020). По мере старения гонад роль ДГЭА в обеспечении гормонозависимых клеток половыми стероидными гормонами за счет внутриклеточного интракринного синтеза возрастает. Так, именно из ДГЭА потенциально образуется до 35% тестостерона в периферических тканях у стареющих мужчин (Тюзиков И.А., 2020).

Ожирение и андрогенный дефицит оказывают выраженное влияние на коморбидную сердечно-сосудистую отягощенность у мужчин. При ожирении в повышение АД, помимо классических патогенетических механизмов (активация САС и РААС, снижение уровней натрий-уретического пептида), вносит вклад избыточное накопление интраабдоминальной и паранефральной жировой ткани, которая ухудшает почечный кровоток и дополнительно стимулирует РААС, а также гиперлептинемия через стимуляцию САС (Chrysant S.G., 2019). Снижение уровня тестостерона негативно влияет на процессы липогенеза и липолиза висцеральных

адипоцитов, что приводит к нарастанию массы висцерального жира и изменению липидного обмена на системном уровне. В частности, в сыворотке крови у мужчин с андрогенным дефицитом выявлены более высокие уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, ТГ и низкие – липопротеидов высокой плотности (Гусова З.Р. и др., 2019). Снижение уровней ДГЭА и ДГЭА-С также может увеличивать темпы прогрессирования атеросклероза за счет снижения продукции интерлейкина-6 (ИЛ-6) (Young D. et al., 1999) и повышения активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Lang K. et al., 2015), что позволяет рассматривать андрогенный дефицит как фактор риска ассоциированных клинических состояний при ГБ, таких как ИБС и ОНМК у мужчин. Таким образом, сочетанное снижение уровней андрогенов гонадного и надпочечникового происхождения, опосредованное развитием ожирения, может выступать в качестве ФР высокой коморбидной отягощенности у мужчин.

ВЫВОДЫ

1. Основной вклад в коморбидную отягощенность у мужчин – пациентов терапевтической клиники вносят патологии сердца, сосудов, опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы; наибольшая тяжесть состояния обусловлена патологией сердечно-сосудистой и эндокринной систем, панкреато-гепатобилиарной зоны.

2. Среди пациентов терапевтической клиники преобладают мужчины зрелого возраста с повышенным индексом массы тела и избыточным количеством жировой ткани, локализующейся преимущественно в абдоминальной области: частоты встречаемости избыточной массы тела и ожирения составляют 37,5% и 43,2%; более чем у 60% мужчин отмечен верхний тип распределения жира.

3. Верхний абдоминальный тип распределения жира по результатам корреляционного анализа и сравнения разницы модулей коэффициентов корреляции Спирмена имеет более высокую значимость в определении качества жизни и коморбидной отягощенности у мужчин – пациентов терапевтической клиники, по сравнению с величиной избыточного накопления массы тела.

4. Мужчинам - пациентам терапевтической клиники, присуща высокая частота встречаемости сниженных уровней андрогенов не только гонадного, но и надпочечникового происхождения; частота встречаемости андрогенного дефицита по критерию сниженного уровня общего тестостерона выявляется в 34,3%, по критерию свободного тестостерона – в 33,4%, по критерию дегидроэпиандростерон-сульфата – в 26,2% случаев.

5. Для мужчин с андрогенным дефицитом характерно избыточное накопление жировой массы тела в абдоминальной области, более высокие уровни триглицеридов, мочевой кислоты и С-реактивного белка, высокая частота встречаемости коморбидной отягощенности по патологии сосудов, панкреато-гепатобилиарной зоны, эндокринной системы, а также более высокие уровни общей коморбидной

отягощенности, оцененной по шкале CIRS, по сравнению с мужчинами без недостатка тестостерона.

6. Анализ частоты встречаемости сердечно-сосудистых осложнений у мужчин – пациентов терапевтической клиники с ожирением и/или андрогенным дефицитом позволяет говорить, что наличие ожирения способствует развитию гипертонической болезни, но на формирование ее сердечно-сосудистых осложнений в большей степени влияют другие факторы, в частности, снижение уровней свободного тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата.

7. Носительство генотипа А/А полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* ассоциировано с увеличением уровней общего и свободного тестостерона, что указывает на его условно протективный эффект в отношении развития андрогенного дефицита.

8. Носительство аллеля D полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE*, кодирующего ангиотензин превращающий фермент, ассоциировано со сниженными уровнями общего и свободного тестостерона, а также предрасполагает к увеличению обхвата талии и жировой массы тела.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с гипертонической болезнью рекомендовано определение уровней Тсв и ДГЭА-С для оценки выраженности андрогенного дефицита и определения показаний к приему заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона.

2. У мужчин с высокой коморбидной отягощенностью в семейном анамнезе с целью раннего выявления лиц с предрасположенностью к развитию ожирения и андрогенного дефицита рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования с определением полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE*.

3. При выявлении верхнего типа распределения жира, особенно у мужчин с избыточной массой тела и ожирением, рекомендована коррекция массы тела и модификация образа жизни с целью предупреждения раннего развития высокой коморбидной отягощенности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи

1. Янковская, С.В. Ассоциация коморбидной соматической патологии с индексом массы тела и типами распределения жира у мужчин / С.В. Янковская, Е.Г. Новикова, Е.А. Епанчинцева, Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40. – №. 4. – С. 70-77. (Список ВАК).

2. Мохова, И.Г. Особенности психоэмоционального состояния, пищевого поведения и показателей гормонально-адипокиновой регуляции метаболизма у мужчин с подкожным и абдоминальным типами распределения жира / И.Г. Мохова, Б.Б. Пинхасов, Н.И. Шилина, С.В. Янковская, В.Г. Селятицкая // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №. 2. – С. 156-163. (Список ВАК, Scopus).

3. Епанчинцева, Е.А. Возрастные изменения гормональных показателей

андрогенного статуса мужчин из бесплодных пар / Е.А. Епанчинцева, **С.В. Янковская**, В.Г. Селятицкая // Problemy Reproduktsii. – 2021. – Т. 27. – №. 6. (**Список ВАК, Scopus**).

4. Епанчинцева, Е.А. Роль инфекционно-воспалительных процессов в формировании мужского бесплодия / Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, Ю.В. Максимова, **С.В. Янковская** // Фарматека. – 2021. – Т. 28. – №. 6. – С. 58-63. (**Список ВАК**).

5. Пинхасов, Б.Б. Гендерные особенности циркадного ритма углеводного обмена / Б.Б. Пинхасов, М.Ю. Сорокин, **С.В. Янковская**, Н.И. Михайлова, В.Г. Селятицкая // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41. – №. 2. – С. 85-91. (**Список ВАК**).

6. Янковская, С.В. Модифицируемые факторы риска коморбидной отягощенности у мужчин-пациентов терапевтической клиники / **С.В. Янковская**, Ж.А. Шамсутдинова, В.Г. Селятицкая // Profilakticheskaya Meditsina. – 2021. – Т. 24. – №. 8. (**Список ВАК, Scopus**).

7. Епанчинцева, Е.А. Возрастные особенности антропометрических и биохимических характеристик мужчин из бесплодных пар / Епанчинцева, **С.В. Янковская**, В.Г. Селятицкая // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42. – №. 1. – С. 62-71. (**Список ВАК**).

8. Янковская С.В. Ассоциация носительства полиморфизма rs9939609 гена FTO с особенностями андрогенного статуса у мужчин / **С.В. Янковская**, К.И. Мосалев, И.Д. Иванов, Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42. – №. 2. – С. 18-24. (**Список ВАК**).

9. Янковская, С.В. Гормональные характеристики андрогенного статуса и их связь с антропометрическими и метаболическими показателями у мужчин в зависимости от тяжести течения гипертонической болезни / **С.В. Янковская**, О.И. Кузьминова, Б.Б. Пинхасов, Ю.В. Лутов, В.Г. Селятицкая // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т. 7. – №. 4. – С. 52-61. (**Список ВАК, Scopus**).

10. Мосалев, К.И. Ассоциация носительства полиморфизма rs4646994 гена ACE с ожирением и андрогенным дефицитом у мужчин / К.И. Мосалев, **С.В. Янковская**, И.Д. Иванов, Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №. 3. – С. 271-279. (**Список ВАК, Scopus**).

Разработка новых медицинских технологий

1. Свидетельство о регистрации в ЕГИСУ НИОКР новой медицинской технологии как секрета производства (ноу-хау) №623033000118-3 от 30 марта 2023 года: «Индивидуализированный подбор диетотерапии пациентам с ожирением, ассоциированным с нарушениями углеводного обмена, на основе суточного мониторингирования уровня глюкозы», авторы: Пинхасов Б.Б., Сорокин М.Ю., **Янковская С.В.**, Селятицкая В.Г.

Базы данных

1. Свидетельство о регистрации базы данных в РОСПАТЕНТЕ №2022622838 от 11 ноября 2022 года: «Ассоциация носительства генетических полиморфизмов с антропометрическим и андрогенным статусами у мужчин», авторы Мосалев К.И., **Янковская С.В.**, Иванов И.Д. Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г.

Материалы конференций

1. Deev, D. Comparative analysis of efficiency of markers for determining of visceral obesity in men / D. Deev, B. Pinkhasov, T. Matsievskaya, **S. Iankovskaia**, V. Selyatitskaya // Obesity Reviews. – 2020. - № 21(S1):e13118. - P. 49.

2. Iankovskaia, S. Hormonal characteristics of androgen status in men / **S. Iankovskaia**, N. Shilina, O. Kuzminova, D. Deev, B. Pinkhasov, V. Selyatitskaya // *Obesity Reviews*. – 2020. - № 21(S1):e13118. - P. 51.
3. Shilina, N. Anthropometric and hormonalmetabolic features of juvenile obesity / N. Shilina, **S. Iankovskaia**, I. Mokhova, B. Pinkhasov, V. Selyatitskaya // *Obesity Reviews*. – 2020. - № 21(S1):e13118. - P. 52.
4. Янковская, С.В. Гормональная характеристика андрогенного статуса мужчин с разными типами распределения жира / **С.В. Янковская** // МНСК-2020. Медицина. – 2020. – С. 57-57.
5. Янковская, С.В. Влияние типа распределения жира и индекса массы тела на коморбидную отягощенность по сердечно-сосудистым и другим заболеваниям у мужчин / **С.В. Янковская**, В.Г. Селятицкая // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2020. – Т. 9. – № S1. – С. 56.
6. Епанчинцева, Е.А. Гормональная характеристика андрогенного статуса мужчин разного возраста из бесплодных пар / Е.А. Епанчинцева, В.Г. Селятицкая, **С.В. Янковская**, В.А. Божедомов // *Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов*. – 2020. – С. 62-64.
7. Шилина, Н.И. Возрастные особенности первичного ожирения у мужчин / Н.И. Шилина, **С.В. Янковская**, И.Г. Мохова, Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая // *Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов*. – 2020. – С. 140-141.
8. Янковская, С.В. Ассоциация коморбидной соматической патологии с индексом массы тела и типами распределения жира у мужчин / **С.В. Янковская** // *Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов*. – 2020. – С. 146-147.
9. Янковская, С.В. Эндогенные пептидные биорегуляторы пищевого поведения у мужчин с ожирением / **С.В. Янковская**, О.И. Кузьминова, В.Г. Селятицкая // *Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов*. – 2020. – С. 147-148.
10. Epanchintseva, E. Association of androgen status with abdominal obesity in infertile males of different age groups / E. Epanchintseva, **S. Iankovskaia**, V. Selyatitskaya // *Obesity Reviews*. – 2020. - № 15(suppl 1):1–154. - P. 67.
11. Sorokin, M. The role of visceral tissue in gender differences of circadian rhythm of carbohydrate metabolism / M. Sorokin, B. Pinkhasov, **S. Iankovskaia**, N. Mikhaylova, V. Selyatitskaya // *Obesity Reviews*. – 2020. - № 15(suppl 1):1–154. - P. 67.
12. Iankovskaia, S. Association of comorbid burden and quality of life with anthropometric characteristics, psychoemotional status and smoking in males / **S. Iankovskaia**, B. Pinkhasov, V. Selyatitskaya // *Obesity Reviews*. – 2020. - № 15(suppl 1):1–154. - P. 81.
13. Пивоварова, В.В. Персонализация реабилитации больных с коморбидной патологией с оценкой динамики толерантности к физической нагрузке / В.В. Пивоварова, В.Я. Поляков, Ю.А. Николаев, **С.В. Янковская**, В.Г. Лушева, М.Б. Браун, Е.В. Севостьянова // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2021. – Т. 10. – №. S2. – С. 157.
14. Янковская С.В. Гормональные особенности андрогенного статуса в зависимости от наличия и тяжести течения гипертонической болезни у мужчин / **С.В. Янковская**, В.Г. Селятицкая, Б.Б. Пинхасов // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2021. – Т. 10. – №. S2. – С. 189.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

CIRS - шкала для оценки коморбидной отягощенности
АнД - андрогенный дефицит
АО - абдоминальное ожирение
ГБ - гипертоническая болезнь
ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон-сульфат
Е2 - эстрадиол
ИМТ - индекс массы тела
МС - метаболический синдром
МТ - масса тела
НУО - нарушение углеводного обмена
ОТ/ОБ - отношение окружности талии к окружности бедер
СД - сахарный диабет
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
СССГ - секс-стероид-связывающий глобулин
ТГ - триглицериды
Тобщ - тестостерон общий
ТРЖ - тип распределения жира
Тсв - тестостерон свободный
ФР - фактор риска

Соискатель



С.В. Янковская