

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПАВЛОВА ЗУХРА ШАРПУДИНОВНА

**УПРАВЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗДОРОВЬЕМ МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ,
ДЕФИЦИТОМ ТЕСТОСТЕРОНА И ГИПЕРЭСТРОГЕНИЕЙ**

14.01.02 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук
профессор
Александр Сергеевич Аметов,

Доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН,
Армаис Альбертович Камалов

Москва – 2022

Оглавление

Оглавление.....	2
Введение.....	5
Актуальность проблемы	5
Степень разработанности проблемы	6
Цель работы	8
Задачи исследования.....	8
Научная новизна результатов диссертационной работы.....	8
Теоретическая значимость результатов диссертационной работы	10
Практическая значимость полученных результатов.....	10
Основные положения, выносимые на защиту	11
Внедрение результатов диссертационной работы	11
Апробация работы.....	11
Научные публикации по теме диссертации	12
Личный вклад автора	12
Соответствие диссертации паспорту научной специальности	12
Объем и структура диссертации	13
Глава 1. Особенности течения ожирения у мужчин с гипогонадизмом и гиперэстрогенией	14
1.1. Актуальность темы и эпидемиологические данные	14
1.1.1. Распространенность ожирения, гипогонадизма, гиперэстрогении, коморбидных состояний у мужчин с избыточной массой тела и их последствия	14
1.2. Определения ожирения, гипогонадизма и гиперэстрогении	19
1.3. Диагностика ожирения, гипогонадизма и гиперэстрогении у мужчин	20
1.4. Лечение ожирения, гипогонадизма и гиперэстрогении у мужчин	25
Глава 2. Материал и методы исследования	41
2.1. Клиническое обследование, лабораторная диагностика, описание исследований, клиническая характеристика больных и инструментальные методы исследований.....	41

2.2. Ретроспективный этап исследования № 1 «Распространенность гиперэстрогении в мужской популяции и ее взаимосвязь ожирением и с критериями метаболического синдрома» -	45
2.3. Ретроспективный этап исследования № 2 «Взаимосвязь результатов биоимпедансного анализа состава тела и лабораторными результатами у мужчин с нормальным или нарушенным составом тела за счет жировой ткани»	47
2.4. Ретроспективный этап исследования № 3 «Изменение антропометрических характеристик, уровня андрогенов и эстрогенов при коррекции мужского гипогонадизма препаратами тестостерона или ХГ: результаты сравнительного исследования» -	50
2.5. Проспективный этап исследования № 4 «Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин при гиперэстрогении с использованием ингибиторов ароматазы- Летрозол» -	51
Глава 3. Ожирение у мужчин.....	54
3.1. Эпидемиология ожирения	54
3.2. Патологические последствия ожирения.....	56
3.3. Исторический экскурс в проблему ожирения.	57
3.4. Определения и классификации ожирения и его коморбидных состояний.....	58
3.5. Основы регуляции энергетического баланса.....	61
3.6. Причины роста количества людей с ожирением.....	65
3.7. Ожирение=воспаление	100
3.8. Ожирение и микробиом	114
3.9. Диагностика ожирения	118
3.10. Лечение ожирения	125
Глава 4. Андрогенный дефицит.....	139
4.1. Эпидемиология дефицита тестостерона	139
4.2. Определение дефицита тестостерона как синдрома	143
4.3. Дефицит тестостерона - от нормы до патологии	143
4.4. Клинические последствия синдрома дефицита тестостерона	147
4.5. Диагностика синдрома дефицита тестостерона	161
4.6. Тестостеронзаместительная терапия - истоки.....	165

4.7.	Показания к тестостеронзаместительной терапии	167
4.8.	Противопоказания к тестостеронзаместительной терапии	168
4.9.	Лечение синдрома дефицита тестостерона.....	168
4.10.	Благоприятные эффекты тестостеронзаместительной терапии	178
4.11.	Оценка состояния пациентов на ТЗТ	183
Глава 5. Гиперэстрогения у мужчин с ожирением		186
5.1.	Введение и определение гиперэстрогении	186
5.2.	Патологические эффекты гиперэстрогении и ее распространенность у мужчин.....	187
5.3.	Причины гиперэстрогении	195
5.4.	Андрогены, эстрогены и их рецепторы мужской половой системы.....	196
5.5.	Диагностика гиперэстрогении	212
5.6.	Лечение гиперэстрогении.....	216
Глава 6. Результаты собственных данных		234
6.1.	Результаты ретроспективного этапа №1 исследования.....	234
6.1.2.	Анализ результатов к ретроспективному этапу № 1 исследования.....	242
6.2.	Результаты ретроспективного этапа №2 исследования.....	243
6.2.1.	Анализ результатов к ретроспективному этапу № 2 исследования.....	266
6.3.	Результаты ретроспективного этапа № 3 исследования.....	267
6.3.1.	Анализ результатов к ретроспективному этапу № 3 исследования.....	271
6.4.	Результаты проспективного этапа № 4 исследования	271
6.4.1.	Анализ результатов к проспективному этапу № 4 исследования.....	274
Заключение		276
Выводы		285
Практические рекомендации		286
Приложение		287
Список литературы		300
Список сокращений.....		335

Введение

Актуальность проблемы

Если не брать в расчет коронавирусную инфекцию, захватившую планету в 2020 году, то самым масштабным бедствием, признанным ВОЗ эпидемией XXI века, является ожирение. Около 2 млрд. человек, по данным за 2016 год, имели нарушенный избыточный состав тела. У 650 млн. человек был установлен диагноз «Ожирение» (World Health Organization. Key fact: Obesity and Overweight. 1 April. 2020). За прошедшие 4 года количество таких людей могло только вырасти, в соответствии с общими тенденциями роста количества мужчин и женщин с нарушенным составом тела за счет избытка жировой ткани. По данным, представленным в 2016 году, количество мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением увеличилось в период с 1975 по 2014 год почти в 4 раза (<https://www.sciencenews.org/article/global-obesity-rates-continue-climb> Lancet 2016). У ожирения, как у любого заболевания, есть определение. Ожирение - это хроническое заболевание, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям, прогрессирующее при естественном течении, основным признаком которого является избыточное отложение жировой ткани в организме, и имеющее свой код в Международной классификации болезней (МКБ) - E66.0 [1]. Хотелось добавить к этому только то, что в 2015 году Американским обществом бариатрических врачей (ASBP Definition of Obesity (American Society of Bariatric Physicians) было дано свое определение ожирению, в котором ожирение названо пожизненным заболеванием, иначе говоря, пациента лишают всякой надежды на то, что от лишней жировой ткани и ее последствий можно избавиться раз и навсегда. На наш взгляд, это не соответствует действительности, хотя надо признать, что большинству людей тяжело избавиться от избыточной жировой ткани, но еще сложнее удержать достигнутые результаты и не набрать вновь утерянные килограммы. Прежде всего, этому способствуют изменения образа жизни современного человека, грубо нарушающего суточные ритмы и укладывающегося спать под утро, питающегося несбалансированно, избыточно и по калориям, и по объемам, и ставшего гиподинамичным, в том числе и в молодом возрасте. С учетом того, что ожирение уже не воспринимается, даже на уровне обывателей, как только эстетическая проблема, а как тяжелая и хроническая болезнь, способствующая развитию системного воспаления, инсулинорезистентности, таких метаболических катастроф, как СД 2 типа, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, нефролитиаз и состояние, на фоне которого повышаются риски развития онкологических заболеваний. Это достаточно известные на сегодняшний день факты. Менее принятым является мнение о том, что избыточно развитая жировая ткань в мужском организме, способствующая активизации фермента ароматазы (CYP19A1) приводит к дефициту тестостерона за счет его избыточной конвертации в эстрадиол. Иначе говоря, формируется «тестостерон-эстрадиоловый шунт». Между тем, лабораторно подтвержденный андрогенный дефицит, обнаруженный у мужчин молодого, среднего или зрелого возраста на фоне избыточно развитой жировой ткани, не является основанием для назначения тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ), особенно с учетом того, что данное назначение не будет патогенетически обоснованным и не даст ожидаемого улучшения состояния пациента. В то же время повышение уровня эстрадиола на фоне супрафизиологических уровней тестостерона будет способствовать повышению активности воспаления, росту объемов жировой ткани, повышению риска сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [2, 3]. Если в отношении андрогенного дефицита эпидемиологические данные сильно разнятся, но их

много, то в отношении гиперэстрогении их практически нет. В настоящее время мы можем судить о распространенности гиперэстрогении только по распространенности гинекомастии и приведенных данных в рекомендациях Европейской андрологической ассоциации от 2019 года о том, что частота развития истинной гинекомастии находится на очень высоком уровне - от 32 до 65%, в зависимости от разных факторов и критериев, в том числе и от возраста, включая детский и подростковый периоды. Во взрослом состоянии гинекомастия чаще появляется у пожилых мужчин, достигая распространенности до 45-50% случаев [4]. Что касается распространенности дефицита тестостерона у мужчин с нарушенным составом тела и другими коморбидными ожирению состояниями, то он находится примерно на уровне 34%, по мнению ряда авторов [5]. Другие авторы считают, что истинная распространенность дефицита тестостерона у мужчин в зависимости от разных факторов колеблется в пределах примерно от 2 до 39%, увеличиваясь, в том числе, вследствие наличия ожирения [6].

Если в среде американских врачей - эндокринологов, урологов или андрологов лабораторный контроль эстрадиола проводится у большинства мужчин, особенно при подозрении на андрогенный дефицит или перед назначением ТЗТ, то среди российских коллег и врачей на постсоветском пространстве оценка уровня эстрадиола проводится лишь в единичных случаях, в том числе и потому, что данная тема не освещена в полной мере, отсутствуют результаты полномасштабных клинических исследований и, в целом, эта тема незаслуженно долго замалчивается. Но поиски новых эффективных и безопасных средств лечения, направленных на борьбу с причинами, а не последствиями, с каждым днем увеличивают объем данных, подтверждающих необходимость привлечения внимания специалистов - врачей и ученых к проблеме гиперэстрогении на фоне андрогенного дефицита у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением.

Таким образом, необходимость оценки не только андрогенного статуса, но и уровня эстрадиола у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, эффективное снижение избыточно развитой жировой ткани, а значит и выраженности системного воспаления и инсулинорезистентности, воздействие на избыточную активность фермента ароматазы, то есть снижение избыточного уровня эстрадиола, повышение уровня тестостерона при сохраненной собственной эндокринной функции тестикул, определили цель и задачи настоящего исследования.

Степень разработанности проблемы

На сегодняшний день существует большой массив информации, посвященной дефициту тестостерона. Однако эта информация противоречива, в том числе, и в аспекте эпидемиологии этого патологического явления. Однако, как правило, все исследователи сходятся во мнении, что коморбидные патологии и прежде всего само ожирение способствует и усугубляет гипогонадизм.

В отношении гиперэстрогении у мужчин с нарушенным или нормальным составом тела информации на порядки меньше, в сравнении с изученностью темы дефицита тестостерона. Здесь не только нет самостоятельных данных о распространенности гиперэстрогении среди мужчин, но даже и не предполагается обнаружение высокого уровня эстрадиола и необходимость его контроля в крови без наличия гинекомастии. Иначе говоря, распространенность гиперэстрогении до сих пор оценивают по распространенности гинекомастии [6]. Но это не одно и то же. Без гиперэстрогении гинекомастии не бывает, но гиперэстрогения не всегда сопровождается гинекомастией или она может еще не успеть сформироваться, тогда как гиперэстрогения уже способствует развитию

негативных эффектов в организме мужчин. Таким образом, не имея ярких клинических проявлений, ее не заподозрит рядовой специалист, так как эта тема широко не обсуждается и отсутствует в алгоритмах диагностики и лечения мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением. Хотя уже накоплено достаточно много работ смежных специалистов: кардиологов, ревматологов, онкологов, которые связывают большое количество разнообразных патологий, именно с гиперэстрогенией у мужчин, начиная от повышенного риска внезапной смерти у больных с сердечной недостаточностью, до разнообразных злокачественных опухолей [2,3]. Эта ситуация не может оставаться в таком же положении и дальше. Необходимо определить распространенность гиперэстрогении среди мужчин в общей выборке и с нарушенным составом тела за счет жировой ткани.

Кроме того, несмотря на очень большое количество проведенных исследований, посвященных эффективности, безопасности, побочным эффектам различных видов ТЗТ и терапии хорионическим гонадотропином человека (ХГ-терапия), мы не нашли исследований, в которых бы описывался такой побочный эффект, как гиперэстрогения. Малого того, очевидно, что разные лекарственные формы ТЗТ и ХГ терапии способствуют повышению уровня общего тестостерона в различной степени. Достижение супрафизиологических уровней тестостерона не приветствуется ни одной из мировых научных школ.

При существующих на сегодняшний день алгоритмах диагностики и лечения андрогенного дефицита, к сожалению, пока не существует рекомендаций, включающих необходимость контроля уровня эстрадиола у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением.

Помимо того, что патологическое явление должно быть выявлено, не менее важной проблемой является поиск решения выявленной проблемы. Так, до сегодняшнего дня у клиницистов ограничен выбор средств, используемых при лечении гиперэстрогении. Это, прежде всего, касается препарата Тамоксифен, который разрешен для использования при раке грудной железы после кастрации, меланоме (при подтверждении наличия эстрогенных рецепторов) и при раке предстательной железы, резистентном к другим лекарственным средствам. Использование Тамоксифена не соответствует патогенетическим механизмам, которые развиваются при формировании дефицита тестостерона и гиперэстрогении у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением. Патогенетически верно было бы влиять на избыточно активную ароматазу, а значит, использовать препараты из класса ингибиторов ароматазы. В Америке, например, разрешено использовать препараты из класса ингибиторов ароматазы (Летрозол и Анастрозол) только у подростков с гинекомастией. Показания для использования у взрослых мужчин с гиперэстрогенией не зарегистрированы.

Еще одним немаловажным аспектом этой проблемы является выработка режима использования препаратов из класса ингибиторов ароматазы. Изначально эти препараты начали использоваться у женщин с раком молочной железы, где требовалось полное подавление активности ароматазы, что давало возможность формирования гипоестрогении и профилакировало рецидивирование опухоли. Препараты принимались в ежедневном режиме. Однако, установлено, что используя ингибиторы ароматазы у мужчин, нельзя избежать развития гипоестрогении, используя режим дозирования препаратов, как при раке молочной железы у женщин. Это очень важный аспект терапии ингибиторами ароматазы, на который необходимо обращать внимание специалистов, чтобы не получить обратного эффекта - избыточного подавления синтеза эстрогенов, крайне необходимых для нормальной работы, в том числе и мужского организма [5]. Зная фармакокинетику и фармакодинамику препарата, где $T_{1/2}$

составляет 48 часов, нет необходимости использовать препарат в ежедневном режиме, что и позволяет избежать гипоэстрогении и дает возможность профилактировать или нивелировать гиперэстрогению. Этот тезис необходимо было подтвердить, что, и сделано нами в исследовательской ее части.

Таким образом, остаются актуальными вопросы диагностики гиперэстрогении, а не только андрогенного статуса и лечения мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением с дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией. Усовершенствование лечебно-диагностического алгоритма за счет персонализированной диагностики и выбора оптимального метода лечения в зависимости от наличия или отсутствия гиперэстрогении и андрогенного дефицита, позволит повысить эффективность лечения и профилактировать негативные эффекты гиперэстрогении, а также качество жизни пациентов, в связи с чем, и предпринята данная работа.

Цель работы

Разработка персонализированного, патогенетически обоснованного алгоритма управления метаболическим здоровьем мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией.

Задачи исследования

1. Определить распространенность дефицита тестостерона у мужчин в общей популяции и в соответствии с индексом массы тела.
2. Оценить распространенность гиперэстрогении у мужчин в общей популяции и в зависимости от степени избытка жировой ткани.
3. Установить частоту сочетания гиперэстрогении и дефицита тестостерона у мужчин с ожирением и в общей популяции.
4. Изучить взаимосвязь биохимических показателей крови (в соответствии с перечнем в клинических рекомендациях обследования пациентов с ожирением) и параметров биоимпедансного анализа состава тела человека у мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией.
5. Оценить динамику уровней тестостерона и эстрадиола при использовании разных видов ТЗТ и ХГ-терапии и их влияние на антропометрические параметры тела человека.
6. Изучить эффективность и безопасность применения ингибиторов ароматазы у мужчин с дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией и с нарушенным составом тела за счет избыточно развитой жировой ткани.
7. Разработать персонализированный алгоритм диагностики и лечения мужчин с избыточно развитой жировой тканью и/или ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Научную новизну диссертационного исследования составляют следующие положения.

Впервые:

Сформулирована концепция управления метаболическим здоровьем мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, рассматривающая ожирение, андрогенный дефицит и гиперэстрогению, как основной патогенетический механизм развития патологических изменений, устранение которых возможно на основании использования разработанного

персонифицированного алгоритма диагностики и лечения. Выдвинута научная идея, обогащающая научную концепцию: возможность безопасного и эффективного использования препаратов из класса ингибиторов ароматазы с целью снижения активности ароматазы, снижения уровня, повышенного эстрадиола до нормоэстрадиолемии и повышения уровня сниженного тестостерона без использования тестостеронзаместительной терапии.

Установлена распространенность гиперэстрогении, у каждого третьего или у каждого пятого мужчины с избыточной массой тела и/или ожирением: от 27% при нормальном ИМТ до 63% при III степени ожирения при пороге значения эстрадиола > 41.2 пг/мл или от 16.2% при нормальном ИМТ до 44,4% при III степени ожирения при пороговом значении > 47 пг/мл; и 36% или 22% в общей выборке в зависимости от учитываемого порогового значения (>41.2 или >47 пг/мл - принятые пороговые значения).

Подтверждено, что повышение количества жировой ткани у мужчин (от нормального индекса массы тела до III степени ожирения) способствует его негативному влиянию на мужской организм, что приводит к прогрессивному росту числа пациентов с дефицитом не только тестостерона, но и избытком эстрадиола и сочетанием этих патологических явлений;

Выявлено, что 19,3% мужчин с ожирением имеют сочетанный дефицит тестостерона и гиперэстрогении. Распространенность сочетанного дефицита тестостерона и гиперэстрогении составляет от 8.1% при нормальном ИМТ до 55.6% при III степени ожирения. Доказано, что с ростом объема жировой ткани прогрессивно увеличивается частота дефицита тестостерона: от 31.6% при нормальном ИМТ до 88.9% при III степени ожирения.

Установлено, что тестостерон-заместительная терапия или терапия хорионическим гонадотропином человека способствуют не только повышению уровня тестостерона, в том числе и до супрафизиологических значений (выше 17.5 нмоль/л), но и росту эстрадиола, даже при его исходно нормальном уровне и развитию гиперэстрогении (выше 47 пг/мл). Это можно рассматривать, как побочный эффект данного вида терапии и должно учитываться при назначении такого способа лечения пациентам с сопутствующими патологиями.

Установлена прямая взаимосвязь: чем выше достигаемый уровень тестостерона, тем выше уровень эстрадиола.

Показано, что наибольших величин и тестостерон и эстрадиол достигают при использовании депо форм тестостерона ундеканоата 1000 мг в 4 мл масляного раствора 1 раз в 8-10 недель.

Установлено, что достижение средне-физиологических значений уровня тестостерона и минимальных уровней гиперэстрогении по сравнению с супрафизиологическим уровнем общего тестостерона и более высокими уровнями эстрадиола, наиболее благоприятно влияют на общий вес, величины окружности талии и бедер и индекс массы тела мужчин с ожирением.

Доказана эффективность и безопасность использования препарата из класса ингибиторов ароматазы - летрозола, в сочетании с приемом 2000 мг метформина в сутки и модификацией образа жизни, повышающих исходно сниженный уровень общего тестостерона и снижающих уровень повышенного эстрадиола до нормо-физиологических значений. Рекомендованные дозы летрозола способствуют достижению эуэстрадиолемии, улучшают эректильную функцию и снижают количество баллов по опроснику AMS (aging male symptoms, опросник симптомов старения мужчин и дефицита тестостерона, 1999). Предлагаемый альтернативный метод лечения является патогенетически обоснованным и эффективным, так как установлено, что достижение нормального уровня эстрадиола способствует нормализации сексуальной функции, которая

оценена с помощью Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) и устранению негативного влияния на либидо и эректильную функцию.

Теоретическая значимость результатов диссертационной работы

Полученные в работе данные впервые демонстрируют распространенность гиперэстрогении у мужчин с избыточной массой тела. Эти результаты помогут обратить внимание экспертов на достаточно распространенную проблему гиперэстрогении у мужчин и на необходимость разработки рекомендаций по определению уровня эстрадиола у мужчин с нарушением состава тела за счет избыточно развитой жировой ткани.

Результаты исследования подтверждают, что каждый пятый мужчина с дефицитом тестостерона и избытком эстрадиола не нуждается в ТЗТ. Полученные результаты четко демонстрируют необходимость обоснованно регламентировать назначение ТЗТ и контролировать уровень эстрадиола до инициации терапии.

Обнаруженное повышение концентраций тестостерона и эстрадиола на фоне различных форм ТЗТ и ХГ-терапии способствует более осознанному подходу к тактике выбора той или иной формы ТЗТ или ХГ-терапии с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

Практическая значимость полученных результатов

Результаты исследования с использованием препарата из класса ингибиторов ароматазы - летрозола у мужчин с избыточной массой тела в сочетании с гиперэстрогенией и дефицитом тестостерона, продемонстрировали эффективное и достоверное увеличение уровня общего тестостерона у таких мужчин и существенное снижение уровня эстрадиола, что может быть успешно использовано не только в урологической или эндокринологической практике, но и в работе андрологов, когда применение препаратов тестостерона запрещено, а проблемы с доступностью препаратов ХГ и вовсе сужают арсенал лекарственных средств до блокаторов эстрогеновых рецепторов, которые не всегда дают ожидаемые результаты. К тому же даже стимулирующая терапия ХГ не всегда показана и эффективна, поэтому применение ингибиторов ароматазы может стать терапией выбора.

Разработанный патогенетически обоснованный алгоритм управления метаболическим здоровьем мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, позволяет персонализировано подойти к выбору тактики лечения в зависимости от наличия андрогенного дефицита в сочетании или без гиперэстрогении.

Параметры биоимпедансного анализа состава тела значимо не ассоциированы с уровнями тестостерона, эстрадиола и общего холестерина. Уровень триглицеридов коррелирует и с жировой, и со скелетно-мышечной тканью. Мочевая кислота средне-положительно ассоциирована с величинами окружностей талии и бедер, жировой массой и ее долей и увеличивается с ростом индекса массы тела, а также средне-отрицательно со скелетно-мышечной массой. Глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин имеют множество значимых положительных и отрицательных ассоциаций с параметрами биоимпедансного анализа состава тела ($p < 0.05$), но эти данные не позволяют сделать однозначного вывода о нарушениях углеводного, жирового или других видах метаболических нарушений. Соответственно, только совокупность объективных методов обследования дает необходимый объем информации и сокращает вероятность ошибок при постановке диагноза и назначении лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ожирение у мужчин способствует нарушению баланса стероидных гормонов таких, как тестостерон и эстрадиол. Дефицит тестостерона, развивающийся на фоне ожирения, почти в 20% случаев возникает на фоне повышенной активности фермента ароматазы, избыточно конвертирующего тестостерон в эстрадиол. С возрастом индекса массы тела увеличивается и количество пациентов с дефицитом тестостерона, избытком эстрадиола и сочетанным дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, что наглядно демонстрирует негативное влияние избыточно развитой жировой ткани на баланс этих гормонов.
2. Применение различных вариантов тестостерон-заместительной терапии или терапии хорионическим гонадотропином человека у мужчин с ожирением и с исходным дефицитом тестостерона и нормальным уровнем эстрадиола приводит к росту уровней тестостерона и эстрадиола до физиологических или супрафизиологических значений, что важно учитывать при лечении пациентов с сопутствующими заболеваниями. Более выраженному росту уровней тестостерона или эстрадиола до супрафизиологических значений способствуют инъекционные депо-формы тестостерона. Кроме того, супрафизиологические значения тестостерона или эстрадиола не дают преимуществ в отношении улучшения антропометрических показателей, в том числе общей массы тела или индекса массы тела. Это требует контроля исходного уровня эстрадиола до начала лечения и персонализированного подхода к выбору тактики лечения в зависимости от наличия андрогенного дефицита в сочетании или без гиперэстрогении для эффективного управления метаболическим здоровьем мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением.
3. У мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением с дефицитом тестостерона и избытком эстрадиола тестостеронзаместительная терапия не должна назначаться, так как синтез тестостерона собственными железами не снижен, но за счет патологических изменений в избыточно развитой жировой ткани и повышенной активности ароматазы, происходит избыточная конвертация тестостерона в эстрадиол. Патогенетически обоснованным, эффективным и безопасным является использование препаратов из класса ингибиторов ароматазы в режиме, профилактирующем развитие гипозестрогении. Эта терапия не только нормализует баланс тестостерона и эстрадиола, но и положительно влияет на антропометрические показатели и способствует нормализации состава тела.

Внедрение результатов диссертационной работы

Материалы диссертационного исследования внедрены в практику урологического, эндокринологического отделений, отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова и включены в образовательную программу кафедры поликлинической терапии Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова (акты внедрения от 25 февраля 2022 года)

Апробация работы

Проведение диссертационной работы одобрено Локальным Этическим Комитетом МНОЦ МГУ им.М.В.Ломоносова (протокол №11 от 13 декабря 2021 года). Апробация диссертации состоялась 18 апреля 2022 г. на Ученом совете МНОЦ МГУ им.М.В.Ломоносова г. Москвы (протокол №2 от 18 апреля 2022 г).

Основные результаты и положения диссертации доложены и обсуждены на: IX международной конференции «Креативная кардиология и кардиохирургия. Новые технологии диагностики и лечения заболеваний сердца», 30.11-01.12.2020, Москва; VII Всероссийской научно- практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием "VolgaMedScience", 2021, г. Нижний Новгород, Россия; 16-18 марта 2021, на XV российской школе урологии «Мужская infertility», Ростов-на-Дону, Россия; 19-20 марта 2021 на конгрессе, посвященном Всемирному дню борьбы с ожирением, онлайн конференция; 4-5 марта 2021; 27-29 апреля 2021 года на XVII конгрессе «Мужское здоровье»; 28 февраля-02 марта 2022 года на конгрессе, посвященном Всемирному дню борьбы с ожирением, онлайн конференция; на XVIII конгрессе «Мужское здоровье» (27–29 апреля 2022 г.).

Научные публикации по теме диссертации:

По теме диссертации опубликованы 23 печатные работы, из них 16 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и 7 в Перечне российских изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus, Pub Med). Кроме того, соавторство в 4 монографиях по теме диссертации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в получение результатов, которые изложены в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной мировой и отечественной литературы, обоснование актуальности темы диссертации и степень ее разработанности, формулировка цели и задач диссертации, определение методологического подхода и методов их решения. Самостоятельно выполнена основная часть работы – обследование, клиническое и инструментальное, а также лечение 548 пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, сформулированы положения, которые вынесены на защиту, сделаны выводы и оформлены практические рекомендации, написаны и подготовлены публикации по теме диссертации, проведена апробация результатов исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Особенности течения ожирения у мужчин с дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией» соответствует формуле специальности 14.01.02. - Эндокринология и областям исследования: п. № 1 «Гормоны, их структура и функции. Основы биосинтеза и секреции, транспорта и метаболизма гормонов. Механизмы взаимодействия гормонов. Методы определения содержания гормонов и их активности»; п. № 2 «Механизмы эндокринной регуляции и координации основных процессов жизнедеятельности. Основные принципы функционирования эндокринной системы и действия гормонов в норме и при различных патологических состояниях»; п. № 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики эндокринных заболеваний и использование клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции»; п. № 5 «Лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция,

лучевая терапия, патогенетическая терапия. Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов и стимуляторов секреции гормонов и др.); п. № 6 «Профилактика, выявление и эпидемиология эндокринных заболеваний, диспансерное наблюдение за больными, страдающими эндокринными заболеваниями, статистическая отчетность и обработка статистических данных».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 336 страницах печатного текста и включает 86 таблиц, 158 рисунков и диаграмм. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав, посвященных ожирению у мужчин, андрогенному дефициту у мужчин, гиперэстрогении у мужчин, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы. В список литературы включены 556 источников, из них 52 отечественных и 504 зарубежных авторов.

Глава 1. Особенности течения ожирения у мужчин с гипогонадизмом и гиперэстрогенией

1.1. Актуальность темы и эпидемиологические данные

1.1.1. Распространенность ожирения, гипогонадизма, гиперэстрогении, коморбидных состояний у мужчин с избыточной массой тела и их последствия

Избыточный вес и ожирение во всем мире и, прежде всего, в медицинском сообществе являются одной из актуальнейших проблем, объединившей усилия ученых и врачей разных отраслей и специальностей, особенно после того, как по своим размахам, по мнению ВОЗ, ожирение переросло в неинфекционную эпидемию XXI века. Даже обыватели стали пересматривать свой привычный образ жизни и питание под воздействием лавины сообщений, публикуемых в социальных сетях и средствах массовой информации, настолько масштабными становятся последствия ожирения и сопутствующих патологий.

Статистические данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2016 год таковы: почти 2 млрд. жителей планеты Земля имеют избыточный вес либо ожирение. Из них диагноз «Ожирение» имеют 650 млн. человек. С 1975 года количество людей с избыточным весом и ожирением увеличилось в 3 раза. То есть, это почти 40% взрослого населения. 46,5% мужского населения России уже имеют избыточный вес или ожирение [7]. По мнению других авторов, в Российской Федерации избыточная масса тела имеется у 59,2% мужского населения, а ожирением страдает 24,1% населения; в Великобритании - 63,6 и 25,8% и в США - 67,4 и 33,3%, соответственно [8, 9]. Эта цифра угрожает национальной безопасности страны. К сожалению, подобные проблемы не обошли и детей: 41 млн. детей, не достигших 5 лет, и 340 млн. детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет страдают от избыточного веса или ожирения. То есть, за 40 прошедших лет человечество на 40% повысило свой вес до избыточного или ожирения за счет снизившейся физической активности, изменившегося объема и баланса нутриентов. Эволюция за такой короткий период времени не успела внести существенных изменений в геном человека, а вот образ жизни с электричеством и, особенно, с интернетом изменился кардинально.

Не менее пугающим является рост количества людей, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа и лиц с метаболическим синдромом. С 1994 по 2010 годы количество больных с СД 2 типа в РФ увеличилось с 8 до 13 млн., то есть за 16 лет - на 62%, а к 2025 году в мире увеличение количества больных с СД 2 типа должно достигнуть 380 млн. человек. Но уже сейчас понятно, что эта цифра будет значительно выше. Данные, предоставленные экспертами Международной федерации диабета (IDF), продемонстрировали, что по состоянию на 2011 год из 366 млн. человек, больных СД 2 типа, 4,6 млн. умерли от коморбидных состояний и затраты здравоохранения в этой сфере достигли почти полумиллиарда долларов. Достаточно продолжительный период времени СД 2 типа и ожирение не считали взаимосвязанными заболеваниями. На сегодняшний день ни у кого нет сомнений, что в большинстве случаев развитие СД 2 типа является основой избыточно развитой жировой ткани [10-13]. Кроме СД 2 типа и нефро- и ретинопатий, с ростом ожирения увеличивается еще ряд коморбидных, то есть сопутствующих, состояний, таких как: метаболический синдром, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь и ряд других сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярная болезнь, нарушение липидного обмена,

атеросклероз сосудов, заболевания соединительной ткани, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП или NAFLD - Non-alcoholic fatty liver disease), синдром сонных апноэ, нарушение механизмов иммунного ответа, нарушение баланса стероидных гормонов, что приводит, например, к нарушению сексуальной и/или репродуктивной функции, патологии предстательной железы, включая рак предстательной железы (РПЖ), развитию других онкологических заболеваний, остеопорозу и другим дегенеративным патологиям костей и суставов, развитию ранней инвалидизации (50-70% пациентов), сокращению продолжительности жизни (на 10-15 лет), значительному снижению качества жизни и повышению расходов на поддержание здоровья [14] и, в целом, к ускоренному старению. Все это может сопровождаться нарушением пуринового обмена (повышением уровня мочевой кислоты в крови и в моче), что закономерно приведет к развитию подагры и увеличит количество больных почечнокаменной болезнью (ПКБ). А так как в общем пуле камней при ПКБ мочевая кислота является «виновницей» образования 15% камней, то, проанализировав статистические данные о количестве людей с ожирением и избыточной массой тела, можно предположить, как увеличится количество пациентов с ПКБ вследствие нарушения пуринового обмена. К тому же, повышенный уровень мочевой кислоты способствует образованию не только уратных камней, но и камней смешанной природы, на основе того, что рН мочи снижается в кислую сторону, формируя благоприятный фон для образования камней различной этиологии [15]. Все эти явления в комплексе повышают риски развития сердечно-сосудистых катастроф, таких как инсульты и инфаркты, и риски онкологических заболеваний. Нарушенный баланс стероидных гормонов, прежде всего баланс эстрогенов и андрогенов, на фоне ожирения вызывает огромный интерес у ученых и клиницистов, но полного понимания этой проблемы, в том числе, и ее распространенности, до сих пор нет. До сих пор не разработаны меры по профилактике или лечению андрогенного дефицита или гиперэстрогении у мужчин.

Распространенность дефицита тестостерона, по данным разных авторов, существенно отличается. Надо отметить, что, во-первых, с возрастом происходит снижение общего тестостерона, примерно с 50-55 лет на 0,4-1% в год [16]. Во-вторых, так же прогрессивно снижаются уровни и свободного тестостерона, но со значительно более раннего возраста, с 30-35 лет, примерно на 1,2% в год [16]. К возрасту 80 лет от того уровня общего тестостерона, который определялся в крови у мужчины в 20 лет, остается около 60%, а свободного тестостерона и того меньше, только 20% [16]. По данным европейского исследования мужского старения среди мужчин с дефицитом тестостерона (the European Male Ageing Study - EMAS) [17], распространенность гипогонадизма среди участников составила 13,8%. Из них 85,5% участников, то есть подавляющее большинство, представляли мужчины с вторичным гипогонадизмом [17]. Похожие цифры были получены при оценке распространенности дефицита тестостерона среди мужчин - европейцев и американцев, среднего и пожилого возраста, от 2,1% до 12,8% из них дефицит тестостерона увеличивался у тех мужчин, кто имел избыточную массу тела или ожирение, СД 2 типа и другие сопутствующие заболевания [4]. Этот тезис подтверждается во многих других исследованиях. Например, в одной из научных работ отмечено, что распространенность дефицита тестостерона возрастала у лиц с сочетанием сопутствующих заболеваний, таких как инсулинорезистентность, СД 2 типа, ожирение, гипертония и другие сердечно-сосудистые заболевания, - от 30 до 50%, у 52,4% всех мужчин, страдающих ожирением, уровень тестостерона был ниже 10,4 нмоль/л; 71% мужчин с ожирением и 14,1% с ожирением III степени имели уровень тестостерона ниже 12,1 нмоль/л. Кроме того, отмечено, что уровень общего тестостерона снижался ниже референсных значений при увеличении объема талии (ОТ) выше нормы и при наличии

ожирения примерно у 40% мужчин без СД 2 типа, и у 50% мужчин с ожирением и СД 2 типа в возрасте старше 45 лет, которые имели дефицит свободного тестостерона. Вывод был таков, что сочетание ожирения и СД 2 типа увеличивает распространенность дефицита тестостерона примерно до 34% среди мужского населения [18]. Истинная распространенность дефицита тестостерона у мужчин в зависимости от разных факторов колеблется в пределах примерно от 2 до 39% [19].

Какие негативные последствия дефицита тестостерона развиваются в организме мужчин?

Дефицит тестостерона не имеет специфических клинических проявлений. В основном, все те признаки, на которые жалуются пациенты, могут быть симптомами многих других патологий. Однако одним из признанных симптомов, который в большей степени ассоциирован с андрогенным дефицитом, является эректильная дисфункция, особенно усугубляющаяся с возрастом [20]. В цифровом отображении - дефицит тестостерона, не чаще чем в 10% случаев, является основной причиной эректильной дисфункции [21]. При этом признано, что эта проблема многофакторная и очень сложная. К тому же, как правило, эректильная дисфункция появляется у мужчин с возрастом, то есть к тому времени, когда у них уже сформировались метаболические патологии, такие как ожирение, а значит и субклиническое воспаление жировой ткани с оксидативным стрессом, метаболический синдром с коморбидными патологиями, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, гипертоническая болезнь, гепатоз, почечнокаменная болезнь, депрессивные состояния и многое другое, с соответствующей лекарственной нагрузкой, редко улучшающей эректильную функцию.

Частота половой активности снижается с 35 до 60 лет с 2-3 раз в неделю до 1 раза в 2 недели [21, 22]. Около трети мужчин старше 40 лет отмечают снижение либидо и ухудшение эректильной функции, что вызывает у них выраженный психологический дискомфорт [23], который впоследствии может сформировать порочный круг: чем хуже качество эрекции, тем больше стресс. Чем выше психологическое напряжение в ожидании неудачи, тем существеннее степень эректильной дисфункции. Около 15% мужчин старше 60 лет вообще не способны провести половой акт [21], что не является нормой и отражает масштабные негативные изменения, в том числе и органические. Эректильная дисфункция уже давно не воспринимается узкой проблемой андрологов или урологов. Это грозный маркер эндотелиальной дисфункции, угрожающей сердечно-сосудистыми катастрофами. И, конечно же, нельзя не сказать о том, какие психологические проблемы это доставляет пациенту и его партнеру, имеющие одновременно и тяжелые социальные последствия.

Одним из самых распространенных явлений, сопровождающих андрогенный дефицит чаще всего в преклонном возрасте, является изменение состава тела с накоплением избыточно развитой жировой ткани и уменьшением объема мышечной ткани вплоть до развития такого состояния, как саркопения. Эти изменения начинают формироваться с того же времени, когда начинается снижение тестостерона, примерно с 35 лет, и к старческому возрасту снижение тощей массы, преимущественно за счет мышечной ткани, может составить более 10 кг [21]. Кроме объема мышц изменяется и структура мышечного волокна - снижается его толщина и уменьшается количество волокон [24, 25], что влечет за собой такие последствия, как снижение мышечной силы, выносливости, нарушение функций мышечной ткани, способности удерживать тело в необходимом положении и координировать движения. Это приводит к уменьшению физической активности с формированием порочного круга: чем меньше активности, тем большей атрофии подвергается мышечная ткань, а слабая мышечная масса не оставляет возможностей для высокой

физической активности мужчин. Важно упомянуть и рост уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), который увеличивается с возрастом у большинства мужчин. При слабо развитой мышечной ткани метаболизм костной ткани вряд ли будет на высоком уровне. Это приводит к развитию у мужчин остеопении и остеопороза, который достигает уровня почти 23% к 90 годам. Так как остеопороз больше ассоциируется с женщинами, то и выявляют его у мужчин, как правило, в поздние сроки, с соответствующими результатами лечения. Кроме того, установлена обратно пропорциональная связь между минеральной плотностью костной ткани и уровнем ГСПГ у мужчин [26, 27]. Это вполне логично: даже высокий уровень половых стероидов, но находящихся в связанном с ГСПГ состоянии, не окажет ожидаемого положительного влияния на организм, так как биологически активных форм будет недостаточно.

Несмотря на то, что мышечная масса и минеральная плотность костной ткани прогрессивно уменьшаются, общий вес растет за счет постепенно накапливаемого объема жировой ткани, преимущественно висцеральной. Взаимосвязь между абдоминальной формой ожирения и андрогенным дефицитом представлена во множестве исследований, некоторые из которых стали признанными мировым научным сообществом - The Tromso study [28]. В данном исследовании при участии 1548 мужчин в возрасте от 25 до 84 лет, в период с 1994 по 1995 годы, достоверно продемонстрирована обратная зависимость уровня свободного и общего тестостерона от длины окружности талии (рис. 1). У большинства таких пациентов индекс массы тела может быть в пределах избыточной массы тела, а не ожирения. А вот длина окружности талии будет за пределами нормы, то есть больше 94 см.

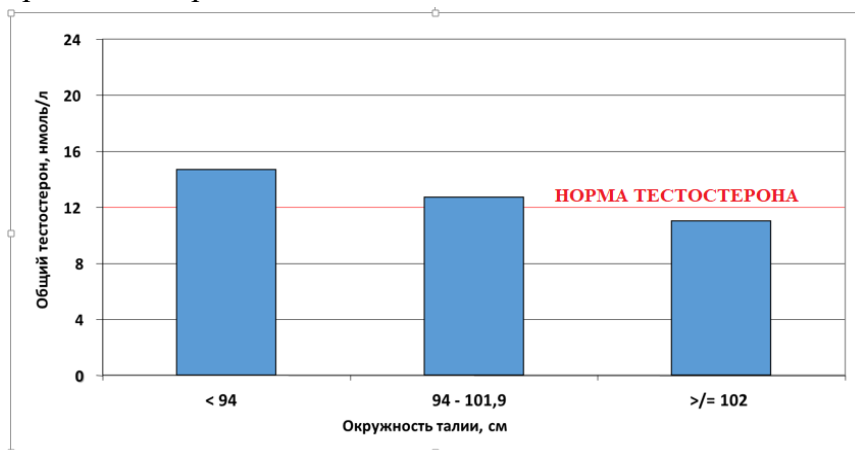


Рис. 1. Обратная зависимость величин окружности талии и уровня тестостерона у мужчин [28].

По результатам нескольких исследований сделано предположение, что сочетание абдоминальной формы ожирения и дефицита тестостерона у мужчин можно рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор повышенного риска смерти [29-31].

В одном из исследований дефицит тестостерона оценивается как нарушение эритропоэза, который был выявлен при проведении тестостеронзаместительной терапии (ТЗТ) и рассматривается как побочное явление лечения. Однако то, что сниженный эритропоэз может служить одним из маркеров дефицита тестостерона, не озвучивается. Несмотря на то, что со снижением эритропоэза уменьшается и количество эритроцитов, и, соответственно, количество гемоглобина, все это способствует ухудшению снабжения кислородом тканей, а значит и выносливости [21].

Одними из сопутствующих дефициту тестостерона и ожирению патологий, являются нейродегенеративные заболевания у мужчин. В одном из экспериментальных исследований

показано, что: 1. Высокожировая диета, способствующая развитию ожирения, и низкий уровень тестостерона и независимо друг от друга, и в сочетании способствуют развитию нейровоспаления в центральной и периферической нервной системе. 2. Дефицит тестостерона и ожирение на фоне воспаления жировой ткани, нейродегенерации, повышают риск развития не только метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и его осложнений, в том числе полинейропатии, но и болезни Альцгеймера. 3. Клетки глии, полученные в эксперименте, сохраняли повышенную экспрессию цитокинов вне организма [32].

Самой распространенной причиной смерти на сегодняшний день признаны сердечно-сосудистые заболевания. И, конечно же, исследователи не могли не заинтересоваться тем, каков уровень тестостерона у пациентов с ИБС, инфарктами миокарда, сердечной недостаточностью и прочими тяжелыми состояниями. Одно из исследований продемонстрировало выраженную отрицательную связь с низким уровнем тестостерона и степенью выраженности ишемической болезни сердца, что подтвердило влияние дефицита андрогенов на развитие и тяжесть ишемической болезни сердца [33]. В 2017 году проведен метаанализ, целью которого было выяснение наличия или отсутствия взаимосвязи между исходным эндогенным уровнем тестостерона и сердечно-сосудистыми заболеваниями, риском заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Было включено 37 обсервационных исследований, опубликованных в период с 1988 по 2017 годы, включающих мужчин с исходно низким уровнем тестостерона, результаты которых сравнивали с данными тех мужчин, у которых исходный уровень тестостерона был выше. Всего в изучаемую популяцию было включено 43 041 человек, средний возраст которых составил 63,5 года, средний период наблюдения - 333 недели. Для получения более достоверных данных ряд исследований был исключен, и даже тогда, когда учитывались нескорректированные и полностью скорректированные данные, пришли к выводу, что низкий уровень эндогенного тестостерона предсказывает не только смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, но и провоцирует развитие этих сердечно-сосудистых заболеваний. Иначе говоря, низкий уровень тестостерона рассматривается как возможный маркер или фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [34].

Интерес представляют исследования, изучающие влияние хронического стресса на организм мужчин. Так, например, в одной из работ оценивался уровень тестостерона у молодых мужчин, обучающихся в резидентуре, в условиях частых стрессов, недостаточного количества сна и огромной ответственности, повышающей стрессовую нагрузку [35]. Выявлено, что он был существенно ниже у этой группы врачей по сравнению с другим персоналом больницы - $11,8 \pm 1,1$ нмоль/л и $20,6 \pm 5,4$ нмоль/л, то есть различие было достоверным. По другим характеристикам достоверных различий не выявлено, при том, что уровень ЛГ не отличался в обеих группах. На основании этих данных был сделан вывод о существенном подавляющем влиянии стресса и недостатка сна на синтез тестостерона.

Точных данных о распространенности гиперэстрогении у мужчин на сегодняшний день нет, не проводилось больших клинических исследований, нет систематизированных данных по принципу метаанализов. При этом, достаточно много работ, посвященных гинекомастии, и значительно меньше исследований в отношении рака грудной железы. Есть небольшое количество работ, в которых отмечен факт увеличения уровня эстрадиола на фоне ТЗТ. Но это естественное следствие супрафизиологических уровней тестостерона в крови, способствующих повышению активности фермента ароматазы. Хотя и эти цифры вызывают живой интерес. Но приоритетными являются данные о распространенности гиперэстрогении у мужчин с избыточной массой тела или

ожирением без использования ТЗТ. Иначе говоря, важны данные о нарушенном балансе между тестостероном и эстрадиолом. Естественно, что при отсутствии подобной информации остается возможность ориентироваться на распространенность гинекомастии как одного из самых ярких клинических проявлений гиперэстрогении у мужчин.

Истинная гинекомастия - это доброкачественная пролиферация железистой ткани грудной железы у мужчин. В отличие от истинной гинекомастии, развитие ложной гинекомастии сопровождается избытком только жировой ткани при отсутствии железистой. Частота развития истинной гинекомастии очень высока - от 32 до 65%, в зависимости от разных факторов, в том числе и от возраста [4]. То есть, она очень часто встречается у грудных детей и в подростковом возрасте у мальчиков. Во взрослом состоянии гинекомастия чаще появляется у пожилых мужчин, достигая распространенности до 45-50% случаев.

Каких патологических эффектов в организме мужчин при гиперэстрогении мы вправе ожидать? Во-первых, эстрогены способствуют увеличению жировых отложений, так как стимулируют прогрессирование не только гипертрофии адипоцитов, но и гиперплазии жировой ткани, то есть происходит увеличение количества клеток. Во-вторых, они способствуют эктопии жировой ткани по женскому типу, в том числе, увеличивая количество мужчин с ложной гинекомастией [36, 14]. В-третьих, по мнению ряда авторов, гиперэстрогению можно рассматривать как маркер повышенного риска развития онкологических заболеваний, например, колоректальными формами рака [2] или одним из патогенетических звеньев рака предстательной железы [37]. В-четвертых, гиперэстрогения является причиной развития рака грудной железы, который встречается в среднем у 1% мужчин в возрасте от 68 до 71 года [38-41]. Это заболевание недостаточно освещено в мировой литературе ввиду невысокой распространенности и отсутствия масштабных клинических исследований. Именно по этой причине выявление рака грудной железы у мужчин, как правило, происходит на поздних сроках [40]. В-пятых, по мнению ряда авторов, воспалительные процессы в организме, например, ревматоидный артрит, сопровождаются повышенным уровнем эстрогенов и их метаболитов, и авторы не только констатируют факт гиперэстрогении и преобладание эстрогенов над андрогенами, но и рассматривают эстрогены как факторы, потенцирующие воспалительный процесс [42].

Иначе говоря, и ожирение, и дефицит тестостерона или избыток эстрогенов и их сочетания у современных мужчин встречаются в таком большом количестве, что эта проблема перестала быть узкоспециализированной и объединила знания и опыт урологов, эндокринологов, кардиологов, терапевтов и многих других специалистов.

1.2. Определения ожирения, гипогонадизма и гиперэстрогении

Что же способствует такому масштабному прогрессированию ожирения? Прежде всего, это несбалансированное питание или долгосрочный положительный энергетический дисбаланс. Иначе говоря, современный человек больше потребляет энергетических ресурсов, чем тратит их. То, что сейчас является естественным, например, доступность пищи 24 часа в сутки, раньше было практически невозможным. Кроме того, жизнь современного мужчины сопровождается гиподинамией, нарушением суточных ритмов, агрессивным воздействием окружающей среды (эндокринные дизрапторы), хроническим многолетним стрессом, изменениями климатических условий, брачной ассортативностью и нарушением баланса кишечного микробиома.

Если вернуться к статистическим данным ВОЗ, оценивающим период с 1975 по 2014 год с ростом числа мужчин с ожирением в три раза, то становится понятным, что генетические

изменения при их влиянии играют вторичную роль, в основном начиная экспрессировать под воздействием внешних факторов. Значит, основным фактором глобального роста ожирения является нарушенный образ жизни и питания, включая нарушение циркадных ритмов и постоянный высокий уровень хронического стресса. Еще совсем недавно ожирение считалось состоянием, фактором риска, но не самостоятельным заболеванием.

Между тем, оно имеет свой код в Международной классификации болезней (МКБ) - E66.0 или E65.0, если речь идет об абдоминальной форме ожирения, то есть висцеральном накоплении избыточной жировой ткани. Как правило, наиболее часто оно развивается у мужчин и реже у женщин, у которых эта форма ожирения формируется преимущественно в климактерическом периоде.

В 2013 году Американская медицинская ассоциация (АМА) и в 2014 году Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ), Американская коллегия эндокринологов (АСЕ) подтвердили факт, что ожирение является хроническим мультифакторным заболеванием. В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое обменное заболевание, возникающее в любом возрасте, проявляющееся избыточным увеличением массы тела преимущественно за счет чрезмерного накопления жировой ткани и сопровождающееся увеличением случаев общей заболеваемости и смертности населения с высокой степенью прогрессии.

Гипогонадизм у мужчин, определяемый как снижение уровня тестостерона в сыворотке крови в сочетании с характерными симптомами и/или признаками, может наблюдаться при патологических изменениях яичек и/или гипофиза, таких как синдром Клайнфельтера, синдром Кальмана, а также у мужчин с идиопатическими, метаболическими или ятрогенными нарушениями, приводящими к дефициту андрогенов [43].

Если на тему гипогонадизма научной информации достаточно много и с каждым годом становится все больше, то научных данных, посвященных гиперэстрогении, критически мало. Но при очевидном дефиците данных на сегодняшний день, все же таких публикаций становится больше и интерес к этой проблеме медленно, но растет. Итак, гиперэстрогения - это патологическое состояние, при котором происходит повышение уровня эстрогенов и, прежде всего, эстрадиола, что способствует развитию гормонального дисбаланса и нарушений функций многих органов и систем организма.

Заболеваемость ожирением в цивилизованном обществе продолжает расти, несмотря на отсутствие кардинальных изменений в генетическом пуле, то есть независимо от наследственных факторов, но при их активном участии под воздействием таких внешних факторов, как избыточное питание и по объемам, и по каллоражу, сниженная физическая активность и хроническое нарушение суточных ритмов.

1.3. Диагностика ожирения, гипогонадизма и гиперэстрогении у мужчин

Несмотря на то, что каждый год в медицинской сфере появляются все более современные и эффективные инструментальные и лабораторные диагностические возможности, прием пациентов с ожирением, гипогонадизмом и гиперэстрогенией должен начинаться с опроса пациента и его осмотра. Первостепенны жалобы пациента, у таких больных весьма разнообразны, так как ожирение сопровождается большим спектром коморбидных патологий, а те в свою очередь - специфическими или неспецифическими для них жалобами. Жалобы при дефиците андрогенов, в

большей своей массе, не имеют специфичности, пожалуй, кроме эректильной дисфункции и снижения либидо. Поэтому важно не только выслушать жалобы пациента, но и задать ему вопросы, которые помогут составить всю полноту картины и выявить те детали, которые пациенту могут показаться незначимыми или он в силу ряда причин стесняется их задать (например, обсуждение интимных тем, особенно с учетом возникших проблем в этой сфере, ставящих под сомнение их мужскую состоятельность). Важно провести анализ характера питания и пищевого поведения пациента.

Физикальный осмотр должен включать измерение антропометрических данных, таких как: рост, вес, длины окружности талии и бедер, расчет ИМТ. Врачу многое может подсказать при постановке диагноза сальность кожи, изменение ее пигментации, влажности и температуры; роста или отсутствия волос, и зоны этого роста; вид, влажность, цвет слизистых; ногтевые пластинки; развитость мышечной и жировой масс, расположение избыточной жировой ткани, наличие гинекомастии; формирование скелета; правильность сформированных вторичных половых признаков, размер яичек (использование орхидометра Прадера) и полового члена - для идентификации сопутствующих ожирению заболеваний и их проявлений. Обязательной является пальпация щитовидной железы на наличие или отсутствие ее патологий. При развитии морбидного ожирения одним из наиболее опасных его осложнений является формирование правожелудочковой недостаточности за счет легочной гипертензии, сопровождающейся гиповентиляцией, для которой характерны сонливость днем, наличие обструктивного сонного апноэ ночью и артериальная гипертензия. Очень важно детально расспросить пациента о его режиме дня и какова его физическая активность в течение дня, о частоте его половой жизни, сохранности либидо, наличии или отсутствии утренних эрекций.

Важно получить наиболее полные сведения о принципах питания пациента, наличии вредных привычек, какие наследственные и хронические заболевания имеются; какие профессиональные вредности существуют у пациента и т.д.

Достаточно распространенными методами диагностики, не отличающимися, однако, высокой специфичностью, но удобными для оценки эффективности проводимой терапии, являются опросники, такие как: МИЭФ (международный индекс эректильной функции (IIEF - International Index of Erectile Function); IPSS-опросник - международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы в баллах; AMS (опросник симптомов старения мужчин) и ADAM (тест для диагностики дефицита тестостерона) (все указанные опросники находятся в приложении: № 71, № 72, № 73, № 74, соответственно) [68-70].

Одним из самых проверенных и давно используемых в работе методов для определения избытка массы тела или ожирения является индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывают по формуле - вес в кг разделить на рост в м². В зависимости от величины ИМТ определяется наличие или отсутствие избытка, дефицита массы тела или наличия ожирения и определение его степеней. Важно отметить, что ИМТ не отражает объективную картину того, что именно избыточно в организме - жировая ткань или, например, мышечная, притом, что и вес, и рост, и даже ИМТ могут быть одинаковыми. Между тем, иметь понимание, что избыточно или находится в дефиците, принципиально важно, так как человек, имеющий ИМТ выше 30, за счет избыточно развитой мышечной массы, может быть абсолютно соматически здоровым, хотя ИМТ свидетельствует о наличии у него 1-й степени ожирения. Мало того, люди пожилого возраста, имеющие саркопению, то есть избыток жировой и недостаток мышечной ткани, не попадают в поле зрения специалистов, так как их ИМТ демонстрирует норму, а значит, отсутствие патологий, несмотря на то, что это не

соответствует действительности. В этих случаях, прежде всего, необходимо определить вид ожирения. Золотым стандартом для определения состава тела является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия-денситометрия, затем МРТ. Однако это затратно и для государства, и для человека. Наиболее объективным и технически простым показателем абдоминального ожирения является величина окружности талии (ОТ). Нормальными показателями величины окружности талии у мужчин является 94 см и меньше (у женщин - 80 см и меньше). Кроме того, необходимо измерить величины окружностей талии и бедер и рассчитать их соотношение: при абдоминальном ожирении указанное соотношение у мужчин ♀ превышает 1,0 (у женщин ♂ - 0,85).

Определение величины ОТ способно подтвердить или исключить наличие абдоминальной формы ожирения, которое имеет свой код в МКБ (международная классификация болезней E-65.0). Но как определить абсолютные количества жировой или мышечной ткани, чтобы знать исходную точку и отслеживать динамику в процессе снижения веса? Это очень важно, так как в процессе снижения веса можно терять мышечную массу, а не жировую и тогда этот процесс будет иметь негативные последствия. Поэтому, принципиально важно понимать в процессе лечения какие объемы и каких тканей уменьшаются. Наиболее объективным и доступным методом определения состава тела на сегодняшний день является биоимпедансный анализ, степень объективности которого подтверждена многочисленными исследованиями (то, что именно этот метод используется в космической и спортивной медицине, говорит само за себя). Данный метод исследования крайне прост в исполнении, максимально объективен и финансово доступен и для пациента, и для учреждения. Биоимпедансный анализ дает объективную картину качественного и количественного числа в теле человека следующих характеристик: жировой массы в кг и %, тощей массы в кг, активной клеточной массы в кг и в %, скелетно-мышечной массы в кг и в %, общей жидкости в кг, внеклеточной жидкости в кг, внутриклеточной жидкости в кг, минеральной массы в кг, основной обмен в ккал и удельно основной обмен в ккал/кв.м, фазовый угол в градусах. Иначе говоря, очень подробный «отчет» об органическом и функциональном составе тела. Ключевой механизм работы биоимпедансного анализатора заключается в том, что не все элементы тела человека одинаково проводят электрический ток определенной частоты, что позволяет дифференцировать ткани по их проводимости тока с разной частотой.

Очень много аргументированных споров разворачивается вокруг объективности разных методов определения состава тела человека. Эталонным методом считается двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, чаще именуемая денситометрией. Так как процесс снижения веса у пациентов с ожирением занимает иногда от полугода до 2-х лет и контроль изменения состава тела проводится в среднем 1 раз в месяц, то рекомендовать проведения рентгеновского исследования каждый месяц нельзя. А биоимпедансный анализ состава тела можно проводить регулярно без какого-либо вреда для здоровья пациентов и без значимых экономических затрат. Этот метод не только технически прост в выполнении исследования или доступен по цене, он объективен и результаты, которые могут быть получены при выполнении биоимпедансного анализа состава тела человека, сопоставимы с результатами денситометрии [71], рис. 2.

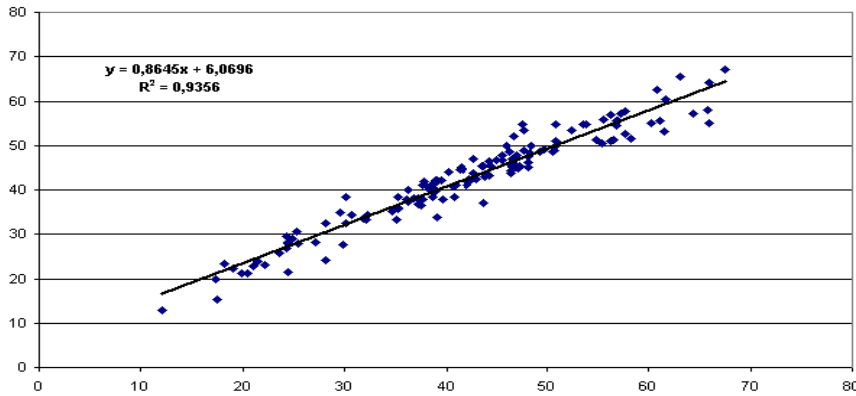


Рис.2. Сопоставление результатов оценок жировой массы (кг) биоимпедансным методом (по горизонтали) и денситометрическим методом (по вертикали) НИИ питания, 150 пациентов, ИМТ от 21 до 48 [71].

Таким образом, использование биоимпедансного анализатора состава тела человека дает практикующим врачам возможность динамически контролировать изменения состава тела человека при помощи объективного инструментального метода исследования, наиболее технически простого в использовании, с затратой минимального количества времени и с низкими материальными затратами. Кроме перечисленного, важно отметить, что этот метод является безопасным для пациента и врача и не имеет ограничений по частоте использования.

Еще одним большим подспорьем для врачей являются возможности лабораторной диагностики. Согласно клиническим рекомендациям пациентам с ожирением необходимо провести лабораторное исследование следующих параметров: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) (нарушения липидного обмена - постоянный спутник ожирения); глюкозу натощак, оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ), гликированный гемоглобин (HbA1c) - ввиду развития инсулинорезистентности и других нарушений углеводного обмена, в том числе и сахарного диабета 2 типа; аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспарагинаминотрансферазу (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТ), так как ожирение часто сопровождается развитием стеатоза, мочевую кислоту (нарушения пуринового обмена как следствие употребления избыточного количества углеводов и прежде всего фруктозы, распространенный симптом при ожирении [72]); креатинин (почечная патология также развивается на фоне нарушений обмена, сопровождающих ожирение, но, как правило, в отдаленной перспективе); тиреотропный гормон (ТТГ); пролактин (ПРЛ); оценку суточной экскреции кортизола с мочой, или ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, или оценку уровня кортизола в слюне (для исключения гиперкортицизма); общий и ионизированный кальций; 25-гидрокси-витамин D (25(OH)D) и паратиреоидный гормон (ПТГ) [1]. Таким образом, очевидно, что наиболее объективным методом диагностики андрогенного дефицита является лабораторная диагностика, причем сниженный уровень общего тестостерона должен быть подтвержден дважды [43].

Патологические состояния, при которых рекомендовано проводить определение уровня тестостерона: новообразования гипофиза, состояния после облучения области турецкого седла, другие заболевания гипоталамуса и турецкого седла; гипоплазия яичек; терминальная стадия болезни почек с выполнением гемодиализа; лечение препаратами, вызывающими супрессию

уровня тестостерона, например, кортикостероидами и опиатами; хроническая обструктивная болезнь легких средней или тяжелой степени тяжести; сексуальная дисфункция; бесплодие; остеопороз или переломы костей при незначительных травмах; ВИЧ-инфекция с саркопенией; СД 2 типа; ожирение; гинекомастия; хронические ССЗ; дислипидемии; метаболический синдром [43].

Вероятный дефицит тестостерона следует рассматривать при уровнях от 12,1 и < нмоль/л [43, 67]. ГСПГ следует оценивать, когда общий тестостерон сыворотки крови находится в пределах от 8 до 12 нмоль/л, для расчета свободного тестостерона, дающего более точное понимание о воздействии тестостерона на организм. Нижняя граница уровня свободного тестостерона определена на цифре 243 пмоль/л [43, 67]. Уровень тестостерона необходимо определять утром и натощак, с учетом его импульсивного синтеза, именно ранним утром. Так как нельзя исключить развитие первичного или вторичного гипогонадизма, то требуется и определение уровня гонадотропина, то есть ЛГ, причем также дважды, и его также необходимо проводить утром - в период с 7 и до 11 часов [73].

Также необходимым подтверждением клинических признаков гиперэстрогении является лабораторное определение повышенного уровня эстрадиола. Следует заметить, что его референсные значения выражено различаются в разных странах. Верхняя граница меняется от 40 до 47 пг/мл. Кроме того, много лет вокруг объективности определения эстрадиола в крови не утихают споры. В одном из проведенных исследований была ярко продемонстрирована огромная вариабельность полученных результатов одних и тех же проб, проведенных в разных лабораториях [74]. Среднее смещение результатов эстрадиола по всем образцам для каждой пробы крови отличалось от -2,4% до +235%, при этом у трех участников среднее смещение превышало 100%.

При морбидном ожирении целью кардиологического обследования должна быть оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, риска оперативного вмешательства и оценка функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. В случае пациентов с ожирением индивидуальный подход является приоритетным. Необходимо производить измерение артериального давления, при необходимости суточное мониторирование артериального давления - для выявления клинически значимых нарушений ритма и проводимости, кроме того, важно зафиксировать и пульс.

В перечне инструментальных методов исследования: электрокардиография (ЭКГ) - для исключения ишемии сердечной мышцы и нарушений ритма; рентгенологическое исследование органов грудной клетки, так как при ожирении часто развивается гипертрофия и дилатация левого желудочка, увеличение массы сердечной мышцы, вторичное развитие диастолической и систолической дисфункции миокарда, что способствует развитию хронической сердечной недостаточности; доплер-эхокардиография с исследованием характеристик трансмитрального потока крови и оценкой локальной кинетики миокарда; холтеровское мониторирование ЭКГ; при подозрении на ИБС - стресс-тест; при физической невозможности выполнения пациентом нагрузочной пробы показана фармакологическая стресс-эхокардиография с добутамином [1]. При наличии дыхательной недостаточности важно оценить степень ее выраженности и компенсации с помощью показателей газового состава капиллярной крови (PO_2 и PCO_2), в связи с высокой степенью распространенности синдрома обструктивного апноэ сна от 50 до 98%. В связи с чем необходимо дообследование, включая полисомнографию, при циклически повторяющихся эпизодах значительного снижения сатурации крови кислородом более 4% от базальной по данным пульсоксиметрии [1]. Кроме того, таким пациентам показано УЗИ печени и желчевыводящих путей для оценки размеров печени и характера ткани печени, а также диагностики

желчнокаменной болезни, тоже достаточно распространенного явления при избыточной массе тела и/или ожирении [1]. И, конечно же, нельзя не упомянуть возможность проведения компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Эти методы могут помочь понять и визуализировать место расположения отложений жировой ткани, например, подкожные или висцеральные части жировой ткани, а это в свою очередь, дает возможность точной диагностики и дифференциации типов ожирения. Кроме того, эти методы позволяют точно определить общую площадь висцерального жира в см³ [51]. УЗИ также необходимо для определения наличия не только жировой, но и железистой ткани в грудных железах у мужчин, кроме того, этот метод незаменим при обследовании мошонки и малого таза. При наличии подтвержденной гиперэстрогении потребуются и обследование щитовидной железы для исключения органической патологии этого органа.

Есть простое диагностическое решение - определение типов пищевого поведения с помощью голландского вопросника Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). Опросник размещен в приложении под №75. Там же, под номерами 76, 77, 78, расположены анкеты по каждому виду нарушений пищевого поведения отдельно. Он максимально прост и удобен в использовании. Очень важно своевременно выявлять наличие нарушений пищевого поведения и проводить соответствующую коррекцию, что изложено в следующем разделе, посвященном лечению ожирения, гипогонадизма и гиперэстрогении у мужчин.

1.4. Лечение ожирения, гипогонадизма и гиперэстрогении у мужчин

Основой лечения любого вида и степени ожирения и самой сложной частью работы врача и пациента является модификация образа жизни пациента и приведение его принципов и параметров к физиологическим нормам. Правильное питание должно быть в жизни мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением (равно как и у любого человека) постоянным фактором, а не присутствовать лишь какой-то период для достижения цели, так как после его окончания все достигнутые результаты обычно нивелируются. Правильное питание - это объем съедаемой пищи, покрывающий расходы организма на поддержание гомеостаза и физическую активность; нормальный баланс макро- и микронутриентов; правильные способы приготовления пищи с исключением жарения и всех других способов готовки, при которых температура превышает 150 °С. Кроме того, правильное питание - это достаточное употребление чистой воды, а не каких-то других напитков, тем более сладких. Это не означает, что человек не может пить чай или кофе, но они не должны составлять основной объем поступающих в организм жидкостей. Кстати, такие напитки, как кофе или чай, не должны поступать в организм сразу после употребления пищи ввиду того, что нутриентная ценность пищи существенно уменьшается за счет негативного действия танина на такие компоненты еды, как железо, кальций, витамины групп В и А [75]. Правильное питание - это достаточное количество растительной клетчатки, так как недостаточность пищевых волокон может спровоцировать или усугубить нарушение микробиома и способствовать развитию воспалительных заболеваний кишечника или системных заболеваний, включая аутоиммунные, так как огромное количество лимфоидной ткани расположено именно в кишечнике. Правильное питание - это и соблюдение регламента питания с обязательными тремя основными приемами пищи - завтраком, обедом и ужином - и при раннем подъеме и позднем отходе ко сну, то есть при увеличении периода активного бодрствования, необходимость в правильных перекусах. Суточные ритмы и физическая активность, так же, как и все компоненты здорового образа жизни должны

быть в режиме дня человека на постоянной, ежедневной основе. Естественно, в силу некоторых объективных причин, он может нарушаться, но если режим дня соблюдается большую часть времени, то какие-то эпизоды не смогут внести существенных изменений в работу организма и адаптационные механизмы не будут перерасходованы.

Если повышение объема жировой ткани способствует развитию ожирения и целого ряда патологий, то снижение веса дает возможность снизить риски, прежде всего смерти и развития тяжелых метаболических заболеваний, макро- и микрососудистых патологий на их фоне или уменьшить их выраженность. В шведском исследовании, в котором сравнивались две группы пациентов с ожирением, пациентам одной из групп была проведена бариатрическая операция, а пациенты другой группы снижали вес при помощи консервативных методов лечения и модификации образа жизни [76]. Пациенты второй группы, кто потерял вес на уровне около 10%, продемонстрировали снижение смертности на 29% почти на протяжении 11 лет. В подобном исследовании Look AHEAD, также в течении длительного периода (более 8 лет) был показан несколько иной результат - изменение образа жизни не снизило частоту сердечно-сосудистых событий, но существенно и положительно повлияло на липидный спектр, способствовало снижению артериального давления, улучшению течения синдрома обструктивного апноэ во сне, уменьшению выраженности почечной недостаточности, выраженности депрессии и способствовало повышению физической активности [77].

Одним из важнейших компонентов лечения ожирения является поведенческая терапия, эффективность которой много раз доказана результатами соответствующих исследований. Данные двух крупных клинических исследований Look AHEAD и Программы профилактики диабета подтвердили эффективность этой составляющей терапии и являются золотым стандартом в формировании принципов этого вида воздействия [77]. Здесь учитываются все детали индивидуального подхода: как часто пациент общается со специалистом, ведет ли он дневник питания и все остальное, что способствует не только снижению веса, но и длительному его удержанию. На рисунке 3 показаны результаты исследования Look AHEAD, которые четко демонстрируют эффективность более интенсивного вмешательства в образ жизни лиц с ожирением и его модификацию.

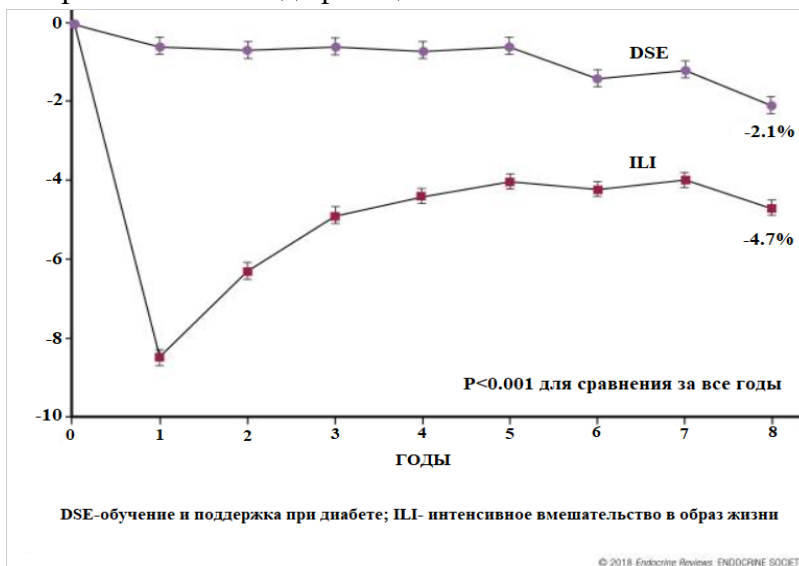


Рис. 3. Средняя ($\pm SE$) потеря веса в течение 8 лет для участников, случайным образом распределенных на интенсивное вмешательство в образ жизни или поддержку и образование при диабете (группа обычного ухода). Различия между группами были значительными ($P < 0,001$) во все годы [76].

Множество исследований демонстрируют необходимость контактов с пациентами на регулярной основе, например, каждую вторую неделю в течение года после снижения веса, для удержания достигнутых результатов или продолжения снижения веса [76].

Большое количество исследований подчеркивает эффективность ведения пациентами дневников питания, одновременно демонстрируется необходимость одновременно с дневниками питания вести дневник физической активности на ежедневной основе. При этом подчеркивается важность того, что пациент обязательно должен получать обратную связь от специалиста и при необходимости своевременную коррекцию возникающих нарушений. Предоставление информации не дает такого эффекта, как взаимодействие и поддержка с тем, кто имеет знания и навыки работы с людьми с избыточной массой тела и/или ожирением. В век интернета огромная часть работы делается с помощью этого ресурса. А последние события - карантин по поводу коронавируса - могут изменить всю ситуацию полностью. Интернет-программы, способствующие снижению веса, дают значимый эффект тогда, когда хотя бы один раз в неделю пациент получает обратную связь от специалиста по электронной почте. Есть сообщения, что известная программа MyFitnessPal не продемонстрировала разницы в эффективности снижения веса в течение 6 месяцев [77]. Это доказывает, что личный контакт пока более эффективен, а интернет-программы более доступны и технически, и материально.

Синдром обструктивного апноэ сна - достаточно распространенное состояние, сопровождающее пациентов с ожирением, особенно при развитии морбидного ожирения. Самым эффективным методом лечения этого состояния, по-прежнему, остается снижение избыточной жировой массы тела. В случае подтверждения синдрома обструктивного апноэ сна среднетяжелого течения по результатам проведенной полисомнографии, показано проведение неинвазивной вентиляции легких в режиме постоянного положительного давления в конце выдоха в дыхательных путях (CPAP) во время сна [1].

На данный момент большое количество медикаментозных средств используется врачами при воздействии на избыточно развитую жировую массу. В каждой стране есть разрешенные и не одобренные препараты. Какие медикаментозные средства, зарегистрированные в России, в настоящее время используются? Это сибутрамин, орлистат, агонисты ГПП-1 - совершенно разные классы препаратов, воздействующие на разные звенья патогенеза ожирения, но каждый из этих препаратов эффективен, в той или иной степени.

И еще один из компонентов терапевтического воздействия на проблему избыточно развитой жировой ткани - это использование про- и пребиотиков с целью нормализации микробиома и, в том числе, через него - нормализацию веса пациентов. На сегодняшний день терапевтический ассортимент для воздействия на патологически измененный микробиом человека не столь велик. Он включает в себя: пробиотики - жизнеспособные бактериальные штаммы, пребиотики - питательные вещества, прежде всего пищевые волокна, в качестве энергетических ресурсов для микробиома, синбиотики - смесь пробиотиков и пребиотиков, что и технически удобно и, возможно, способствует лучшему сохранению биологической активности пробиотиков, и фекальная микробная трансплантация, что требует дальнейшего изучения.

В 2019 году был представлен метаанализ, в который вошли 72 экспериментальных исследования и 15 исследований с участием людей, результаты которого продемонстрировали очень впечатляющие данные: в 85% случаев использование пробиотиков способствовало снижению веса за счет жировой ткани, в сравнении с теми участниками, которые получали плацебо

[79]. Некоторые штаммы лакто- и бифидобактерий были наиболее эффективны в отношении снижения жировой ткани, такие как: *L. casei*, *L. ghamnosus*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *B. infantis*, *B. longum* и *B. breve* [79]. Использование этих штаммов в экспериментальных работах на животных (мышях) продемонстрировало существенное снижение белой жировой ткани, уменьшение концентраций инсулина, лептина, холестерина, мочевой кислоты, провоспалительных маркеров, таких как TNF α , MCP-1 (фактор хемотаксиса), ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др., способствующих повышению выраженности воспаления и развития метаболических коморбидных патологий и росту жировой ткани, и в тот же момент повышение активности PPAR- α , CPT1 / 2 (карнитин пальмитоилтрансфераза 1 и 2) и ACOX-1 (ацил-КоА оксидаза-1), наоборот, повышающих окисление жиров, и значит снижения их запасания, с последующим каскадом положительных реакций [80]. Так же положительны эффекты при использовании других микроорганизмов, таких как: *Pediococcus pentosaceus* LP28, *Bacteroidesiformis* CECT 7771, *Akkermansia muciniphila* и *Saccharomyces boulardii* Biocodex [81]. В 2014 году были опубликованы результаты исследования, в котором принимали участие дети. В течении 4 месяцев детям в пищу добавляли пробиотическую добавку VSL#3, содержащую следующие микроорганизмы: *Streptococcus thermophilus* DSM24731, *L. acidophilus* DSM24735, *L. delbrueckii* подвид *Bulgaricus* DSM24724, *L. paracasei* DSM24733, *L. plantarum* DSM24730, *B. longum* DSM24736, *B. infantis* DSM24737 и *B. breve* DSM24732 - и получили существенное снижение ИМТ, снижение выраженности гепатоза, повышение уровня ГПП-1 в сравнении с контрольной группой [82]. Исследование, результаты которого были представлены в 2019 году, проводилось в течение 8 недель, в этот период участникам добавлялся синбиотик: к *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium bifidum* добавляли инсулин. Полученные данные свидетельствуют, что этот синбиотик способствовал значимому снижению массы тела в сравнении с контрольной группой, а также снижению в плазме крови уровней общего холестерина и триглицеридов. Кроме того, что особенно интересно, у этих пациентов заметно снизился уровень тревоги и проявлений депрессии, что обоснованно предполагает воздействие микробиома или его производных на ЦНС и нейрохимические процессы, где и формируются настроение и поведенческие реакции [83]. Несколько работ продемонстрировали, что использование пробиотиков (BSH-активного *L. reuteri* NCIMB 30242 в йогурте) способствует снижению ЛПНП и общего холестерина у пациентов с нарушенным липидным профилем, но при этом повышает степень усвояемости жирорастворимого витамина D3 [84,85]. Встречаются работы, которые демонстрируют повышение общего веса, при этом улучшение показателей углеводного и липидного обменов. Возможно, это связано с ростом мышечной массы или подкожно-жировой, а не висцеральной части жировой ткани. На многие эти и другие вопросы ученым еще предстоит дать ответы.

У любого вида терапии есть свои положительные и отрицательные эффекты. И не все контрольные органы согласны с тем, что можно официально использовать такие заявления в отношении пробиотиков, как средств, уменьшающих риски заболеваний или обладающих лечебными свойствами [80]. Например, FDA (американский регуляторный орган по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрил использование пробиотиков, но не одобрил их как лечебные средства. Вероятнее всего, в связи с тем, что существуют риски развития таких тяжелых явлений, как сепсис, повышенная иммунореактивность и повышение устойчивости патогенной флоры к антибиотикам при использовании пробиотиков [80]. Основной группой риска в отношении этих явлений становятся пожилые пациенты с ослабленной иммунной системой и массой коморбидных состояний.

Кроме терапевтических методов лечения существуют и хирургические. Прежде всего, это бариатрическая хирургия. Существует в этом аспекте и пластическая хирургия, которая вносит изменения в тело пациента после снижения веса, поэтому этого вида операций мы касаться не будем. Бариатрические операции - хирургические вмешательства, выполняемые на органах пищеварительного тракта с целью снижения массы тела. Этот вид операций может быть рекомендован при морбидном ожирении у пациентов от 18 до 60 лет и неэффективности консервативных методов лечения, проводимых ранее. Критерием назначения хирургического лечения являются: ИМТ \geq 40 кг/м² независимо от наличия сопутствующих заболеваний и ИМТ \geq 35 кг/м² при наличии тяжелых заболеваний, на которые эффективно воздействует снижение объема жировой ткани [1]. Существуют понятные (беременность, психические заболевания, онкологические заболевания, обострения ЯБЖ и ЯБ12п.к.) и специфические противопоказания для проведения бариатрических операций, такие как:

- отсутствие очевидных попыток консервативного лечения ожирения до операции;
- отсутствие дисциплины у пациента и возможности участия в длительном послеоперационном наблюдении;
- отсутствие у пациента возможности самообслуживания, отсутствие помощи со стороны семьи или социальной поддержки [1].

В случае принятия решения о необходимости выполнения бариатрической операции, в предоперационной подготовке, постоперационном периоде и на этапе реабилитации потребуются совместное ведение пациента такими специалистами, как эндокринолог, хирург, терапевт/кардиолог, диетолог, психолог/психотерапевт, и при необходимости привлечение других специалистов [1].

Пациентам со сверхожирением (ИМТ \geq 50 кг/м²) с высоким анестезиологическим и хирургическим рисками будут рекомендованы снижение веса, коррекции вентиляционных и гемодинамических нарушений, компенсации обменных и метаболических нарушений. С целью достижения результата может быть установлен внутрижелудочный баллон [1]. Одним из важнейших компонентов предоперационной подготовки и снижения веса является так же выполнение диетических рекомендаций на основе низкокалорийного рациона и повышение физической активности с учетом исходных данных. Наличие СД 2 типа определяет необходимость достижения уровня HbA1c \leq 7-7,5%. Не менее важно оценить состояние глубоких вен нижних конечностей методом ультразвуковой доплерометрии. Обязательным исследованием на этапе предоперационной подготовки является проведение гастроскопии и скрининг на *H.pylori* с проведением терапии при положительном результате [1].

Виды бариатрических операций (рис. 4), механизм действия, функциональная обратимость таких операций, их эффективность и безопасность, диетотерапия на пред- и постоперационных этапах, а также основные виды витаминной и микроэлементной недостаточности после проведения бариатрических операций и способы их профилактики и лечения, указаны в приложении в виде таблиц: № 79 - № 82.

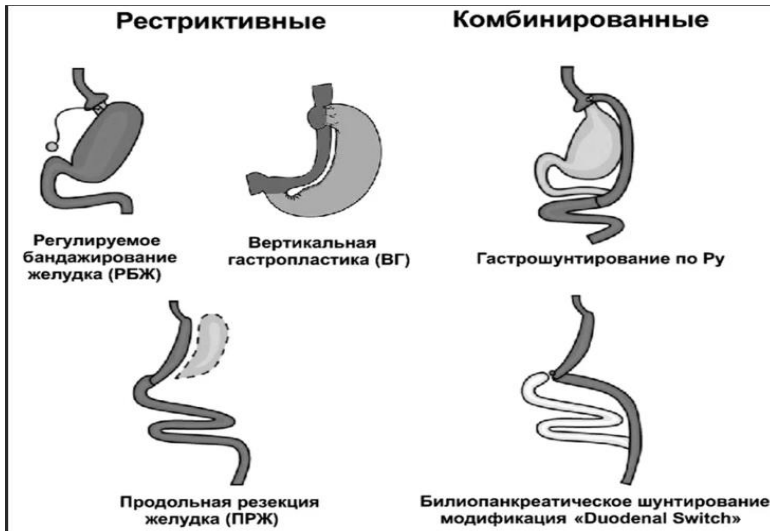


Рис.4. Наиболее часто выполняемые бариатрические операции [84].

Еще одной, возможно, самой сложной задачей является не снижение, а удержание веса после его снижения. Это удастся, к сожалению, еще более меньшему количеству людей, чем те, кто может сбросить вес и не один раз в своей жизни. Рисунок 5 и результаты исследования, представленные на этом графике [85], очень красноречиво отображают масштабы данной проблемы. Почему людям, которые смогли однажды сбросить лишний вес, не удастся удержать свои результаты? Это связано с тем, что не удастся сформировать привычку правильно питаться и поддерживать постоянную физическую активность. При соблюдении этого правила вес удавалось бы удерживать на протяжении всей жизни.

**Что происходит после успешного снижения веса
(16 исследований)**

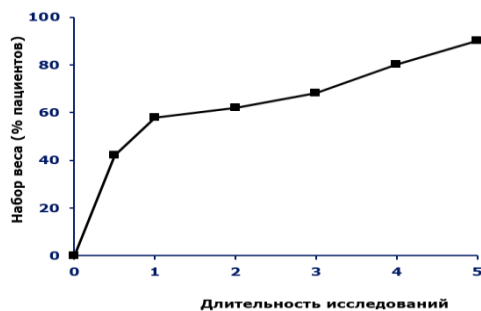


Рис. 5. К 5 годам наблюдения практически 90% пациентов существенно повысили свой вес, потеряв достигнутые предшествующие результаты по его снижению [85].

Многие врачи, так же, как и обыватели, сталкиваются с рекомендациями использовать те или иные продукты, способствующие снижению избыточно развитой жировой ткани. В этой работе они представлены в виде таблицы, указанной в приложении под № 83 [76]. Обоснованно или нет, эти продукты и вещества получили статус средств, способствующих снижению объема жировой ткани, однако, достоверных данных недостаточно для однозначного вывода. Скорее всего, если не рассматривать эти вещества как основные методы лечения, то они могут быть использованы, особенно если пациент глубоко убежден в их эффективности.

Таким образом, при достаточном количестве лекарственных средств, воздействующих на все звенья патогенеза ожирения, краеугольным камнем является совместная работа врача и пациента по модификации образа жизни. Важны все аспекты здорового образа жизни, однако, притом, что они очевидны, большинство пациентов игнорируют эту информацию. Задачей врача является детальное разъяснение всех факторов и требование при постоянном контроле выполнения рекомендаций в полном объеме.

Дефицит тестостерона должен рассматриваться так же, как и состояние дефицита любого другого гормона, требующего назначения гормональной заместительной терапии. Пороговым значением, на основании которого можно разграничить нормальные значения и возможный дефицит тестостерона, является диапазон от 12,1 и < нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови [44]. Целью ТЗТ должно быть восстановление нормальных, средненормальных значений общего тестостерона, в пределах от 14 до 17,5 нмоль/л [86-88]. Ликвидация дефицита тестостерона, должна купировать проявления недостатка этого гормона и профилактировать развитие осложнений, которые сопровождают андрогенный дефицит. Нельзя забывать и о метаболическом неблагополучии или сердечно-сосудистых заболеваниях, которые свойственны андрогенному дефициту. В качестве примера - данные исследования от июля 2020 года, которые наглядно демонстрируют значимые улучшения показателей углеводного обмена у мужчин, использующих длительную ТЗТ, настолько существенными, что больше чем в 30% случаев пациенты достигали ремиссии СД 2 типа и в 91% компенсации этого заболевания (рис. 6) [89]. В этом исследовании также показаны существенные улучшения липидного профиля, фильтрационной функции почек, нормализации состава тела, значимые уменьшения ИМТ и окружности талии и существенная разница в количестве доживших пациентов до конца исследования (12 лет) на ТЗТ в сравнении с контрольной группой (рис.7).

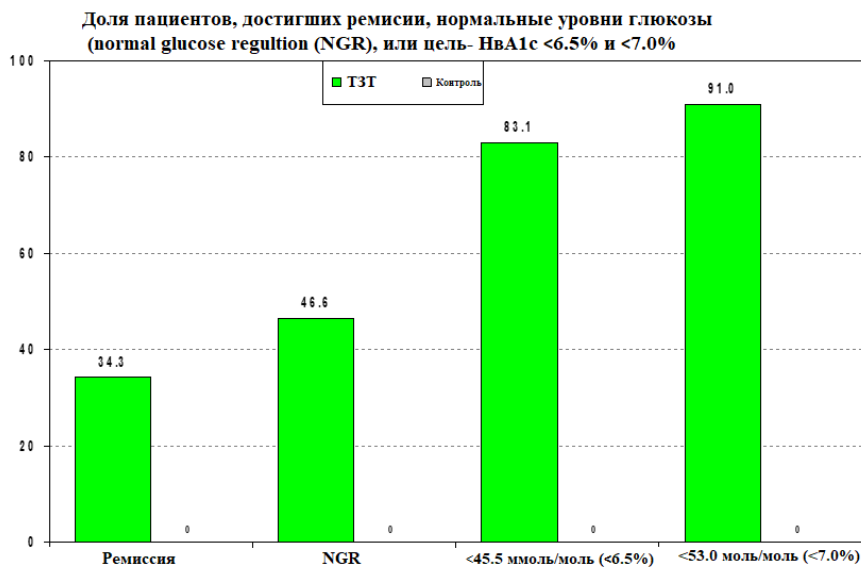


Рис. 6. Доля пациентов, достигших ремиссии, нормальных уровней глюкозы (NGR) или целевых уровней HbA1 47,5 и 53,0 ммоль/моль (6,5 и 7,0%), соответственно [89].

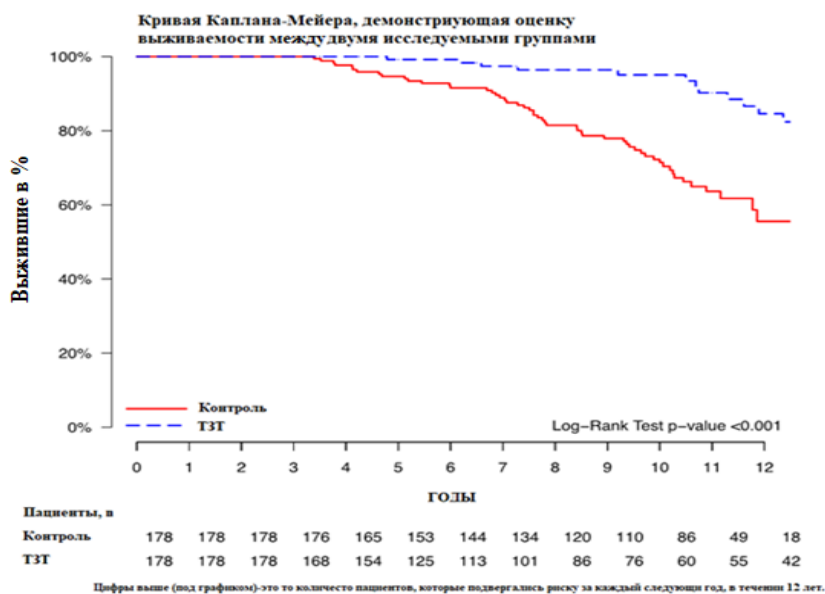


Рис. 7. Кривая Каплана - Мейера, демонстрирующая выживаемость среди пациентов двух исследуемых групп [89].

ТЗТ может быть подразделена на несколько видов, в зависимости от:

- 1) способа введения (внутримышечные препараты, пероральные капсулы и таблетки; гели);
- 2) продолжительности действия (коротко действующие, в среднем около 24 часов, средняя продолжительность действия - 7-10 дней и продолжительно действующие препараты - от 6 до 12 недель);
- 3) метода воздействия - стимулирующая (хорионический гонадотропин человека (ХГ) или замещающая (ТЗТ).

Препараты тестостерона, вводимые в организм при помощи внутримышечных инъекций.

Данная форма препаратов тестостерона подразделяется по принципу замещения экзогенным тестостероном или стимуляцией синтеза собственного в зависимости от исходного состояния пациента и целей терапии.

Экзогенные формы препаратов тестостерона представлены масляными растворами в форме ципионата, энантата или ундеcanoата, в различных дозировках и сроках действия. Важно помнить о том, что многие пациенты стремятся к самостоятельному введению инъекций, в виду высокой занятости и невозможности регулярно посещать клинику для инъекций. Но, масляный раствор потенциально повышает риск развития жировой эмболии при попадании вводимого раствора непосредственно в сосуд. Именно поэтому такие инъекции должны проводиться в условиях клиники, владеющими навыками инъекций масляных растворов, специалистами.

К стимулирующим препаратам относятся производные хорионического гонадотропина человека. Кроме указанного грозного осложнения, есть и наиболее распространенное, и не менее опасное, но умалчиваемое до сих пор явление - создание супрафизиологических доз тестостерона, угрожающих повышением активности ароматазы и гиперэстрогенией, о чем будем подробно изложено в следующих главах.

Препараты тестостерона в пероральной форме. Одним из наиболее известных препаратов этой группы является «Андриол». Использование этого препарата у мужчин достаточно дорого по цене для большинства пациентов, потому что необходимо превысить пороговые возможности печени, тем самым увеличивая количество капсул в день [90,91]. При этом нельзя не отметить, что

препарат безопасен и эффективен. Сложно обойти вниманием еще один препарат, несмотря на то, что он не входит в перечень рекомендованных средств, однако, он чрезвычайно популярен в среде спортсменов - любителей. Это таблетированный препарат - метилтестостерон. Отсутствие официальных рекомендаций в отношении этого препарата связано с тем, что он гепатотоксичен, оказывает негативный эффект на клетки тканей тестикул, способствует развитию гинекомастии и многих других патологических явлений.

Гель с тестостероном - «Андрогель». Один из наиболее популярных препаратов тестостерона, чему способствует его высокая эффективность, безопасность и, конечно же, простота использования. Вместе с тем, необходимо отметить следующее: то, что удобно одним, может быть препятствием для других. Иначе говоря, часть пациентов готова посещать клиники для проведения инъекции 1 раз в 2-3 месяца, нежели ежедневно наносить на кожу тела гель. Они аргументируют неудобство тем, что боятся перенести часть препарата на кожу близких или необходимостью возить с собой, например, в командировках и помнить о препарате, каждый день. Андрогель широко изучен и опубликовано множество данных исследований, демонстрирующих эффективное купирование симптомов дефицита тестостерона и что особенно важно, сохранение этих эффектов на протяжении длительного периода наблюдения, включая не только положительные органические изменения, но и улучшение эмоционального состояния пациентов [92,21,93,94].

Одним из революционных событий в области мужского здоровья можно назвать то, что было поставлено под сомнение стойкое убеждение, что использование ТЗТ при раке предстательной железы абсолютно противопоказано, даже, если имело место быть только подозрение без подтверждения самого заболевания. Ряд ученых, в основном из Америки, продемонстрировали отсутствие повышения риска прогрессирования рака при проведении ТЗТ у мужчин, в сравнении с теми, кто не получал терапию препаратами тестостерона [95-97]. Кроме отсутствия негативных последствия вследствие проведения ТЗТ, важно отметить как положительно повышается качество жизни у этих пациентов, во всех его аспектах [96].

Результаты одного из систематизированных обзоров вызывают интерес, в том числе и потому что было проанализировано около 200 работ, где оценивались методы и средства повышающие силу, выносливость и мышечную массу организма в тех случаях, где основной патологией стал цирроз печени и развивающаяся саркопения на этом фоне [98]. В итоге было включено 24 исследования, которые отвечали всем необходимым требованиям. Оценивали следующие методы воздействия: 1) правильное, сбалансированное питание; 2) пищевые добавки (трибулус (*Tribulus Terrestris*), пажитник (*Trigonella foenum-graecum*), лук (*Allium L.*), имбирь (*Zingiber officinale*), корень мака (*Lepidium*), тиноспору сердцелистную (*Tinospora cardifolia*), черные семена (*Nigella sativa*) и цинк); 3) физические упражнения; 4) изменение образа жизни, включая нормализацию сна и снижение количества стрессов; 5) ТЗТ; 6) установку трансаремного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS). Результаты исследования таковы: БАДы не подтвердили свою эффективность в клинических исследованиях. Так же неэффективно оказалось использование ДГЭА в отношении увеличения уровня тестостерона [99]. А ТЗТ и ведение здорового образа жизни подтвердили свою эффективность [98]. Результаты еще одного метаанализа, в котором было проанализировано 266 статей и в конечный анализ вошло 24 статьи, были опубликованы в 2013 году. Исследователи ставили ту же цель: определить влияние правильного питания, а это, прежде всего, низкокалорийное питание, способствующее снижению веса и повышению при таком питании синтеза тестостерона и нормальной физической активности,

в сравнении с воздействием бариатрической хирургии [100]. Было крайне важно подтвердить или опровергнуть эту гипотезу, так как работ на эту тему бесчисленное множество, но результаты их противоречивы. Однозначно положительными были только результаты после бариатрических операций, демонстрирующих повышение уровня тестостерона на фоне снижающейся массы тела. Из 24 статей 22 оценивали влияние диеты или бариатрической хирургии, а оставшиеся 2 статьи сравнивали сочетанное влияние двух методов. Оба метода были эффективными и достоверно повышали синтез тестостерона, как общего, так и свободного ($p < 0,0001$). Но, между собой, бариатрическая хирургия лидировала в сравнении с низкокалорийной диетой - 30,31 нмоль/л (22,6-38,02) против 9,97 нмоль/л (5,83-14,1) по отношению к исходным цифрам ($p < 0,0001$ для обоих показателей). Важно отметить, что так же происходило снижение уровня эстрадиола и повышение уровня ЛГ и ФСГ, а множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что самым эффективным фактором, способствующим повышению синтеза тестостерона, является потеря жировой массы тела ($B=2,50 \pm 0,98$, $p=0,029$). Несмотря на то, что очевидны и всем доступны данные этих исследований и не вызывает сомнений, что именно потеря жировой ткани является основой лечения и целью у таких пациентов, но процесс снижения массы тела остается долгим и трудным, многие пациенты продолжают надеяться на «волшебные» медикаменты, не прикладывают собственных усилий и пытаются переложить ответственность на медицину и врачей. Как бы ни было сложно врачам, всегда надо детально объяснять пациентам важность модификации образа жизни и формирования привычек умеренно сбалансировано регулярно питаться и быть физически активным ежедневно, тогда возврат утерянных килограммов не произойдет, а значит синтез тестостерона будет нормальным долгое время.

Интерес представляют следующие данные. Если опросить даже всего десяток тренеров или фитнес-инструкторов, то каждый из них, опираясь на свой опыт, обозначит комплекс упражнений и вид физической активности, способствующих повышению уровня тестостерона и прочих положительных эффектов. В 2017 году было проведено исследование в Японии, посвященное оценке эффективности физической нагрузки в отношении синтеза тестостерона. Для этих целей они в течение 12 недель подвергали аэробным нагрузкам разной степени интенсивности - легкой, умеренной и интенсивной, 28 мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением и 16 мужчин с нормальным весом [101]. В исходе у всех был определен уровень тестостерона: у мужчин с нарушенным составом тела за счет жировой ткани он был существенно ниже, чем у мужчин без лишнего веса ($p < 0,01$). А вот по окончании исследования уровень тестостерона оказался значительно выше у мужчин с избыточной массой тела ($p < 0,01$), вне зависимости от интенсивности занятий. В очередной раз данные этого исследования подтвердили эффективность синтеза тестостерона ($\beta=0,47$, $p=0,011$) именно вследствие регулярной физической активности независимо от ее интенсивности.

Корейское исследование в 2018 году, целью которого было выяснение того, какие именно упражнения способствуют повышению уровня тестостерона [102]. В исследование были включены 87 пациентов с эректильной дисфункцией и средним уровнем тестостерона 11,88 нмоль/л. Для них была разработана программа физической активности, включающая семь упражнений: 20 минут аэробики, затем 10 минут растяжки для всего тела, затем 30 минут силовых упражнений и 10 минут аэробных упражнений - 3 раза в неделю. Результаты исследования таковы: только эргометрический тест на кардиореспираторную подготовку показал достоверную, то есть объективную, положительную взаимосвязь с уровнем тестостерона в крови. То есть, чем эффективнее растут показатели выносливости сердечно-легочной системы при аэробной

физической активности, тем интенсивнее синтезируется тестостерон. Кроме того, и это один из важнейших выводов - снижение объема висцеральной жировой ткани у мужчин с эректильной дисфункцией, может способствовать повышению уровня сывороточного тестостерона [102].

Одним из часто сопровождающих андрогенный дефицит состояний является пре- или саркопения. Саркопения распространена у людей в возрасте от 60 лет в 30%, и её распространенность повышается у людей 80+ лет в 50% [98]. Саркопения как диагноз может быть установлена при сочетании сниженной мышечной массы и, по крайней мере, с одним из двух имеющихся критериев - низкой мышечной силой и/или нарушением мышечной функции [103]. При наличии всех трех критериев говорят о тяжелой степени саркопении, при только одном - о пресаркопении.

Таблица 1

Компоненты саркопении [103]

Мышечная масса	Мышечная сила	Мышечные функции
----------------	---------------	------------------

Саркопения, например, является естественным следствием и осложнением цирроза печени. Это, так называемая, вторичная саркопения [98,103]. Естественным следствием, в процессе старения, начиная с 40 лет, является потеря около половины существующей мышечной массы [99,104]. Стремительно увеличивающееся количество людей с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне всеобщего роста людей с ожирением, повышает количество людей с фиброзом печени, что в свою очередь является предшественником цирроза. Последние десятилетия отмечен не только рост пациентов с саркопенией или пресаркопенией, но и значительное «омоложение» этой болезни, которая раньше встречалась преимущественно у пожилых людей или у пациентов с тяжелыми заболеваниями.

ТЗТ, практически по всех исследованиях, продемонстрировала высокую эффективность в отношении увеличения мышечной массы и силы [105,106]. Исследования, посвященные биологически активным добавкам, показывают крайне противоречивые результаты. Но, наиболее эффективным в аспекте увеличения мышечной массы и силы оказалась добавка БЦА [98]. БЦА - это аминокислоты, характеризующиеся наличием разветвленных алифатических боковых цепей (англ. branched-chain amino acids, BCAA), таких как незаменимые аминокислоты - лейцин, изолейцин и валин. Этой группе аминокислот свойственна способность повышать синтез именно белков, то есть они выступают в качестве протеиногенных аминокислот. Конечно же, нельзя полагаться только на БЦА, но в качестве БАДа, на фоне ведения здорового образа жизни, ежедневной физической активности и необходимой терапии, использование этих аминокислот не противопоказано.

Очень много работ, посвященных эффектам тестостерона ундеканоата, в форме 25% масляного раствора - Небидо. В том числе и длительные наблюдения за пациентами, которым в течение нескольких лет подряд регулярно проводились инъекции этим препаратом. В отличие от многих других исследований, в одном из них продемонстрировали устойчивое улучшение показателя качества жизни- HRQoL (health-related quality of life) - связанного со здоровьем [107-109]. Связали рост этого показателя, в том числе и с тем, что на фоне высоких уровней тестостерона увеличивается физическая активность и повышаются выносливость и сила [110]. Кроме того, полученные результаты подтвердили, что положительно изменялись и такие функции, как когнитивные и, в том числе, происходило снижение выраженности депрессии [111-113]. Очень важно изначально обговорить с пациентом время наступления тех или иных эффектов на фоне ТЗТ,

так как неоправданные ожидания могут вызвать отказ пациента от терапии. Например, улучшение минеральной плотности костной ткани придется ждать не один месяц, а вот улучшение со стороны эректильной функции может возникнуть в первые несколько месяцев, но полное восстановление может потребовать большего времени.

Принципиальным явилось то, что отмечены положительные изменения симптомов метаболического синдрома и прежде всего снижение веса за счет жировой ткани и уменьшения длины окружности талии, что нашло подтверждение в 80% и около 90%, соответственно [107, 111, 114].

У каждого вида лечения есть положительные и отрицательные или побочные явления. Ряд эффектов понятны, предсказуемы и ожидаемы. В отношении других проявлений нет единого мнения. Одним из таких явлений, которому в нашей стране не уделяется достойного внимания, является гиперэстрогения, в том числе, и как следствие ТЗТ. Ситуация не сможет долго оставаться прежней, так как появляется все больше научных работ, посвященных гиперэстрогении и методов лечения этого состояния. Например, одной из последних работ 2020 года является статья с результатами анонимного опроса среди врачей Северной Америки, использующих в своей практике ТЗТ у мужчин, среди которых более 62% опрошенных контролируют эстрадиол при первичном обследовании; 54,7% проверяют уровень эстрадиола при проведении ТЗТ [115]. 69,4% респондентам назначают препараты из группы блокаторов ароматазы с симптомами гиперэстрогении и при подтвержденной гиперэстрогении. 47,7% назначали блокаторы ароматазы без симптомов гиперэстрогении, но при наличии гиперэстрогении и лабораторном подтверждении. И самое удивительное, что 14,4% опрошенных врачей назначали этот класс препаратов в профилактических целях. В таблице 2 положительные и отрицательные эффекты ТЗТ объединены и представлены в наглядной форме [66].

Таблица 2

Потенциальная польза и вред от применения ТЗТ у пациентов с синдромом дефицита тестостерона [87]

Органы и системы	Польза	Вред
Эректильная функция/либидо	Улучшение	Нет эффекта
Депрессия/самочувствие-настроение/усталость	Улучшение	Агрессивное поведение
Эритропоэз	Повышение гематокрита	Повышение риска полицитемии и эмболии
Скелетная мускулатура	Повышение безжировой массы	Нет эффекта
Метаболизм костной ткани	Профилактика остеопороза	Нет эффекта
Сердечно-сосудистая система	Улучшение состояния при застойной сердечной недостаточности, физической работоспособности	Повышение риска сердечно-сосудистых событий на фоне тромбоемболий
Простата		
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Нет никаких других проявлений синдрома дефицита тестостерона	Предельное увеличение в объеме железы и повышение уровня ПСА
Рак (метастатический или высокий риск рецидива)	Абсолютное противопоказание	Рецидив и быстрое прогрессирование
Рак (локализованный и пролеченный)	Нет никаких других проявлений синдрома дефицита тестостерона	Потенциальное обострение субклинического остаточного рака
Яички	Нет никаких других проявлений синдрома дефицита тестостерона	Атрофия или нарушение сперматогенеза

Анализ данных, приведенных в таблице, свидетельствует о том, что можно и нужно использовать все самые эффективные медикаментозные или хирургические средства и методы по борьбе с ожирением, однако, необходимо начинать лечение гиперэстрогении с того, чтобы помочь пациенту модифицировать свой образ жизни: повысить уровень физической активности и встроить ее в режим ежедневной активности; регламентировать приемы пищи с обязательным приемом пищи в завтрак, обед и ужин; уменьшить калораж и объем пищи до небольшого дефицита (минус 500 ккал на каждом этапе при достижении плато в процессе снижения веса) с целью снижения объема жировой ткани; нормализовать суточные ритмы и добиться того, чтобы пациент стал укладываться спать до 23 часов. Если с нормализацией питания все воспринимается так или иначе, но просто, то со снижением уровня хронического воздействия стрессогенных факторов - достаточно сложно. Особенно если эти стрессогенные факторы связаны с профессиональными особенностями. Но здесь важно убедить пациентов в том, что именно физическая активность, не только в целом улучшает здоровье человека, но и обладает свойством снижать уровень стресса, способствуя прекращению избыточной стимуляции синтеза надпочечниковых гормонов, или, как их принято называть, гормонов стресса. Беседы, направленные на отказ от алкоголя, должны сопровождаться аргументами, мотивирующими пациента к этому действию. Эта самая сложная часть работы как врача, так и пациента. Но без этого фундамента никакие медикаментозные средства не дадут полноценного результата.

А какие эффективные медикаментозные средства есть в арсенале врача, сталкивающегося с гиперэстрогенией у мужчин, и все ли врачи информированы о современных средствах - об этом красноречиво свидетельствуют результаты последних исследований.

С учетом того, что о гиперэстрогении у мужчин стали задумываться достаточно давно, но эта проблема не вызвала до сих пор большого резонанса, становится важным понять, какое количество врачей и ученых интересуется эта проблема. Исследование 2020 года, продемонстрированное выше [115], вселяет надежду на то, что и клиницисты и ученые будут воспринимать гиперэстрогению, как часто встречаемое явление у мужчин с избыточно развитой жировой тканью и/или ожирением, контролировать эстрадиол и иметь рекомендации эффективной и безопасной борьбы с этим сложным и опасным явлением. К сожалению, пока нет единства ни в референсных значениях эстрадиола у мужчин и нет консенсуса в препаратах и схемах, используемых при гиперэстрогении у мужчин. Но, исследования, в которых проводили тщательный контроль уровня эстрогенов на фоне ТЗТ, помогают формированию опыта для дальнейшего понимания влияния низких и высоких уровней эстрогенов и формирования стандартов терапии [3].

По данным ряда ученых, цитологический анализ биоптатов пациентов с раком грудной железы продемонстрировал 75-80% положительных тестов к ER. Соответственно, такие пациенты должны хорошо реагировать на терапию «Тамоксифеном», как уже многократно было продемонстрировано у женщин с раком молочной железы. В одном из исследований, достаточно большом, были представлены не только хорошие результаты и эффективность данной терапии, но и впервые обозначен период лечения в течении двух лет, особенно с учетом того, что у женщин уже были метастазы в лимфатических узлах [116]. Это к вопросу о том, что можно эффективно использовать при развившихся негативных событиях на фоне гиперэстрогении. Нас в первую очередь должна интересовать информация о том, как не допустить развития не только и не столько последствий гиперэстрогении, а самого по себе явления - гиперэстрогении. Иначе говоря, нас в первую очередь интересует профилактика.

На фоне большого количества работ о негативной роли метаболитов эстрогенов и разнонаправленном действии их рецепторов появились исследования, посвященные возможности тотальной блокады эстрогенов при использовании препаратов первого - второго классов антиэстрогенных препаратов («Аминоглютетимид»), и более поздние работы с использованием препаратов третьего класса («Анастрозол» и «Летрозол»). Это, возможно, связано с тем, что блокада ароматазы одинаково делает бездейственными и $E\alpha$ -, и $E\beta$ -рецепторы, что априори исключает возможное положительное действие активации $E\beta$ -рецептора. А вот в качестве профилактики гипертрофии и гиперплазии на ранних этапах относительного или абсолютного повышения метаболитов эстрогенов до развития органических нарушений, использование таких препаратов может быть вполне оправданным.

Наибольшее количество данных по использованию различных, в том числе и эмпирических методов лечения, было проведено в области андрологии. Возможно, это связано с увеличением роста мужского фактора в общей структуре бесплодия. Например, эмпирическая терапия включала: андрогены, гонадотропины, антиэстрогены и ингибиторы ароматазы [117]. К сожалению, рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований мало, но они есть [118, 119].

В настоящее время литературы и объективных данных, посвященных применению антиэстрогенов, достаточно много. Класс ингибиторов ароматазы - наименее изученный раздел лекарств с противоречивыми данными, однако, с потенциально высокой эффективностью в отношении гиперэстрогении. С учетом большого опыта и массива информации в отношении ингибиторов ароматазы, используемых у женщин при раке молочной железы, обоснованно сложилось мнение о безопасности этого класса препаратов при разумном их использовании и адаптации у мужчин. Кроме того, было получено одобрение Локального Этического Комитета (ЛЭК) ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова на проведение исследования с использованием «Летрозола» у мужчин с гиперэстрогенией и ожирением от 8 июля 2020 года.

Как уже было сказано, рак грудной железы у мужчин встречается не часто, и широкомасштабных исследований по этой проблеме нет. Зато огромное количество исследований проведено по поводу рака молочной железы у женщин, в том числе и с использованием ингибиторов ароматазы, результаты которых мы можем использовать и сократить путь в поисках наиболее эффективных средств из тех медикаментозных препаратов, способных воздействовать на повышенный уровень эстрогенов в крови у мужчин. В качестве примеров можно рассмотреть результаты двух сравнительных исследований у женщин с раком молочной железы с использованием в одном случае «Тамоксифена» (антиэстроген) - «АТАС» и «Анастрозола», а в другом случае «Тамоксифена» и «Летрозола» - № 2. В исследовании «АТАС» от 2002 года участвовали 9366 женщин с раком молочной железы [120, 121]. Одна группа женщин получала «Анастрозол», вторая - «Тамоксифен», а третья группа - сочетанную терапию обоими препаратами. В 84% случаев опухоль экспрессировала ER, а в остальных 16% случаев идентифицировать рецепторный состав не удалось. Результаты исследования были в пользу «Анастрозола», ввиду того, что четырехлетняя выживаемость на фоне отсутствия рецидивов в течении заболевания была достоверно выше, чем в группе женщин, принимавших «Тамоксифен» (86,9% в сравнении с 84,5%). Кроме того, не давал никаких преимуществ и сочетанный прием двух препаратов одновременно. Второе исследование от 2007 года BIG1, где оценивалась эффективность другого представителя класса ингибиторов ароматазы - «Летрозола» [121, 122]. В исследование было включено 8028 женщин, которые были разделены на три группы: 1-я группа в течение 5 лет

получала «Летрозол» в качестве адъювантной терапии; 2-я - «Тамоксифен», также 5 лет; 3-я группа получала «Тамоксифен» два года, а затем в течение трех лет - «Летрозол», или два года «Летрозол», а последующие 3 года - «Тамоксифен». И в этом исследовании результаты были похожи на предыдущие. Прогрессирование заболевания в первой группе, где пациентки принимали «Летрозол», было достоверно ниже, чем в группе приема «Тамоксифена» - 10,2% в сравнении с 13,6%, соответственно. Сократилось количество отдаленных метастазов в группе пациенток, принимавших «Летрозол» до 4,4% в сравнении с группой «Тамоксифена» - 5,8%. Пятилетняя выживаемость без рецидивов в группе «Летрозола» составила 84% против 81,4% в группе «Тамоксифена», что сокращает риск рецидива на значимые 19% ($p=0,003$). Надо отметить и те побочные эффекты, которые были зафиксированы, а это: гиперхолестеринемия, артрозы, артралгии, симптомы коронарной недостаточности.

Таким образом, явно прослеживается высокая эффективность препаратов группы ингибиторов ароматазы, которые можно и нужно применять у мужчин с гиперэстрогенией, учитывая особенности мужского организма и необходимость сохранения нормального уровня эстрогенов.

Выводы

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что более половины мужского населения в мире, в том числе в нашей стране, имеют нарушенный состав тела, за счет жировой ткани или ожирение и растёт количество мужчин с коморбидными ожирению патологиями. Распространенность андрогенного дефицита, крайне противоречива и прогрессивно увеличивается у мужчин с ожирением и СД 2 типа [5,18]. Но данных о распространенности гиперэстрогении вообще нет. Мы вынуждены ориентироваться на распространенность гинекомастии, как одного из самых ярких проявлений гиперэстрогении, частота развития которой очень высокая - от 32 до 65%, в зависимости от разных факторов, в том числе и от возраста [4]. Гиперэстрогения способствует дальнейшему росту жировой ткани и ее эктопии, повышению рисков развития онкологических заболеваний, в том числе рака грудной железы при наличии истинной гинекомастии [123-126], колоректальных форм рака [2] или рака предстательной железы [127]; повышение риска смерти у пациентов с сердечной недостаточностью [3]; обострению воспалительных процессов [42, 128]. И ряд авторов рассматривают гиперэстрогению как фактор, потенцирующий воспалительные процессы и как маркер, онкологических заболеваний [42, 2].

Как бы ни были эффективны современные терапевтические или хирургические методики лечения, приоритетным компонентом лечения является модификация образа жизни пациента при поддержке лечащего врача.

Ожирение часто сопровождается андрогенным дефицитом [129], который необходимо компенсировать. При истинном дефиците тестостерона использование ТЗТ улучшает не только самочувствие пациента, но и способствует улучшению многих параметров, включая окружность талии или ИМТ, как показано на рисунках 9 и 10 [89].

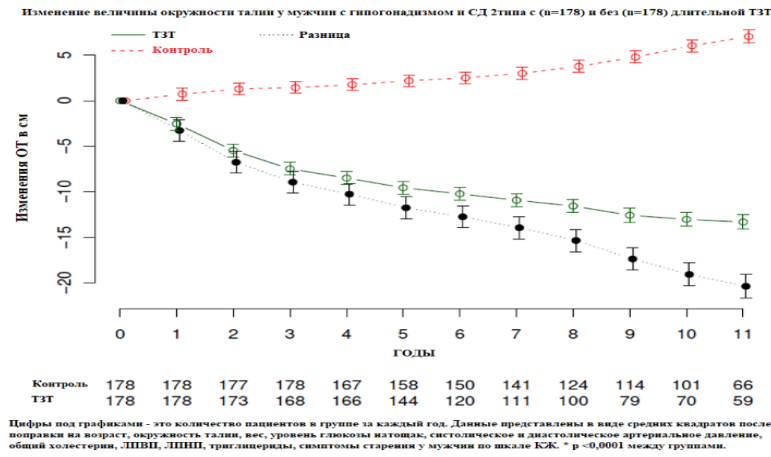


Рис. 9. Уменьшение величины ОТ у мужчин с гипогонадизмом и СД 2 типа, существенно более выраженное в группе с ТЗТ [89].

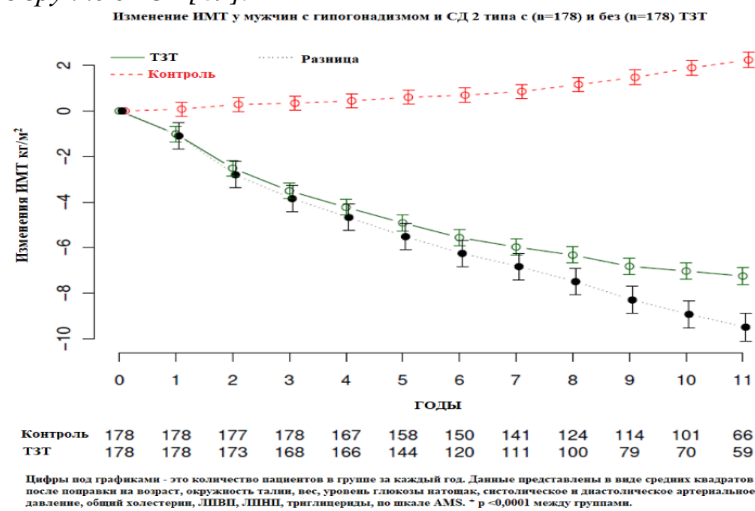


Рис. 10. Снижение ИМТ у мужчин с гипогонадизмом и СД 2 типа, существенно более выраженное в группе с ТЗТ [89].

Важнейшим аспектом проблемы использования ингибиторов ароматазы при гиперэстрогении у мужчин с ожирением является профилактика гипоэстрогении, так как эстрогены, крайне необходимых для нормальной работы, в том числе и мужского организма [3, 130].

Таким образом, очевидна актуальность проблемы ожирения и коморбидных патологий у мужчин, включая андрогенный дефицит и гиперэстрогению, а также потребность в патогенетически эффективных средствах, купирующих эти патологии.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Клиническое обследование, лабораторная диагностика, описание исследований, клиническая характеристика больных и инструментальные методы исследований

Настоящее исследование проведено на клинической базе кафедры урологии и андрологии и отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова (директор центра и заведующий кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Камалов А.А., заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний – д.м.н., профессор Орлова Я.А.) в период с 2015 по 2021 годы.

Клиническое обследование

Всем пациентам проводился общий клинический осмотр. Оценивалось состояние пациента, его положение, антропометрические данные: рост, вес, ИМТ, окружность талии, окружность бедер и их соотношение. Оценивались кожные покровы: их чистота, влажность, температура, эластичность, выраженность волосяного покрова и места роста волос, в том числе наличие или отсутствие андрогенной алопеции. Наличие патологической окрашенности кожных покровов и патологических изменений: стрий, папиллом, ангиом и других изменений. Оценивались наружные половые органы, в том числе и объем яичек с использованием орхидометра Прадера. Осматривались нижние конечности, в том числе и стопы и пальпаторно определялась температура и чувствительность кожи стоп.

Лабораторная диагностика

Используемые в ходе клинических исследований лабораторные методы подробно описаны в данной главе. Каждое исследование детально представлено в соответствующем разделе.

Определение **ТТГ** в автоматическом режиме производили на аппарате Beckman Coulter UniCell DxI 800, производство США, хемилюминесцентным анализом и реагентом Access TSH 3rd IS. Использовалась сыворотка крови.

Тестостерон определяли автоматизированной системой аппарата Beckman Coulter UniCell DxI 800, производство США, методом хемилюминесцентного анализа Access Testosterone, Total, с использованием реагента Beckman Coulter UniCell DxI 800. Использовалась сыворотка крови.

Эстрадиол определяли автоматизированным способом при помощи хемилюминесцентного анализа и реагента Access Sensitive Estradiol на аппарате Beckman Coulter UniCell DxI 800, производство США. Использовалась сыворотка крови.

Определение **дигидротестостерона** проводилось с помощью иммуноферментного анализа в ручном режиме на аппарате Multiskan FC, с использованием реагента DHT-optimized ELISA DRG Instruments GmbH, Germany. Использовалась сыворотка крови.

Уровень **ЛГ** определяли автоматизированным способом на аппарате Beckman Coulter UniCell DxI 800, производство США, с использованием реагента Access hLH, применяя хемилюминесцентный анализ. Использовалась сыворотка крови.

Определение **ФСГ** проводилось автоматически с применением реагента Access hFSH хемилюминесцентным анализом на аппарате Beckman Coulter UniCell DxI 800, производство США. Использовалась сыворотка крови.

ГСПГ (SHBG) определяли автоматическим образом на аппарате Beckman Coulter UniCell DxI 800, производство США, с использованием реагента Access SHBG, с использованием хемилюминесцентного анализа. Использовалась сыворотка крови.

Пролактин определяли при помощи автоматизированной системы Beckman Coulter UniCell DxI 800, используя реагент Access Prolactin, хемилюминесцентным анализом, производство США. Использовалась сыворотка крови.

Определение **D3-25-гидрокси-витамин D (25(OH)D)** в автоматическом режиме с использованием Access 25(OH) Vitamin D Total 25(OH) витамин D на аппарате Beckman Coulter UniCell DxI 800, производство США, хемилюминесцентным иммунным анализом. Использовалась сыворотка крови.

Определение иммунореактивного **инсулина** проводилось с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на аппарате Beckman Coulter UniCell DxI 800, производство США, с использованием реагента Access Ultrasensitive Insulin. Использовалась сыворотка крови.

Концентрация **глюкозы** определялась в автоматическом режиме стандартным ферментным гексокиназным методом с использованием реагента GLUC3 Roche Diagnostics GmbH на аппарате Cobas с 311 Roche Diagnostics. Использовалась сыворотка крови, производство Швейцарии.

При определении **НвА1с** использовалась цельная кровь и метод высокоэффективной жидкостной хроматографии на аппарате D10 Hemoglobin Testing System BioRad с использованием реагента D-10 Hemoglobin A1c Program, Bio-Rad.

Уровень **мочевины** определяли в сыворотке крови в автоматическом режиме кинетическим тестом с применением уреазы и глутаматдегидрогеназы реагентом Urea/BUN Roche Diagnostics GmbH на аппарате Cobas с 311 Roche Diagnostics, производство Швейцарии.

Определение **мочевой кислоты** проводилось в сыворотке крови в автоматическом режиме ферментативным колориметрическим методом с реагентом UA2 Roche Diagnostics GmbH на аппарате Cobas с 311 Roche Diagnostics, производство Швейцарии.

Креатинин определяли в сыворотке крови в автоматическом режиме кинетическим колориметрическим анализом по методу Яффе на аппарате Cobas с 311 Roche Diagnostics с использованием реагента Creatinine Jaffe Gen.2 Roche Diagnostics GmbH, производство Швейцарии.

Определение уровня **АЛТ** (аланинаминотрансфераза) в сыворотке крови определяли в автоматическом режиме кинетическим (оптимизированным) в автоматическом режиме анализом с ALTL Roche Diagnostics GmbH реагентом на аппарате Cobas с 311 Roche Diagnostics, производство Швейцарии.

Определение уровня **АСТ** (аспартатаминотрансфераза) в сыворотке крови определяли в автоматическом режиме кинетическим (оптимизированным) анализом без активации пиридоксальфосфатом с ASTL Roche Diagnostics GmbH реагентом на аппарате Cobas с 311 Roche Diagnostics, производство Швейцарии.

Липидный спектр (общий холестерин, ЛПНП (LDL), ЛПВП (HDL), ОНП, триглицериды, атерогенный фактор) определялся в сыворотке крови в автоматическом режиме с реагентом CHOL2, HDLC3, LDL_C, TRIGL Roche Diagnostics GmbH с использованием CHOL2, HDLC3, LDL_C, TRIGL энзиматического колориметрического метода (атерогенный фактор и ОНП - расчетные показатели) на аппарате Cobas с 311 Roche Diagnostics, производство Швейцарии.

Уровень **билирубина** (общий) определяли в сыворотке крови в автоматическом режиме с реагентом BILT3 и BILD2 Roche Diagnostics GmbH колориметрическим диазометодом на аппарате Cobas с 311 Roche Diagnostics, производство Швейцарии.

Клинический анализ крови CBC/Diff (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой) + СОЭ проводился с цельной кровью (ЭДТА) в автоматическом режиме с реагентом фирмы Sysmex на аппаратах Roller PN Alifax (измерение СОЭ) и Sysmex XN-1000 (клинический анализ крови) методами: гемоглобин - колориметрический метод с использованием лаурил сульфата натрия (SLS, Sodium Lauryl Sulfate); эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, гематокрит - клеточно-специфичный лизис и автоматический подсчет клеток с использованием кондуктометрии и гидродинамической фокусировки; дифференцировка лейкоцитов на субпопуляции - проточная цитометрия с использованием полупроводникового лазера. Эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC) - расчетные показатели. При получении патологических результатов проводится световая микроскопия окрашенного мазка (микроскоп CX41RF Olympus). СОЭ - измерение скорости агрегации эритроцитов в проточной камере.

Общий анализ мочи проводился с использованием утренней порции мочи в автоматическом режиме с реагентом сухая химия MEDITAPE® 9U Sysmex, проточная цитофлуориметрия - реагенты фирмы Sysmex методом сухой химии, проточной цитофлуориметрии. Световая микроскопия использовалась при получении патологических результатов. Микроскоп CX41RF Olympus был задействован (при получении патологических результатов) Sysmex UX-2000.

Техника измерения артериального давления (АД) и пульса

АД и пульс измеряются на руках. Пациент должен сидеть в удобной позе. Его рука - на столе и находится на уровне сердца; манжета накладывается на плечо, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.

Условия, техника измерения АД (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013):

- исключается употребление кофе и крепкого чая в течение 1 часа перед исследованием;
- рекомендуется не курить в течение 30 минут до измерения АД;
- отменяется прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли;
- АД измеряется в покое после 5-минутного отдыха; в случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15-30 минут;
 - размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча; для взрослых лиц применяется манжета шириной 12-13 см и длиной 30-35 см (средний размер); необходимо иметь в наличии большую и маленькую манжеты для полных и худых рук, соответственно;
 - стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке.
 - для оценки величины АД следует выполнить не менее двух измерений с интервалом не менее минуты.
 - при разнице >5 мм рт. ст. производят одно дополнительное измерение; за конечное (регистрируемое) значение принимается среднее из двух последних измерений;

- быстро накачать воздух в манжету до величины давления на 20 мм рт.ст. превышающего САД (по исчезновению пульса);
- АД измеряется с точностью до 2 мм рт. ст.;
- снижать давление в манжете со скоростью примерно 2 мм рт. ст. в секунду;
- величина давления, при котором появляется 1 тон, соответствует САД (1 фаза тонов Короткова);
- величина давления, при котором происходит исчезновение тонов (5-я фаза тонов Короткова) соответствует ДАД. В случаях, когда невозможно определить 5-ю фазу, следует попытаться определить 4-ю фазу тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблением тонов;
- если тоны очень слабы, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью, затем измерение повторить, при этом не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа;
- при первичном осмотре пациента (на скрининге) следует измерить давление на обеих руках; в дальнейшем измерения проводят на той руке, где АД выше;
- частота сердечных сокращений подсчитывается по пульсу на лучевой артерии (минимум за 30 секунд) после последнего измерения АД в положении сидя.

Характеристика пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением в сочетании с гиперэстрогенией и гипогонадизмом, включая клинико-лабораторные данные таких пациентов. Реализация задуманных исследований и решение поставленных задач были проведены на базе Медицинского научно-образовательного центра Университетской клиники (МНОЦ) МГУ им. М.В. Ломоносова. Сбор материала продолжался с 2015 по 2021 год. Проспективное исследование «Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин при гиперэстрогении с использованием препарата ингибиторов ароматазы-Летрозол» стало возможным после получения разрешения этического комитета ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова от 8 июля 2020 года и продолжалось до 2021 года. Всего было проведено за период с 2015 по 2021 год 4 клинических исследований, 3 из которых ретроспективные и 1 проспективное. Общее количество пациентов составило 548 человек.

Статистический анализ

Статистическая обработка выполнялась в программе IBM SPSS Statistics 23.0.

Для каждой характеристики и критерия были определены следующие статистические параметры:

1. Среднее - математическое ожидание, рассчитываемое как среднее арифметическое.
2. Медиана - число, разделяющее выборку на две равные (большую и меньшую) части.
3. Стандартное отклонение - показатель рассеивания случайной величины относительно ее математического ожидания.

Для проверки распределений на нормальность использовался одновыборочный критерий Колмогорова - Смирнова, уровень значимости - 0,05.

Для проверки равенства средних нескольких выборок использовался критерий Краскела - Уоллиса, уровень значимости - 0,05.

Корреляционный анализ проводился между всеми результатами БИА и всеми лабораторными данными. При нормальном распределении выборки использовался коэффициент корреляции Пирсона (r), таблица 3. При ненормальном распределении выборки рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена.

2.2. Ретроспективный этап исследования № 1 «Распространенность гиперэстрогении в мужской популяции и ее взаимосвязь ожирением и с критериями метаболического синдрома» - целью данного исследования было определение распространенности гиперэстрогении и выявление взаимосвязи гиперэстрогении и других факторов метаболического синдрома. Для решения поставленной цели было проведено ретроспективное исследование и в результате изучена 351 история болезней мужчин с дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, жалоб, физикальный осмотр, оценку физического и полового развития. Оценка физического развития осуществлялась на основании антропометрических показателей - роста и массы тела. Рост измерялся при помощи механического ростомера (Harpenter stadiometr, Holtain Ltd, UK) с точностью до 1 мм. Масса тела измерялась на электронных напольных весах. Критериями включения были: возраст старше 18 лет, нарушенный состав тела за счет избытка жировой ткани, отсутствие эндокринных патологий (патологии щитовидной железы, гипер- или гипопролактинемия), тяжелых заболеваний ССС (ХСН), печеночная или почечная недостаточности, первичный или вторичный гипогонадизмы, без предшествующих стимулирующей или гормонзаместительной терапий. Критериями невключения стали: возраст до 18 лет, дефицит массы тела, наличие тестостерон-заместительной терапии (14 человек); гиперпролактинемия (пролактин выше 475 мМЕ/л) (11 человек), повышенный уровень ТТГ более 4 мкМЕ/мл (25 человек). Итого в исследование вошла 301 история.

Из историй болезни были собраны следующие данные: возраст, рост, вес, окружность талии, окружность бедер, систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений и биохимические анализы: мочевая кислота, глюкоза, тестостерон, эстрадиол, дигидротестостерон, ЛГ, ФСГ, ГСПГ, ТТГ, инсулин, АЛТ, АСТ. Забор крови осуществляли в утренние часы, натощак (не менее через 8 часов после приема пищи), используя венепункцию локтевой вены при помощи одноразовых катетеров. Ввиду ретроспективного анализа не у каждого из 301 отобранного человека присутствовали все вышеперечисленные данные, реальное количество в каждом сравнении будет указано по ходу изложения полученных результатов. Измерение окружности талии производится на середине расстояния между краем последнего ребра и гребнем подвздошной кости (crista iliaca (Wang J, 2003)). ОБ - окружность бедер определяется накладыванием сантиметровой ленты на наиболее выступающие назад точки ягодичной области, а сбоку и впереди лента располагается строго горизонтально. Определение соотношения ОТ к ОБ или индекс талия/бедра (аббревиатуры СТБ, ИТБ или WHR - от англ. waist - hip-ratio) определяется простым делением значения ОТ на ОБ. Всех мужчин раздели на 5 групп по степени ожирения согласно шкале ВОЗ по ИМТ (индекс массы тела), который рассчитывался по формуле, предложенной еще в XIX веке бельгийским ученым Адольфом Кетле: $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$. Нормальная масса тела - ИМТ=18,5-24,99 (n=38); избыточная масса тела - ИМТ=25-29,99 (n=118); ожирение 1-й степени - ИМТ=30-34,99 (n=79); ожирение 2-й степени - ИМТ=35-39,99 (n=39); ожирение 3-й степени - ИМТ> =40 (n=27) (см. таблицу А). Избытком эстрадиола или гиперэстрогенией считали уровень эстрадиола >41,2 пг/мл. Консенсуса в мировом масштабе в аспекте референсных значений эстрадиола в крови у мужчин пока не достигнуто. Одно из авторитетных медицинских учреждений - американская клиника Mayo Clinic Laboratories рекомендует допустимые уровни эстрадиола крови у мужчин от 10 до 40 пг/мл [131]. На эти же референсные значения ссылаются и другие западные авторы, преимущественно американские [132]. В странах Азии и Индии исследователи ориентированы на другие референсные значения

11,6-41,2 [2]. В нашей стране, так же, как и во всем мире, нет единого диапазона, и от лаборатории к лаборатории можно встретить существенно отличающиеся значения. Наиболее распространенным значением в референсных диапазонах для эстрадиола у мужчин в нашей стране является показатель <47 пг/мл в норме. Мы провели расчеты по двум вариантам диапазонов: 1 вариант - от 11,6 и до 41,2 (что выше американских значений и соответствует диапазонам, используемым в других медицинских школах) и 2 вариант - >47 пг/мл, как принято в ряде лабораторий нашей страны. В лаборатории НЦ ЭФИС, где было проведено максимальное количество лабораторных исследований, вошедших в представленный ниже анализ, в июле 2020 года был изменен референс с <47 пг/мл до <31,5 пг/мл ввиду введения нового теста Access Sensitive Estradiol Beckman Coulter, обеспечивающего еще большую точность в результатах пациентов, благодаря корреляции с методами ГХ/МС (газовой хроматографии/масс-спектрометрии), и по нашей просьбе была предоставлена формула перерасчета показателей для соответствия с предыдущими данными (эстрадиол «старый» = эстрадиол высокочувствительный * 1,097 + 9,037). Наличие инсулинорезистентности определяли по индексу НОМА (Индекс НОМА-IR-Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, высчитывается следующим образом: уровень глюкозы (ммоль/л) x на уровень инсулина (мкМЕ/мл) и / 22,5. Если полученный результат больше, чем 2,7, констатируется наличие инсулинорезистентности).

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 3.

Таблица 3

Клинико-антропометрические данные пациентов, вошедшие в анализ исследования в режиме-среднее арифметическое±стандартная ошибка (ср.квдратичное отклонение) и медиана (25:75 процентиля)

Параметры	Нормальный вес		Избыточная масса тела		I степень		II степень		III степень	
	38		118		79		39		27	
Число пациентов (всего 301)										
Возраст (лет)	37,9±1,75 (10,8)	44,0 (35,5:52,0)	43,9±1,07 (11,6)	43,9 (35,5:52,0)	47,2±1,27 (11,2)	47,0 (37,0:57,0)	46,6±2,35 (14,7)	47,0 (34,0:57,0)	44,6±1,9 (9,9)	46,0 (37,0:52,0)
Вес (кг)	72,9±1,1 (6,7)	72,0 (69,38:78,25)	88,4±0,8 (8,6)	88,0 (82:94)	101,9±1,01 (9,0)	103,0 (96,0:107,5)	117,3±1,6 (10,2)	115,0 (110,0:124,0)	139,3±3,7 (18,9)	134,0 (123,0:159,0)
Рост (см)	177,9±1,1 (6,5)	179,0 (174,5:183,0)	178,8±0,7 (7,1)	179,0 (174,0:184,0)	178±0,7 (6,6)	178 (175,0:181,0)	177,8±1,2 (7,5)	176,0 (173,0:184,3)	177,4±1,4 (7,2)	177,0 (170,0:181,0)
ИМТ (кг/м ²)	23±0,3 (1,5)	23,25 (21,95:24,33)	27,6±0,1 (1,4)	27,6 (26,4:28,8)	32,1±0,2 (1,4)	32,0 (31,1:33,1)	37,2±0,2 (1,4)	37,1 (35,9:38,1)	44,3±0,8 (3,9)	43,0 (40,6:47,6)
Окружность талии (см)	82,7±1,2 (7,2)	82,5 (78,00:87,00)	93,4±0,6 (4,4)	94,0 (98,0:104,0)	104,0 (100,0:109,0)	104,0 (100,0:109,0)	115,8±1,2 (7,4)	115,0 (111,0:120,0)	128,7±2,0 1 (10,5)	128,0 (122,0:136,0)
Окружность бедер(см)	94,8±0,8 (5,04)	94,0 (91,00:98,00)	100,8±0,4 (4,8)	100,5 (98,0:104,0)	106,1±0,6 (4,9)	106,0 (103,0:108,0)	112,6±0,9 (6,2)	113,0 (108,0:117,0)	122,1±1,9 (9,8)	122,0 (115,0:127,0)
ОГ/ОБ	0,87±0,01 (0,06)	0,865 (0,83:0,93)	0,93±0,01 (0,06)	0,93 (0,89:0,96)	0,98±0,01 (0,06)	0,98 (0,95:1,02)	1,03±0,01 (0,09)	1,01 (0,96:1,09)	1,06±0,02 (0,09)	1,06 (1,01:1,12)
Тестостерон (нмоль/л)	13,98±0,7 (4,19)	13,4 (11,16:17,48)	13,17±0,39 (4,22)	12,68 (10,1:15,8)	11,14±0,44 (3,86)	10,3 (8,46:13,54)	10,24±0,7 1 (4,44)	9,51 (7,9:11,6)	8,65±0,53 (2,75)	8,46 (6,3:10,6)
Эстрадиол (пг/мл)	31,10±2,7 (16,6)	25,3 (20,55:43,09)	36,1±1,39 (15,04)	35,7 (25,2:45,6)	36,04±1,56 (13,7)	32,0 (24,89:45,3)	39,82±4,4 5 (27,79)	35,77 (23,9:41,6)	45,88±4,8 0 (24,95)	44,13 (30,2:60,0)
ГСПГ (нмоль/л)	34,9±1,95 (12,0)	33,2 (26,6:41,5)	32,01±1,23 (13,4)	31,1 (22,2:38,3)	28,04±1,39 (12,3)	26,1 (18,5:36,4)	28,9±2,2 (13,8)	25,8 (18,8:36,4)	34,4±10,6 (55,1)	19,8 (16,8:31,0)
Дигидротестостерон (пг/мл)	610,9±41,3 (251,3)	549,8 (461,8:716,5)	733,2±60,2 (654,1)	597,3 (480,7:802,5)	638,7±30,9 (274,9)	588,5 (471,02:721,0)	578,5±30,49 (308,0)	491,1 (458,0:665,0)	570,9±37,1 (192,8)	500,0 (446,0:699,5)
Мочевая кислота (ммоль/л)	0,35±0,01 4 (0,09)	0,36 (0,298:0,41)	0,38±0,008 (0,08)	0,39 (0,33:0,43)	0,39±0,009 (0,09)	0,39 (0,35:0,46)	0,43±0,01 (0,09)	0,40 (0,37:0,46)	0,44±0,02 (0,08)	0,43 (0,39:0,52)
ЛГ (мМЕ/мл)	3,62±0,26 (1,59)	3,3 (2,75:4,2)	3,98±0,15 (1,60)	3,58 (2,82:4,9)	3,61±0,18 (1,6)	3,52 (2,2:4,71)	4,55±0,32 (1,99)	4,4 (2,72:5,9)	3,97±0,30 (1,56)	3,7 (2,61:5,14)
ФСГ (мМЕ/мл)	4,85±0,52 (3,23)	4,5 (2,79:5,35)	4,41±0,17 (1,83)	4,1 (2,83:5,9)	4,38±0,2 (1,96)	4,1 (2,9:5,44)	5,57±0,75 (4,69)	4,1 (3,15:6,17)	4,05±0,34 (1,79)	4,03 (2,8:4,9)
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,91±0,14 (0,84)	1,91 (1,14:2,53)	2,07±0,08 (0,81)	1,97 (1,37:2,68)	1,87±0,09 (0,77)	1,76 (1,33:2,46)	1,9±0,15 (0,91)	1,59 (1,19:2,8)	2,2±0,14 (0,71)	2,17 (1,6:2,66)

Инсулин (мкЕд/мл)	6,69±0,87 (5,38)	4,53 (3,0;8,32)	8,39±0,57 (6,2)	6,76 (4,56;10,8 5)	13,2±0,92 (8,2)	11,6 (7,7;16,8)	18,1±1,8 (11,4)	14,8 (10,8;24,82)	26,1±3,3 (17,3)	22,4 (16,91;32, 86)
АЛТ (Ед/мл)	25,8±2,76 (16,81)	21,0 (14,9;31,8)	29,1±1,61 (17,5)	24,4 (18,85;34, 2)	38,8±3,3 (29,2)	34,4 (23,4;43,0)	52,6±6,7 (41,9)	41,0 (26,2;56,6)	46,2±3,66 (19,01)	48,0 (28,8;58,8)
АСТ (Ед/мл)	24,5±2,07 (12,6)	21,0 (16,9;26,6)	25,7±1,08 (11,7)	23,3 (18,98;29, 6)	29,9±1,98 (17,6)	27,0 (20,5;29,8)	35,6±4,09 (25,6)	26,8 (20,8;34,3)	36,3±3,13 (17,8)	32,0 (25,0;39,8)
Глюкоза (ммоль/л)	5,69±0,35 (2,16)	5,38 (4,9;5,71)	5,53±0,10 (1,09)	5,33 (4,94;5,74)	6,31±0,26 (2,27)	5,60 (5,15;6,53)	6,05±0,15 (0,92)	5,87 (5,3;6,58)	7,04±0,41 (2,15)	6,12 (5,9;7,06)
Пролактин (мМЕ/л)	181,8±15, 02 (92,6)	155,0 (116,5;250,0)	189,4±7,4 (80,8)	169,0 (124,0;235, 3)	189,1±9,6 (85,2)	166,0 (123,1;240, 0)	217,9±13, 2 (82,2)	206,0 (154,2;282,0)	195,7±13, 6 (69,5)	199,3 (146,7;239, 8)

2.3. Ретроспективный этап исследования № 2 «Взаимосвязь результатов биоимпедансного анализа состава тела и лабораторными результатами у мужчин с нормальным или нарушенным составом тела за счет жировой ткани» - аналитическое исследование, направленное на изучение наличия или отсутствия взаимосвязи параметров биоимпедансного анализа состава тела с параметрами крови как показателями, отражающими нарушение метаболических функций в организме мужчин.

Цель исследования: выявить наличие или отсутствие связи между параметрами состава тела и гормонами половой системы, маркерами углеводного, жирового и белкового обмена у мужчин в зависимости от степени ожирения и возможности прогнозирования биохимических изменений по результатам биоимпедансного анализа.

Задачи:

1. Оценить наличие связи между результатами биоимпедансного анализа и глюкозой, гликированным гемоглобином, инсулинорезистентностью у мужчин, разделенных на группы по степени ожирения.
 2. Оценить наличие связи между результатами биоимпедансного анализа и общим холестерином, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридами у мужчин, разделенных на группы по степени ожирения.
 3. Оценить наличие связи между результатами биоимпедансного анализа и тестостероном, эстрадиолом, дигидротестостероном, пролактином, ЛГ, ФСГ у мужчин, разделенных на группы по степени ожирения.
 4. Оценить наличие связи между результатами биоимпедансного анализа и витамином D, мочевой кислотой, гомоцистеином у мужчин, разделенных на группы по степени ожирения.
- Клинические характеристики пациентов и методы.

В соответствии с целью и задачами исследования были отобраны 250 историй болезни пациентов мужского пола, выбранных в зависимости от наличия биоимпедансного анализа (БИА) для ретроспективного анализа без тяжелых системных, онкологических, аутоиммунных заболеваний и заболеваний в терминальной стадии.

Из программного обеспечения биоимпедансного анализатора были экспортированы данные результатов БИА и заносимые туда антропометрические показатели - рост, вес, величины окружностей талии и бедер, а также возраст и ФИО пациента. Все данные были занесены в таблицу Microsoft Office Excel 2016.

Затем были сопоставлены даты проведения БИА и даты проведения лабораторной диагностики. В итоге было отобрано 138 историй болезни, где расхождение дат составило не более двух недель. Необходимые данные лабораторной диагностики также были занесены в таблицу.

В исследовании использовался биоимпедансный анализатор состава тела ABC-01 «Медасс», рисунок 11.



Рис.11. ABC-01 «Медасс».

Данный прибор является многочастотным (6 частот), он позволяет оценивать активное и реактивное сопротивление тела человека электрическому току с низкой и высокой частотой (подробное описание в главе «Ожирение = воспаление», в части «Диагностика - Инструментальные методы диагностики ожирения»).

Методика проведения исследования

При первичном биоимпедансном обследовании пациента в программном обеспечении заводится учетная запись с указанием ФИО, пола и даты рождения.

1. Затем собираются антропометрические данные с использованием ростомера, сантиметровой ленты и медицинских весов - длина и масса тела, обхваты талии и бедер. Эти данные вносятся в учетную запись.
2. Пациент занимает положение на спине правой стороной тела к биоимпедансному анализатору. Правая рука освобождается от металлических предметов (часов, браслетов). Металлические предметы на шее пациента сдвигаются к подбородку, рисунок 12.
3. Биоимпедансный анализатор подсоединяют к конечностям тела при помощи специальных электродов. Перед этим соответствующие участки кожи необходимо протереть спиртом, а электроды покрыть тонким слоем геля электролита или пользоваться одноразовыми клеящимися электродами.
4. Электроды с контактной площадкой 22×24 мм накладываются точно в соответствии с приводимой ниже схемой, рис. 13.
5. В ходе измерений руки и ноги обследуемого должны быть разведены в стороны под углом 30-45°; следует сохранять неподвижное положение.



Рис.12. Расположение пациента при биоимпедансном исследовании.



Рис.13. Схема наложения электродов при биоимпедансном исследовании.

Данный алгоритм и рекомендации приведены в учебном пособии «Применение антропологических методов в спорте, спортивной медицине и фитнесе», Э.Г. Мартиросов и другие

[133]. В соответствии с этими рекомендациями у всех пациентов проводился сбор данных биоимпедансного исследования.

Безопасность метода

Эффектом воздействия электрического тока на биологические ткани является их нагрев при частоте тока 10-100 кГц. Болевой порог воздействия электрического тока на тело при частоте 50 кГц составляет около 40 мА. Это примерно в 50 раз больше, чем стандартно используемый ток при БИА, принятый стандарт зондирующего тока в большинстве стран не должен превышать 2 мА [60].

Лабораторные данные

Для оценки углеводного обмена оценивали показатели - глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина и индекса НОМА.

Для оценки липидного обмена оценивали показатели - общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов.

Для оценки половой системы рассматривали - тестостерон, эстрадиол, дигидротестостерон, пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).

В категорию другие анализы вошли - витамин D, мочевая кислота и гомоцистеин.

Значения, являющиеся отклонением от нормальных, указаны для каждого анализа в разделе результаты (методики определения лабораторных параметров см. выше на стр.41-43) дописать номер страницы после окончательного сопоставления).

Характеристика исследуемой группы

В исследование было включено 138 мужчин, средний возраст составил $45,2 \pm 12,2$ года и варьировал от 20 до 76 лет, медиана 46. Распределение по степени ожирения согласно ИМТ: 13 человек - с нормальным весом, 53 человека - с избыточной массой тела, 41 человек - с I степенью ожирения, 17 человек - со II и 14 человек - с III степенью ожирения, рисунок 14. У лиц с нормальным весом средний возраст составил $35,6 \pm 12,4$, с избыточной массой тела - $47,7 \pm 11,4$, I степень - $45,4 \pm 11,5$, II степень - $46,1 \pm 16,2$, III степень ожирения - $42,8 \pm 8,4$ лет

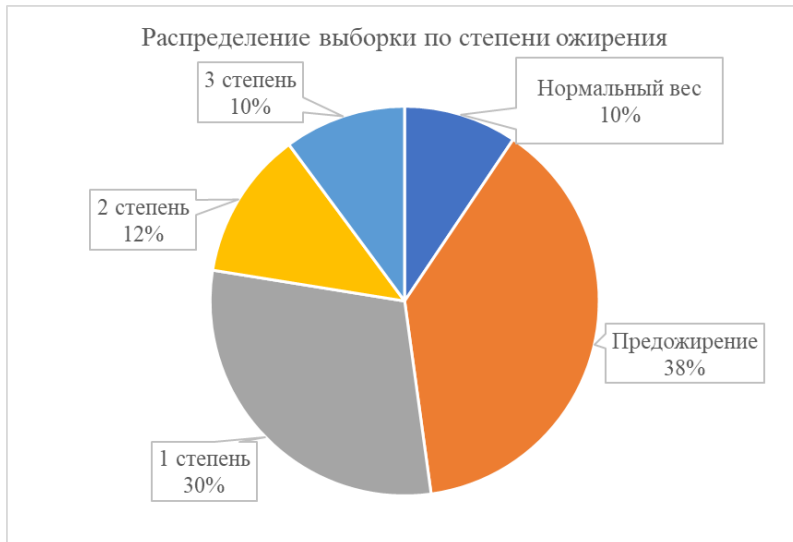


Рис. 14. Распределение выборки по степени ожирения.

Для равномерности распределения все пациенты были разделены на 4 группы по степени ожирения: первая группа люди с нормальным весом (13 человек), вторая группа - люди с избыточной массой тела (или предожирением) (53 человека), третья группа - люди с I степенью

ожирения (41 человек) и четвертая группа, в которую объединили лиц со II и III степенью ожирения, общим количеством 31 человек. На основании данного деления проводили все подсчеты.

2.4. Ретроспективный этап исследования № 3 «Изменение антропометрических характеристик, уровня андрогенов и эстрогенов при коррекции мужского гипогонадизма препаратами тестостерона или ХГ: результаты сравнительного исследования» - целью исследования являлось изучение достоверности и масштаба повышения уровня эстрадиола и снижения веса на фоне ТЗТ в зависимости от ее вида.

Исходя из поставленной цели, мы поставили перед собой задачу провести ретроспективный анализ и оценить по полученным данным уровни тестостерона, эстрадиола, ГСПГ, окружность талии и бедер, ИМТ, пациентов, получающих: тестостерон ундеканат, 1% гель тестостерона или инъекции хорионического гонадотропина человека. В исследование не включали пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, с тяжелым течением сахарного диабета 2 типа в стадии декомпенсации, с кризовым течением гипертонической болезни, в возрасте до 18 лет, дефицитом массы тела, с онкологическими заболеваниями, с повышенными или пониженными уровнями лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ); гиперпролактинемией (пролактин выше 475 мМЕ/л); повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) более 4 мМЕ/мл; с исходно повышенным уровнем тестостерона. Итого в исследование были отобраны истории болезней 60 пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением, с исходным дефицитом тестостерона и нормальным уровнем эстрадиола. Пациенты были разделены на группы по используемому препарату тестостерона, а именно:

- 18 человек, которым производили внутримышечные инъекции тестостерона ундеканата 25% (1000 мг в 4 мл масляного раствора, в среднем 1 раз в 8-10 недель);
- 24 человека, которым назначили 1% гель 5 мл, содержащий тестостерон (50 мг тестостерона, 1 раз в день);
- 18 человек, которым производили внутримышечные инъекции хорионического гонадотропина человека в форме лиофилизата или готового раствора (в среднем 2000 МЕ, 2 раза в неделю).

Средний возраст пациентов составил 49 лет. Также оценивали вес, ИМТ (индекс массы тела), ОТ (величину окружности талии в см), ОБ (величину окружности бедер в см), уровень тестостерона, уровень эстрадиола и уровень ГСПГ до и на фоне ТЗТ (всех перечисленных параметров) (см. таблицу 4).

Таблица 4

Клинико-антропометрические данные пациентов, вошедших в ретроспективный анализ исследования. Значения указаны согласно следующему формату - среднее \pm стандартная ошибка (стандартное. отклонение)

Группа	Небидо (18 человек)	Андрогель (24 человека)	ХГЧ (18 человек)	Вся выборка (всего 60 человек)
Возраст	52 \pm 2,3 (10)	51 \pm 2,6 (13)	47 \pm 3 (12)	49 \pm 1,5 (11,8)
Рост	179 \pm 1,3 (5,4)	177 \pm 1,3 (6,3)	183 \pm 1,5 (6,5)	179,3 \pm 0,8 (6,5)
Вес	95,1 \pm 1,3 (5,4)	102,8 \pm 4,2 (20,7)	96,5 \pm 3,2 (13,6)	98,6 \pm 2,3 (18)
ИМТ	29,7 \pm 1,4 (6)	32,6 \pm 1,4 (6,8)	29 \pm 0,8 (3,5)	30,6 \pm 0,75 (5,8)
ОТ	99,6 \pm 2,8 (12)	107,5 \pm 3 (14,6)	95,7 \pm 2,2 (9,3)	101,6 \pm 1,7 (13,3)
ОБ	101,8 \pm 2,2 (9,3)	108,4 \pm 2,2 (11)	103,9 \pm 1,8 (7,5)	105 \pm 1,3 (9,8)

Т	9,5±0,72 (3)	8,7±0,5 (2,5)	9,96±0,5 (2,1)	9,4±0,3 (2,6)
Э	24,19±2 (8,5)	28,1±2,3 (11,3)	27,1±2,5 (10,5)	26,6±1,32 (10,2)
ГСПГ	28±2,7 (11,5)	26,4±2,3 (11)	29,5±3,7 (15,6)	27,8±1,6 (12,6)

Примечание. ХГЧ - хорионический гонадотропин человека; ИМТ - индекс массы тела; ОТ - окружность талии; ОБ - окружность бедер; Т - тестостерон; Э - эстрадиол; ГСПГ - глобулин, связывающий половые гормоны.

Нами было получено постановление локального этического комитета МНОЦ МГУ, номер протокола 6/21 от 20.09.2021, которое гласит: «Протокол ретроспективного архивного исследования не требует рассмотрения на этическом комитете, т.к. само исследование не подразумевает проведения каких-либо вмешательств, изменения принятой тактики обследования и ведения пациентов со стороны исследователя, а запись получаемой информации ведется таким образом, что испытуемых невозможно идентифицировать напрямую, или при помощи косвенных признаков».

2.5. Проспективный этап исследования № 4 «Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин при гиперэстрогении с использованием ингибиторов ароматазы-Летрозол» -

целью исследования было изучение и оценка эффективности и безопасности применения ингибиторов ароматазы у взрослых мужчин с избыточно-развитой жировой тканью и/или ожирением и гиперэстрогенией и дефицитом тестостерона. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова 8 июля 2020 года.

Дизайн исследования: рандомизированное открытое интервенционное сравнительное клиническое исследование. Исследуемая популяция – 71 мужчина с избыточной массой тела/ожирением, инсулинорезистентностью и гиперэстрогенией, давшие согласие пациенты были рандомизированы в группу вмешательства-группа 1 и группу контроля-группа 2. Рандомизация пациентов в контрольную и основную группу была проведена с помощью конвертов, с учетом того, что контрольная и основная группы примерно однородны по основным демографическим и клиническим параметрам. В процессе исследования 22 пациента выбыло: 18 пациентов заболели коронавирусной инфекцией до начала терапии; 4 пациента были исключены из исследования, так как не могли посещать клинику и своевременно проходить контрольное обследование по разным техническим причинам, не имея никаких побочных эффектов от терапии. Итого в исследование вошло 49 человек: группа контроля-2 (n=23) получала стандартную терапию метформином 1000мг-2 раза в день и рекомендации по ведению правильного образа жизни, пациентам из группы вмешательства -1 (n=26) в дополнение к стандартной терапии был назначен препарат Летрозол в дозе 2,5 мг 2 раза в неделю. Набор в исследование проходил в течение 12 месяцев. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 2 месяцев с момента включения. Контрольный визит был предусмотрен через 1 месяц. Дважды на 1 (V1) и 3 (V3) приемах проводился опрос – заполнение опросников МИЭФ-5 (ШЕФ) для выявления эректильной дисфункции, AMS-опросник симптомов старения мужчин-выявление симптомов дефицита тестостерона и проводилось лабораторное исследование параметров: билирубин*, креатинин*, мочевины*, АСТ*, АЛТ*, глюкоза, ТТГ*, мочевиная кислота, инсулин, ГСПГ, общ. тестостерон, ЛГ*, ФСГ*, пролактин*, эстрадиол, клинический анализ крови. * однократное исследование на этапе скрининга. Заключительный

визит V3 проводился после 8-й недели от визита включения, после него пациенты завершали участие в исследовании.

Первичная конечная точка эффективности: повышение уровня тестостерона до нормофизиологических значений 14-17 (20.83 по критерию FDA) нмоль/л при снижении уровня эстрадиола на визите 3 (V3) по сравнению с базовым уровнем (V1).

Вторичные конечные точки эффективности: 1. Улучшение показателей по опроснику (AMS-опросник симптомов старения мужчин (дефицит тестостерона) и МИЭФ-5 (ШЕФ) для выявления эректильной дисфункции). 2. Снижение веса. 3. Уменьшение окружности талии. 4. Уменьшение окружности бедер. 5. Снижение ИМТ.

Заключение по исследованию и выводы.

Критерии включения: мужчины в возрасте от 18 до 65 лет, с избыточной массой тела и/или ожирением (ИМТ>25кг/м²), наличием гиперэстрогении (референс 12.9 до 41.2 пг/мл), инсулинорезистентностью (НОМА-IR>2,7), дефицитом тестостерона (менее 12.1 нмоль/л), отсутствием тестостеронзаместительной или стимулирующей терапии, терапия метформином более 4-х недель, подписанное информированное согласие на участие в программе.

Критерии не включения: стандартные противопоказания к препарату Летрозол, прием Летрозола за 12 месяцев до включения в исследование, онкологические заболевания, известные хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, системные заболевания, неалкогольный жировой гепатоз и т.п.), нарушение функции почек (СКФ< 45 мл/мин/1,73м²) и печени (уровень трансаминаз > 3N, уровень билирубина > 2N); ХСН III-IVФК, известный диагноз психических заболеваний, алкоголизм и наркомания, кортикостероидная терапия (в течение 6-ти месяцев до включения), участие в любом другом клиническом исследовании в течение данного исследования, включая участие в исследовании в течение 30 дней до предоставления информированного согласия, неспособность пациента понять суть исследования и дать согласие на участие в нем, наличие гипер- или гипотиреоза, гиперпролактинемии, первичный или вторичный гипогонадизмы (синдромы Кляйнфельтера или Калмана), применение медикаментов, способствующих повышению активности ароматазы: эстрогенов, андрогенов, хорионического гонадотропина человека, других анаболических стероидов, антагонистов тестостерона (кетоконазол, спиронолактон, циметидин, ципротерон), средств, воздействующих на ЦНС (трициклические антидепрессанты, диазепам), препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему (ингибиторы АПФ, антагонисты кальциевых каналов, сердечные гликозиды), туберкулостатики, цитостатики.

Таблица 5

Клинико-антропометрические и лабораторные данные пациентов, вошедших в анализ исследования с разделением данных на до и после лечения. Значения указаны согласно следующему формату – среднее ± стандартная ошибка (среднее кв. отклонение) и σ (max-min).

Параметры	Группа 1		Группа 2	
	26	σ (max-min)	23	σ (max-min)
Число пациентов (всего 49)				
Возраст, лет	44,77 ±2,63 (13,42)	±	43,52±1.85 (8,88)	42,0 (24,0±66,0)
Рост, см	178,15±1,41 (7,16)	178 (165±191)	176,1±4,3 (20,64)	179,0(168,5±196)
Вес, кг	97,2±3,2 (16,13)	99 (72±135,9)	108,1±3,6 (17,2)	106,0(82,5±152,5)
ОТ, см	99,4±2,1 (10,6)	99,5 (78±119)	105,6±2,62 (12,6)	108 (84±132)
ОБ, см	106,2±1,7 (8,43)	104 (94±129)	109,5±1,75 (8,39)	109 (95±128)
ОТ/ОБ	0,94±0,01 (0,06)	0,94 (0,78±1,04)	0,96±0,01 (0,07)	0,96 (0,85±1,09)
ИМТ, кг/м ²	30,5±0,99 (4,59)	30,1 (25,4±45,4)	33,3±1,37 (6,1)	33,1(23,6±47,6)
Тестостерон, нмоль/л	10,62±0,86 (4,38)	10,3 (3,62±23,06)	9,28±0,48 (2,29)	9,1 (5,5±14,6)

Эстрадиол, пг/мл	51,35±2,64 (13,45)	49,9 (23,4±88,5)	45,14±1,24 (5,97)	44,2 (31,3±62,5)
ГСПГ, нмоль/л	33,57±3,64 (18,58)	29,4 (11,2±99,7)	22,62±2,63 (12,59)	19,5 (10,2±62)
Глюкоза, ммоль/л	5,39±0,15 (0,77)	5,3 (3,5±6,63)	5,79±0,28 (1,35)	5,6 (3,7±11)
Инсулин, мкМЕ/мл	10,61±1,29 (6,59)	8,79 (2,1±29,3)	15,37±2,18 (10,45)	12,2 (2,0±40,1)
МК, ммоль/л	0,41±0,02 (0,99)	0,39 (0,2±0,79)	0,40±0,018 (0,09)	0,42 (0,25±0,56)
МИЭФ-5, баллы	15,81±0,99 (5,08)	16 (5±25)	18,52±1,08 (5,19)	20,0 (6±25)
AMS, баллы	40,27±2,32 (11,83)	42 (18±68)	40,17±2,16 (10,38)	36,0 (18±61)

ГСПГ - глобулин, связывающий половые гормоны; МК-мочевая кислота, МИЭФ-5-опросник-международный индекс эректильной функции; AMS- Aging Males Symptoms-опросник симптомов старения мужчин.

Глава 3. Ожирение у мужчин

3.1. Эпидемиология ожирения

*Если чрезмерное увлечение едой
есть животность, то и высокомерное
невнимание к еде есть неблагоразумие,
и истина, как и всюду, лежит в середине:
не увлекайся, но оказывай должное внимание.*

И.П. Павлов (1849-1936).

В медицинском практическом и научном сообществе в мировом масштабе избыточный вес и ожирение, как патологическое состояние, стало не только одной из актуальнейших проблем, оно скоординировало и объединило усилия ученых и врачей разных отраслей и направлений, особенно после того, как по своим размахам переросло, по мнению ВОЗ, в неинфекционную эпидемию XXI века. Причины ожирения: несбалансированное питание или, иначе говоря, долгосрочный положительный энергетический дисбаланс, малоподвижный образ жизни, нарушение суточных ритмов, агрессивное воздействие окружающей среды и глобальные изменения климата, генетические и эпигенетические факторы, эндокринные дизрапторы, увеличение возраста материнства, брачная ассортативность и изменения баланса микробиома [8,62].

По данным НИИ питания РФ, наиболее распространено ожирение в Уральском, Центральном и Сибирском федеральных округах России. Немного ниже показатели в Южном, Северо-Западном, Дальневосточном и Приволжском округах. В наиболее выигрышном положении в аспекте ожирения находится Северо-Кавказский федеральный округ, и в отношении мужчин, и в отношении женщин (рис. 15).



Рис. 15. Распространенность избыточной массы тела среди жителей России [19].

В США 68,5% населения имеют проблемы с нарушенным составом тела и ожирение зафиксировано (на момент 2013-2014 гг.) у 35% мужчин и 40,4% женщин [76]. На рис. 16 отчетливо

видно, что с 60-х годов начинается рост числа людей с избыточной массой тела. В последующем существенно растет количество людей с ожирением, и мужчин, и женщин, и также прогрессивно увеличивается процент людей с морбидным ожирением. Этническая предрасположенность вносит свой вклад и на американской выборке - это хорошо просматривается, так как это общество включает в себя множество национальностей. Например, среди взрослых мужчин наибольшее количество людей с ожирением представлено в среде афроамериканцев и латиноамериканцев - 38,0% и 37,9%, соответственно. Белые американцы - 34,7%, а наименьшее количество - в азиатской популяции американцев - 12,6%. Среди женщин: афроамериканки - 57,2%, латиноамериканки - 46,9%, белые - 38,2% и азиатки - 12,4%.

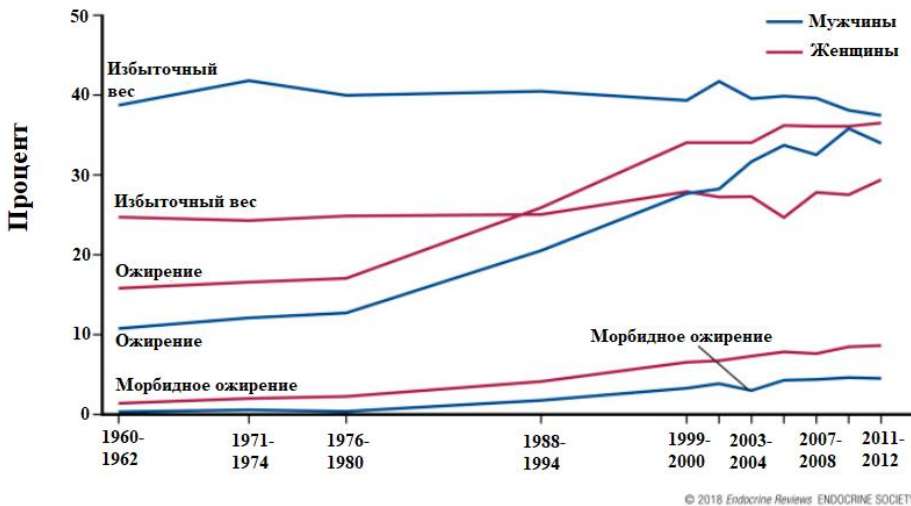


Рис. 16. Динамика роста количества людей в США с избыточной массой тела и ожирением с конца 60-х - начала 80-х годов прошлого века и по 2012 год [77].

Не менее пугающим является рост количества людей, больных сахарным диабетом 2 типа и лиц с метаболическим синдромом (рис. 17). С 1994 по 2010 год количество больных с СД 2 типа в РФ увеличилось с 8 до 13 млн, то есть за 16 лет на 62%, а к 2025 году в мире оно должно достигнуть 380 млн человек. Но уже понятно, что эта цифра будет значительно больше, потому что, по последним данным, количество больных сахарным диабетом 2 типа составляет 422 млн [134].



Рис. 17. Исследование Nation [135].

Кроме сахарного диабета 2 типа с ростом ожирения увеличивается еще ряд коморбидных состояний, таких как: метаболический синдром, гипертоническая болезнь, неалкогольная жировая

болезнь печени, синдром обструктивного сонного апноэ, нарушение баланса стероидных гормонов с подавлением синтеза тестостерона и увеличением уровня эстрадиола, что приводит, например, к нарушениям сексуальной и репродуктивной функциям, ускоренному старению, нарушению минеральной плотности костной ткани с развитием остеопении и остеопороза, в результате чего происходят переломы костей при малой травматичности (рис. 18).



Рис. 18. Метаболические патологии, развивающиеся на фоне избыточно развитой жировой ткани [19].

3.2. Патологические последствия ожирения

Ожирение является одним из наиболее важных метаболических заболеваний, которое связано с развитием резистентности к инсулину и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Ассоциация между ожирением и раком также хорошо известна для нескольких типов опухолей, таких как рак молочной железы в период после менопаузы женщины, ободочной и прямой кишки и рака предстательной железы. В одном из обзоров [76] рассмотрены три основных пути, связанных с ожирением и развитием рака: (1) воспалительные изменения, приводящие к макрофагальной поляризации и измененным профилям адипокина; (2) развитие резистентности к инсулину и (3) гипоксия жировой ткани.

Помимо того, что на фоне ожирения могут развиваться различные заболевания (рис. 18), перечисленные выше, ожирение способствует сокращению продолжительности жизни и снижению ее качества. Но только ли избыток жировой ткани несет угрозы? Рисунок 19 отражает риск смерти, который повышен как при избытке жировой ткани, так и на фоне ее недостатка. Что касается избыточно развитой жировой ткани в масштабе эпидемии или, возможно, и пандемии, то здесь обеспокоенность вполне обоснованная. А вот людей с недостатком жировой ткани значительно меньше, что уменьшает озабоченность, но не должно игнорироваться.

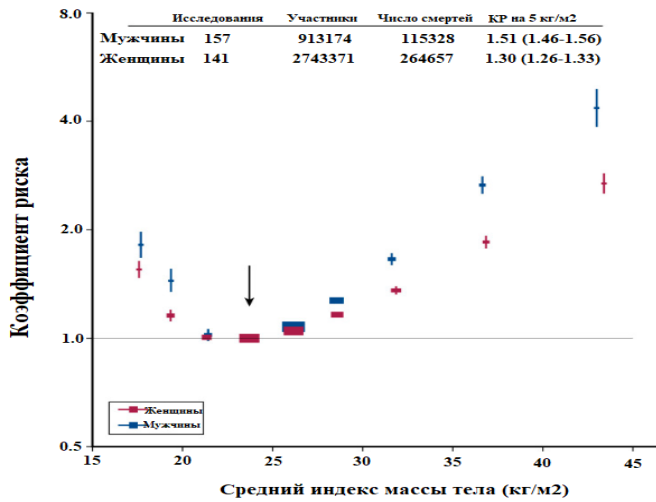


Рис. 19. ИМТ и смертность от всех причин [76].

3.3. Исторический экскурс в проблему ожирения.

Может сложиться впечатление, что ожирение возникло только в XX веке.

С ожирением люди сталкивались всегда. Разница в том, что сейчас людей с ожирением стало так много, что с этой болезнью стали бороться всем миром. А когда-то ожирение было большой редкостью и даже признаком благосостояния. Например, статуэтка Венеры Виллендорфской (25-е тысячелетие до н.э.), изображающая полную женщину, олицетворяла не только плодородие, некоторую благородность, но и здоровье и была предметом для подражания. Гиппократ (около 460 - 370 гг. до н.э.), который является не только одним из основоположников медицины в целом, но и диетологии, в том числе в своей книге «Диететика» указывал на необходимость ограничивать людей в питании, видимо, с профилактической целью в отношении ожирения [136]. В одни и те же периоды времени существовали диаметрально противоположные культуры питания. Например, пиры древних римлян отличались ошеломительным чревоугодием и изобилием. И количество полных римлян, оставшихся в истории, немало. Достаточно вспомнить Горация, Платона, Сократа и римского полководца Лукулла. Были и такие римляне, которые осуждали чревоугодие и призывали к воздержанности. Это поэт Овидий (43 г. до н.э. - около 18 г. н.э.) или философ Сенека (4 г. до н.э. - 65 г. н.э.). В то же время спартанцы были аскетичны, питались простой пищей, в умеренных количествах и отличались отменным здоровьем, и никто не сможет привести в качестве примера ни одного тучного спартанца, хотя мы понимаем, что примерно 5% заболеваний на основе моногенных мутаций сопровождается выраженным ожирением. При этом все помнят о том, что спартанцы уничтожали больных младенцев. Значит оставались здоровые дети, которые при правильном питании и постоянной существенной физической активности не имели возможности набирать вес и активизировать те полиморфизмы, которые могли начать экспрессировать под воздействием внешних факторов. Хотя и имеются сведения из истории, что полных спартанцев подвергали телесным наказаниям или изгоняли прочь.

В Азии тоже уделяли большое внимание питанию. Великий врач и философ Ибн Сина (Авиценна, 980-1037 гг. н.э.) в своем научном труде «О режиме тела человека, натура которого несовершенна» описывает необходимые действия, которые помогут снизить вес: «употреблять пищу большого объема, но небольшой питательности» или «ускорить опускание пищи из желудка

в кишечник» и прочее. Затем был длительный период Средневековья и некоторого затишья в медицине. Но про ожирение не забыли. Несмотря на то, что ожирение начали воспринимать как болезнь, например, еще в XVII веке английский доктор Томас Сиденхэм (1624-1689) писал: «Тучность можно считать болезнью, поскольку при ней затрудняются функции организма, существует опасность хандры, сокращающей жизнь», Американская медицинская ассоциация (American Medical Association, АМА) официально признала ожирение мультифакторным заболеванием только в 2013 году. До этого момента ожирение именовалось по-разному: состоянием, нарушением, патологией, фактором риска и прочими другими наименованиями. После этого последовала «цепная» реакция, и статус ожирения как самостоятельного заболевания подтвердили и другие организации, например, Американская коллегия эндокринологов (American College of Endocrinology, ACE) и Американская ассоциация клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, ААСЕ).

3.4. Определения и классификации ожирения и его коморбидных состояний

Ожирение - это хроническое заболевание, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям, прогрессирующее при естественном течении, основным признаком которого является избыточное отложение жировой ткани в организме и имеющее свой код в Международной классификации болезней (МКБ) - E66.0 [1]. В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое обменное заболевание, возникающее в любом возрасте, проявляющееся избыточным увеличением массы тела преимущественно за счет чрезмерного накопления жировой ткани, сопровождающееся увеличением случаев общей заболеваемости и смертности населения, с высокой степенью прогрессии. Морбидное ожирение - избыточное отложение жировой массы с ИМТ ≥ 40 кг/м² или с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением.

Немного информации - определения тех явлений, которые перечислены выше.

Метаболический синдром - это сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний на фоне избыточно развитой висцеральной жировой ткани, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза, сердечно-сосудистых осложнений, нарушений углеводного, пуринового и липидного обменов. По рекомендации IDF (International Diabetes Federation) от 2005 года, основным критерием метаболического синдрома считался центральный, то есть абдоминальный тип ожирения, когда окружность талии у мужчин более 94 см и более 80 см у женщин. Остальные критерии метаболического синдрома считались второстепенными или дополнительными. В 2009 году по рекомендации IDF, АНА (American Heart Association)/NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) все критерии метаболического синдрома, то есть абдоминальная форма ожирения, нарушения углеводного, липидного обменов и гипертензия, стали считаться равнозначными. В последующем компоненты метаболического синдрома стали дополняться. Например, нарушение пуринового обмена или гиперкоагуляция сейчас многими учеными рассматриваются как критерии того же самого метаболического синдрома.

Сахарный диабет - группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов на фоне гибели бета-клеток поджелудочной железы. Хроническая гипергликемия при сахарном диабете сопровождается повреждением, дисфункцией,

недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП или NAFLD) - хроническое заболевание, объединяющее клинико-морфологические изменения печени у лиц, не употребляющих алкоголь в чрезмерном количестве, а именно не более 40 г в перерасчете на этанол в сутки для мужчин и не более 20 г для женщин [13]. Ведущая роль в патогенезе NAFLD принадлежит накоплению липидов в гепатоците с усилением свободнорадикального окисления, приводящего к некрозу гепатоцитов, с последующим развитием фиброза и цирроза.

Дефицит тестостерона или андрогенный дефицит у мужчин с ожирением подробно рассмотрен в главе, посвященной гипогонадизму, в том числе и в аспекте ожирения.

Так же часто, как и предыдущие патологические состояния, у пациентов с ожирением диагностируют подагру или остеоартрит. В одном из метаанализов, включивших в себя 10 проспективных исследований и 27 944 пациентов с подагрой при наблюдении в течение 10,5 лет, было продемонстрировано, что суммарный относительный риск увеличения ИМТ на 5 единиц составил 1,62 для мужчин (95% ДИ, 1,33 до 1,98). Относительные риски составили 1,78; 2,67; 3,62 и 4,64 для лиц с ИМТ 25; 30; 35 и 40 кг/м², соответственно, по сравнению с лицами с ИМТ 20 кг/м² [77,137]. В такой же прогрессии находятся и пациенты с ожирением и артрозом. Артроз коленных лодыжечных суставов у таких пациентов, кроме разрушительного действия мочевой кислоты, может быть и результатом травм, связанных с тяжестью тела и повышенной нагрузкой на суставы [77,138]. Пациенты с остеоартритами на фоне ожирения и ИМТ>40 кг/м² получают инвалидность, повышая нагрузку на здравоохранение, и, конечно же, эти пациенты имеют низкое качество жизни и плохие перспективы.

Насчитывается несколько классификаций ожирения. Вот, например, одна из них, наиболее полно отражающая все звенья этого заболевания.

Этиопатогенетическая классификация [51]:

1. Первичное ожирение

1. Алиментарно-конституциональное ожирение (экзогенно-конституциональное)
 - 1.1. Гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип, ожирение по типу «груша»)
 - 1.2. Андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип, ожирение по типу «яблоко»).
 - 1.2.1. С отдельными компонентами метаболического синдрома
 - 1.2.2. С развернутой симптоматикой метаболического синдрома
 - 1.3. С выраженными нарушениями пищевого поведения
 - 1.3.1. Синдром ночной еды
 - 1.3.2. Сезонные аффективные колебания
 - 1.3.3. С гиперфагической реакцией на стресс
 - 1.4. С синдромом Пиквика
 - 1.5. С вторичным поликистозом яичников
 - 1.6. С синдромом апноэ во сне
 - 1.7. При пубертатно-юношеском диспитуитаризме
 - 1.8. Смешанное

2. Симптоматическое (вторичное) ожирение

- 2.1. С установленным генетическим дефектом
 - 2.1.1. В составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением
 - 2.1.2. Генетические дефекты, вовлеченные в регуляцию жирового обмена структур

- 2.2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Пехкранца - Бабинского - Фрелеха)
 - 2.2.1. Опухоли головного мозга, других церебральных структур
 - 2.2.2. Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания
 - 2.2.3. Гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, синдром «псевдоопухоли»
 - 2.2.4. На фоне психических заболеваний
- 2.3. Эндокринное
 - 2.3.1. Гипотиреоидное
 - 2.3.2. Гипоовариальное
 - 2.3.3. При заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы
 - 2.3.4. При заболеваниях надпочечников
- 2.4. Ятрогенное, обусловленное приемом ряда лекарственных средств

Ожирение подразделяют на стабильное, прогрессирующее и резидуальное (остаточные явления после стойкого снижения массы тела [51]). Также предложено считать человека, который сбросил большую жировую массу тела, не выздоровевшим, а находящимся в ремиссии.

Такие аспекты, как демографические (пол, возраст, этнические особенности), социально-экономические (уровень образования, семейное положение, профессия), психологические и поведенческие (питание, физическая активность, вредные привычки - алкоголь, курение и хронические стрессы) [1]. В большинстве случаев эти факторы сочетаются при развитии ожирения у одного и того же человека, при доминирующем влиянии нарушения энергетического баланса, то есть избытке поступающих калорий с едой, в сочетании с низкой физической активностью.

Алиментарное ожирение. В 95% случаев причиной данного вида ожирения является избыточное потребление энергетических ресурсов и гиподинамия, то есть нарушенный энергетический баланс в пользу избытка потребляемой энергии в виде пищи.

Разделение на андроидное - абдоминальное ожирение по типу «яблоко» - E65.0 и гиноидное ожирение по типу «груша» изначально имело гендерную основу. Первое больше свойственно мужчинам, а второе - женщинам в репродуктивном возрасте и приобретение андроидного типа ожирения в постменопаузе. Но строгого полового разделения здесь нет. Абдоминальному ожирению свойственно отложение жировой ткани преимущественно в верхней части туловища, прежде всего в области живота, в области грудных мышц, верхних конечностях, шеи. Это наиболее тяжелый вид ожирения, который в разы повышает риски сердечно-сосудистых заболеваний и катастроф.

Для гиноидного («груша») типа ожирения свойственно более благоприятное течение метаболических процессов, в том числе и потому, что жировая ткань располагается преимущественно в подкожной, а не в висцеральной части тела, а это уменьшает вероятность развития и выраженность системного субклинического воспаления жировой ткани. В природе все разумно. Мы с вами не сделаем открытия, если скажем, что молодые женщины репродуктивного периода, как правило, имеют форму тела, так нравящуюся мужскому полу, в виде груши. Все это прежде всего связано с заботой природы о способности к воспроизводству. А беременная или кормящая женщина должна иметь запас энергетических ресурсов в безопасном виде. А таким безопасным видом является жировая ткань в подкожно-жировой части нашего тела, в том числе и в области бедер, так как именно в этой части жировой ткани в большем количестве синтезируются вещества (лептин, адипонектин, PPAR γ (рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом), ASP (acylation stimulating protein - протеин, стимулирующий ацилирование) (см. табл.9, стр.107),

подавляющие развитие тяжелых заболеваний. В какой-то момент исследователи отметили, что часть пациентов с ожирением не имеют проявлений метаболического синдрома, с этого момента и начался интерес к этому явлению, и возникло само определение «метаболически здоровое ожирение». Пристально изучая эту группу пациентов, исследователи пришли к выводу, что видимое благополучие грозит в последующем более высоким риском утолщения комплекса интима-медиа артерий, кальцификации их, нарушения вазореактивности и сердечно-сосудистых катастроф [76]. Исходя из этого ученые предлагают клиницистам считать, что пациенты с метаболически здоровым ожирением находятся в переходном или промежуточном состоянии, которое в будущем перерастет в метаболический синдром со всеми вытекающими из этого явлениями.

3.5. Основы регуляции энергетического баланса

Энергетический баланс регулируется на двух уровнях - центральном и периферическом. В центральную нервную систему сигналы поступают с периферии и характеризуют энергетическое состояние организма не только через нейрональные сигналы, например, от блуждающего нерва, дающего информацию о наполнении желудка, уровне свободных жирных кислот и концентрации гастроинтестинальных гормонов, но и при помощи метаболических и эндокринных сигналов [8]. В разных участках центральной нервной системы в аспекте энергетического контроля активными участниками выступают различные биохимически активные вещества, такие как: эндоканнабиноиды, моноамины, нейропептиды, опиоиды и другие. Что может с периферии воздействовать на центральную нервную систему в составе комплекса, регулирующего энергетический баланс? Это и гормоны, такие как лептин, инсулин, грелин, оксинтомодулин, глюкагоноподобный пептид-1, амилин, кальцитонин, меланинконцентрирующий гормон и многие другие, и нутриенты: глюкоза, свободные жирные кислоты, фруктоза. При получении тех или иных сигналов с периферии возникает ответная реакция - или в аспекте поддержания массы тела в качестве долгосрочной регуляции, или стимулирующая, или подавляющая реакции на прием пищи (краткосрочная регуляция энергетического контроля). То есть это поддержание энергетического гомеостаза, за который ответственны гипоталамус и ствол мозга. Но существуют еще и те зоны, которые обеспечивают получение эмоционального удовольствия при употреблении пищи, тем более вкусной. Это гедонистический контроль пищевого поведения, связанный с кортиколимбическими отделами головного мозга [10]. С учетом очень высокой распространенности нарушений пищевого поведения среди людей, имеющих лишний вес или ожирение, понимание работы органов, относящихся к контролю энергетического баланса, принципиально важно.

Если посмотреть на рис. 20, то в первую очередь необходимо обратить внимание на дугообразные ядра гипоталамуса, потому что там находятся нейроны первого порядка.

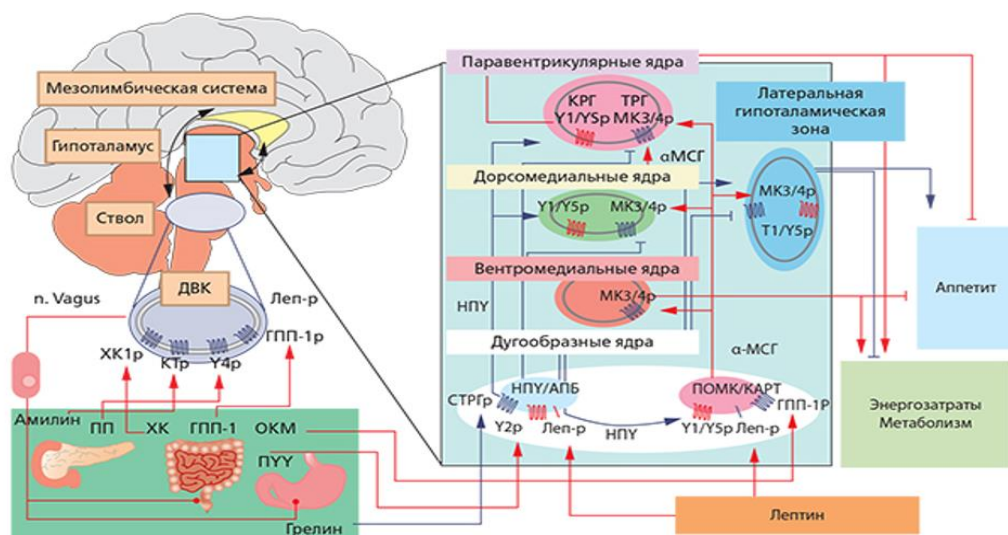


Рис. 20. Центральная регуляция аппетита и энергетического баланса (по G.W. Kim и соавт., 2014. Адаптировано Романцовой Т.И. [8, 35]). АПБ - агутиподобный белок; КАРТ - кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт; ПОМК - проопиомеланокортин; НПУ - нейропептид Y; ДВК - дорсальный вагусный комплекс; r-рецептор; ХК-холецистокинин; Леп-лептин; ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1; КТ - кальцитонин; КРГ - кортикотропин-рилизинг-гормон; ТРГ - тиротропин-рилизинг-гормон; СТРГ - соматотропин-рилизинг-гормон; МК - меланокортин; α -МСГ - меланоцитстимулирующий гормон; МКГ - меланинконцентрирующий гормон; ПУУ - пептид YУ; ПП - панкреатический полипептид; ОКМ - оксинтомодулин. Символы: рецепторы синего цвета - активация, рецепторы красного цвета - ингибирование; синие стрелки - усиление аппетита, красные стрелки - снижение аппетита.

Первенство им отдано ввиду того, что их соседство со срединным возвышением, капилляры которого имеют фенестры (большие поры в стенке сосуда или их еще называют «окошками»), позволяет молекулам из крови преодолевать гематоэнцефалический барьер и доносить сигналы о состоянии энергетического баланса сначала до рецепторов в дугообразных ядрах. В дугообразных ядрах гипоталамуса расположены два разнонаправленных по своему действию вида нейронов. Один вид нейронов обладает орексигенными свойствами, то есть стимулирует аппетит, синтезируя нейропептид Y (НПУ) и агутиподобный белок (АПБ). Другой вид нейронов, наоборот, подавляет прием пищи и вызывает ощущение насыщения, стимулируя синтез проопиомеланокортина (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ). Нейроны, которые продуцируют ПОМК и АПБ, разными путями контактируют с большим количеством разнообразных веществ, воздействующих на них и стимулирующих соответствующие реакции. Это, например, серотонин, дофамин, гамма-аминомасляная кислота, глюкоза, фруктоза, инсулин, лептин, грелин, эндоканнабиноиды, β -эндорфин, нейропептид Y, пептид YУ, орексин и многие другие. Некоторые вещества подавляют аппетит, то есть вызывают анорексигенный эффект, например, инсулин и лептин, подавляя активность АПБ и НПУ. Другие, наоборот, снижают активность ПОМК и КАРТ и стимулируют АПБ и НПУ, например, грелин [8]. Есть информация о том, что при употреблении глюкозы и фруктозы используется один и тот же сигнальный путь для контроля приема пищи, они оказывают разное воздействие и противоположное влияние на уровень гипоталамического малонил-СоА, ключевого промежуточного вещества в каскаде сигналов гипоталамуса, который регулирует энергетический баланс у животных [139]. Было обнаружено, что при введении крысам глюкозы и фруктозы цереброваскулярно фруктоза повышала аппетит и вызывала увеличение потребления пищи за счет снижения уровня гипоталамического малонил-СоА, тогда как

аналогичные концентрации инъекционной глюкозы увеличивали уровень малонил-СоА, подавляя аппетит и сокращая потребление пищи [140]. Иначе говоря, глюкоза и фруктоза действуют противоположно, активируя и ингибируя анорексигенные и орексигенные виды нейронов.

Если вновь обратиться к рисунку 20, то выше дугообразных ядер изображенные отделы - вентромедиальные, дорсомедиальные и паравентрикулярные ядра, так же как и латеральная гипоталамическая и перифорникальная зоны, которые относятся к нейронам второго порядка, тесно связаны с нейронами дугообразных ядер и участвуют в регуляции энергообмена. Указанный ранее активный участник энергетической регуляции в центральной нервной системе, ствол мозга, который не только способен получать информацию о энергобалансе с периферии, но и транслировать ее в гипоталамус, представлен дорсальным вагусным комплексом (ДВК), включающим в себя: дорсальные ядра блуждающего нерва, ядра одиночного тракта и заднюю крайнюю область (area postrema) [8] (рис. 21 и 22).

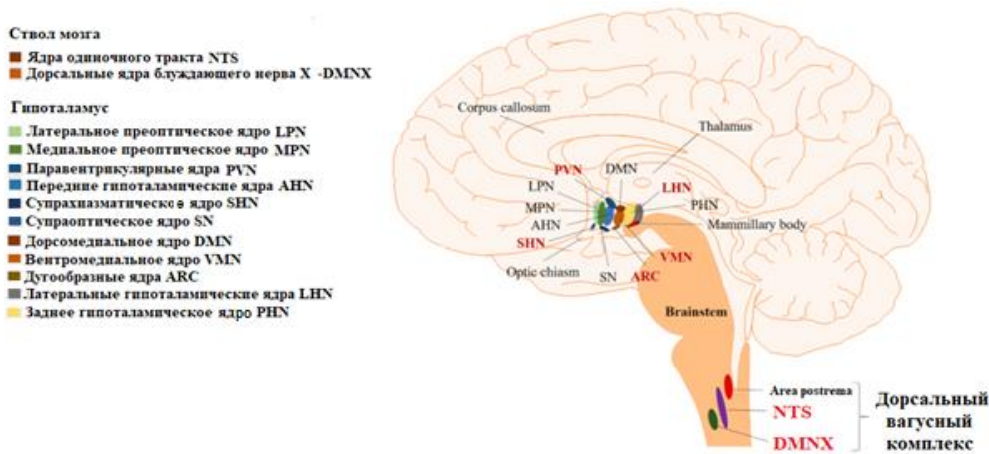


Рис. 21. Ключевые ядра центральной нервной системы, участвующие в контроле энергетического гомеостаза (источник рисунка - wikipedia commons).

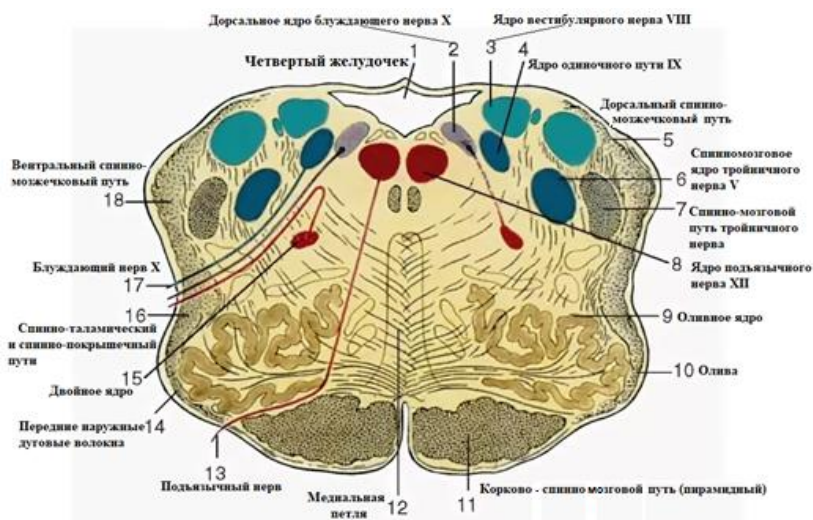


Рис. 22. Продолговатый мозг - поперечный разрез [141].

В отношении гематоэнцефалического барьера и способности его преодоления задняя крайняя область, входящая в дорсальный вагусный комплекс, находится в таком же привилегированном положении, как и срединное возвышение, где капилляры имеют фенестры и, соответственно, молекулы, дающие информацию о насыщении или голоде, имеют доступ к нейронам ствола мозга. Нельзя забывать и о тесных нейрональных связях между гипоталамусом и стволом мозга, что является дублирующим вариантом получения информации о состоянии энергетического баланса на периферии [8].

С учетом упомянутого большого количества людей с избыточной массой тела и ожирением, имеющих в анамнезе нарушения пищевого поведения, и прежде всего эмоциогенного, когда развивается гиперфагическая реакция на стресс, рассмотреть подробнее информацию о серотонине не будет лишним. Особенно с учетом того, что совершенно так же, на физиологическом уровне, стрессогенным факторам сейчас подвержены и мужчины, которые тоже находят успокоение не только в алкоголе, но и в еде. Мало того, большой популярностью, особенно в последнее время, пользуются антидепрессанты, в основе своей, как правило, имеющие избирательное подавление обратного захвата серотонина. Итак, серотонин - 5 гидрокситриптамиин (5-НТ), нейромедиатор, которому принадлежит множество функций, в том числе участие в регулировании пищевого поведения [35]. В ЦНС около 14 разных 5-НТ рецепторов, относящихся к 7 семействам. Аксоны серотонинергических рецепторов находятся во всех областях головного и спинного мозга и, синтезируя 5-НТ, активируют серотонин-чувствительные нейроны, которые являются, как правило, гетерочувствительными нейронами, то есть они выделяют и активируются разными нейромедиаторами. Одной из важнейших функций, принадлежащей серотонину, является ощущение насыщения после приема пищи за счет воздействия на 5-НТ_{2C} рецепторы, и не исключено, что и на 5-НТ_{1A}, 5-НТ_{1B} и 5-НТ₆ рецепторы [35]. 5-НТ оказывает влияние на снижение аппетита и массы тела через систему меланокортина и его рецепторы MC4R в аркуатном ядре гипоталамуса. Активация серотонином 5-НТ_{2C} и 5-НТ_{1B} рецепторов стимулирует синтез α -меланоцитстимулирующего гормона, обладающего выраженным анорексигенным эффектом, и подавляет синтез и концентрацию анаболического АПБ с его орексигенным эффектом в дугообразном ядре гипоталамуса, вызывая чувство сытости, опосредованное через активацию рецепторов MC4R. Исследования на животных, которым удаляли 5-НТ-рецепторы, демонстрировали развитие гиперфагии и ожирения [35]. И важно отметить, что упомянутый ранее проопиомеланокортин является прородителем для α -меланоцитстимулирующего гормона, который в дальнейшем осуществляет свой анорексигенный эффект через MC3R и MC4R типы рецепторов. Как указано выше, 5-НТ_{2C}, 5-НТ_{1A}, 5-НТ_{1B} и 5-НТ₆ рецепторы обладают анорексигенным эффектом. А активация 5-НТ_{2A} способствует развитию галлюцинаций. Но это еще не все. Стимуляция 5-НТ_{2B/25} вызывает развитие легочной гипертензии, вальвулопатии и других сердечно-сосудистых патологий. Иначе говоря, воздействие на серотонинергические рецепторы напоминает минное поле, ввиду чего и подчеркивается необходимость строгой селективности, чтобы избежать стимуляции ненужных рецепторов с патологическими или летальными исходами.

Таким образом, становится более очевидным, насколько сложно устроена система контроля энергетического гомеостаза, и чем четче будут ясны механизмы действия и взаимодействия различных зон и рецепторов центральной нервной системы, тем эффективнее будут воздействия, прежде всего профилактические.

3.6. Причины роста количества людей с ожирением

Изменение объема и баланса еды

В основе избыточного веса всегда лежит нарушенный энергетический баланс. В последние несколько десятилетий человек ест больше и по объему, и по калориям, а тратит все меньше и меньше, заменяя физическую активность на физическое бездействие, и этот баланс смещается в пользу съедаемого, а не потраченного.

Человек, как и дикие животные, тысячелетиями находился под постоянной угрозой голодной смерти. Эволюционно выработались механизмы запасания энергетических ресурсов в виде увеличения объема жирового депо, как гипертрофии адипоцитов, так и гиперплазии жировой ткани. Мало того, что сейчас еда не только в избытке у большого количества населения, она еще и существенно изменилась по балансу макро- и микронутриентов, и ее не надо добывать, тратя большие силы. То есть в рационе большинства современных людей преобладают углеводы, и прежде всего фруктоза и жиры, и, к сожалению, среди них много насыщенных и гидрогенизированных форм. А вот с витаминами и минералами дела обстоят хуже. Например, дефицит витамина D во многих странах, в том числе и в РФ, из-за их территориального расположения обнаруживается у большинства населения, и если не принимать мер на национальном уровне, то население такой страны будет менее здоровым.

Как определить нормальный калораж рациона для человека и какой баланс макронутриентов можно считать физиологичным?

Для того чтобы рассчитать базовую скорость обмена веществ и соответственно количество необходимых калорий, мы можем использовать ряд формул. Наиболее объективными признаны две формулы: Миффлина - Сан Жеора и Кэтча - МакАрдла.

Расчет по формуле Миффлина - Сан Жеора предполагает завышение калорий в среднем на 5%. Это необходимо учитывать при составлении рациона.

Для мужчин:

$$BMR = (9,99 * \text{вес (кг)}) + (6,25 * \text{рост (см)}) - (4,92 * \text{возраст (в годах)}) + 5$$

Для женщин:

$$BMR = (9,99 * \text{вес (кг)}) + (6,25 * \text{рост (см)}) - (4,92 * \text{возраст (в годах)}) - 161$$

*BMR (Basal metabolic rate) - базовый метаболизм, базовое количество калорий, которое позволяет человеку функционировать, например, находясь в коматозном состоянии. (Больше подходит для определения калорий у пациентов с избыточной жировой массой тела.)

Формула Кэтча - МакАрдла признана наиболее объективной формулой расчета основного обмена, но для того, чтобы ею воспользоваться, необходимо знание % жировой ткани в организме человека. Иначе говоря, прежде чем взяться за расчет калоража, необходимо провести, например, биоимпедансный анализ состава тела и получить по нему объективные данные.

$$BMR = 370 + (21,6 * LBM), \text{ где } LBM = (\text{вес (кг)} * (100 - \% \text{ жира}) / 100$$

Полученное значение не учитывает физической активности человека. Чтобы получить окончательную цифру, необходимо умножить полученный результат на коэффициент, соответствующий степени активности человека (см. ниже).

1.2 - малоактивный образ жизни, не предполагающий никаких специальных физических упражнений, иначе говоря гиподинамичный образ жизни.

1.3-1.4 - этот коэффициент соответствует легкой активности: ЛФК, комплексы упражнений без высокой физической активности 1-3 раза в неделю.

1.5-1.6 - данный коэффициент соответствует средней физической активности человека с частотой тренировок 3-5 раз в неделю.

1.7-1.8 - высокая степень физической активности, когда тренировки бывают практически каждый день.

1.9-2.0 - экстремально высокая физическая активность, когда спорт - это образ жизни или человек занимается тяжелым физическим трудом каждый день.

Эта формула предназначена для работы со спортивными людьми и с объемом жировой ткани, приближенной к нормальным параметрам.

Существует так называемая золотая формула расчета. Во-первых, полученные данные с использованием этой формулы совпадают с результатами расчета по формуле Кэтча - МакАрдила, признанной одной из объективных. Во-вторых, она не требует большого количества данных и очень проста в расчетах. Все, что нужно, - это вес человека, который умножается на 28, 31 или 33, в зависимости от степени активности. 28 - это человек неактивный; 31 - активность несколько раз в неделю, то есть средняя физическая активность, и 33 - это физически активный человек каждый день.

Например, если взять молодого человека средней физической активности и пересчитать его калораж по обеим формулам, то получатся примерно одинаковые значения.

$$BMR = 370 + (21,6 * 57,4 (LBM)) = 1609,84$$

$$\text{Где } LBM = \frac{70 (\text{кг}) * (100 - 18 (\% \text{ жира}))}{100} = 57,4$$

С учетом физической активности полученное число надо умножить на 1,3-1,4. $1609,84 * 1,3 = 2092,8$ или $1069,84 * 1,4 = 2253,8$.

При расчете по золотой формуле: $70 * 31 = 2170$.

Что под собой подразумевает баланс макронутриентов? До сих пор нет единства в вопросах баланса белков, жиров и углеводов, которые и являются макронутриентами. А как показывают данные клинических исследований [142], от того, какое количество белка, жиров или углеводов будет присутствовать в рационе и какой будет вклад каждого из этих макронутриентов, зависит не только состав тела, но и поддержка гомеостаза на физиологическом уровне. По данным одних диетологических школ, пропорции белков, жиров и углеводов должны быть такими: 30-30-40%; по другим данным, 15-30-55%. Рассмотрим разные позиции.

В отношении необходимого и безопасного количества белка в рационе человека научные споры не утихают уже много лет. Это один из самых спорных вопросов диетологии. В последние годы также широко обсуждаются жиры, и их полезное и безопасное количество в рационе человека, например, так называемая кето-диета, но первостепенным, еще греками, назван именно белок (πρωτεΐνη - протеин, в переводе с греческого - «первостепенный»). Возможно, потому, что поступление достаточного количества белка с пищей не только помогает сохранить или увеличить мышечную массу, профилактируя или борясь с саркопенией, но еще аминокислоты могут быть преобразованными в углеводы или жиры, то есть белок является универсальным субстратом, чего нельзя сказать о жирах и углеводах. При отсутствии белка в пище или минимальном его количестве, например, при подаче только каши на воде на завтрак, белки будут синтезироваться из аминокислот собственной мышечной массы, так как потребность в белке существует каждую минуту и разрушающаяся, тем более на постоянной основе, мышечная масса - это ситуация с патологической перспективой. Нет единства в отношении количества белка в рационе среди ученых и врачей и в отношении разных групп - обычных людей, спортсменов или пациентов с

патологиями печени, почек или сердечно-сосудистыми заболеваниями. По данным ряда авторов, потребность организма взрослого человека в белке составляет 0,75 г/кг массы тела [143]. При этом авторы имеют в виду преимущественно белки высокого качества, то есть высокой биологической ценности и усвояемости, такие, как белки из яиц, мяса и молока. При сочетании белка растительного и животного происхождения, что предпочтительнее для человека, так как повышается вероятность получения всех незаменимых аминокислот, необходимое количество белка увеличивается до 0,85-1,0 г/кг массы тела, потому что растительные белки уступают животным белкам и в отношении количества незаменимых аминокислот, и в отношении перевариваемости и усвояемости белка в ЖКТ человека [143]. По мнению этих же авторов, употребление белка в рационе в количестве 1,5 г/кг массы тела считается нежелательным, а в количестве 2 г/кг и более даже вредным. Но сейчас все больше работ, которые опровергают эти данные. На наш взгляд, всегда надо опираться на индивидуальный подход и то, что допустимо в том числе и в отношении количества белка для одних пациентов, недопустимо для других, в соответствии с имеющимися у них противопоказаниями. В этом аспекте интересны результаты метаанализа, опубликованного в 2014 году: в нем оценивали влияние белка на состав тела спортсменов, которым было необходимо сбросить вес, то есть использовать низкокалорийную диету, но при этом не потерять мышечную массу при сниженной физической активности [144]. Данные 6 исследований, которые были включены в метаанализ, были датированы самыми ранними сообщениями на эту тему - до июля 2013 года. Взрослые старше 18 лет, которые были разделены на 13 групп, спортсмены с отягощенными тренировками, люди с ограниченными возможностями, тренирующиеся с упражнениями на сопротивление (более 6 месяцев), люди со сниженным количеством жировой ткани (мужчины - менее 23%, женщины - менее 35%. Примечание: эти значения отличаются от рекомендованных в РФ у мужчин до 24% и у женщин до 31% жировой ткани в норме). Фиксировалось количество потребляемого белка, безжировая масса тела и количество жира в теле. Исследователи сделали вывод, что не теряли безжировую массу тела (тощая масса тела), то есть наиболее ценную мышечную массу, те участники в группах, которые потребляли низкокалорийный рацион с высоким содержанием белка (2,5-2,6 г/кг массы тела). На основе полученных данных рекомендуют спортсменам с ограниченной физической активностью, низкокалорийным рационом и необходимостью сохранить объем безжировой массы тела потреблять белок в количестве 2,3-3,1 г/кг тощей массы тела [144]. Обращаем внимание: не массы тела, а именно на кг тощей массы! На наш взгляд, это очень высокая доза, которая вряд ли подходит обычным людям, на чем считаем нужным сделать акцент.

Использование белка в рационе с целью управления весом доказано эффективно (см. ниже рис. 23). Во-первых, белок дает полноценное чувство насыщения, которое формируется на фоне повышенного уровня аминокислот и анорексигенных гормонов в крови повышенным термогенезом и кетогенным состоянием. Во-вторых, он повышает расход энергии, в том числе и на процесс переваривания, так как переваривание белков потребует больше энергии, чем переваривание жиров или простых углеводов. В-третьих, использование достаточного количества белка в рационе поможет удерживать или наращивать безжировую массу тела, то есть мышечную [145]. Дальнейшее увеличение количества белка в рационе не вызывает дополнительную потерю массы тела за счет жиров, но может способствовать наращиванию мышечной массы, при соответствующем уровне половых гормонов и физической активности. Исследователи отмечают повышение расхода энергии на диетах с высоким содержанием белка по сравнению со средним его содержанием [145]. Диеты с низким содержанием белка способствуют формированию

положительного энергетического баланса с индукцией ожирения, так как недостающие калории получают из жиров и углеводов. Высокобелковые и низкоуглеводные диеты не только способствуют снижению массы тела и последующего ее удержания, но и демонстрируют благоприятные эффекты в отношении снижения или нивелирования инсулинорезистентности (алгоритм использования белка в диете у пациентов с ожирением на рис. 23).

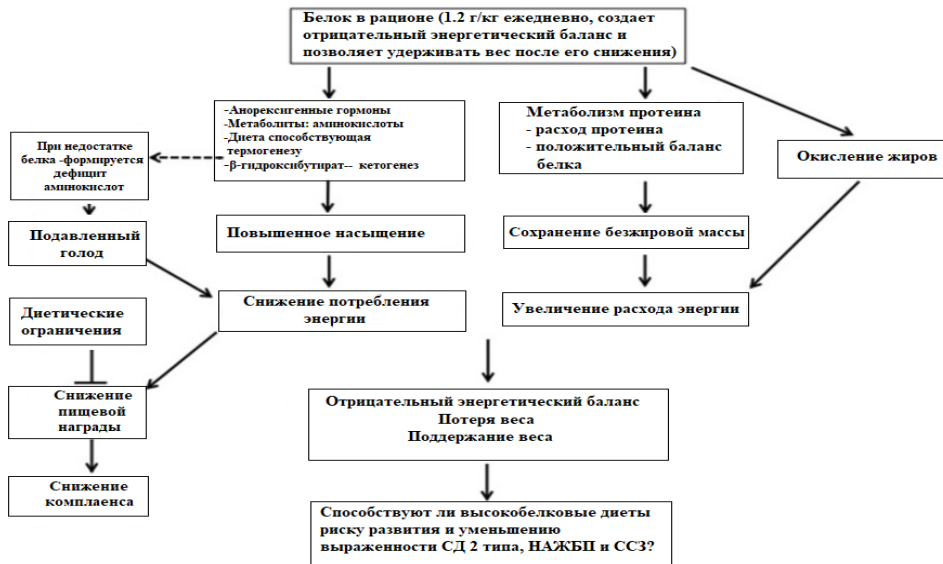


Рис. 23. Алгоритм контроля за пациентами с ожирением, необходимостью снижения веса, с использованием низкокалорийных и относительно высокобелковых диет. СД2 - диабет 2 типа; НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени; ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания [145].

Поиски эффективных диет ведутся всю историю человечества. Сейчас это приобрело особенное значение, так как не всем пациентам с избыточной массой тела и ожирением, можно назначить препараты, направленные на снижение веса, и остается только один метод терапии - модификация образа жизни и прежде всего питания. Этот метод должен быть методом первой линии даже у тех пациентов, которым можно назначить и медикаментозную терапию, и хирургические методы снижения веса.

Коротко о самом важном в аспекте белка как макронутриента. 1. Белок - это приоритетный макронутриент, необходимый для роста, постоянного обновления клеток и тканей, синтеза ферментов, гормонов и других протеинсодержащих молекул. 2. Белки, поступающие с пищей, являются основными источниками аминокислот для синтеза белков организма. 3. По данным разных авторов, пропорция белка в рационе человека должна составлять от 25 до 30%, или от 1,5 до 2 г/кг тощей массы тела (при отсутствии противопоказаний, например, ХБП). 4. Сочетание животного и растительного белка является наиболее разумным, так как таким образом можно получить все незаменимые аминокислоты, то есть повысить качество поступающего белка.

Жиры также не обделены спорами в отношении того, в каком процентном соотношении к другим макронутриентам они должны быть представлены и в каких абсолютных количествах должны быть растительные и животные источники жиров в рационе человека. Процентное соотношение жиров различается не только в зависимости от периода времени, но и от страны. Например, в странах Европы или США жиры составляют от 30 до 45% всей поступающей энергии, а в странах Азии или Африки - 15-25%. В СССР в 80-е годы жиры употреблялись примерно от 35 до 37%, а в 90-е годы их количество в рационе снизилось до 28-33% [143]. На сегодняшний день

рекомендации по количеству жиров в рационе составляют 30-33% общей калорийности рациона. Жиры - это не только большое количество энергии (при окислении 1 г жира выделяется 9 ккал энергии, а при окислении белков или углеводов - только по 4 ккал), но и источник незаменимых жирных кислот - линолевой и линоленовой и четырех жирорастворимых витаминов: А, D, Е и К. Пищевые жиры подразделяются на растительные (масла) и животные (жиры) [143]. Различие между жиром и маслом состоит в том, что жиры при комнатной температуре имеют твердое состояние, а масла - жидкое. Есть исключение из этого правила, например, пальмовое масло и рыбий жир [143]. В настоящее время достаточно много обсуждений вокруг необходимости омега-3 и омега-6 кислот. Считать физиологической пропорцию этих кислот омега-6/омега-3 как 10:1, соответственно. Соблюдение такого баланса принципиально по двум основным причинам: во-первых, между этими кислотами существуют конкурентные взаимоотношения в аспекте ферментов, например, за $\Delta 6$ -десатуразу, элонгазу или $\Delta 5$ -десатуразу, и преимущество отдается метаболизму омега-6; во-вторых, омега-6 - провоспалительная кислота, избыток которой будет способствовать негативным последствиям для метаболизма. Избыточное употребление жиров, как растительных, так и животных, будет способствовать росту жировой ткани, формированию на фоне ожирения метаболических нарушений и коморбидных патологий, включая сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и онкологические заболевания. Жиры должны обеспечивать 30% всей калорийности рациона и животные жиры должны составлять не более 30% от всего количества жиров рациона.

Углеводы - это обязательный и наибольший по количеству компонент рациона человека. Выделяют простые (моно- и дисахариды) и сложные углеводы (полисахариды, в которые входят крахмалы и некрахмальные сложные углеводы, именуемые пищевыми волокнами) [143]. Какова основная функция углеводов? Без сомнения, этот макронутриент находится на первой линии в аспекте удовлетворения энергетических потребностей организма. Не секрет, что и белки, и жиры, особенно жиры, еще успешнее, чем углеводы, могут покрыть эти энергетические потребности, но именно углеводы являются приоритетными в этом аспекте макронутриентами. Все, кто когда-то использовал низкоуглеводную или безуглеводную диету, знают, что этот период сопровождается слабостью, быстрой утомляемостью и апатичным состоянием, в том числе и потому, что пища, насыщенная углеводами, является одним из источников удовольствия для человека. Многие диетологи нашей страны придерживаются позиции, что потребность в углеводах составляет от 55 до 75% от общего рациона. В абсолютных количествах это около 250-350 г в сутки. Из этого количества углеводов на сахар должно приходиться не более 10%, то есть около 50-60 г сахара, включая конфеты, кондитерские изделия и другие продукты. По мнению западных диетологов, на долю углеводов должно приходиться не более 40%, если ориентироваться на большинство людей, которым свойственна низкая физическая активность, то есть потребность в легкоусвояемой энергии снижена. Основными источниками углеводов являются продукты из растительного сырья, например, овощи, фрукты, ягоды, продукты из зерна и муки (крупы, макароны, хлебобулочные изделия), сахар из свеклы, тростника, сиропа из топинамбура и прочих углеводсодержащих овощей и фруктов. Животным источником углеводов в чистом виде является молоко, содержащее лактозу, иначе называемую молочный сахар. Очень важным компонентом овощей, фруктов и ягод являются пищевые волокна, которые должны употребляться ежедневно в количестве не менее 25 г. По мнению ВОЗ, 3 млн смертей каждый год связаны с недостаточным употреблением овощей и фруктов, прежде всего из-за недополучения людьми именно пищевых волокон из этих овощей и фруктов. Пищевые волокна - это здоровый баланс микробиома, нормальная перистальтика

кишечника, прежде всего толстого, полноценно функционирующая иммунная система (около 80% лимфоидной ткани сосредоточено в толстом кишечнике), профилактика воспалительных заболеваний кишечника, нормальная экскреторная функция кишечника, в том числе и в отношении прошедших этапы детоксикации в печени гормонов, и прежде всего метаболитов эстрогенов, способных рециркулировать в кровь при нарушении целостности эпителия толстого кишечника и «потери» глюкуроновой кислоты, потребляемой в качестве пищевого субстрата патологической флорой кишечника.

В 2014 году было опубликовано результаты метаанализа, который включил в себя рандомизированные, контролируемые исследования в период с января 1981-го и по февраль 2013 года [142]. Целью данного метаанализа было оценить влияние различных вариантов диет (очень низкокалорийной ОНКД <800 ккал/г и низкокалорийной НКД <1200 ккал/г), физических упражнений и препаратов, направленных на снижение веса. В метаанализ вошло 20 исследований, 3017 пациентов, разделенных на 27 групп следующим образом: 3 группы пациентов (n=658), которые использовали препараты для лечения ожирения; 4 группы пациентов, которые употребляли заменители пищи (n=322); 6 групп пациентов (n=865), употребляющих пищу с высоким содержанием белка; 6 групп пациентов, которым добавляли пищевые добавки (n=261); 3 группы пациентов (n=564), использовавших другие варианты диет; 5 групп пациентов (n=347), которые выполняли определенные упражнения. В группах, где применяли ОНКД и НКД (средняя продолжительность составила 8 недель; от 3 до 16 недель), изменение веса в среднем составило 12,3 кг по сравнению с контрольной группой. В сравнении с контрольной группой препараты для снижения веса («Сибутрамин» и «Орлистат») снижали вес в среднем на 3,5 кг (от 1,5 до 5,5 кг) (ДИ 95%), средняя продолжительность лечения 18 месяцев (от 12 до 36 месяцев). Группы, которые употребляли пищу с высоким содержанием белка, теряли в среднем 1,5 кг (95% ДИ: от 0,8 до 2,1 кг). Средняя продолжительность 5 месяцев (от 3 до 12 месяцев). Использование заменителей пищи (функциональное питание) показало хорошие результаты - снижение веса в среднем на 3,9 кг (95% ДИ: от 2,8 и до 5,0 кг; средняя продолжительность - 12 месяцев (от 10 до 26 месяцев). Физические упражнения дали более скромные результаты: в среднем 0,8 кг (от -1,2 до +2,8 кг) (95% ДИ, средняя продолжительность 10 месяцев (от 6 до 12 месяцев). Пищевые добавки - в среднем 0 кг (от -1,4 до +1,4) (95% ДИ; минимальная продолжительность 3 месяца (от 3 до 14 месяцев), не продемонстрировала существенных изменений по сравнению с контролем. Исходя из полученных данных, исследователи показали, что наиболее существенно на процесс снижения веса влияют препараты для лечения ожирения, функциональное питание, рацион с высоким содержанием белка, после периода низко- и очень низкокалорийной диеты. Пищевые добавки и упражнения не показали существенных результатов. Это не значит, что не нужно быть физически активным, но это значит, что максимальных результатов можно добиться только в комплексе [142]. Если посмотреть рисунок 24, то при небольшой противоречивости результатов наиболее эффективное снижение веса происходило в группах, где использовалась высокобелковая диета.

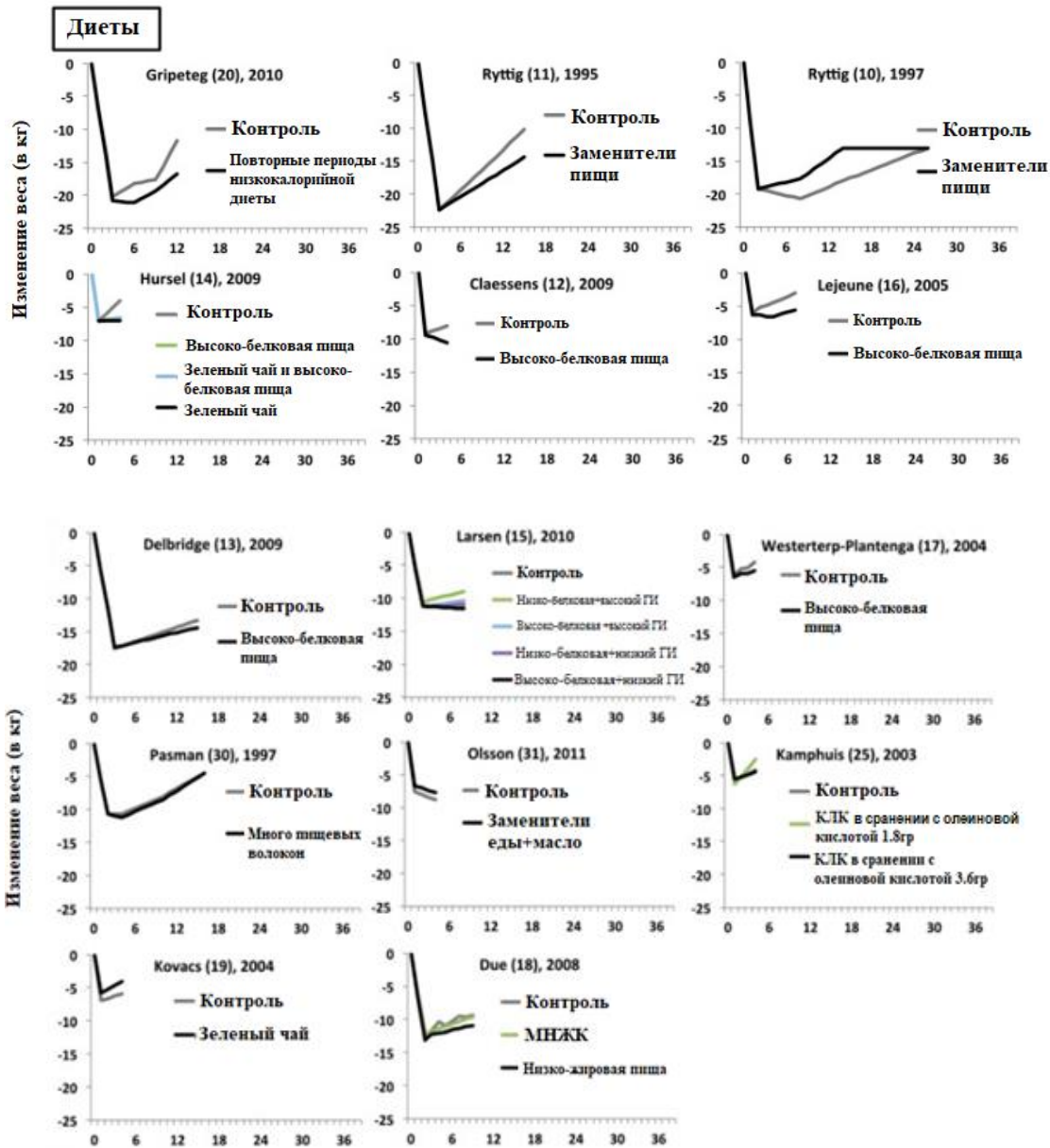


Рис. 24. Обзор изменений массы тела во включенных рандомизированных контролируемых исследованиях ($n = 20$), в которых оценивались различные препараты против ожирения, диета и стратегии поддержания потери веса после первоначальной очень низкокалорийной диеты (< 800 ккал/д) или низкокалорийной диеты (< 1200 ккал/д). КЛК - конъюгированная линолевая кислота (омега-6); ГИ - гликемический индекс; МНЖК - мононенасыщенные жирные кислоты; олеиновая кислота (омега-9) [142].

На рисунке 25 представлены результаты другого исследования, из которого хотелось бы показать тезисно данные, красноречиво демонстрирующие необходимость правильного низкокалорийного питания на постоянной основе [146]. На графике представлены две группы, состоящие из 123 человек: 1-я группа ($n=58$), 2-я группа ($n=65$), которые в течение одного года были в исследовании, до 12 недели питались по принципу очень низкокалорийной диеты (менее 800 ккал). А затем в течение года диета была или обычной, с одной неделей низкой калорийности, или шесть недель диеты низкой калорийности. За год обе группы снизили вес примерно на одинаковое количество кг (минус 10%): 1-я группа - $16,5 \pm 3,7\%$, 2-я группа - $16,7 \pm 4,3\%$ ($p=0,73$). Но в промежуток времени между 12-й и 52-й неделями был отмечен набор веса на $8,2 \pm 8,3\%$ в 1-й

группе и $3,9 \pm 9,1\%$ во 2-й группе. Иначе говоря, к 52-й неделе общая потеря веса была существенно больше во 2-й группе $-13,4 \pm 8,4$, чем в 1-й группе $-10,3 \pm 7,5\%$ ($p=0,03$).

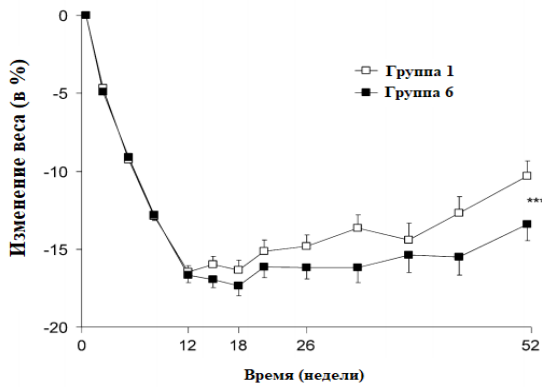


Рис. 25. Изменение веса, выраженное в % (среднее значение \pm SEM), среди тех участников, которые завершили исследование в течение одного года лечения, с исходными 12 неделями очень низкокалорийной диеты (<800 ккал/сутки), за которыми следуют одна (группа 1) или шесть недель (группа 6) повторения обычного низкокалорийного рациона ($p=0,006$) [146].

То, что наш рацион существенно отличается от того, что ели наши далекие предки, не вызывает сомнений. Но обозначить детально те аспекты, которые были наиболее сильно изменены, важно. 1) Самым главным изменением неоспоримо является увеличение, и в объеме, и в калориях, количества употребляемых энергетических ресурсов при уменьшении их расхода за счет снижения физической активности. 2) Увеличение потребления мяса и жира, а значит увеличение потребления насыщенных и трансжиров со смещением баланса омега-3 и омега-6 жирных полиненасыщенных жирных кислот в пользу омега-6. 3) Увеличение употребления простых углеводов и обработанных зерновых культур при сокращении сложных углеводов и растительной клетчатки в рационе в виде овощей, ягод и фруктов. 4) Снижение количества белка в питании и его более низкое качество. 5) Потребление пищи с низким содержанием микронутриентов, что приводит к развитию дефицитных состояний в отношении многих микроэлементов, в том числе витаминов и металлов [147]. По мнению ученых, 72% нашего рациона составляют те продукты, которые наши палеолитические предки никогда не употребляли. Рисунок 26 в очень упрощенной форме отражает изменения нашего питания по типу западной диеты, в сравнении с тем, как питались наши доисторические прародители. Именно изменению питания отдают приоритет в развитии стресса как фактора, способствующего формированию хронического субклинического воспаления и роста количества людей с ожирением [147].

Важнейшие макронутриенты:

- Белок
- Сложные углеводы
- Пищевые волокна
- Омега-3 жирные кислоты



Важнейшие микронутриенты:

- Кальций
- Магний
- Калий
- Витамины D, E, K, C, B6, B12

Антиоксиданты (компоненты пищи)



- Простые сахара
- Насыщенные жиры
- Трансжиры
- Омега-6 жирные кислоты



- Натрий
- Фосфор
- Железо
- Витамин А



Рис. 26. Основные недостатки питания или излишки современных диет по сравнению с нашими доисторическими предками [147].

Таким образом, в очередной раз можно сделать очевидный вывод о том, что для снижения веса и его удержания на физиологических значениях необходимой мерой является сначала создание отрицательного энергетического баланса, а при достижении нужных значений - употребление такого количества калорий, которое будет соответствовать количеству расходуемой энергии.

Изменение регламента приемов пищи

Как известно, наш организм очень ритмичен. Еще из трудов великого русского физиолога И.П. Павлова известно: «Нет ничего более властного в жизни человеческого организма, чем ритм. Любая функция, в особенности вегетативная, имеет постоянную склонность переходить на навязанный ей ритм». Иначе говоря, если научиться принимать пищу в одно и то же время, это будет воспринято нашим организмом благоприятно, так как к этим ритмам можно подстроиться. Одним из самых важных приемов пищи является завтрак. Народная мудрость «Завтракай, как король, обедай, как принц и ужинай, как нищий» имеет под собой научное обоснование. Как известно из курса физиологии, самый высокий уровень кортизола достигается ранним утром. В то же время, самая высокая активность желудочно-кишечного тракта также отмечается утром. Исходя из этого, не остается сомнений, что утром человек обязательно должен завтракать. И отсутствие аппетита в это время у большинства людей связано с тем, что они укладываются спать далеко за полночь и тем самым нарушают гормональный баланс, в том числе и ритм синтеза кортизола. Около 15% людей не завтракают вовсе, часть из них завтракает несбалансированно, например, употребляя только кашу и лишая организм белка.

Результаты исследования южнокорейских ученых, которые были опубликованы в 2015 году, продемонстрировали не только важность завтрака, но и не меньшую важность баланса макронутриентов в каждом приеме пищи [148]. В исследовании, которое проходило в период с 2007 по 2009 год, участвовало 11 801 человек в возрасте от 20 до 64 лет (средний возраст $42,9 \pm 11,8$ года), 41,1% - мужчины и 58,9% - женщины. Все участники были разделены на 5 групп в зависимости от типа завтрака. 1-я группа употребляла рис и +3 и > гарниров ($n=35,3\%$); 2-я группа - рис и + от 0 до 2 гарниров ($n=34,73\%$); 3-я группа - лапшу ($n=1,56\%$); 4-я группа завтракала хлебом и крупами ($n=6,56\%$); и 5-я группа, где участники не завтракали ($n=21,63\%$).

Результаты исследования: самые высокие риски развития ожирения, метаболического синдрома и кардиометаболические риски были в группе 5, то есть там, где люди пропускают завтрак, и чаще это возрастной диапазон от 20 до 34 лет. Кроме того, в этой же группе был самый низкий уровень потребления питательных веществ. В этом исследовании упомянули очень важный аспект, что завтрак с высоким содержанием белка способствовал тому, что люди были более сытыми к вечеру и не перекусывали в это время, по сравнению с теми, кто завтракал низкобелковыми продуктами или не завтракал вовсе [149].

В 2015 году были представлены результаты исследования с интересным дизайном. Целью исследования было выяснить, может ли нерегулярное питание в подростковом возрасте заложить основу для развития метаболического синдрома и его компонентов во взрослом состоянии [150]. Исследование было проспективным, с 27-летним наблюдением - анкетированием и получением информации о режиме питания (завтрак, обед и ужин с семьей или нет), составе еды, употреблении сладостей и выпечки, наличии вредных привычек, употреблении алкоголя, образа жизни в 16 лет. Также фиксировалась информация о наличии или отсутствии компонентов метаболического

синдрома. Начало исследования было в 1981 году, в Швеции. Исследователи пришли к выводу по результатам полученных данных: нерегулярное питание в подростковом возрасте связано с более высоким распространением метаболического синдрома в возрасте 43 лет (ОР=1,74; 95% ДИ 1,12, 2,71), в том числе с учетом неправильного образа жизни этих людей и ИМТ, как правило, повышенного. Именно отсутствие завтрака имело положительную взаимосвязь, по результатам статистического анализа, с развитием метаболического синдрома в будущем. Метаболический синдром или его компоненты были определены у 889 участников исследования (82,1%) от общей когорты (1082 человека). Ученые призывают всех специалистов, работающих с подростками, обращать их внимание на важность регулярных приемов пищи для сохранения здоровья в настоящем и будущем.

В 2015 году был опубликован метаанализ [151], целью которого было изучение влияния пропуска завтрака на риск развития сахарного диабета 2 типа. В метаанализ вошли 8 исследований до августа 2014 года с общим количеством участников 106 935 и 7419 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты исследования выявили значительно повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа при систематическом пропуске завтрака. Совокупный скорректированный относительный риск связи между пропуском завтрака и развитием сахарного диабета 2 типа составил 1,21 (95% ДИ 1,12, 1,31; $p=0,984$; $I^2=0,0\%$) в когортных исследованиях и объединенный ОР составил 1,15 (95% ДИ, 1,05, 1,24; $p=0,770$; $I^2=0,0\%$) в поперечных исследованиях. Вывод ученых был однозначным: регулярный завтрак является одним из важнейших компонентов профилактики развития сахарного диабета 2 типа. В то же время систематическое отсутствие завтрака значительно повышает риск развития СД 2 типа.

У американских ученых возникла идея о взаимосвязи регламента питания и риска сердечно-сосудистых заболеваний. Это было проспективное, когортное исследование репрезентативной выборки из 6550 взрослых людей, участвовавших в Национальном обследовании состояния здоровья и питания, проводившемся с 1988 по 1994 год [152]. Возраст участников составил от 40 до 75 лет, средний возраст - 53,2 года, 48% составляли мужчины и 52% женщины. Связь между частотой употребления завтрака и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин была исследована при помощи статистических методов взвешенных моделей регрессии пропорциональных рисков Кокса. Сформировалось 4 группы участников: 1-я группа - 5,1%, которые никогда не завтракали; 2-я группа - 10,9%, которые редко завтракали; 3-я группа - 25%, завтракали несколько раз в неделю; 4-я группа - 59%, завтракали каждый день. То есть 41% участников регулярно нарушают одно из важнейших правил, способствующих здоровью, - правильное, регулярное питание. За период наблюдения было зарегистрировано 2318 случаев смерти, из них 619 случаев от сердечно-сосудистых заболеваний, то есть почти 29%. После поправок на возраст, пол, этническую принадлежность, факторы питания и образ жизни, социально-экономический статус, индекс массы тела и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний провели сравнение между 1-й и 4-й группами и получили коэффициент риска сердечно-сосудистой смертности 1,87 (95% ДИ: 1,14-3,04) и 1,19 (95% ДИ: 0,99-1,42) в отношении смертности от всех причин.

Иначе говоря, в этом исследовании подтверждена гипотеза о том, что отсутствие завтрака связано со значительным повышением риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Роль сладких напитков в развитии ожирения

Еще один немаловажный аспект, нарушение которого выражено способствует набору веса и ожирению, - это уменьшение объема выпиваемой чистой воды и замена этого объема на неалкогольные сладкие напитки. За 50 лет с 1955 года в 5 раз увеличилось количество выпиваемых неалкогольных напитков в мире [153] (рис. 27). Это те самые напитки, которые в огромном количестве содержат фруктозу, метаболизм именно избыточного ее количества приводит к жировому перерождению печени, затем к НАЖБП, а с ростом этого заболевания может развиваться весь тот симптомокомплекс коморбидных состояний, сопровождающих ожирение. Пример - США, где потребление сахара после американской революции увеличилось более чем в 40 раз. И важно подчеркнуть, что около 50% добавленных, так называемых скрытых сахаров, добавляются именно в безалкогольные напитки и фруктовые соки.

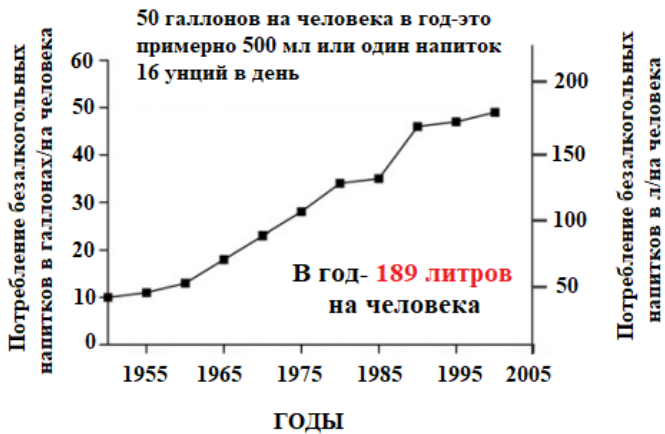


Рис. 27. Потребление безалкогольных напитков с 1950 по 2000 год. Данные выражены в галлонах и литрах на человека [153].

Исследователи отметили период времени, когда рост ожирения стал значительным. Это были 80-е годы, потому что в 1972 году людей с избыточной массой тела и ожирением в Америке было 14%, а сейчас 35% имеют ожирение, и 65% - избыточный вес [153]. Проанализировав данные многочисленных метаанализов, ученые пришли к выводу, что именно увеличение объема и калоража потребляемой пищи современным человеком привело к развитию нынешней эпидемии ожирения, а доминирующая позиция в этом увеличении принадлежит непосредственно сладким неалкогольным напиткам за счет избытка фруктозы. Фруктоза, которая долгое время воспринималась как безобидный и даже полезный «глюкозозаменитель», негативно отражается на жировом и углеводном обмене при избыточном ее поступлении. Это хорошо отражают рисунок 28 (14) и особенно рисунок 29 (15). А повышенное количество, особенно висцерального, жира будет способствовать развитию воспаления жировой ткани, липогенезу de novo, дальнейшему набору жировой ткани с увеличением выраженности системного воспаления по принципу порочного круга.

Интересные исследования были проведены в 2002 и 2005 годах, когда в течение 10 недель 2 группы участников, всего 41 человек, употребляли безалкогольные напитки с разными подсластителями. В первой группе подсластителем выступал сахар (n=21; калораж напитка 812,1 ккал), а во второй - аспартам (сахарозаменитель) (n=20; калораж напитка 238,8 ккал) (рис. 28) [153, 154]. Результаты исследования продемонстрировали следующее: масса тела и масса жира увеличились в первой группе, употребляющей напитки с сахаром, на 1,6 и 1,3 кг соответственно. То есть большая часть выросшего веса увеличилась за счет жирового компонента. Во второй

группе произошли обратные изменения: уменьшились вес тела и масса жира на 1 кг и 0,3 кг соответственно. Кроме того, в первой группе артериальное давление повысилось на 3,8 и 4,1 мм рт. ст. [153, 155] и выросли уровни маркеров воспаления, таких как гаптоглобин - на 13%, трансферрин - на 5% и С-реактивный белок - на 6%. В то же время во второй группе, употребляющей напиток с аспартамом, маркеры воспаления снизились: на 16% - гаптоглобин, на 2% - трансферрин и на 26% - С-реактивный белок [153, 154].

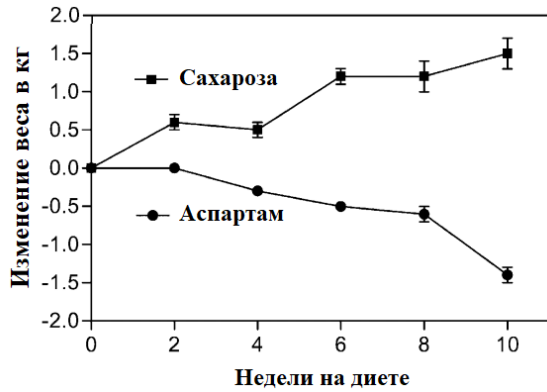


Рис. 28. Изменение массы тела в течение 10 недель употребления стабильного количества, подслащенных сахаром или аспартамом, безалкогольных напитков [153].

Отчетливо видно, что люди, которые употребляли напитки с фруктозой, накопили не просто в 1,5 раза больше жира, но и в 2 раза больше висцерального жира, по сравнению с теми, кто употреблял напитки с глюкозой - рисунок 29.

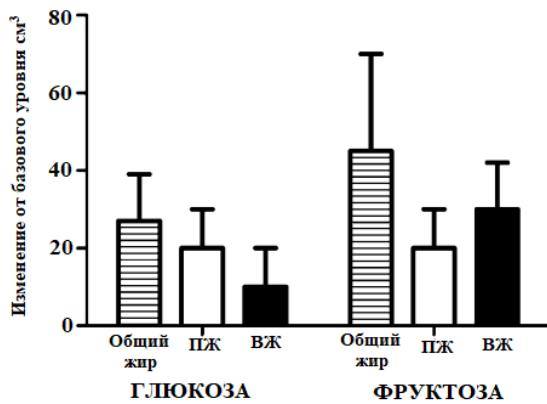


Рис. 29. Изменение объемов общего, подкожного и висцерального жира в течение 10 недель употребления напитков, 25% которых состояло или из глюкозы, или из фруктозы [153].

Одно из исследований, посвященных теме сладких неалкогольных напитков и их влиянию на состав тела, было проведено в 2012 году, и оно заслуживает отдельного внимания [156]. Участников исследования, которое продлилось полгода, разделили на 4 группы. 1-я группа выпивала каждый день на протяжении всех шести месяцев по 1 литру колы; 2-я группа выпивала 1 литр молока; 3-я группа - 1 литр колы, в которой сахарозаменителем выступал аспартам, и 4-я группа выпивала вместо сладких напитков 1 литр воды. Углеводы в сутки добавлялись с колой +100 г (50% фруктозы) и с молоком 47 г. Результаты исследования: вес тела существенно не изменился ни в одной из четырех групп (табл. 6). Но группа 1, употреблявшая обычную колу, прибавила висцеральный и общий жир в мышечной и печеночной тканях, выросли уровни

триглицеридов, общего холестерина и цифры систолического артериального давления по сравнению с другими группами. То есть употребление только одного литра колы в день на протяжении 6 месяцев способствовало тому, что развились те изменения в организме человека, которые свойственны метаболическому синдрому и являются прогностически неблагоприятными факторами [156]. Если учесть, что многие люди пьют эти напитки в большем количестве и годами, то не удивительно, что ожирение прогрессирует, а вместе с ним сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, подагра, мочекаменная болезнь и онкологические заболевания.

Таблица 6

Метаболические и органические изменения после 6 месяцев употребления одного из четырех напитков в количестве 1 литр каждый день [156].

Параметры	Кола	Молоко	Диетическая кола	Вода	p
Вес тела (кг)	1.3±1.1	1.4±1.1	0.1±1.1	0.6±1.0	0.8
Общий объем жира (кг)	3.14±2.7	1.42±2.5	-0.52±2.5	0.49±2.6	0.8
Подкожный жир (см ³)	5.0±2.8	3.10±2.9	-2.8±2.7	-4.3±2.7	0.07
Висцеральный жир (AU)	23.0±9.0	-8.0±8.0 ²	1.0±8.0	-0.5±8.0	0.03
Жир в печени (AU)	130.0±40.0	-13.0±40.0 ²	9.0±35.0 ²	2.0±40.0 ²	0.01
Жир в мышцах (AU)	200.0±70.0	-21.0±60.0	-27.0±60.0	80.0±60.0	<0.05
Триглицериды (ммоль/л)	32.7±8.6	-0.30±8.1 ²	-14.1±8.1 ²	-14.2±7.7 ²	0.001
Общий холестерин (ммоль/л)	11.4±3.2	0.63±3.0	-5.9±3.0 ²	-0.16±2.8 ²	0.004
АД мм.рт.ст.	3.0±3.0	-7.0±3.0 ²	-7.0±3.0 ²	0±3.0	0.01

1. АД-артериальное давление. 2. p<0.05 в сравнении с колой.

В метаболизме фруктозы есть несколько особенностей, которые приводят к соответствующим последствиям, например, к жировому перерождению ткани печени и НАЖБП в последующем. Если посмотреть на рисунок 30, то видно, что конечным продуктом при достаточном количестве АТФ будут триглицериды. Подробнее это можно описать таким образом: первым этапом метаболизма фруктозы в гепатоцитах является образование фруктозо-1-фосфата под действием фосфофруктокиназы-1. Эта реакция энергетически очень затратная и вызывает уменьшение количества АТФ в клетке на 23%, а последующее восполнение запаса АТФ в норме занимает много времени [72, 157]. Далее под действием альдолазы В из фруктозо-1-фосфата образуются дигитроксиацетон-3-фосфат [ДГАФ] и глицеральдегид, который фосфорилируется в присутствии триокиназы, образуя глицеральдегид-3-фосфат [3-ФГА]. Конечным продуктом метаболизма 3-ФГА и ДГАФ в цитозоле является пируват, способный проникать в митохондрии и превращаться там в ацетил-КоА, который далее используется в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) для продукции энергии как приоритетного метаболического процесса клетки. После накопления достаточного количества энергии цитрат из митохондрии транспортируется в цитозоль и превращается в ацетил-КоА под действием аденозинтрифосфат цитрат лиазы (АЦЛ). Кроме того, цитрат является аллостерическим активатором ацетил-КоА-карбоксилазы, которая превращает ацетил-КоА в малонил-КоА, способствующий липогенезу de novo (DNL).

Только в случае избытка АТФ 3-ФГА изомеризуется в ДГАФ, участвующий в синтезе жиров [72, 158]. Помимо пути липогенеза и гликолиза существует глюконеогенез, так, при помощи радиоизотопного исследования было показано, что от 28,9 до 54% фруктозы превращается в глюкозу, 28% в лактат и <1% напрямую в триглицериды (ТГ) плазмы [72, 159].

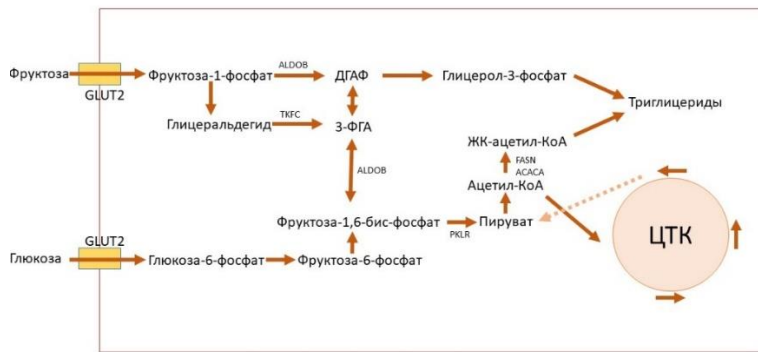


Рис. 30. Метаболизм фруктозы. ALDOB, Aldolase B; PKLR, pyruvate kinase; TKFC, triokinase; ACACA, acetyl-CoA carboxylase; FASN, fatty acid synthase; GLUT2, glucose transporter 2 [72, 159].

Таким образом, не остается сомнений, что сладкие неалкогольные напитки, которые большинством людей воспринимаются как безвредные заменители воды, являются одним из важнейших компонентов, внесших существенный вклад в прогрессирование ожирения в масштабе эпидемии, в том числе и потому, что фруктоза, как один из самых дешевых подсластителей, при избыточном ее поступлении в организм способствует прогрессивному накоплению жировой ткани, в том числе и прежде всего висцеральной ее части.

Снижение физической активности

Современные люди в большей своей массе практически целый день проводят в сидячем положении, то есть они гиподинамичны ввиду существенных технологических изменений жизни и работы современного человека, нарушает принципы физиологии и имеет массу последствий, выражающихся в развитии патологических нарушений здоровья, одним из самых ярких и значимых из которых является пандемия ожирения, заболевание, в основе которого лежит нарушенный баланс между поступающими и используемыми калориями в пользу первых.

Рисунок 31 как нельзя лучше отражает способность, в том числе и физической активности, поддерживать не только нормальный состав тела, но и параметры гомеостаза в пределах физиологических параметров.

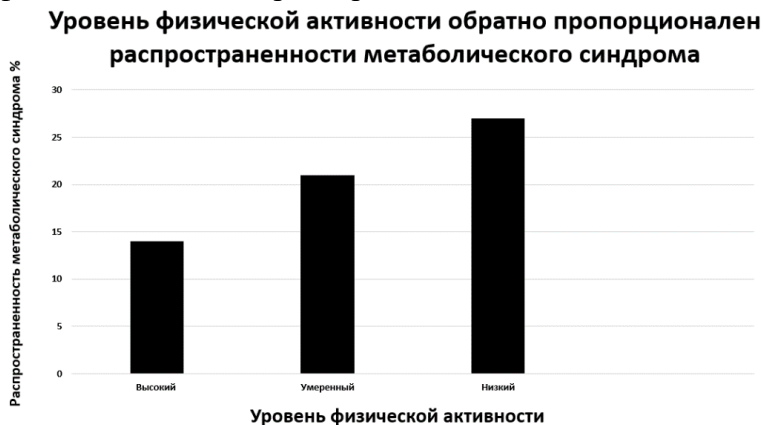


Рис. 31. Количество пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от их физической активности [160].

Повышение физической активности можно и нужно рассматривать как стратегический лечебный или профилактический инструмент при большинстве заболеваний, особенно при ожирении, и у мужчин в особенности. В 2020 году опубликованы результаты систематического обзора о влиянии физической активности на антропометрические параметры, физические показатели и физиологические возможности у пациентов с избыточно развитой жировой тканью [161]. В обзор было включено после детального исследования всей имеющейся на момент 2019 года литературы 116 исследований. Оценивали анаэробные (высокоинтенсивные тренировки или с отягощением) и аэробные тренировки (на выносливость). Результаты продемонстрировали, что и тот и другой виды физической активности улучшали состав тела и показатели роста физической подготовленности у взрослых, подростков и детей с ожирением (величина эффекта: $0,08 < d < 2,67$, от незначительного до очень существенного). Кроме того, что и тот и другой виды физических нагрузок снижают жировую массу тела, они способствуют росту безжировой массы тела, то есть мышечной ткани у людей с ожирением (величина эффекта: $0,04 < d < 3,2$, от незначительного до очень существенного). И это еще не все. Ученые отметили, что в ответ на аэробную или интервальную тренировку с высокой интенсивностью существенно увеличивался VO_{2max} (это наибольшее количество кислорода, выраженное в миллилитрах, которое человек способен потреблять в течение 1 минуты) у пациентов с ожирением (величина эффекта: $0,13 < d < 6,24$, от незначительного до очень существенного). То есть повышались показатели выносливости, а значит уменьшалась выраженность субклинического воспаления жировой ткани.

В другом исследовании-метаанализе [142], которое более детально описано в части, посвященной нарушению питания, приведены данные, которые показывают достаточно скромные возможности физической активности, но, несмотря на продемонстрированные результаты, отрицать важность физической активности неразумно (рис. 32). Исследовались упражнения на сопротивление, возможность снижения веса при регулярной ходьбе. Упражнения, которые можно выполнять при патологии коленных суставов. В течение исследования группы получали диетические рекомендации [142].



Рис. 32. Обзор изменений массы тела во включенных рандомизированных контролируемых исследованиях ($n = 20$), в которых оценивались различные препараты против ожирения, диета и стратегии поддержания потери веса после первоначальной очень низкокалорийной диеты (< 800 ккал/г) или низкокалорийной диеты (< 1200 ккал/г) [142].

Важно учитывать исходные данные, и если одним пациентам будет показана ходьба, то другим кроссфит, и самое важное, что это физическая нагрузка должна быть ежедневной. Она

может быть разнообразной, но каждый день. Почему каждый день? На этот вопрос есть ответ в части этой главы, посвященной воспалению.

В этой части работы трудно обойти вниманием проблему саркопении, преимущественно характерную для людей старшего возраста. Саркопения - это возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы, и замещение ее жировой тканью при положительном энергетическом балансе. Это так называемая форма первичной саркопении. Но существует и вторичная форма саркопении, которая может развиться на фоне низкой физической активности, нарушенного питания и хронических заболеваний, например, воспалительных [103]. Мировые рекомендации по оценке ожирения у взрослых не учитывают возрастной критерий. Как известно, пожилым людям сложно поддерживать физическую активность и сохранять мышечную массу в силу патофизиологических и функциональных возрастных особенностей. В одном из исследований - Health ABC [76] было продемонстрировано, что пожилые люди, у которых мышцы бедра были менее сохранены, чем у тех, у кого объем этих мышц был более выраженным, имели более высокий риск смертности. Иначе говоря, чем дольше вы продолжаете вести активный образ жизни и быть физически активными каждый день, тем более развита и сохранена ваша мышечная масса, тем больше у вас шансов на качественное и здоровое долголетие.

Результаты, представленные в таблице 7, отчетливо демонстрируют большую эффективность диетического питания над упражнениями, но нормализация физической активности может иметь кардиопротективные эффекты.

Таблица 7

Клинические исследования эффективности физических упражнений у лиц с избыточным весом и ожирением [76] (видоизменена за счет исключения исследований, не включавших мужчин).

Авторы исследований	Критерии включения	Интервенционные группы	Продолжительность	n пациентов, n оставшихся под наблюдением	Результаты	Комментарии
Wood et al 1988	Мужчины с избыточным весом 120-160%	(1) диета (-1 кг/неделя); V жира снижается на 30% (2) Индивидуальное обучение (-1 кг/неделя); физические упражнения (60-80% от максимальной физической работоспособности, 40-50 минут, три-четыре раза в неделю) (3) Контроль	1 год	(1) 51/42 (2) 52/47 (3) 52/42	(1) МТ -7,2 кг Жир -5,9кг (2) МТ -4,0 кг Жир -4,2кг (3) МТ +0,6кг Жир -0,3кг	Улучшен холестерин ТГ и ЛПВП Диета и физическая активность приводят к одинаковому снижению веса и жира при том же отрицательном балансе калорий

Wood et al, 1991	Мужчины и женщины с избыточным весом 120-160%, 25-49 лет	(1) Диета (умеренное снижение энергии, жира, холестерина) (2) диета (как указано выше) + физические упражнения (60-80% максимальной физической работоспособности, 25-45 мин, три раза в неделю) (3) Контроль	1 год	(1) 87/71 (2) 90 /81 (3) 87/79	Мужчины: (1) МТ -5,1 кг (2) МТ -8,7 кг (3) МТ +1,7 кг	АД снизилось в группах 1 и 2 (как у мужчин, так и у женщин) Холестерин снизился в группах 1 и 2 (женщины) Холестерин ЛПВП увеличился во 2-й группе (как у мужчин, так и у женщин) ТГ снизилась во 2-й группе (мужчины)
Pritchard et al, 1997	Мужчины: средний избыточный вес ИМТ 29 кг/м ²	(1) Диета (-500 ккал/день) + обезжиренный (2) Упражнения (65-75% от максимальной физической работоспособности, 45 минут, три-семь раз в неделю) (3) Контроль	12 мес.	66/60	(1) МТ -6,3 кг (2) МТ -2,6 кг (3) МТ +0,9 кг	Диета «самоконтролируемая»

Примечание: АД - артериальное давление; МТ - масса тела, ЛПВП - липопротеиды высокой плотности.

Нарушение суточных ритмов

Чем больше накапливается информации и опыта в отношении прогрессирующего во всем мире ожирения, тем больше исследователи склоняются к тому, что одним из важных аспектов, способствующих росту числа людей с избыточной массой тела и ожирением, являются нарушения сна и циркадных ритмов, которые с появлением лампочки и интернета, а значит возможности бодрствовать ночью и спать днем, радикально изменили режим дня современного человека, предрасполагая его к развитию ряда метаболических патологий, начиная с избытка веса, и кроме этого формируя и психологические расстройства, включая нарушения пищевого поведения. Сон - важнейший регулятор нейроэндокринных функций и метаболизма углеводов, при нарушении которого может развиваться нарушение толерантности к глюкозе, гормональный дисбаланс, что вкуче может изменить функционирование центров голода и насыщения. Депривация сна, то есть его недостаток, сама по себе крайне негативно сказывается на всем организме в целом и нервной системе в частности. Как иногда выражаются ученые: «Нарушение и недостаток сна имеют высокую метаболическую стоимость». Процесс приема пищи и сон - это два циклических процесса, которые находятся в состоянии взаимоисключения. В экспериментальных работах было продемонстрировано, что голод или выраженный недостаток пищи снижали качество сна и, наоборот, депривация сна приводила к гиперфагии [44]. Гиперфагия же стимулировалась орексинами, иначе называемыми гипокретинами, наиболее вероятно, для того, чтобы поддерживать активное бодрствование приемом пищи при условии повышенной потребности спать [44].

Есть ряд данных, который выражается не образно, а количественно, помогая осознать весь объем такого негативного воздействия. Например, после одной бессонной ночи снижение расхода энергии на метаболические затраты в покое составляет минус 5%, а количество энергетических ресурсов, которое требуется на переваривание и депонирование, снижается на 20%; существенно повышается употребление калорийной пищи, так как период бодрствования также увеличивается. При этом формируется положительный энергетический баланс, который будет способствовать

накоплению жировой ткани; 4-часовой сон на протяжении 6 суток или 5,5-часовой сон на протяжении 14 суток приводит к снижению клиренса глюкозы на 40% и дополнительному постпрандиальному выбросу инсулина (при ОГТТ) на 30%; люди, которые трудятся по ночам, имеют более высокий риск ожирения и риск развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и катастроф, желудочно-кишечных патологий и прочих метаболических расстройств [162].

Циркадная система человека представлена двумя составляющими: центральной частью и периферической [163]. Центральная часть расположена над зрительным перекрестом, у основания гипоталамуса - в супрахиазматическом ядре (СХЯ). Так называемые центральные часы. Через зрительный орган, улавливая степень выраженности освещения, синхронизируются метаболические функции в то или иное время суток (см. рис. 33).

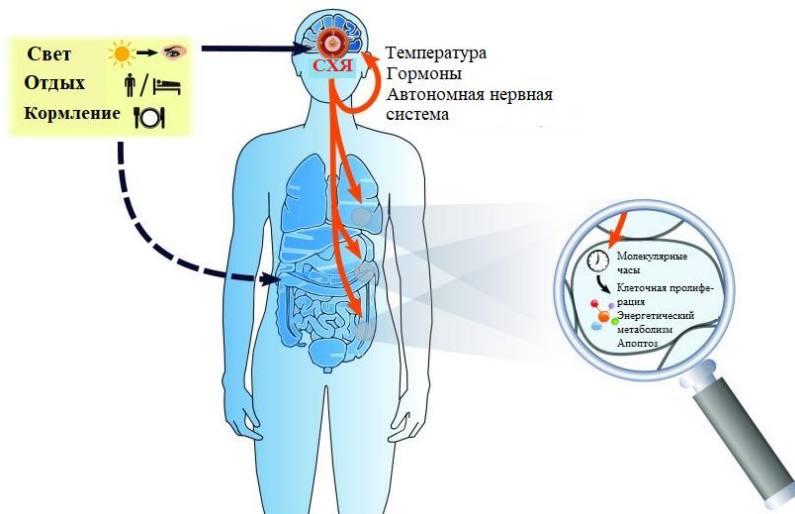


Рис. 33. Схема работы циркадной системы человека [164].

Основными средствами в этой синхронизации являются такие гормоны, как кортизол и мелатонин, в регуляции которых активное участие принимает эпифиз. Солнечный свет распознается при помощи фоточувствительных ганглионарных клеток, расположенных в сетчатке - pRGC. Это строго специализированные клетки, реагирующие на утреннее и вечернее освещение, помогают «центральных часам» регулировать метаболические процессы в соответствии со сменой дня и ночи. Циркадный ритм человека составляет не ровно 24 часа, а 24 часа и 18 минут, и, передавая нервные импульсы от pRGC в супрахиазматическое ядро, ритмы синхронизируются под 24 часа каждый день, с утра стимулируя синтез кортизола, а начиная с 21-го часа, наоборот, подавляя синтез кортизола и стимулируя синтез мелатонина. Совсем коротко, но важно упомянуть и об одном из приоритетных нейротрансмиттеров в системе циркадных ритмов - аденозине. Это вещество при его накоплении к окончанию дня способствует подавлению активности мозга, и человека неуклонно тянет спать, с легким ощущением головокружения и вялости. Этим ощущениям мы обязаны в том числе и аденозину.

Что касается периферической части, то она находится практически в каждой клетке разных органов и тканей, включая печень, поджелудочную железу, в целом ЖКТ, жировую и мышечную ткани и многое другое. «Периферические часы» получают сигналы от «центральных» через гормоны, нейромедиаторы, вегетативную нервную систему, через внешние факторы, такие как свет, физическая активность, сон, пища, запахи, звуки и многое другое. «Периферические часы» имеют свои собственные автономные ритмы в соответствии с 24-часовым циклом. В очень

упрощенном изложении, так формируется циркадный суточный ритм, который находится в тесной связи с окружающим нас миром. Смещение циркадных ритмов при ночной работе или хроническое позднее отхождение ко сну, что сейчас так свойственно огромному количеству людей, способствует нарушению регуляции энергетического обмена и повышению риска развития ожирения, сердечно-сосудистых патологий, сахарного диабета 2 типа и других метаболических нарушений [163]. Циркадные ритмы можно смело сравнить с внутренним расписанием функционирования организма, которое помогает адаптироваться и оптимизировать свои метаболические процессы в соответствии с окружающей средой.

Влияет ли на наши предпочтения в режиме дня генетика? Да, но все-таки образ жизни, который мы выбираем сами, влияет больше. Какие гены ответственны за регулирование сна? Первый такой ген был выделен в геноме дрозофилы и назван *Period* или сокращенно - *Per*. Потом были обнаружены один за другим *BMal*, *Clock*, *Cry*, *Per-epsilon*, *Rora* и многие другие. Эксперименты на животных с нокаутом того или иного гена позволили идентифицировать функции каждого из них. Например, при отключении *Cry1* суточный цикл становится короче, а при отключении *Cry2* он, наоборот, удлиняется. А когда мышам нокаутировали оба эти гена, они полностью теряли ориентацию во времени. Что касается людей, то мутация гена *hPer2* приводит к синдрому раннего засыпания. А мутация гена *hPer3* способствует позднему пробуждению.

На запрос о влиянии сна и циркадных ритмов на прогрессирование ожирения на известной платформе медицинской литературы PubMed получено кроме 2915 статей и график, который в полной мере отражает актуальность этой темы в наше время, осознание значимости здорового сна и соблюдение суточных ритмов (см. рис. 34).

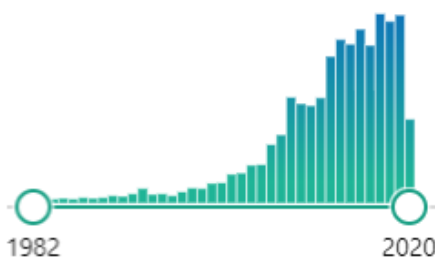


Рис. 34. Рост числа статей и информационных сообщений о влиянии на состав тела и развитие метаболических нарушений при изменении суточных ритмов и депривации сна.

В 2016 году исследователи провели метаанализ, в который вошло 36 исследований с общим количеством участников 1'061555,00 [165], целью которого была оценка относительного риска (ОР) развития сахарного диабета 2 типа при различных нарушениях сна. Оценивались группы, в которых участники спали по 5, 6 и 9 часов в день и ОР составил 1,48 (95% ДИ: 1,25,1,76), 1,18 (1,10,1,26) и 1,36 (1,12,1,65). Такие факторы, как низкое качество сна, наличие обструктивного сонного апноэ сна и ночная, сменная работа, также имели положительную связь с риском развития сахарного диабета 2 типа 1,40 (1,21,1,63), 2,02 (1,57, 2,61) и 1,40 (1,18,1,66), соответственно. Совокупные ОР с избыточной массой тела, семейным анамнезом по сахарному диабету 2 типа и низкой физической активностью составили 2,99 (2,42,3,72), 2,33 (1,79,2,79) и 1,20 (1,11, 1,32), соответственно. Ученые сделали однозначный вывод, что нарушение сна играет такую же негативную роль, как и признанные факторы риска, избыточный вес, то есть нарушение питания, сниженная физическая активность, отягощенная наследственность.

Таким образом, не остается сомнений, что нарушение или недостаток сна будет способствовать повышению аппетита или гиперфагии, а это в свою очередь приведет к набору объема жировой ткани и ожирению.

Хронический уровень стресса

О вреде хронического стресса, в состоянии которого живут все современные люди, говорят не только в научных кругах, но и в средствах массовой информации, потому что его вредоносное воздействие на человека очевидно всем. В одном из недавних экспериментальных исследований на мышах, результаты которого были представлены в 2019 году, продемонстрировали, что хроническое стрессогенное воздействие приводило не только к подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и развитию метаболических нарушений, но и вызывало нарушение регуляции системы вознаграждения и увеличивало риск пищевой зависимости [166]. Если подробнее представить эти результаты, то изначально целью исследования было определение способности хронического стресса приводить к пищевой зависимости, и если эта способность подтверждалась, то ученых интересовали механизмы развития этих явлений. Мышей каждый день в течение двух часов подвергали светодиодному световому стрессу и кормили вкусной едой, имитируя влияние хронического стресса. Через месяц обнаружили изменения уровней белков в прилежащем ядре, вентрально-сегментарной области и латеральном гипоталамусе. Кроме того, хронический стресс этих мышей повышал пищевую зависимость, а вместе с ней и приводил к увеличению веса. Хронический стресс повышал экспрессию рецептора 1 рилизинг-фактора кортикотропина (CRFR1), который увеличивался на мембране и в ядре прилежащего ядра и уменьшался в вентрально-сегментарной области. Помимо этого, хроническое стрессогенное воздействие увеличивало экспрессию дофаминового рецептора 2 (DR2) и μ -опиоидного рецептора (MOR) в прилежащем ядре [166]. Из всего вышеизложенного исследователи сделали вывод, что хроническое стрессогенное воздействие усугубляет пищевую зависимость и способствует накоплению жировой ткани с последующим развитием ожирения. Кроме того, хронический стресс способствует нарушению регуляции сигнального пути кортикотропин-рилизинг-фактора в системе вознаграждения и повышает экспрессию DR2 и MOR в прилежащем ядре.

Одна из последних публикаций, посвященных воздействию хронического стресса на разные аспекты здоровья человека, появившаяся в 2020 году, привлекла внимание своей информативностью и охватом разных точек приложения хронического стресса. Хронический стресс в этой статье не разделяют с развивающимся параллельно хроническим субклиническим воспалением и называют их ключевыми факторами, лежащими в основе развития множества патологий, в том числе и нарушения состава тела и минеральной плотности костной ткани, то есть развития синдрома остеосаркопенического ожирения как наиболее тяжелого нарушения состава тела, берущего свое начало с нарушения мезенхимальных клеточных линий под воздействием хронического стресса [147]. Понятие синдрома остеосаркопенического ожирения было предложено в 2014 году и основано на одновременном ухудшении состояния костной ткани (развитие остеопении или остеопороза), мышечной ткани (саркопения или динапения) и избыточном содержании жировой ткани в виде избыточной массы тела или ожирения, или эктопии жировой ткани в висцеральную область, в мышцы, сердце, печень, почки и т.д. Исследователи привели в сравнительном варианте воздействие хронического и короткодействующего стрессогенных факторов и их последствия на организм. Исследователи продемонстрировали, что пища современного человека, его измененный образ жизни, включая низкую физическую

активность, сами по себе являются стрессогенными факторами, стимулирующими развитие субклинического воспаления, а затем и синдрома остеосаркопенического ожирения. Кроме того, установлено и обратное воздействие, когда на фоне стресса меняются пищевые предпочтения и особенно меняется уровень некоторых микроэлементов.

Развитию стресса могут способствовать совершенно разные причины, от психосоциальных до физических, но и те, и другие способны активизировать физиологические, включая гормональные, реакции, которые впоследствии могут привести к патологическим нарушениям во всех органах и системах нашего тела. При этом существует огромная разница между острым и хроническим стрессовым воздействием. Острый стресс вызывает динамическую адаптацию к повышенным энергетическим и психоэмоциональным потребностям, и все направлено на то, чтобы человек мог убежать или вступить в бой-драку, иначе говоря, мог спасти свою жизнь. Хронический стресс только вначале способен удерживать организм от разрушающего действия за счет системы адаптации, но по истощении оной последствия могут коснуться всех систем организма - иммунной, нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и прочих. Острому стрессу приписывают противовоспалительные свойства, тогда как хроническому - провоспалительные. Если рассматривать нарушенное, избыточное по калориям и объему современное питание, которое не соответствует эволюционному природному замыслу, то оно рассматривается как самостоятельный стрессогенный фактор, который также приведет к развитию системного субклинического воспаления, развивающегося в избыточно накопленной жировой ткани.

В связи с ростом населения, имеющего избыточную жировую ткань и ожирение, все меньше людей имеют такой же состав тела и такое же примерно количество мышечной массы, какое имели наши предки на заре эволюционного развития человека. По оценкам некоторых исследователей [167], жировая масса мужчин увеличилась с 10% до более, чем 25% от общего состава тела, в то время как мышечная масса снизилась с 50% до менее 40%. Иначе говоря, наши современники подвержены высокому риску развития саркопении, так как максимальная мышечная масса не достигается. Саркопения - это состояние, проявляющееся генерализованной прогрессирующей потерей скелетной мышечной массы, мышечной силы и работоспособности, что приводит к немощности, снижению качества жизни и преждевременной смерти [103]. Если раньше саркопения воспринималась как сугубо гериатрическое заболевание, то сейчас саркопенические изменения можно встретить и у сравнительно молодых людей, в связи с чем саркопению стали разделять на первичную - у пожилых людей и вторичную - у людей до 65 лет. Исследователи подчеркивают, что существенные изменения в образе жизни, особенно в принципах питания, привели к тому, что современный человек менее метаболически гибкий, например, у него подавлена способность выработки кетонов и окислению жиров, то есть β -оксидация [168]. Кроме того, развивающееся субклиническое воспаление способствует сдвигу линии мезенхимальных клеток к усилению адипогенеза и ослаблению миогенеза и остеобластогенеза [168]. Это делает человека менее стрессоустойчивым и способным к адаптации без потерь для здоровья.

То, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось является своего рода мостом, соединяющим регуляторные органы в головном мозге, гипофиз и гипоталамус, например, с периферическими органами эндокринной системы, теми же надпочечниками, и при воздействии стрессовых факторов работа этой системы существенно меняется, не является секретом для специалистов. Но для огромного количества людей связь между регулярным отходом ко сну глубокой ночью или изменением регулярности приема пищи и нарушениями в балансе гормонов совершенно не очевидна. Повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси

в ответ на стресс, острый или хронический, психоэмоциональный или физический, способствует резкому повышению синтеза в мозговом веществе катехоламинов и в корковом слое кортизола, что выражено повлечет прилив сил, когнитивных функций, повышение болевого порога, артериального давления, то есть будут созданы все условия для увеличения шансов спастись и выжить [147]. После прекращения воздействия стрессогенных факторов по гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси по принципу отрицательной обратной связи прекращается стимулирование надпочечников и синтез кортизола уменьшается. Это вариант действия острого стресса. Если стресс становится хроническим, то утренние пики кортизола, которые в норме превышают уровни в любое другое время, уменьшаются до дневных, а вечерний уровень кортизола значительно превосходит те концентрации, которые в норме бывают минимальными в вечернее время (см. рис. 35). Как правило, такие пациенты отмечают повышенную утомленность сразу после пробуждения. Иначе говоря, они не восстанавливают свои силы после ночного отдыха. Также, как правило, этим пациентам не хватает сил для обычного объема их деятельности. Для поддержания работоспособности они стимулируют свою физическую и психическую активность напитками, такими как кофе, чай, сладкие газированные и другие неалкогольные напитки. Вечером для того, чтобы, наоборот, расслабиться и снять напряжение, так как у них более высокий уровень кортизола, чем это должно быть в норме, что не дает возможности настроиться на спокойное времяпрепровождение и здоровый сон, они часто испытывают потребность в алкоголе. И то, и другое, тем более при регулярном употреблении, приводит к плачевным результатам.

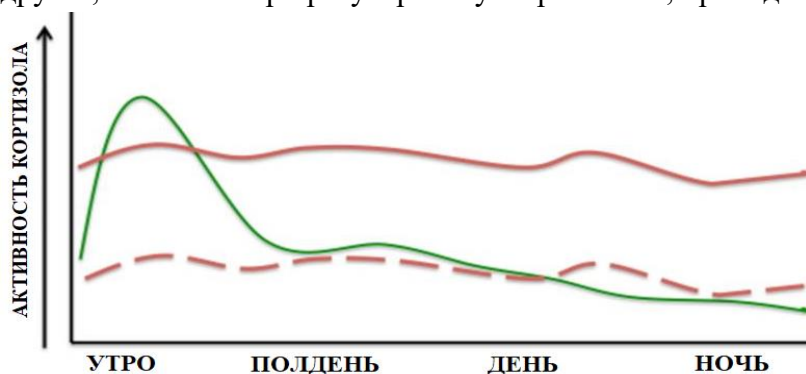


Рис. 35. Гипотетическое представление активности кортизола в нормальных суточных вариациях в виде полной зеленой линии (с небольшими взлетами и падениями во время еды или других видов деятельности) и при хроническом стрессе, полная красная линия в начальном периоде хронического стресса (ровно высокая, при этом она ниже, чем обычно утром, и выше, чем обычно в ночное время) или пунктирная красная линия - ровно низкая при длительном периоде хронического стресса или исходной патологии надпочечников [147].

Этим не ограничивается патологическое длительное воздействие повышенных уровней кортизола. Формируется резистентность глюкокортикоидных рецепторов на иммунных клетках к кортизолу, что может привести к иммунопатологиям, в том числе развитию воспаления [147]. Те же цитокины могут выступать стрессорами, стимулируя синтез глюкокортикоидов, под действием которых подавляется синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и стимулируется синтез противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-13). Все мы знаем об эффективности глюкокортикоидов в аспекте подавления иммунной реакции и при воспалительных проявлениях. И здесь очень уместно выражение Штрауба о том, что «Стресс вызывает воспаление, которое вызывает больше стресса, которое вызывает больше воспаления и так далее... Он также может идти в противоположном направлении, когда источник находится в любом ранее существовавшем (или даже генетически predetermined) состоянии, которое вызывает воспаление, которое

затем вызывает стресс, который затем вызывает большее воспаление, которое вызывает больший стресс и так далее...» [169]. Очень часто такие пациенты жалуются на регулярные респираторные заболевания, исчезающие и вновь проявляющиеся алергоподобные реакции на пищу, химические вещества и прочие проявления, которые не находят подтверждения при инструментальных и лабораторных методах диагностики, и пациенты, как правило, перенаправляются на консультацию к психотерапевтам и получают назначения приема антидепрессантов. Кроме того, нельзя забывать об анаболическом действии кортизола в отношении висцеральной жировой ткани, и пациенты с хроническим высоким уровнем кортизола планомерно набирают объем висцеральной жировой ткани незаметно для себя самих, год от года. При этом кортизол, как двуликий Янус, проявляет катаболический эффект в отношении мышечной массы, которая прогрессивно уменьшается, способствуя развитию саркопенического ожирения.

Как уже было отмечено ранее, острый и хронический стресс оказывают разное воздействие на организм (см. рис. 36). Несмотря на то, что острый стресс воспринимается больше как положительное явление для организма в сравнении с хроническим, не каждое стрессовое короткодействующее воздействие обходится без негативных последствий. Например, острый стресс может простимулировать реакцию воспаления, которая впоследствии способна перейти в хроническое субклиническое воспаление или привести к развитию аутоиммунных заболеваний. Хронический стресс может иметь целую палитру патологических последствий, начиная от развития хронических воспалительных реакций (артриты, аутоиммунные заболевания, астма, аллергии) и заканчивая ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями и развитием психоэмоциональных нарушений, включая депрессии [147]. Нельзя не упомянуть возникновения на фоне хронического стресса иммуносупрессий, что грозит еще более тяжелыми последствиями, такими как онкологические заболевания, которые имеют более высокие риски на фоне того же ожирения, которое тоже будет прогрессировать на фоне хронического стресса [147] (рис. 36).



Рис. 36. Благоприятное и вредное воздействие стресса на иммунную систему и потенциальные последствия для здоровья [147].

Если посмотреть на рисунок 37, где указаны факторы и причины, приводящие к изменениям состава тела, то обозначаются модифицируемые факторы и те причины и факторы, на которые мы не можем повлиять. Правда, и здесь есть оговорка. Например, на количество лет мы не можем

повлиять, так же, как и на генетические особенности нашего организма. Но не секрет, что многие гены начинают экспрессировать под воздействием внешних факторов, того же питания, например. И если изменить питание, а это модифицируемый фактор, то и генетические аспекты могут быть не изменены, но отсрочена активность тех генов, которые зависят от внешнего воздействия.



Рис. 37. Основные факторы и причины, приводящие к негативным изменениям состава тела [147].

Еда, и как самостоятельный фактор, и как фактор, способствующий формированию хронического стресса, может приводить к развитию хронического субклинического воспаления в избыточно развитой жировой ткани с формированием в последующем патологии костей и в итоге - остеосаркопеническому ожирению [147]. На рисунке 38 изображено влияние пищи на формирование всех тех изменений, которые негативно сказываются на метаболизме организма под воздействием хронического стресса. Одним из ярких нарушений в современном рационе является нарушение баланса омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот в пользу последних. Как известно, омега-6 жирные кислоты являются в большей степени провоспалительными, в то время как омега-3, наоборот, являются противовоспалительными. При избытке омега-6 разумно ожидать, что вклад этих жирных кислот в развитие субклинического воспаления является существенным, а это в свою очередь будет способствовать повышению риска развития саркопении, остеопении и ожирению.



Рис. 38. Различные факторы, влияющие на остеобластогенез, миогенез и адипогенез под воздействием стресса и хронического субклинического воспаления, вызванных неправильным питанием, что в конечном итоге приводит к нарушению нормального метаболизма костной, мышечной и жировой тканей и развитию остеосаркопенического ожирения. АФК - активные формы кислорода, КПП - конечные продукты гликирования [147].

Кроме того, сниженный уровень омега-3 жирных кислот, приводит к нарушению метаболизма серотонина и дофамина, а это в свою очередь способствует развитию психологических расстройств, например, депрессии, вплоть до попыток самоубийства [147]. Не менее важным нарушением является избыток жиров, включая насыщенные жиры и трансжиры, и не только потому, что увеличилось количество жиров в обычном рационе, но и потому, что появилась новое течение - кето-диета, которая распространяется и с каждым годом ее последователей становится все больше. Одним из ключевых факторов является уменьшение нутриентной ценности, в том числе и в отношении микроэлементов. Дефицит витаминов группы В, А, С, Е, магния, цинка и других способствует развитию стрессового повреждения митохондрий и нарушению внутриклеточных сигнальных путей различных нейротрансмиттеров. Витамины, цинк, селен, марганец, медь повышают антиоксидантную функцию организма, способствуя выработке одного из наиболее сильных антиоксидантов, супероксиддисмутазы, подавляя тем самым выраженность воспаления и уменьшая степень его негативных последствий [147]. При дефиците цинка, меди, марганца и витаминов В₁ (тиамин), В₃ (ниацин), В₆ (пиридоксин) нарушается синтез нейротрансмиттеров, что также может способствовать развитию психопатологий, в том числе и депрессий. Иначе говоря, депрессии могут иметь в своей основе нутриентную причину. Те же витамины группы В - В₁₂ и В₉, способствуют нормальному метаболизму печени в целом и гомоцистеина, являющегося митохондриальным эндотоксином, в частности, что без этих витаминов, тем более в состоянии стеатогепатоза, сильно ухудшается. Магний не только существенно улучшает метаболизм нервной ткани, но и ферментативную активность в митохондриях. Все эти факторы и причины способствуют началу развития системного субклинического хронического воспаления с повышением синтеза цитокинов,

простагландинов (например, PGE₂), лейкотриенов (LTB₄), циклооксигеназы 2 (Cox-2), 5-липоксигеназы (5-Lox), что способствует избыточному синтезу активных форм кислорода, которые стимулируют продукцию цитокинов, а те, в свою очередь, увеличивают концентрацию активных форм кислорода. Так формируется один из многочисленных кругов воспаления. Далее нарушается внутриклеточный сигнальный путь инсулина, формируется инсулинорезистентность. Активируются внутриклеточные протеазы, в том числе и провоспалительные, например, протеинкиназа С, ингибитор-кВ-киназа и прочие. Также возникает лептинрезистентность, что в комплексе с остальными звеньями патогенеза ожирения и хронического воспаления приводит к нарушению регуляции энергетического контроля на уровне гипоталамуса, ствола мозга и остальных структур центральной нервной системы, которые в том числе играют свою роль в системе вознаграждения. В конечном итоге все приходит к синдрому остеосаркопенического ожирения (рис. 38) [147]. И, конечно же, нельзя обойти вниманием изменения микробиома человека на фоне подобного питания, который является, по мнению многих авторов, еще одним органом или системой в человеческом организме. Это действительно государство в государстве со своим тонким устройством и очень чуткой реакцией на любые изменения внешней и внутренней среды. И одним из ключевых изменений является то питание, к которому мы приучены.

Таким образом, под воздействием хронического стресса, кардинально нарушенного питания и циркадных ритмов, а также сниженной физической активности, которые могут быть и причиной, и следствием друг друга, развивается системное субклиническое воспаление в избыточно развитой жировой ткани, что вкуче выражено способствует нарушению баланса глюкокортикоидов, которое воздействует в том числе и на мезенхимальные стволовые клетки, смещая остео- и миогенез в сторону преобладания адипогенеза. А естественным следствием этого будут ожирение, снижение минеральной плотности костной ткани, саркопения, что в итоге с 2014 года именуется синдромом остеосаркопенического ожирения [147]. В то же время сбалансированное и умеренное питание, возврат к физиологическим принципам режима дня, то есть, к учету циркадных ритмов, физической активности, причем ежедневной, будут способствовать уменьшению степени активности хронического стресса и воспаления.

Нарушения пищевого поведения

Нарушения пищевого поведения - группа психогенных поведенческих синдромов, характеризующихся отклонениями при приеме и переработке пищи. К данной группе относятся нервная анорексия, нервная булимия, переедание и некоторые другие расстройства. Нарушения пищевого поведения относятся к психическим расстройствам.

Прежде чем перейти к рассмотрению патологии, хорошо бы понять, как должно быть в норме. Нормальным пищевым поведением считается такое пищевое поведение, при котором нутриенты по количеству, форме, составу, способу приготовления и употребления соотносятся с пищевыми потребностями человека в пищевых и энергетических ресурсах в зависимости от физической активности, состояния ферментативных систем, биологических ритмов и особенностей пищевой мотивации [50].

В большинстве случаев у пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением развиваются нарушения психологических форм пищевого поведения, на фоне которых формируется патологическая тяга к еде [50]. На сегодняшний день выделяют три варианта нарушения пищевого поведения: экстернальное, эмоциогенное и ограничительное [51]. (Анкеты, для определения вида нарушений пищевого поведения находятся в приложении №75-78).

Нарушения пищевого поведения наблюдаются у людей с избыточным весом и/или ожирением в 60% случаев. Иначе говоря, становится очевидным, что без воздействия на центральные механизмы регуляции энергетического баланса и психологической помощи помочь этим пациентам справиться с лишним весом или ожирением будет сложно, если не сказать невозможно.

Экстернальное пищевое поведение. Для этого вида нарушения пищевого поведения характерна повышенная реакция человека на внешние стимулы еды - вид еды, разговоры о еде, запахи. При этом происходит снижение реакции на стимулы к приему пищи, исходящие изнутри, такие как уровень свободных жирных кислот, уровень глюкозы, наполненность желудка.

Для эмоциогенного пищевого поведения характерна гиперфагическая реакция на стресс, так называемое заедание стрессов. Также этому типу нарушений пищевого поведения свойственно возникновение пароксизмальной формы - компульсивного пищевого нарушения или синдрома ночной еды, то есть нарушения суточного ритма употребления еды. При этой форме нарушения пищевого поведения прием пищи происходит не ввиду возникшего голода, а потому что человек расстроен, встревожен, опечален, раздражен, подавлен и т.п. В основе эмоциогенного пищевого расстройства лежит нарушение функций системы регуляции энергетического баланса, возможно, генетически обусловленное, с нарушенным метаболизмом серотонина и серотонинергической недостаточностью (рис. 39) [50]. При возникновении эмоциональных стрессов появляется ощущение потребности в высокоуглеводных продуктах, которые повышают уровень гликемии после их употребления. Это в свою очередь стимулирует и повышает уровень инсулина, а на фоне гиперинсулинемии гематоэнцефалический барьер становится преодолим для триптофана, который является субстратом и предшественником для синтеза серотонина, то есть того вещества, которого не хватает человеку и которое дает ощущение насыщения и так необходимого эмоционального удовлетворения и комфорта. В этом аспекте проявляется еще одно из свойств инсулина, подчеркивая его вездесущность и важность нормализации его баланса и восстановления чувствительности к нему тканей организма.



Рис. 39. Недостаточность серотонинергических систем мозга при ожирении - формирование «порочного круга» [170,171].

Иначе говоря, пища, преимущественно содержащая простые углеводы, выступает своего рода лекарством для пациентов с таким видом нарушения пищевого поведения. Но последствия такого «лечения» несут еще большие проблемы, чем исходные. Эмоциогенное нарушение

пищевого поведения может сформироваться на фоне особенностей воспитания ребенка, когда родители используют еду как основной «успокоитель», формируя у детей условные рефлексы.

Ограничительное пищевое поведение - это избыточные пищевые ограничения, строгие диеты, сменяющиеся периодами пищевых изобилий. Такому нарушению пищевого поведения свойственно формирование эмоциональной нестабильности, именуемой «диетической депрессией». Эти периоды ограничения, стимулирующие последующее чревоугодие, формируют порочный круг, способствующий очередному набору большего веса после незначительного его снижения. Кроме этого, у пациента формируется комплекс вины, снижение самооценки, развивается депрессия с прогрессивным набором веса.

Нарушения пищевого поведения могут быть сочетанными и могут встречаться раздельно.

Есть простое диагностическое решение - определение типов пищевого поведения с помощью голландского опросника Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). Опросник размещен в приложении. Он максимально прост и удобен в использовании. Очень важно своевременно выявлять наличие нарушений пищевого поведения и проводить соответствующую коррекцию, но об этом подробнее в разделе лечение.

Таким образом, нарушения пищевого поведения существенно распространены и во многом определяют прогрессивный рост, в масштабе эпидемии, количества людей с ожирением. Выявлять подобные нарушения должны уметь все специалисты, к которым обращаются пациенты с лишним весом и/или ожирением, так как эта проблема является междисциплинарной, а не относится только к эндокринологии или к диетологии.

Генетические особенности, предрасполагающие к развитию ожирения

Как и все прогрессивные науки, генетика развивается так же успешно, и каждый год мы узнаем о все новых и новых данных, о тех или иных мутациях или полиморфизмах, способствующих увеличению объема жировой ткани, развитию метаболического синдрома (см. табл. 8).

Таблица 8

Гены, ассоциированные с развитием метаболического синдрома [172]

Признаки МС	Гены
Абдоминальное ожирение	NPY, AgRP, α MSH и CART, MC4R, лептина, рецептора лептина, POMC, PC1, рецепторов меланокортина, адипонектина, PPAR γ , TNF- α , фратаксина, глюкагона, грелина
Гипертриглицеридемия	UCL, LPL, β_2 -, β_3 -адренорецепторов, FATP1, apo CIII, apo AV, CETP
Повышение уровня ЛПНП	LPL, apo AV, SR-B1, ABCA1, CETP
Артериальная гипертензия	AGT, ACE, UCP2, α -аддуцина, альдостеронсинтетазы, рецепторов АТII, трансформирующего фактора роста 1, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, липопротеидной липазы, эндотелиальной NO-синтетазы, простаглицлиновой синтетазы, соматотропного гормона, панкреатической фосфолипазы, SA-ген, рецепторов глюкокортикоидов, инсулина, α_2 - и β_2 -адренергических рецепторов, рецепторов дофамина 1 α
Гипергликемия	Адипонектина, TNF- α , глюкокиназы

Примечание: ЛПНП - липопротеины низкой плотности; NPY - нейропептид Y; AgRP - гомолог агути-связанного белка; α MSH (α -melanocyte-stimulating hormone) - α -меланоцитстимулирующий гормон; CART - кокаин и амфетаминрегулируемый транскрипты; MC4R - рецептор MSH; POMC - проопиомеланокортин; PC1 - прогормон конвертазы 1; PPAR γ - рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом; TNF- α (tumor necrosis factor- α) - фактор некроза опухолей- α ; UCP (uncoupling protein) - белок, разобщающий окислительное фосфорилирование; LPL (lipoprotein lipase) - липопротеинлипаза; apo - аполипопротеин; CETP (cholesteryl-ester transfer protein) - белок - переносчик эфиров холестерина; SR-B1 - скавенджер рецептор класса B; ABCA 1 (ATP binding cassette A1 transporter)

- АТФ-связывающий касетный А1 транспортер; AGT (angiotensinogen) - ангиотензиноген; ACE (angiotensin converting enzyme) - ангиотензинпревращающий фермент; АП II - ангиотензин II.

Также известны теперь и эпигенетические факторы, которые приводят к изменению экспрессии тех или иных генов, но не изменяют последовательность ДНК. На рисунок 40 изображено большое количество эпигенетических факторов, которые, как правило, экспрессируют под воздействием внешних факторов, способствующих развитию ожирения, а на его фоне и сахарного диабета 2 типа. Подобные факторы приводятся неоднократно в этой работе. Это нарушенное питание с патологически измененным балансом макронутриентов, например, при избытке насыщенных жиров, простых углеводов, дефиците белков, растительной клетчатки и микронутриентов. Это нарушение водного баланса с недостатком в рационе чистой воды и избытком стимулирующих. Также это нарушенный регламент приема пищи с отсутствием завтраков и присутствием приемов пищи в позднее вечернее или ночное время. Это хроническая гиподинамия на протяжении не месяцев, а десятилетий. И для экспрессии генов не нужно каких-то невероятных событий. Достаточно того, что перечислено выше.

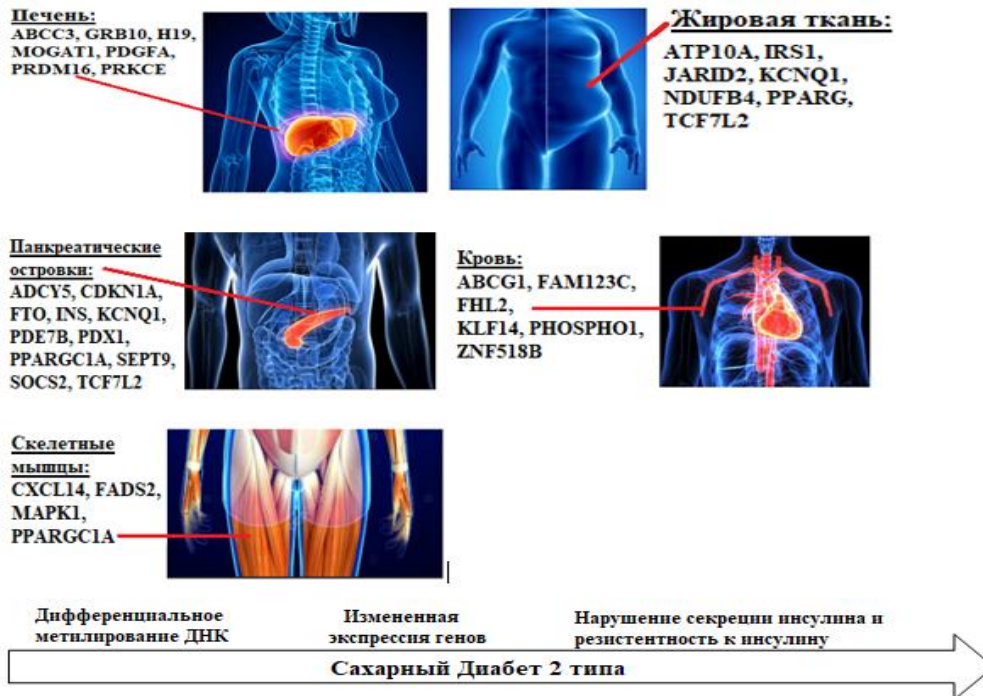


Рис. 40. Роль эпигенетических факторов в развитии сахарного диабета 2 типа (доклад проф.Аметова А.С. на онлайн-конференции «Креативная эндокринология», 20 июня 2020 г.).

Наиболее тяжелым вариантом ожирения является ожирение на основе моногенных мутаций. Здесь приведены одни из самых известных моногенных форм ожирения:

- мутация гена лептина (LEP, 7q31.3) и его рецептора LEPR, 1p31-p32);
- мутация гена проопиомеланокортина (POMC, 2p23.3);
- мутация гена карбоксипептидазы E;
- мутация гена прогормональной конвертазы-1;
- мутация гена PPARγ;
- мутация рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го типа (MC3R и MC4R, 18q22).

Подобные мутации встречаются в 1,3% среди популяции. Кроме того, нет сомнений в том, что семейная предрасположенность к накоплению избыточной жировой ткани существует, это

подтверждено данными о развитии ожирения у однояйцовых близнецов, живущих отдельно и питающихся отлично от семейных традиций [51]. После открытия лептина сложилось впечатление, что найдено ключевое звено патогенеза ожирения. Но только несколько человек смогли сбросить лишнюю жировую ткань из всех участников, и это были именно те люди, у кого была мутация гена лептина. Также активно рассматривалась теория мутации генов, ответственных за синтез рецепторов $\beta 3$ (участники метаболизма в бурой жировой ткани) и $\beta 2$ (участники метаболизма в белой жировой ткани) адренергических рецепторов. И, конечно же, такие генетически обусловленные заболевания, как синдромы Лоуренса - Муна - Бардле - Бидля, Прадера - Вилли или Пехкранца - Бабинского - Фрейлиха (адипозогенитальная дистрофия), сопровождающиеся выраженным ожирением, имеют яркие клинические отличия, которые невозможно не отметить при осмотре пациента и не заподозрить генетически обусловленного заболевания.

В мировой литературе собрана большая база данных о том, какие именно гены, их мутации и полиморфизмы способствуют развитию тех или иных проявлений метаболического синдрома. Даже то, как человек будет реагировать на ограничение калорий, или то, как будут усваиваться жиры, белки, углеводы, и что совсем удивительно, но даже генами определяется тяга к тому или иному виду хлеба, белому или ржаному [173]. Одними из наиболее интересующих ученых генов являются гены PPAR, их мутации и полиморфизмы (peroxisome proliferator-activated receptors - рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом). Интерес обоснован тем, что это один из ключевых участников процессов, способствующих удержанию развития как самого ожирения, так и его коморбидных заболеваний. PPAR белки принадлежат суперсемейству ядерных рецепторов, и на сегодняшний день известно несколько их изоформ: PPAR α (PPARA), PPAR γ (PPARG), PPAR σ (PPARD). Наиболее значимые и положительные эффекты тиазолидиндионов или фибратов реализуются через взаимодействие с PPAR [166]. Нас в большей степени интересует PPARG, ген которого состоит из 9 экзонов и 8 интронов и находится он на хромосоме 3p25. Он имеет 2 формы PPARG1 и PPARG2, которые различаются в том, что на N-концевом остатке PPARG2 имеется 28 аминокислотных остатков. Эта изоформа экспрессируется, преимущественно в жировой ткани, причем больше в подкожной ее части, в отличие от PPARG1, которая одинаково экспрессирует во всех тканях организма. Подавление активности PPARG нарушает дифференцировку адипоцитов, активирует продукцию провоспалительных цитокинов, стимулирует развитие инсулинорезистентности, усиливает липолиз и глюконеогенез. Наиболее часто встречающейся мутацией гена PPARG является однонуклеотидная замена аминокислот цитозина на гуанин в 12 кодоне (экзоне B) (rs1801282), в результате этого вместо пролина встраивается аланин (Pro12Ala) в белке PPARG2, а это приводит к нарушению активности лептина, пептидного гормона, активного участника контроля и регуляции энергетического обмена; резистин-гормона, который также вырабатывается в жировой ткани, как и лептин, и участвует в регуляции чувствительности тканей к инсулину; ИАП-1 - ингибитор активации плазминогена-1 [166]. Было выяснено, что те люди, которые являются носителями аллеля Ala12, добиваются больших успехов в снижении веса, чем обладатели других вариантов генотипов. При достаточно большом количестве исследований относительно гена PPARG, полиморфизма Pro12Ala и его роли в развитии метаболического синдрома и ожирения результаты этих исследований иногда диаметрально противоположны. Например, в ряде работ утверждается, что наличие гомозигот по аллелю Ala снижает риск развития метаболического синдрома. По другим данным, при изучении российской популяции, этот вариант ассоциируется с повышенным риском развития метаболического синдрома и ожирения. При

исследовании французской популяции взаимосвязи вообще не удалось обнаружить [166]. Такие же противоречивые данные в отношении аллеля Ala демонстрируют результаты разных исследований, в которых изучалось влияние на липидный профиль, в частности, на изменение уровня общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности и на уровень артериального давления. Также ряд работ показывал, что носительство аллеля Ala связано с низким риском развития инфаркта миокарда. Однако проведенный метаанализ, включивший в себя 22 исследования, наоборот предоставил результаты, говорящие о том, что гомозиготный вариант Ala/ Ala существенно повышает риск развития ишемии миокарда [166]. Очень часто противоречивые результаты по одним и тем же вариантам аллелей тех или иных генов могут быть связаны с разными рационами и предпочтениями в кулинарных культурах разных стран. Одним из ярких тому подтверждений является история поисков объяснения противоречивых результатов в отношении разных видов аллелей гена протеина, связывающего жирные кислоты-2 (fatty acid binding protein-2 FABP-2). Это один из наиболее интересных видов белков, участвующих в развитии ожирения. Ген FABP-2 принадлежит семейству цитоплазматических белков небольшого размера (14-15 кДа), участвующих в связывании липидов и принимающих участие в транспорте и метаболизме жиров. FABP-2 включает в себя 131 аминокислоту, располагается в хромосомной области 4q28-4q31 и состоит из 4 экзонов и 3 интронов. Если аланин займет место гуанина в 54 кодоне соответствующего гена, то это будет сопровождаться заменой аланина на треонин (Ala54Thr) в экзоне 2 (rs1799883). Средство к длинноцепочечным жирным кислотам значительно выше у треонинсодержащих вариантов белка, чем у аланинсодержащих. Результаты метаанализа, которые были опубликованы в 2010 году, показали связь между наличием треонинсодержащего белка и негативным вариантом липидного профиля, то есть высоким уровнем общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов и низким уровнем липопротеинов высокой плотности. В испанской и хорватской популяциях не было выявлено взаимосвязи между полиморфизмом Ala54Thr гена FABP2 и развитием ожирения, но кое-какие отличия все же были - в хорватской популяции был более высокий уровень липопротеинов высокой плотности и более низкий уровень триглицеридов, именно у носителей аллеля с треонином и метаболическим синдромом [166]. В другом исследовании, De Luis 2010, были отмечены повышенные уровни СРБ, инсулина и инсулинорезистентности у носителей и аланин- и треонинсодержащих аллелей. В то же время в японской популяции был выявлен высокий риск развития инфаркта миокарда при низких значениях общего холестерина и глюкозы крови у носителей аллеля с треонином. Из этого исследователи сделали вывод, что наличие полиморфизма FABP2Ala54Thr оказывает то или иное влияние на липидный спектр в зависимости от того, чем питаются эти люди [166]. Еще одним из интересных ученых генов и их полиморфизмов являются гены ADRB2 и ADRB3 и их роль в развитии метаболических нарушений. ADRB2 находится на 5-й хромосоме (5q31-q32). Наиболее часто встречающимися являются полиморфизмы Gln27Glu и Arg16Gly. В одном из исследований показано, что Arg16Gly способствует развитию метаболического синдрома с гендерной разницей, то есть только у мужчин [166]. Но и в случае гена ADRB2 данные противоречивы. ADRB3 расположен на коротком плече 8-й хромосомы и включает в себя 396 аминокислот. Он, как и ADRB2, принадлежит к семейству G-белок связанных адренергических рецепторов. То есть, эти белки обеспечивают липолитическую активность, стимулируемые β 3-агонистами, активируя аденилатциклазу, увеличивая внутриклеточную концентрацию цАМФ, стимулируя липолиз в белой жировой ткани и усиливая термогенез в бурой части жировой ткани [166]. То есть, если снижается активность ADRB3, то окисление жиров также уменьшится и увеличится накопление

энергетических ресурсов в виде жировых отложений белой части жировой ткани. Нет единства во мнениях ученых, несмотря на многочисленные исследования, в отношении полиморфизма гена ADRB3, когда аргинин занимает положение триптофана в 64 кодоне - Trp64Arg. В одном из метаанализов, включавших в себя 23 исследования и почти 7400 участников, не смогли выявить взаимосвязь между полиморфизмом Trp64Arg гена ADRB3 и ожирением, несмотря на то, что многие исследования эту связь усматривали и демонстрировали подтверждение этого предположения результатами. В то же время другой метаанализ, включавший уже в 4 с лишним раза больше исследований, а именно 97, подтвердил наличие взаимосвязи между полиморфизмом Trp64Arg и избыточной массой тела, но только у жителей Восточной Азии, что не подтвердилось в европейской популяции. При этом у европейцев абдоминальная форма ожирения и избыточная масса тела были связаны с носительством аллеля Arg64 [166]. Другие исследователи не обнаружили такой взаимосвязи, но отметили наличие связи между Arg64 и риском развития нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа.

Эти неоднозначные результаты и противоречивые данные могут быть связаны с различиями в национальной, возрастной, гендерной выборках, случайными вариациями и многими другим факторами, играющими существенные роли в развитии нарушений метаболизма и приводящими к патологическим явлениям, в том числе и к ожирению. Все это только стимулирует развитие дальнейших исследований и поиски ответов на многочисленные вопросы, связанные с генетическими особенностями и их вкладом в развитие ожирения.

Конечные продукты гликирования

Пище, как основному источнику патологий современного человека, и прежде всего ожирения, сейчас придается огромное значение. И все больше внимание ученых и врачей приковывает к себе такое явление, как конечные продукты гликирования, которые в небольшом количестве вырабатываются в организме, но основным их источником является пища. Конечные продукты гликирования вносят весомый вклад в повышение риска развития ожирения, сердечно-сосудистых патологий, онкологических заболеваний, и именно с ними связывают ускоренное старение. Что это такое - конечные продукты гликирования?

Конечные продукты гликирования - КПП (advanced glycation end-products-AGEs) - производные метилглиоксаля (sMG) и N(e)-карбоксиметиллизина (sCML) - это гетерогенная группа гликоцитотоксинов, высокоокислительных соединений, образованных в процессе неферментативной химической реакции Майяра, которая относится к гликированию свободных аминок групп белков, липидов и нуклеиновых кислот путем восстановления сахаров и реактивных альдегидов [62]. КПП формируются в организме непрерывно как часть нормального метаболизма, но, если их концентрация становится чрезмерно высокой, они проникают в кровоток, инфильтрируют ткани и вызывают патологические процессы [63]. КПП сегодня признаются одним из ведущих факторов старения и развития или осложнения многих дегенеративных заболеваний, таких как ожирение, диабет, атеросклероз, хроническая болезнь почек, гипертоническая болезнь, болезнь Альцгеймера и многие другие. Кроме того, конечные продукты гликирования снижают продолжительность жизни [64].

Действие КПП осуществляется двумя возможными путями: первый - это взаимодействие с рецепторами КПП или - второй - с аминокислотными остатками белков, причем в процессе подобного взаимодействия меняется структура белковой молекулы (см. рис. 41). Происходит так называемая белковая сшивка. Кроме структурных изменений белка происходит и смена

функциональных свойств белковых молекул. Например, накопление КПП в молекуле коллагена способствует изменению биохимических и структурных особенностей мембраны клеток, а это в свою очередь меняет эластичность, ионный заряд, толщину и другие свойства [66]. То есть белковые сшивки при участии КПП, с помощью мембранных белков в стенке сосудов лежат в основе сосудистой дисфункции. А с учетом того, что в атеросклеротических бляшках и клетках миокарда пациентов с сахарным диабетом 2 типа обнаружены КПП, негативное влияние КПП не выглядит как гипотеза и совершенно иначе воспринимается выражение: «Мы то, что мы едим» [66]. Такие же отложения КПП были найдены и в диабетически измененных тканях почек.

Наиболее изученным рецептором КПП является RAGE - трансмембранный, мультилигандный рецептор из семейства иммуноглобулинов, который экспрессирует преимущественно на гладкомышечных, эндотелиальных и сосудистых клетках и на мембранах моноцитов/макрофагов [66].

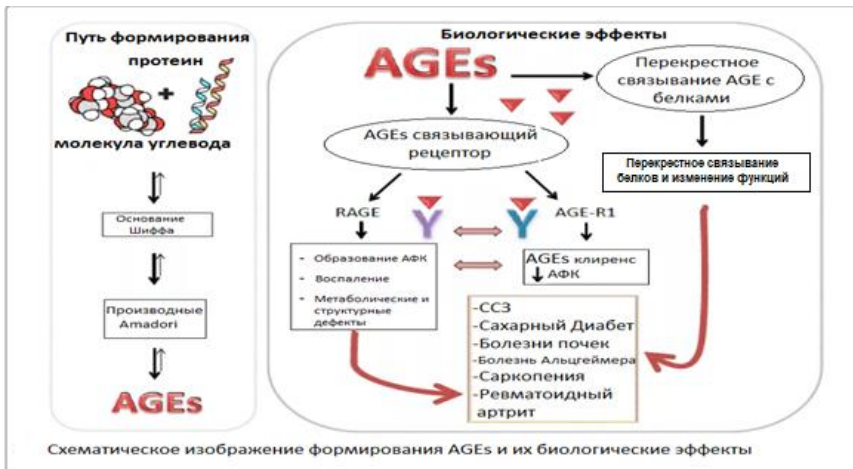


Рис. 41. Схематическое изображение образования КПП и их биологические эффекты [66].

При взаимодействии КПП и RAGE происходит активация внутриклеточных провоспалительных сигнальных путей, например, ядерного фактора-каппа-бета - NF- κ B, с последующим синтезом факторов воспаления, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и многих других цитокинов [66]. Также реакцией RAGE на КПП может быть повышенный синтез лептина и его рецептора, что также способствует активации провоспалительных сигнальных внутриклеточных путей, таких как JAK2 и PI3K, и нарушению регуляции энергетического баланса на центральном его уровне. Иначе говоря, стимуляция RAGE приводит к индукции воспаления со всеми вытекающими из этого последствиями, включая эндотелиальную дисфункцию [66].

Образование КПП начинается с гликирования аминокислот в молекулах аминокислот, например, лизина, аргинина, гистамина, триптофана или цистеина. Ряд КПП достаточно хорошо изучены, например, пентозидин, который образуется на поздних стадиях реакции Майяра и чаще при нагревании и длительном хранении пищи [66]. Предшественниками того же пентозидина или более известного представителя КПП - глюкозопана являются глиоксаль или метилглиоксаль, которые содержатся в большей степени в пищевом масле или хлебобулочных изделиях. Карбоксиметиллизин образуется в процессе окисления продуктов Амадори, при взаимодействии с глиоксалем или в процессе перекисного окисления липидов [66].

КПП не только поступают с пищей, но и образуются в организме здорового человека в процессе биохимических реакций и при различных метаболических патологиях, например, много КПП образуется при диабете или инсулинорезистентности. Одним из наиболее хорошо изученных

представителей КПП является метилглиоксаль. Он может образоваться в процессе перекисного окисления липидов или при метаболизме аминокислоты треонина [174]. Но наибольший вклад в производство метилглиоксаля вносят гликолиз и фруктолиз (см. рис. 30 на стр. 78), где его основными «субстратами» являются глицеральдегид-3-фосфат и дигидроацетон-3-фосфат, промежуточные вещества, прежде всего фруктолиза, потому что фруктоза в рационе современного человека представлена в большем количестве, чем глюкоза. Метилглиоксаль, как и все КПП, является гликоцитотоксичным веществом, и в качестве балласта и нейтрализатора выступает антигликационная или, как ее еще называют, глиоксалазная система. Например, метилглиоксаль вступает в реакцию с глутатионом, в результате чего образуется гемитиоацеталь. Тот, в свою очередь, в S-D - лактоилглутатион под действием глиоксалазы I [175]. А затем в присутствии глиоксалазы II метаболический путь доходит до лактата-D [176], обезвреживая токсичное вещество до легкого метаболизируемого и безвредно выводимого.

При анализе данных множественных исследований исследователи пришли к выводу, что у здоровых людей количество КПП в пище не превышает 15 000 КУ/день. В то же время у больных сахарным диабетом 2 типа это количество было не менее 18 000 КУ/день, и основным источником КПП в их пище были жареные и содержащие большое количество жиров блюда [66].

Сейчас уже хорошо известно, что ряд факторов способствует или предотвращает образование КПП в пище. Например, высокая температура, состав пищи, влажность, pH, воздействие воздуха, методы и длительность приготовления пищи. Чем больше в продукте содержится белка и жиров, тем выше количество КПП. Точно так же существует прямая положительная связь между температурой приготовления и уровнем КПП. Время приготовления пищи вторично, в сравнении с температурой. В таблице 84 в приложении приведены продукты, методы их приготовления и уровень КПП в пересчете на 100 г [65]. Это очень показательные данные. В приведенной статье представлены данные большинства продуктов и количество КПП в них. И очень показательны выглядят данные, когда один и тот же продукт, например, говядина в сыром виде, содержит 707 КУ/100 г продукта, а та же говядина, приготовленная на гриле в течение всего 4 минут, содержит уже 7416 КУ/100 г продукта, то есть в 10,5 раза больше. При этом большинство людей уверено, что гриль - это самый полезный и безопасный способ приготовления пищи.

Может ли что-то снизить образование КПП в пище? Существует ряд данных, указывающих на наличие антигликационных свойств у ряда продуктов и веществ, например, у витамина С, лимона, уксуса, любого кислотного маринада, при воздействии которых на мясо при предварительной обработке существенно уменьшается образование количества КПП [66]. Такими же антигликационными свойствами обладают и полифенолы в таких растениях, как розмарин, эстрагон, шалфей, майоран, снижающие образование КПП на фоне гликации, опосредованной именно фруктозой [177]. Также эффективен в отношении противодействия гликации сульфорофан, который в большом количестве вырабатывается при употреблении брокколи и других представителей крестоцветных.

В качестве примера приводятся данные по содержанию КПП в разных сортах макарон. Не буду углубляться в детали твердых сортов пшеницы и содержания в них белка, но вот факт различия количества КПП в разных сортах в зависимости от температуры сушки заслуживает отдельного внимания. В средиземноморской диете, признанной на сегодняшний день диетой, способствующей здоровому долголетию, паста или макароны являются ее неотъемлемой частью. Принято связывать разницу в стоимости тех или иных видов пасты только с качеством исходного

сырья, то есть пшеницы. Однако есть еще и существенные технологические особенности, которые не только повышают стоимость конечного продукта, но и снижают количество КПП в нем. Сушка макарон в череде этапов производства пасты имеет принципиальное значение. Если макароны сушат при температуре от 45 до 60 °С, то для завершения процесса потребуется не менее 60 часов, то есть 2,5 суток. Это и приводит к удорожанию продукта, но существенно уменьшает количество КПП. При этом крупномасштабное и дешевое производство макарон сушку проводит при температуре от 90 до 100 °С, повышая количество КПП, при этом сильно сокращая время, а значит и затраты.

Если посмотреть на рисунки 42 и 43, то отчетливо видно негативное воздействие КПП как на состав тела мышей, так и на продолжительность их жизни. Это исследование, хоть и экспериментальное, и проведено на мышах, в полной мере отражает те процессы, которые происходят в организме людей, хронически употребляющих КПП в большом количестве, увеличивая статистику по ожирению, сердечно-сосудистым катастрофам и онкологическим рискам [64].

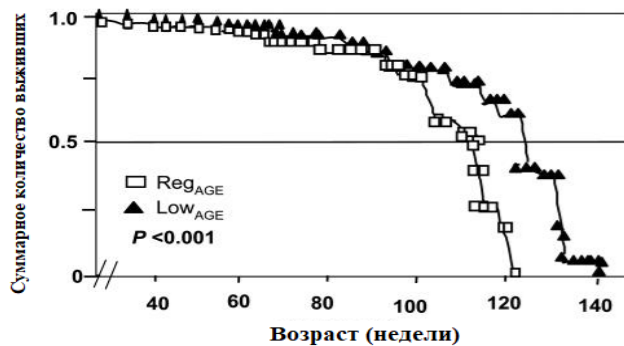


Рис. 42 Кривая выживаемости у мышей (Kaplan-Meier), которых кормили в соответствии с разными вариантами диет. REGAGE - открытые квадраты с высоким содержанием КПП. LOWAGE - заполненные треугольники с низким содержанием КПП. Количество мышей в группах $n=22$. Продолжительность жизни мышей в группе LOWAGE была значительно и достоверно больше, чем в группе REGAGE ($p<0,001$). Различия между кривыми оценивались по логарифмическому критерию [64].

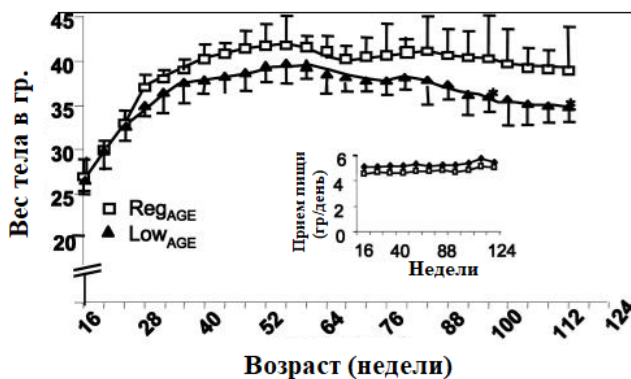


Рис. 43 Изменение массы тела мышей, которых кормили в соответствии с разными вариантами диет. REGAGE - открытые квадраты с высоким содержанием КПП. LOWAGE - заполненные треугольники с низким содержанием КПП. Количество мышей в группах $n=22$. Прием пищи показан в возрасте от 4 до 24 месяцев. Данные приведены в $M \pm SEM$. После 56 недель вес мышей в группе LOWAGE был достоверно ниже, чем в группе REGAGE ($p<0,001$) [64].

3.7. Ожирение=воспаление

Внезапная смерть более характерна для тучных, чем для худых.
Гиппократ, IV век до н.э.

В начале XXI века в результате экспериментальных и клинических исследований возникла гипотеза, а потом и понимание, что ожирение приводит к субклиническому системному воспалению, на фоне которого развиваются последующие коморбидные состояния. Сейчас исследователи уже активно обсуждают воспаление жировой ткани и эффективные меры борьбы с ним. Его по-разному называют ввиду его субклинического течения, например, паравоспалением, или низкоуровневым хроническим воспалением, метавоспалением и прочими названиями, с помощью которых ученые пытаются отобразить особенности воспаления жировой ткани. Мало того, стало понятно, что многие средства, которые использовались ранее и применяются сейчас при развитии атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний или метаболического синдрома, оказывали свое действие через подавление выраженности воспаления. Но даже 5 лет назад заявление о воспалении жировой ткани воспринималось во врачебной среде, мягко говоря, осторожно, если не сказать скептически.

Немного исторических фактов.

- В 1876 году Ebstein выявил, что при СД 2 типа прием салицилата натрия ликвидирует симптомы сахарного диабета [178].
- В 1901 году Williamson RT описал уменьшение глюкозурии под влиянием салицилата натрия [178].
- В 1957 году Reid J., Macdougall AI., Andrews M. сообщили, что при лечении ревматоидного артрита высокими дозами аспирина у лиц с сопутствующим сахарным диабетом за ненадобностью прекращали лечение инсулином [178].
- Baron SH., Yuan MB. (1982 и 2001) многократно подтверждали благоприятное влияние салицилатов на гликемию при сахарном диабете 2 типа. Механизм снижения гликемии связывали с гипотетической стимуляцией секреции инсулина, но не с их противовоспалительным эффектом. Практическое применение салицилатов в лечении сахарного диабета также не нашли, так как необходимые для достижения сахароснижающего эффекта высокие дозы (до 7 г в день) вызывали тяжелые побочные явления [172].
- В 1993 году впервые была выявлена секреция фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) адипоцитами. Позже было установлено, что жировые клетки продуцируют ряд гормоноподобных субстанций и медиаторов (адипокины), способных влиять на воспалительный процесс. Решающим, однако, было обнаружение при ожирении, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, повышения уровня в крови С-реактивного белка (СРБ), общепризнанного маркера острой фазы воспаления [172].

Воспаление жировой ткани характеризуется клеточной инфильтрацией, нарушением микроциркуляции, фиброзом, нарушением секреции адипокинов, повышением, абсолютным или относительным, в крови неспецифических маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, фибриноген, лейкоциты и прежде всего моноциты [179]. Факторы воспаления или цитокины, активируя фосфолипазу A2, которая способствует образованию из фосфолипидов арахидоновой кислоты, активной участницы воспалительного процесса, в свою очередь повышающей активность ферментов циклооксигеназы и липоксигеназы, а те, в свою очередь, простимулируют синтез

простагландинов серии 2, 4 и лейкотриенов [180]. Развиваются все те пять стадий воспаления, которые подробно изучаются в курсе физиологии и отображены на рисунке 44.



Рис. 44. Клинические признаки воспаления [181].

Если посмотреть на рисунок 45, то кроме каскада факторов воспаления в левой части рисунка видна и правая часть, отображающая еще одну важнейшую составляющую воспаления - оксидативный стресс. И, как и должно быть при воспалении, цитокины стимулируют синтез активных форм кислорода, а активные формы кислорода, в свою очередь, стимулируют синтез цитокинов. Порочные круги - это визитная карточка системы воспаления.

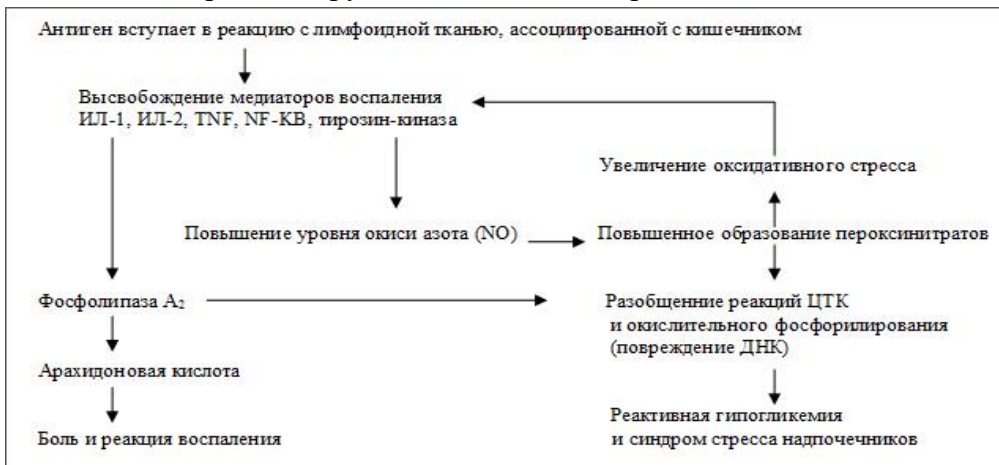


Рис. 45. Схематическое изображение основных звеньев воспаления [180].

Представление о жировой ткани сугубо как о хранилище энергетических ресурсов навсегда утрачено. Жировая ткань приобрела статус эндокринного органа, способного продуцировать множество метаболически активных веществ, способных нарушить или поддерживать гомеостаз, и их действие не ограничивается пределами синтезировавшей их ткани.

Что собой представляет жировая ткань и из чего состоит? Развивается жировая ткань изначально из мезодермы (мезенхимальные стволовые клетки) и состоит из трех основных компонентов: адипоцитов, клеток стромы и экстрацеллюлярного матрикса. В свою очередь строма представлена фибробластами, гладкомышечными, тучными и эндотелиальными клетками. Экстрацеллюлярный матрикс в большей степени представлен фибриллярным коллагеном 1 и 3 типов, также гликопротеинами - ламинином, фибронектином и эластином [179,182].

С чего же все начинается? В большинстве случаев, примерно в 95%, начинается все с того, что человек употребляет больше энергетических ресурсов, то есть он ест больше пищи, чем тратит калорий на физическую активность и метаболические процессы в организме. Съеденные лишние калории утилизируются в виде триглицеридов в адипоцитах, способствуя увеличению размера жировых клеток, то есть прогрессирует гипертрофия [183]. Рисунок 46 очень четко отражает хронологию событий: когда человек ест без избытка калорий, его адипоциты нормального размера и нормально кровоснабжаются. Когда пища поступает в избытке, адипоциты увеличиваются до тех пор, «укладывая в себя жировые запасы», пока они могут нормально кровоснабжаться. Бесконечно расти клетки не могут, и после возникновения микрогипоксии наступает их гибель. В последующем увеличивается и количество жировых клеток, то есть кроме гипертрофии клеток происходит процесс гиперплазии жировой ткани, то есть увеличивается и количество жировых клеток. Закон сохранения массы Ломоносова - Лавуазье не оставляет надежд, что, не употребляя лишних калорий, нельзя накопить лишнюю жировую ткань.

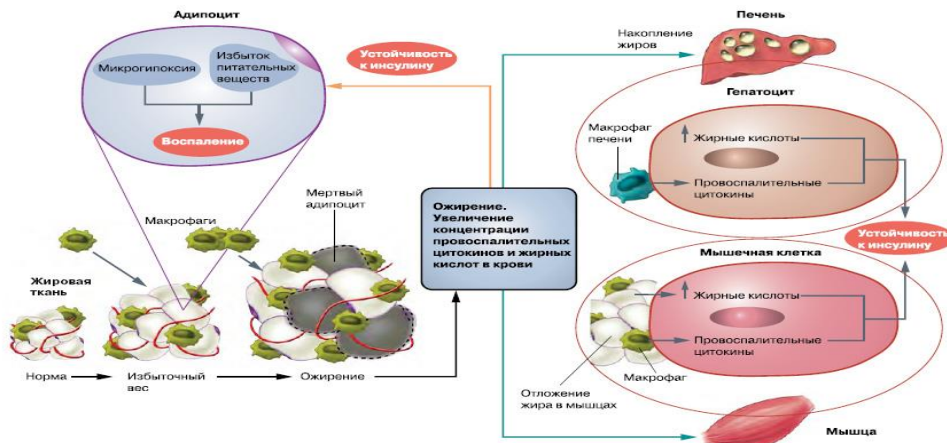


Рис. 46. Хронология развития ожирения, хронического воспаления и инсулинорезистентности не только в жировой ткани, но и в мышечной и печеночной тканях [183].

Экспериментальные исследования на мышцах, которых кормили высококалорийной пищей, стимулирующей воспаление, на разных этапах демонстрировали разный клеточный состав тканей. Например, миграция нейтрофилов и Т-лимфоцитов в жировую ткань стартовала на 3-7 дней раньше, чем макрофагов. Такая этапность свойственна любому воспалительному процессу, что подчеркивает идентичность процессов, протекающих при воспалении жировой ткани с классическим воспалительным процессом, направленным на борьбу, например, с инфекцией [179,182,183, 184]. По данным ряда авторов, ожирение сопровождается инфильтрацией жировой ткани макрофагами, с прямо пропорциональным количеством накопления этих клеток количеству жировой ткани. При достижении больших степеней ожирения количество макрофагов в жировой ткани может достигать от 40 до 50% всех клеток [182,183,185-187]. Также отмечено, что инфильтрация макрофагами висцеральной части жировой ткани превалирует над инфильтрацией в подкожном жире [179,188,189]. Кроме того, с прогрессией накопления жировой ткани прогрессивно увеличивается накопление и макрофагов [179,190]. Иначе говоря, процесс накопления жировой ткани сопровождается повышением выраженности процесса воспаления. В то же время установлено, что снижение объема жировой ткани сопровождается снижением инфильтрации жировой ткани макрофагами, то есть выраженностью воспаления [179,191,192].

Есть у макрофагов, рекрутированных в жировую ткань, до 90% всех клеток, особая тропность к гипертрофированным и погибающим адипоцитам - располагаться вокруг них в виде венца [179,193]. Как правило, это макрофаги класса М1, то есть имеющие провоспалительную направленность [179, 193]. Рядом ученых высказывается предположение, что рекрутирование макрофагов связано с неминуемым апоптозом гипертрофированных клеток [194]. Половина этих макрофагов погибает [193]. Кроме макрофагов М1 существуют макрофаги М2. Первые являются провоспалительными. Вторые же, наоборот, обладают противовоспалительной направленностью. В жировой ткани обнаруживаются и те, и другие, но при наборе веса, как правило, баланс смещен в пользу М1, подчеркивая прогрессию воспаления [186,195, 196]. Макрофагам присваивают одно из важнейших защитных свойств - препятствие в преобразовании преадипоцитов в зрелые адипоциты [197]. То есть таким образом организм блокирует развитие гиперплазии жировой ткани, и избыточно поступающие энергетические ресурсы продолжают накапливаться в имеющихся адипоцитах, способствуя их дальнейшей гипертрофии. Преадипоциты, которым заблокирован путь преобразования в адипоциты, приобретают характеристики стромальных клеток жировой ткани и продуцируют элементы экстрацеллюлярного матрикса [190], что приводит к развитию фиброза. Еще одно, не менее важное свойство, которое характерно макрофагам, - это повышение ими экспрессии фактора ангиогенеза PDGF (platelet-derived growth factor), который является дирижером в процессе формирования эндотелиальных клеток [198].

Итак, начало воспаления жировой ткани можно обозначить началом рекрутирования моноцитов и их экстравазацию из кровеносных сосудов в жировую ткань. После выхода из сосудистого русла моноциты приобретают статус макрофагов. Выход клеток белой крови из сосудов происходит на уровне капилляров и протекает в несколько этапов: связывание с молекулами адгезии; роллинг (перекатывание); активация; прикрепление моноцитов к сосудистой стенке и собственно процесс выхода клетки за пределы сосуда [199] (рис. 47). Самым важным моментом в этом процессе, без которого не произойдет взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, является появление молекул клеточной адгезии на поверхности и эндотелиальных клеток и лейкоцитов [200]. В качестве первичных активаторов моноцитов выступают белковые молекулы семейства селектин - Р и Е селектины, после чего возможен их роллинг к эндотелию, связывание с другими молекулами, ассоциированными с эндотелием - ICAM (intercellular adhesion molecule) и VCAM (vascular cell adhesion molecule). Затем путем взаимодействия с молекулами PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1), располагающимися на боковых поверхностях эндотелиальных клеток, увеличиваясь от сосудов к тканям, то есть с увеличением градиента концентрации этих молекул, что, собственно, и обеспечивает экстравазацию моноцитов. Отмечен факт увеличения количества перечисленных выше молекул у людей с избыточным количеством жировой ткани [201]. Что является пусковым крючком для начала рекрутирования моноцитов? Конечно же, за адгезию и миграцию лейкоцитов отвечают в том числе и такие молекулы, как хемокины. Еще один немаловажный факт, что хемокины в огромном количестве продуцируются адипоцитами и их много разных видов [202]. Один из самых известных и активных вариантов хемокинов - это MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), или его еще именуют CCL2 (chemokine ligand-2). Все было вполне логично и понятно, до тех пор, пока не было обнаружено, что хемокины синтезируются не только гипертрофированными адипоцитами, но и макрофагами, расположенными рядом с адипоцитами, преимущественно М1 [179, 200,201]. Налицо формирование порочного круга - чем больше макрофагов, тем больше синтез хемокинов, которые привлекают еще больше моноцитов, которые после экстравазации преобразуются в макрофаги,

заблокируют до определенной степени преадипоциты, увеличивая гипертрофию адипоцитов, также секретирующих хемокины и их рецепторы, поддерживая воспаление. Забегая вперед скажу, что вся система воспаления состоит из множества порочных кругов, возможно, именно поэтому из нее так сложно вырваться.

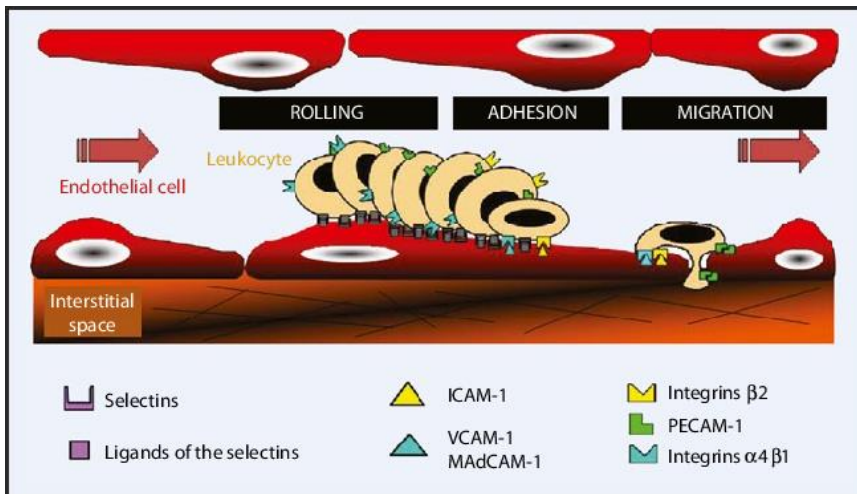


Рис. 47. Этапы миграции моноцитов под воздействием хемоаттрактантов [203].

При изучении процесса воспаления становится очевидным, что вовлечение микроциркуляции является неотъемлемой частью данного процесса. Обнаружено, что кровоток в жировой ткани при ее избытке, то есть при ожирении, уменьшается и замедляется, но не меняется реология крови [190,204,205]. Значит основная проблема, связанная с микроциркуляцией при ожирении, обусловлена изменениями эндотелия, что подтверждается усилением проницаемости сосудистой стенки при росте объема жировой ткани за счет увеличения фенестраций капилляров [190]. Само по себе выражение «нарушение микроциркуляции» - это общее понятие, подразумевающее под собой огромный симптомокомплекс, состоящий из ряда патологических явлений. А если сказать, что замедление кровотока - это фактор, способствующий развитию ишемии, следствием чего будут нарушение метаболизма жировой ткани, гипоксия и повышение риска сердечно-сосудистых катастроф, то картина проясняется и замедление кровотока воспринимается совершенно иначе [206]. Гипоксия способствует синтезу и высвобождению каскада цитокинов, блокировке дифференцировки преадипоцитов в адипоциты и активному участию макрофагов с их синтезом цитокинов. Гипоксия проявляется не только этими явлениями, но и маркерами гипоксии, такими как транскрипционный фактор или фактор-1 альфа [179]. Интересен факт изменения метаболизма адипоцитов в условиях гипоксии, когда повышалась продукция GLUT4, и соответственно транспортировка и утилизация глюкозы адипоцитами. Исходя из всего вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что гипоксия жировой ткани поддерживает и стимулирует развитие воспаления и таких следствий воспаления, как атеросклероз или развитие сахарного диабета 2 типа [207]. В ряде исследований показана прямая связь между количеством инфильтрирующих жировую ткань макрофагов и выраженностью нарушения дилатации сосудов, зависящей от состояния эндотелия. Все то, что происходит при воспалении жировой ткани, способствует патологии эндотелия. Например, повышенная секреция ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), повышенный синтез факторов воспаления и свободных форм кислорода, способствующих окислительному стрессу, дислипидемия, повышенный уровень свободных жирных кислот, результат липогенеза de novo, то есть все то, что приводит к

дисфункции эндотелия, включая его гипертоническое ремоделирование и атеросклеротические изменения с повышением сердечно-сосудистых рисков [190, 208-211].

Жировая ткань - это полноценный эндокринный орган, синтезирующий огромное количество биологически активных субстанций, имеющих системное и локальное воздействие. При воспалении жировой ткани происходят активные изменения в синтезе этих молекул. Но, вначале необходимо описать некоторые из них, наиболее изученные и интересные. Например, фактор некроза опухолей альфа - ФНО- α , один из самых известных представителей цитокинов. Интересен факт, который был опубликован в 2008 году [212], что преимущественный синтез ФНО- α , жировой ткани, происходит не в адипоцитах, что казалось логичным, а в макрофагах. Это один из самых многоликих факторов воспаления, принимающий активнейшее участие в развитие инсулинорезистентности (см. рис. 48).

Как же развивается сам процесс инсулинорезистентности? В нормальных условиях инсулин оказывает свое воздействие через инсулиновый рецептор, находящийся на клеточной мембране (см. рис. 48) [178]. В момент взаимодействия инсулина с его рецептором на внутренней стороне мембраны, на участке инсулинового рецептора, запускается процесс активации фермента тирозинкиназы, которая стимулирует аутофосфорилирование тирозина, находящегося там же. Внутриклеточные адаптопротеины, прежде всего субстрат инсулинового рецептора (СИР-1), не только присоединяются к аутофосфорилированным участкам инсулинового рецептора, но и на нем запускается фосфорилирование тирозина. А это в свою очередь стимулирует регуляторные внутриклеточные сигнальные пути инсулина, что в итоге приведет к синтезу GLUT-4 и обеспечит проникновение глюкозы в клетку. При развитии воспаления жировой ткани внутриклеточные сигнальные пути инсулина нарушаются в результате разных процессов, но следствием является одно и то же - инсулинорезистентность. Например, повышенные уровни ФНО- α и ИЛ-6 также могут активировать инсулиновый рецептор, но, в отличие от физиологического пути при активации инсулином своего рецептора и фосфорилирования тирозина, цитокины активируют серинкиназу, соответственно запускается фосфорилирование другой аминокислоты - серина, в том числе и в СИР-1 [213]. Этот процесс инактивирует или приводит к разрушению СИР-1, блокируя фосфорилирование тирозина и в рецепторе инсулина, и в СИР-1, в результате чего нарушаются внутриклеточный сигнальный путь инсулина и характерные для инсулина действия. Иначе говоря, так развивается инсулинорезистентность [214]. ФНО- α стимулирует развитие инсулинорезистентности не только таким образом. Он способствует увеличению в крови свободных жирных кислот, и это еще один путь для развития инсулинорезистентности, причем во многих тканях [215]. Кроме того, ФНО- α подавляет активность генов, при стимуляции которых повышается депонирование и усвоение свободных жирных кислот и глюкозы, и наоборот, повышает активность генов, стимулирующих липогенез, подавляя секрецию адипонектина и стимулируя синтез ИЛ-6 [216]. Кроме того, он подавляет активность процесса оксидации жирных кислот, повышая экспрессию генов, контролирующих синтез холестерина и жирных кислот [216].

Во-первых, ФНО- α активно стимулирует в клетках синтез не только себя самого и своих же рецепторов, но и синтез других факторов воспаления. Во-вторых, он поддерживает продолжение воспалительной инфильтрации тканей, повышая экспрессию молекул адгезии на мембранах клеток. В-третьих, он выступает индуктором метаболизма арахидоновой кислоты, а это будет повышать степень выраженности воспаления, синтез простагландинов 2 и 4 классов, тромбксана, нарушая процессы свертывания крови и повышая риск тромбообразования. В-четвертых, он также

активно стимулирует синтез факторов хемотаксиса и прежде всего MCP-1, что поддерживает и усиливает дальнейшую инфильтрацию жировой ткани [217].

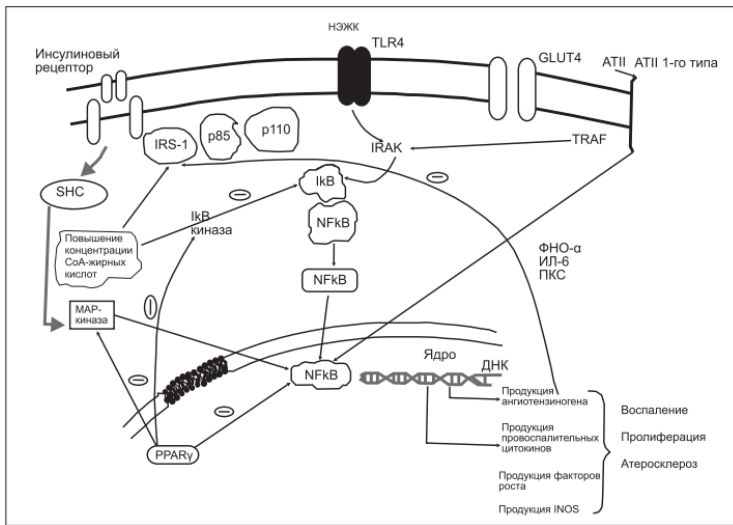


Рис. 48. Взаимосвязь инсулинорезистентности, липотоксичности, эндотелиальной дисфункции, реализующаяся через IκB/NFκB: GLUT4 - белки мембранные - переносчики глюкозы; IRAK - киназа, ассоциированная с рецептором ИЛ-1; TRAF - фактор, ассоциированный с рецептором ФНО-α; IRS-1 - субстрат инсулинового рецептора 1 (СИР-1); MAP - митогенактивированный белок; SHC - коллаген гомологичный Src; PPARγ - рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом-γ; NFκB - транскрипционный фактор; IκB - ингибиторный белок NFκB; p85 - регуляторная субъединица энзима PI3-K; p110 - каталитическая субъединица энзима PI3K; TLR4 - Toll-подобный рецептор 4; НЭЖК - неэстерифицированные жирные кислоты; ФНО-α - фактор некроза опухоли α; ПКС - протеинкиназа C [78].

В-пятых, в связи с тем, что синтез оксида азота - это инсулинозависимый процесс, ФНО-α способствует поддержанию и индукции патологии эндотелия через угнетение дилатации сосудистой стенки, посредством снижения синтеза оксида азота [217]. По данным ряда исследований проведена четкая взаимосвязь между уровнями в крови интерлейкина-6 и ФНО-α с состоянием эндотелия у тех пациентов, кто имеет в анамнезе гипертоническую болезнь [172]. В-шестых, высказывается гипотеза, что именно ФНО-α активно влияет на способность макрофагов блокировать преобразование преадипоцитов в адипоциты, а соответственно, очевидны два результата из этого явления: стимуляция фиброза жировой ткани и прогрессия ожирения. Седьмая функция, которая очевидно связана с ФНО-α, - это активация внутриклеточных воспалительных сигнальных путей, в том числе и IκB (Inhibitor of kappa B), IKKβ (IκB Kinaseβ), NF-κB (Nuclear Factor-kappa B), с-Jun N-терминальную киназу (JNK), повышает синтез факторов воспаления и реактивных форм кислорода, что в свою очередь поддерживает и стимулирует воспаление [179]. Опять же очередной порочный круг, свойственный системе воспаления. В-восьмых, ФНО-α ингибирует активность промотора гена адипокина, который обладает выраженными противовоспалительными свойствами, - адипонектина [172]. В-девятых, он же снижает экспрессию GLUT-4 в клетках жировой и мышечной тканей [172], то есть основных потребителей глюкозы, запуская тем самым через ряд метаболических действий глюконеогенез в печени. В-десятих, в клетках печени ФНО-α повышает экспрессию генов, участвующих в производстве жирных кислот, и подавляет экспрессию тех генов, которые способствуют окислению жирных кислот. Иначе говоря, стимулируется синтез липопротеидов очень низкой плотности, гипертриглицеридемия [172]. Нельзя однозначно, негативно или позитивно, расценивать любую молекулу в нашем организме. Тот же ФНО-α, который вызывает инсулинорезистентность в

организме беременных женщин, способствуя перераспределению энергетических ресурсов от матери к плоду, обеспечивая таким образом рост плода, воспроизводство в частности и сохранение жизни в целом. Синтез ФНО- α у беременных женщин обеспечивается плацентой, особенно повышенно продуцируя этот цитокин во второй половине беременности. При этом около 94% ФНО- α , продуцируемого плацентой, выбрасывается в кровь матери и только 6% - в кровотоки плода [183]. Здесь уместно напомнить, что инсулинорезистентность бывает и физиологической, как в случае с беременностью или с пубертатным периодом у подростков, обеспечивая рост тела, а не только патологической.

Не менее популярным, но с противоположными свойствами, чем у ФНО- α , является адипонектин (или, как его еще принято обозначать, GBP-28, apM1, AdipoQ и Acrp30). Его ген - ACDC (adipocyte gene, C1q and collagen domain containing) расположен на хромосоме 3q27 на локусе, который ассоциируется с развитием метаболического синдрома на фоне висцеральной формы ожирения. Этот адипокин вырабатывается в значительно больших количествах, чем другие адипокины, примерно в 100 раз и составляет у мужчин около 8-30 мкг/мл [179]. Его главный производитель - это адипоциты, причем, по мнению ряда ученых, преимущественно клетки, находящиеся в подкожной части жировой ткани (см. табл. 9) [172], и плацентой во время беременности. Но существуют и прямо противоположные представления о месте синтеза этого адипокина.

Если посмотреть на подкожную жировую ткань в табл. 9, то видно, что именно здесь в большем количестве синтезируются противовоспалительные адипокины, такие как ASP, адипонектин, лептин и PPAR γ , именно поэтому, с высокой долей вероятности, у людей с метаболически здоровым ожирением преобладает подкожная часть жировой ткани над висцеральной.

Таблица 9

Факторы, высвобождаемые и экспрессируемые разными отделами жировой ткани - подкожной и висцеральной, с акцентом на количестве тех или иных адипокинов в разных частях [172].

Факторы	Адипоциты висцеральной жировой ткани	Адипоциты подкожной жировой ткани
Высвобождаемые факторы		
17- β -гидроксистероидная оксидоредуктаза	+	+
Agouti сигнальный белок	+	+
ASP	+	++
IGF-связывающий протеин-3	+	+
IL-6	++	+
LPL	+	+
PAI-1	++	+
TNF- α	+	+
A1-кислый гликопротеин	+	+
Аденозин	+	+
Адипонектин	+	++
Адипонутрин	+	+
Алипопротеин E (apoE)	+	+
Ангиотензиноген	++	+
Апелин	+	+
СЕТР	++	+
Висфатин	++	+
Гаптоглобин	+	+
IGF-1	+	+
Коллаген 1, 3, 4 и 6-го типов	+	+
Ламинин	+	+

Лептин	+	++
Матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов	+	+
Монобутирин	+	+
Остеонектин	+	+
Пантофизин	+	+
Простациклин	+	+
P450-ароматаза	+	+
Резистин	++	+
Ретинолсвязывающий протеин-4 (RBP4)	+	+
Резистин-подобные молекулы (RELM α , RELM β)	+	+
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	+	+
С-реактивный протеин	+	+
Трансформирующий фактор роста β (TGF- β)	+	+
Фактор, вызванный ограничением пищи	+	+
Фактор роста гепатоцитов	+	+
Фибронектин	+	+
Эстрогены	+	+
Экспрессируемые факторы		
PPAR γ	+	++
Белки, разобщающие окислительное фосфорилирование 1, 2 и 3-го типов	+	++

Примечание: ASP (acylation-stimulating protein) - протеин, стимулирующий ацилирование; IGF (insulin-like-growth-factor) - инсулин-подобный фактор роста; IL-интерлейкин; LPL-липопротеинлипаза; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) - ингибитор активатора плазминогена-1; TNF- α - фактор некроза опухолей- α ; аро-аполипопротеин; CETP - белок - переносчик эфиров холестерина; PPAR γ - пероксисомальный пролифератор активированных рецепторов γ типа.

Основными функциями противовоспалительного фактора адипонектина является подавление выраженности воспаления через ингибирующее действие транскрипционного фактора NF- κ B, регуляция внутриклеточного уровня триглицеридов, снижение гипергликемии, балансирование энергетического гомеостаза и антиатерогенное действие, что в комплексе способствует снижению выраженности инсулинорезистентности и воспаления [179,218,219]. Адипонектин всегда будет снижен в той или иной степени при высокой степени выраженности воспаления жировой ткани. По результатам инструментальных методов исследования содержание адипонектина обеспечивается синтезом абдоминально расположенной жировой ткани, и чем выше ИМТ и соотношение окружность талии/окружность бедер, тем меньше уровень адипонектина [220,221]. Кроме того, известно, что синтез этого адипокина не зависит от таких факторов, как возраст, прием пищи или краткосрочный период голода и суточные ритмы [213]. Этот адипокин снижает секрецию провоспалительных цитокинов и не только ФНО- α , но и ИЛ-6, ПКС, а также факторов хемотаксиса [222]. По мнению некоторых авторов, существует обратная корреляция между уровнем адипонектина и СРБ [223]. Четкого понимания причин снижения адипонектина пока нет. Можно предположить, что наличие полиморфизма гена адипонектина (ADIPOQ) будет способствовать развитию инсулинорезистентности, метаболического синдрома и прочим патологиям, сопровождающимся субклиническим воспалением жировой ткани. Противоатерогенное действие адипонектина объясняется его способностью связываться с субэндотелиально расположенным коллагеном в тех местах, где возникает поражение сосудистой стенки. Под воздействием адипонектина подавляются активность транскрипционного фактора NF- κ B, экспрессия молекул адгезии - VCAM, ICAM-1 и E-селектина, пролиферация гладкомышечных клеток и дисфункция эндотелия [172]. Экспериментальные работы по введению рекомбинантного адипонектина крысам с индуцированным атеросклерозом продемонстрировали положительный

эффект - адипонектин вызывал существенное улучшение состояния эндотелия и останавливал прогрессирование атеросклероза. Длительные наблюдения за индейцами племени Пима продемонстрировали обратную зависимость между гипoadипонектинемией и выраженностью инсулинорезистентности/гиперинсулинемии и вероятностью развития сахарного диабета 2 типа. А повышение уровня адипонектина в крови уменьшает риск заболеваемости диабетом 2 типа, независимо от других факторов [224-226].

Один из наиболее изученных и часто упоминаемых цитокинов - интерлейкин-6 - ИЛ-6. Этот цитокин обладает выраженной провоспалительной направленностью, за ним закрепился статус одного из «организаторов» инсулинорезистентности, он активно синтезируется макрофагами, преимущественно абдоминальной частью жировой ткани, эндотелиоцитами в период воспаления, гипоксии, при травмах [213]. Но возникающая под его воздействием инсулинорезистентность обладает некоторой принципиальной избирательностью. То есть в жировой и печеночной тканях действительно возникает инсулинорезистентность, а вот в нервной или мышечной тканях ИЛ-6, наоборот, повышается чувствительность к инсулину. Его концентрация находится в положительной зависимости от величины ИМТ и по ряду данных, от величины комплекса интимамедиа, и прогрессивно растет при развитии инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа. Установлено, что ИЛ-6 обладает и противоположными свойствами. Например, он способен уменьшить выраженность воспаления путем подавления синтеза ряда цитокинов, в том числе и ФНО- α [213]. ИЛ-6, как и ФНО- α , обладает аутокринным и паракринным воздействием, и их концентрация в тканях в 100 раз выше, чем в крови, ввиду чего лабораторная диагностика анализов крови на уровень этих цитокинов не обладает объективностью, которая достоверно отображала бы происходящее в организме [213]. Интересные экспериментальные данные были представлены в конце прошлого века, когда в мозг животным вводили ИЛ-6 и это приводило к снижению веса через повышение расхода энергии. Эта же информация согласуется с тем, что уровень ИЛ-6 именно в центральной нервной системе находится в отрицательной корреляции с весом человека. При этом мыши с полиморфизмом гена, ответственного за синтез ИЛ-6, и с высоким его уровнем имеют нарушения роста, низкий вес и уменьшение содержания жира [227]. Исходя из этого можно сделать вывод о неоднозначности и разнонаправленности воздействия на энергетический баланс ИЛ-6 в разных системах организма. Как я писала выше, помимо нервной ткани и мышечная ткань относится к тем тканям, на которые ИЛ-6 оказывает больше положительное, чем отрицательное влияние. Достаточно давно в экспериментальных работах было продемонстрировано, что ИЛ-6 способствует утилизации глюкозы мышечными тканями, то есть действует физиологично [228]. Показано также, что умеренная физическая активность существенно повышает секрецию ИЛ-6 мышечными клетками, способствуя восстановлению чувствительности к инсулину и предотвращению больших метаболических патологий, что в очередной раз подтверждает полезность физической активности [228-230]. При этом синтез других провоспалительных цитокинов не повышается. Очень важным аспектом, определяющим повышение синтеза ИЛ-6, является количество гликогена в миоцитах и обратно пропорциональная зависимость синтеза ИЛ-6 от этого количества [231-233]. При проведении исследования на здоровых добровольцах, проводя инфузию ИЛ-6 в течение трех часов, отметили, что повышался липолиз, оксидация жиров, при этом не изменялась концентрация катехоламинов, инсулина или глюкагона [233]. Иначе говоря, ИЛ-6 является неким «надзирателем» над энергетическими ресурсами мышечной ткани и активно синтезируется при повышении физической активности, помогая высвободить энергетические ресурсы - глюкозу, свободные жирные кислоты, и одновременно способствует их

«усвоению» мышечными клетками. В спортивной медицине стабилизацию его уровня при регулярных тренировках называют «эффектом тренированности» [178]. В качестве примера - данные, которые приводил в своей статье профессор Шварц В., о том, что у здоровых людей ИЛ-6 в крови в среднем составляет от 1 до 2 пг/мл. После физической активности его уровень повышается через 1-3 часа. Отмечается зависимость уровня ИЛ-6 от интенсивности физической нагрузки. При умеренной нагрузке (около 40% максимального потребления O_2 - V_{O_2Max}) у велосипедиста уровень ИЛ-6 существенно не менялся, но при повышении нагрузки при езде на велосипеде (60% максимального потребления O_2) уровень ИЛ-6 через три часа был на уровне 25 пг/мл [213]. А при сверхнагрузках, например, при марафонском забеге, уровень ИЛ-6 достигал 80 пг/мл.

Не менее важную роль ИЛ-6 играет и в работе иммунной системы, активизируя ее, в том числе и в аспекте дифференцировки Т-клеток, вызревании В-клеток, стимуляции синтеза гемопоэза, синтезе С-реактивного белка, выступая в роли двуликого Януса, будучи про- и противовоспалительным маркером системы воспаления [178].

Еще одним из достаточно хорошо изученных адипокинов является лептин, на который после его открытия возлагались большие надежды ученых и врачей. Но все оказалось не так просто. Итак, лептин был выделен сравнительно недавно, в 1994 году. Синтезируется этот адипокин преимущественно адипоцитами. Вместе с инсулином лептин относится к тем соединениям, которые отражают объем жировой ткани [8]. Лептин еще называют гормоном насыщения, потому что он снижает аппетит и стимулирует прекращение приема пищи, воздействуя на центры в дугообразных ядрах гипоталамуса. В экспериментальных работах с животными, имеющими ожирение, экзогенный ввод лептина не приводил к положительным результатам ввиду развития лептинрезистентности, по аналогии с инсулинорезистентностью, когда уровень гормона растет, а его эффекты не прослеживаются. Как и другие адипокины, несмотря на свой противовоспалительный профиль, лептин способен стимулировать и лейкоциты, макрофаги (рекрутированные моноциты) и лимфоциты к синтезу цитокинов [234]. Иначе говоря, противовоспалительный статус лептина не оправдался, и этот цитокин, как и большинство других, имеет разнонаправленное действие. Есть еще одно наблюдение на уровне гипотезы, пока не получившее достоверных доказательств, что высокие уровни лептина способствуют повышению риска тромбообразования за счет воздействия на специфические рецепторы к лептину, расположенные на тромбоцитах.

Чем больше мы получаем информации о действии тех же цитокинов, тем больше имеем представление о глобальности их действия. Кроме адипокинов, то есть веществ, вырабатываемых в жировой ткани, есть другие ткани и вещества, вырабатываемые в них и оказывающие влияние на весь организм, включая жировую ткань. Например, белок, вырабатываемый остеобластами, то есть в костной ткани, остеокальцин, наиболее известный как маркер остеогенеза, играет еще очень много важнейших ролей в организме. Он - активный участник энергетической регуляции, так как повышает чувствительность к инсулину и способствует утилизации глюкозы. Кроме того, он стимулирует синтез адипонектина в клетках жировой ткани. Иначе говоря, налицо явно противовоспалительный акцент этого белка, который предложено считать остеокином по принципу названия продуцирующей ткани [147]. Но это еще не все известные его свойства. Он способствует повышению синтеза тестостерона, то есть обладает и анаболическим действием в отношении той же мышечной ткани [147]. При этом понятно, какой широкий спектр воздействия на организм у тестостерона. Мышечная ткань с ее эндокринными свойствами и их изучение

привели к тому, что был предложен еще один новый термин - адипомиокины, из названия которого становится ясно, что существуют вещества, одинаково активные в отношении и жировой, и мышечной тканей и способные производиться ими обеими. Один из наиболее хорошо изученных провоспалительных цитокинов ИЛ-6 признан и миокином, причем с явным противовоспалительным действием, направленным на повышение утилизации глюкозы мышцами (выше описан его эффект «тренированности»). Кроме ИЛ-6 также ИЛ-7 и 8 повышают β -оксидацию жирных кислот, а ИЛ-15 во время активной мышечной работы повышает утилизацию глюкозы [147]. То есть исследователи показывают воздействие адипокинов на мышечную ткань и подчеркивают взаимосвязь и взаимодействие разных тканей организма.

Одним из звеньев воспаления жировой ткани на фоне возникшей инсулинорезистентности является активированный липолиз и одномоментно липогенез *de novo*. Основным блокатором липолиза является инсулин, и при развитии инсулинорезистентности этот процесс становится бесконтрольным. Освобождающиеся в большом количестве свободные жирные кислоты являются потенциальными активаторами внутриклеточных провоспалительных киназ, таких как JNK (с-Jun N-terminale Kinase), ИКК β , протеинкиназа-С (ПК-С), что приводит к активации транскрипционного фактора NF- κ B с запуском или поддержанием воспаления [178]. Кроме того, свободные жирные кислоты являются превосходным субстратом для производства на мультиферментном комплексе - синтазе жирных кислот [FASN, fatty acid synthase] [72]. Ее роль заключается в последовательном удлинении радикала жирных кислот на 2 углеродных атома, вплоть до получения 16 углеродной насыщенной жирной кислоты - пальмитиновой, донором 2 углеродных атомов является малонил-КоА. Избыток пальмитиновой кислоты является потенциальным стимулятором TLR4 (Toll-подобный рецептор 4), которые также способны напрямую активировать транскрипционный фактор NF- κ B и провоспалительные киназы, стимулирующие развитие воспаления или его поддержание и усиление [172].

Оксидативный стресс - это нарушенный баланс между восстановителями и окислителями в пользу последних. Повышенный уровень липидов, и прежде всего в адипоцитах, потенцирует НАДФ-оксидазу (никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза) [172,178], которая локализуется преимущественно на мембранах митохондрий. Это повышает количество оксидантов и прежде всего супреоксида, который синтезируется преимущественно в макрофагах [181], но не только. Его синтез налажен и в нейтрофилах, в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, также в фибробластах [235]. Это ведет к снижению уровня супероксиддисмутазы (СОД), одного из самых мощных антиоксидантов, и синтезу внутриклеточных киназ: протеинкиназ С (β , σ , θ), JNK, p38 MARK, ИКК β . Может активироваться синтез керамидов. Все это в комплексе, накапливаясь, например, в миоцитах, способствует активации все того же фактора транскрипции NF- κ B с дальнейшим синтезом цитокинов и реактивных форм кислорода, с развитием или усилением воспаления, его порочных кругов и еще большему накоплению жировой ткани [172]. В ответ на воспалительную реакцию повышается синтез окиси азота, который при низком уровне СОД и высоком уровне супероксида, вступая в реакцию с ним, стимулирует синтез группы одних из самых мощных оксидантов - пероксинитратов. Они в свою очередь блокируют активность фермента цис-аконитазы в цикле трикарбоновых кислот и комплекс II в реакции окислительного фосфорилирования. Результатом подобных действий является разобщение окислительного фосфорилирования, повреждение ДНК и прогрессирование воспаления (рис. 45) [180].

Очень интересные данные представили исследователи в 2004 году [42], когда провели исследование мочи на наличие и соотношение метаболитов эстрогенов гидроксильных форм

2-гидроксиэстрогена (2-(ОН)-Е1) и 16-гидроксиэстрогена (16-(ОН)-Е1) у пациентов с воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. Результаты были таковыми: у пациентов с данными заболеваниями 2-(ОН)-Е1 был в 10 раз ниже, чем у здоровых пациентов, и соотношение 16-(ОН)-Е1/2-(ОН)-Е1 было в 20 раз выше, чем в контрольной группе. 2-(ОН)-Е1 - это слабый в аспекте эстрогенного действия метаболит, не несущий никаких угроз человеку, получающий статус онкопротекторного после прохождения стадии метоксилирования. В то же время 16-(ОН)-Е1 - это сильный метаболит с выраженной эстрогенной активностью, обладающий существенным митогенным воздействием на клетки. Ученые сделали вывод, что воспалительный процесс повышает вероятность метаболизма эстрогенов по пути синтеза 16-(ОН)-Е1, а он в свою очередь поддерживает дальнейшее воспаление и пролиферацию, свойственную этим заболеваниям. Кроме того, исследователи продемонстрировали существенное преобладание эстрогенов над уровнем андрогенов в синовиальной жидкости таких пациентов. Еще больший интерес вызывает информация о том, что в инфильтрированных макрофагами тканях была выявлена положительная корреляция между активностью ароматазы и синтезом цитокинов. То есть повышенное производство факторов воспаления, таких как ФНО- α , ИЛ-1 или ИЛ-6, повышает активность ароматазы, а она в свою очередь способствует избыточной конвертации тестостерона в эстрадиол с развитием андрогенного дефицита и гиперэстрогении, способствующей дальнейшей активации транскрипционного фактора воспаления - NF- κ B. Тестостерон, по мнению автора, вызывает про-апоптотический и подавляющий эффект в отношении макрофагов и прямо противоположный эффект с эстрадиолом. Следовательно, оба стероидных гормона действуют на процесс воспаления с диаметрально противоположным эффектом [42].

Таким образом, именно избыточно калорийная пища и сниженная физическая активность индуцируют сначала накопление жировой ткани, в которой и развивается субклиническое воспаление. Весь процесс воспаления сопровождается формированием порочных кругов. Эта одна из основ воспаления. Однажды начавшись, процесс воспаления жировой ткани становится самоподдерживающимся процессом, усиливая воспаление и стимулируя дальнейший рост жировой ткани. Этот рост жировой ткани, в дальнейшем и ее отложение в мышечной, печеночной и других тканях, обусловлен в последующем не только поступлением избытка жиров с пищей, но и включением в процесс повышенного липолиза на фоне инсулинорезистентности и снижения уровня оксидации жиров за счет блокады PPAR γ и АМФК (аденозин-монофосфат-активируемая протеинкиназа) и уровня адипонектина. При множестве эффективных средств, в том числе и медикаментозных, самым лучшим и надежным средством, особенно в совокупности с использованием лекарственных средств, является модификация образа жизни. И, конечно же, несмотря на глобальный рост ожирения, вернее ориентируясь на этот глобальный рост ожирения в мире, надо неустанно говорить о профилактике и ожирения, и воспаления этой ткани, потому что это и является врачебным искусством - недопущение развития заболевания.

Одним из самых распространенных заболеваний среди мужского населения является рак предстательной железы, долгое время, десятилетия, основной причиной которого считался тестостерон. Рассматривать ожирение как потенциальную причину этого или другого онкологического процесса никому не приходило в голову. Этот интерес возник значительно позже (рис. 49).

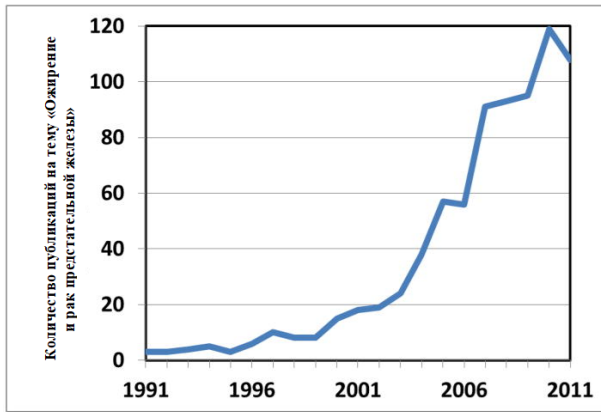


Рис. 49. Используя поисковые термины - ожирение и рак предстательной железы, можно выяснить, что количество публикаций на платформе PubMed увеличилось за последние 20 лет почти в 25 раз [236].

Несмотря на то, что ожирение в 95% случаев - это модифицируемый фактор, большинство людей самостоятельно не могут справиться с этим недугом, а значит коморбидные патологии развиваются так же масштабно, как и само ожирение, включая рак предстательной железы. В 2013 году опубликовали результаты метаанализа, который включил в себя статьи с 1991 по 2012 год [236]. Данные, которые интересовали ученых, были следующими: наличие ожирения, ИМТ, риск развития рака простаты, заболеваемость раком простаты, смертность от рака простаты, радикальная простатэктомия, андрогенная депривационная терапия, лучевая терапия, брахитерапия, рак простаты и качество жизни с этим заболеванием, рак простаты и активное наблюдение, инсулин, инсулиноподобный фактор роста, андроген, эстрадиол, лептин, адипонектин и ИЛ-6. Из полученных данных сделан вывод о том, что ожирение связано с повышенной частотой возникновения агрессивной формы рака предстательной железы; повышенным риском развития дефицита гормонов после радикальной простатэктомии и лучевой терапии с использованием внешнего воздействия - луча; более высокой частотой осложнений после проведения андроген-депривационной терапии и повышенной смертностью, специфичной для рака простаты. В то же время на животных моделях было показано, что снижение веса замедляло прогрессирование рака простаты. На рисунке 50 показана взаимосвязь ожирения и механизмов развития рака простаты [236].



Рис. 50. Связанные с ожирением предубеждения в отношении обнаружения и биологические механизмы, способствующие эпидемиологической ассоциации между ожирением и агрессивным раком предстательной железы. ПРО - пальцевое ректальное обследование, E - эстроген, ИФР-1, ИЛ-6 - интерлейкин-6, ПСА - простатспецифический антиген, Т-тестостерон [236].

Таким образом, можно предположить, что ожирение стимулирует агрессивное течение рака простаты. Также исследователи предложили клинические рекомендации в виде алгоритма диагностики и лечения ожирения у мужчин с раком предстательной железы (см. рис. 51) [236].



Рис. 51. Диаграмма - алгоритм действий или клинические рекомендации при раке предстательной железы и наличии избыточного веса и/или ожирения. ПСА - простатспецифический антиген; Т - тестостерон; АДТ - андрогенная депривационная терапия; БХР - биохимический рецидив, ПЭ - простатэктомия [236].

3.8. Ожирение и микробиом

Ожирение занимает умы огромного количества людей, как ученых, так и обывателей, не только потому, что оно распространяется в масштабах эпидемии, но и потому, что не все патогенетические звенья этой сложнейшей проблемы до конца понятны и изучены. Одним из таких звеньев, находящихся в спектре актуальнейших тем, является тема микробиоты и ее вклада в проблему ожирения. Данные последних лет демонстрируют существенные различия баланса микробиоты людей с нормальным весом в сравнении с теми, кто имеет избыточный вес и/или ожирение (рис. 52). В связи с этим исследователи стали рассматривать микробиом как одну из мишеней или орудий в борьбе с избытком жировой ткани и патологиями, формирующимися на ее фоне [80].

Микробиом человека реагирует на все внешние и внутренние изменения, включая стрессы, заболевания, изменения в рационе, количестве выпиваемой воды, алкогольных напитков и прочие факторы, с целью поддержания метаболического гомеостаза, а значит, и здоровья организма хозяина. Дисбиоз является и причиной, и следствием различных метаболических нарушений, включая ожирение [80].



Рис. 52. Различия микробиома у людей с нормальным весом и избыточной массой тела и/или ожирением. Стрелки вверх и вниз указывают на увеличение или уменьшение, соответственно. МС - метаболический

синдром, TJ - плотное соединение, ККЭ - клетки кишечного эпителия, ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания, ЛПС - липополисахарид, ЛППП - липопротеины низкой плотности - холестерин [80].

В 2004 году получены интересные экспериментальные данные о том, что трансплантация микробиома мышей, которых кормили высокожировой диетой и получили ожирение, вызывало повышение веса на прежнем рационе у мышей линии GF (germ free, то есть без микробного сообщества), которые изначально не имели лишнего веса и были устойчивы к воздействию высококалорийного рациона [237]. При этом трансплантация от мышей дикого типа без лишнего веса не вызывала прибавления веса [238]. Из большого количества исследований стало ясно, что у людей с избыточной жировой массой тела меньше Bacteroidetes и больше Firmicutes. А у людей с ожирением - с точностью до наоборот (см. рис. 52) [80]. Но особенно интересно то, что снижение веса приводило к изменению данной пропорции и увеличивалось количество Bacteroidetes и уменьшалось количество Firmicutes. В последующих исследованиях на людях и проведенном в 2016 году метаанализе эти данные не подтвердились, но это говорит только о том, что нужны новые исследования и однозначные выводы делать рано [239]. То, что уже не вызывает сомнений и подтверждено, - это факт значительно большего разнообразия микроорганизмов у людей без избыточной массы тела или ожирения.

Микробиом - это не просто триллионы микробов, живущих в нашем теле, и прежде всего в нашем кишечнике, это колония живых клеток, выстраивающая симбиотические взаимоотношения с организмом хозяина, при благоприятном балансе микроорганизмов в этой колонии - это содружество будет распространяться в своем благоприятном действии не только на желудочно-кишечный тракт, но и на весь организм, включая нервную систему и мозг. Нарушения баланса микробиома, именуемые дисбиозом, проявляются различными метаболическими нарушениями, но не только ими. Когнитивные нарушения и патологии могут также сформироваться на этой почве. Одним из свойств измененного баланса микробиома является способность извлекать больше энергетических ресурсов, а значит, и возможность большего их запасаения с потенциальным риском развития ожирения [238]. Кроме того, ферментация пищевых волокон и в целом неперевариваемых углеводов, в чем активное участие принимает микробиом, может способствовать избыточному синтезу короткоцепочечных жирных кислот и других липидов [240]. Пищевые волокна - это растительная клетчатка, которая представлена в рационе не каждой этнической группы. Кроме того, если культура употребления растительной пищи не привита мальчику с детства, то не каждый мужчина будет в будущем настойчиво следить за тем, какое количество пищевых волокон он употребляет ежедневно, а значит, его микробиом не будет получать достаточно полезных субстратов для поддержания нормального баланса своей колонии. Продукция короткоцепочечных жирных кислот в нормальном количестве - это благоприятный фактор, одним из положительных действий которого является здоровый эпителий кишечника, так как эти кислоты оказывают на него выраженное трофическое действие. Но в большом количестве эти вещества будут вносить свой вклад в рост жировой ткани. Часть короткоцепочечных жирных кислот, например, пропионат, будет преимущественно использоваться в качестве субстрата для глюконеогенеза. В большом количестве исследований, и с участием людей, и в экспериментальных работах на животных, показано, что в кале тех, кто имеет ожирение, короткоцепочечных жирных кислот будет больше, то есть ферментативные процессы с участием микробиома в таких организмах протекают с большей интенсивностью. А такие кислоты, как ацетат и бутират, станут предшественниками для жирных кислот и синтеза холестерина. Нельзя забывать и о том, что дисбиоз кишечника играет провоспалительную роль, стимулируя активизацию внутриклеточных

сигнальных провоспалительных путей за счет липополисахаридов, избыточно экспрессируемых на поверхности мембран грамотрицательных бактерий, способствующих нарушению проницаемости кишечного барьера и создающих возможность попадания в кровоток бактериальных эндотоксинов [241]. У людей с ожирением в крови циркулирует избыточное количество липополисахаридов, стимулирующих или поддерживающих воспаление, и это состояние именуется эндотоксинемией. Основной точкой приложения липополисахаридов являются толл-подобные рецепторы, которые упоминались мною при разборе воспаления жировой ткани (рис. 48). Еще одним из важнейших аспектов является то, что бактериальные короткоцепочечные жирные кислоты оказывают существенное воздействие на гормональный баланс кишечных гормонов, влияя на энергетический контроль головного мозга, то есть на чувство голода или сытости [242]. Воздействие на рецепторы свободных жирных кислот 2 и 3 типов активирует секрецию глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1) в L-клетках кишечника, способствуя снижению аппетита и повышая чувствительность к инсулину (рис. 53) [80].

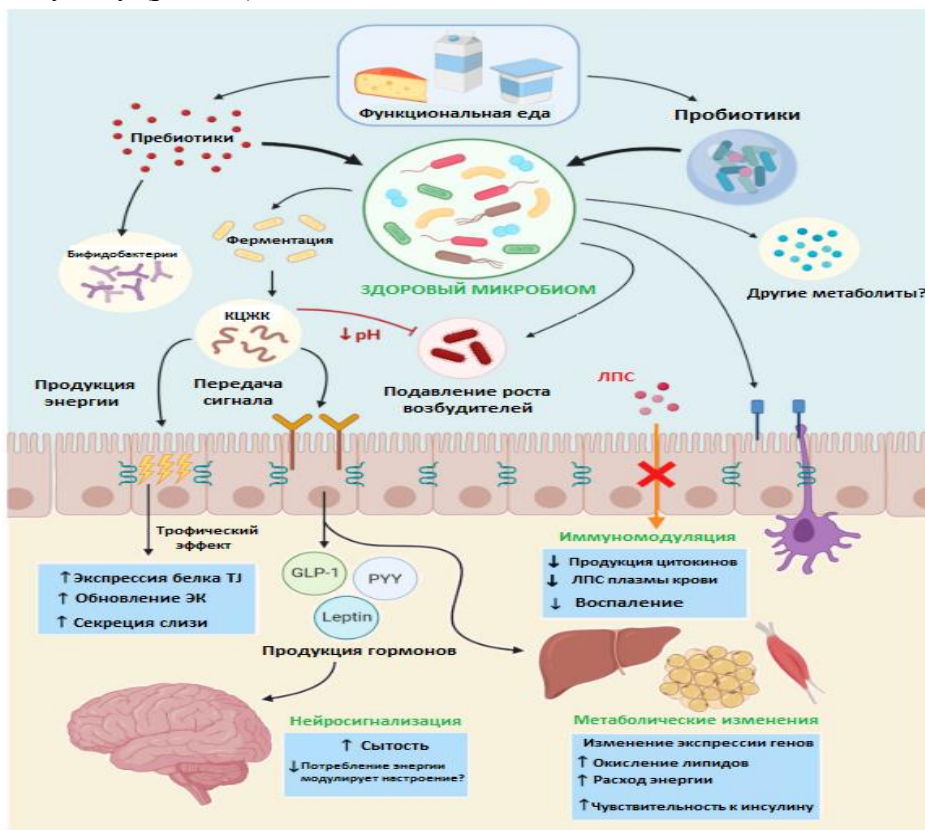


Рис. 53. Краткое описание механизмов, с помощью которых пребиотики и пробиотики, доставляемые через функциональную пищу, инициируют метаболические изменения для борьбы с развитием ожирения и метаболического синдрома. Эти механизмы включают в себя продукцию продуктов метаболизма микроорганизмов, отмечая короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), снижение pH в просвете, регуляцию иммунной системы (модулирование продукции цитокинов), содействие насыщению посредством передачи сигналов из кишечника в мозг и усиление окислительного метаболизма. GLP-1 - глюкагонподобный пептид-1, PYY - пептид YY, ЛПС - липополисахарид, TJ - плотное соединение, ЭК - эпителиальные клетки [80].

И это не все, так как короткоцепочечные жирные кислоты индуцируют синтез кишечного анорексигенного пептида YY и лептина, а и тот и другой гормоны способствуют снижению аппетита, потребления энергетических ресурсов и повышению чувства сытости, что в комплексе будет способствовать снижению накопления жировой ткани. Очень важным фактом является

способность ацетата преодолевать гематоэнцефалический барьер, то есть напрямую воздействовать на анорексигенный пул нейронов, усиливая ГАМК-гипоталамическую нейротрансмиссию. В свою очередь, бутират подавляет орексигенные нейроны в дугообразном ядре, также вызывая снижение аппетита и потребления пищи [80]. И последнее, что важно указать в отношении короткоцепочечных жирных кислот, - это их способность усиливать термогенез, активность митохондрий, повышать окисление жирных кислот, что будет существенно помогать уменьшать объемы жировой ткани [80]. Если исходить только из этих данных, обоснованно складывается впечатление, что воздействие на микробиом может стать существенным подспорьем в лечении ожирения.

Чтобы понимать, как воздействовать на микробиом с целью его модификации, надо знать, как складываются изменения и какие из них несут положительные, а какие отрицательные эффекты. Ни для кого не секрет, что именно питание вносит самый существенный вклад в формирование микробиома, причем старт этого формирования начинается с самого рождения и этому фактору определяют до 57%. Нельзя не упомянуть важность генетических (около 12% вклада), этнических (особенности национальной кухни) и других факторов, таких как пол, возраст и наличие соматических патологий [80].

Микробное сообщество базируется на наружном слое эпителия кишечника, где в его просвете происходит ферментация пищи. Кроме того, резидентные бактерии играют защитную, своего рода барьерную роль в отношении препятствия колонизации и инвазии патогенных микроорганизмов, выполняя комплексную многофакторную функцию, включая защитную, то есть иммунную [243]. Они помогают подавлять воспалительные реакции за счет активации синтеза эндоканнабиноидов в кишечнике, усиливать синтез внутриклеточных белков с плотным соединением, что повышает барьерную функцию и стимулирует синтез гликопротеинов, например, муцина, имеющего желеобразную консистенцию, что также делает слизистую оболочку кишечника здоровее [80].

После употребления пищи выделяются первичные желчные кислоты, такие как желчная и хенодезоксихолевая кислоты, которые под воздействием микробиома метаболизируются до вторичных желчных кислот, дезоксихолевой и литохолевой [244]. У людей с ожирением, соответственно с дисбиозом, ряд ученых связывают нарушение метаболизма желчных кислот с развитием тяжелых метаболических патологий, таких как сахарный диабет 2 типа [244]. Кроме того, рацион с высоким содержанием жиров, индуцирующий развитие ожирения и изменение баланса микробиоты с увеличением тех штаммов, которые способны метаболизировать желчные кислоты, приводит к увеличению в тканях количества желчных кислот, прежде всего дезоксихолевой и тауродезоксихолевой [80]. Это может быть связано с потребностью организма в одном из важных свойств микробиома, а именно антимикробном [245]. Очень интересен факт, представленный учеными, - прямое добавление желчной кислоты приводит к изменениям микробиома, подобным тем, которые развиваются у людей с ожирением на фоне избыточного поступления энергетических ресурсов, прежде всего представителей класса Firmicutes, участвующих в метаболизме дезоксихолевой кислоты [80]. Иначе говоря, формируется круг, когда метаболизация желчных кислот под воздействием микробиоты способствует изменению количественных и качественных параметров желчных кислот, а те в свою очередь модифицируют состав и баланс микробиоты кишечника, оказывая системное действие на организм человека. По данным ученых, активация желчными кислотами, TGR5 на поверхности энтероэндокринных L клеток способствует повышению синтеза кишечного гормона-инкретина - ГПП-1, который

максимально эффективно действует в отношении снижения жировой массы тела, так как повышает чувство сытости и нормализует углеводный обмен, в том числе снижает глюконеогенез в печени [246]. Как же диета влияет на формирование и баланс микробиоты? Очень большое количество исследований, проведенных на мышах, убедительно доказало, что рацион, богатый жирами, способствует изменению баланса микроорганизмов в кишечнике с увеличением колонии Firmicutes [247]. Этот эффект, возможно, связан со способностью колонии Firmicutes к быстрому распространению и доминированию при большом количестве энергетических ресурсов, дающих метаболическое преимущество в сравнении с другими микроорганизмами. Важно отметить, что рацион, насыщенный жирами по принципу западной диеты, существенно уменьшает разнообразие штаммов микробиома, и это модифицируемый фактор при возвращении к нормальному питанию. Но повторяющиеся циклы высокожирового рациона могут вызвать стойкие метаболические нарушения, и после периода нормального сбалансированного питания возвращение к высокожировой диете будет способствовать более ускоренному увеличению веса, чем в предыдущие периоды [248]. В 2016 году исследователи высказали интересное предположение о том, что подобные изменения в микробиоме на фоне диет могут по своей продолжительности занимать период, превосходящий время жизни человека, определяя исчезновение определенных симбиотических штаммов у нескольких поколений [249]. Мало того, восстановление нормального спектра и баланса микробиоты вряд ли может быть осуществимо при помощи нормализации питания в этой ситуации. В этом случае эффективным может быть новый вид терапии - фекальная микробная трансплантация [249].

Таким образом, в патогенезе ожирения дисбиоз микробиоты занимает свое место, стимулируя ученых и врачей на поиск эффективных методов воздействия для приведения колоний микроорганизмов к их балансу, способствующему метаболическому гомеостазу, через обнаружения новых факторов и данных, недостающих на сегодняшний день для полного понимания всех патогенетических звеньев.

3.9. Диагностика ожирения

Любая диагностика начинается с опроса и осмотра пациента. Прежде всего врача интересуют жалобы человека, пришедшего на прием. Жалобы у таких больных весьма разнообразны, так как ожирение сопровождается большим спектром коморбидных патологий, а те, в свою очередь, специфическими для них жалобами. Поэтому важны не только жалобы пациента, но и вопросы врача, которые помогут составить всю полноту картины и выявить те детали, которые пациенту могли показаться незначимыми. Кроме того, важно провести анализ характера питания и пищевого поведения пациента, для чего необходимо получить дневник питания и ответы на опросники нарушения пищевого поведения, которые дадут много объективной информации - с ее помощью будет поставлен правильный диагноз и найдены эффективные методы лечения с акцентом на индивидуальном подходе [1].

Осмотр пациента и сбор анамнеза

Физикальный осмотр включает в себя оценку антропометрических данных, таких как: измерение роста, веса, окружности талии и бедер, расчет ИМТ. Врач должен провести измерение АД и пульса. Немаловажно внимательно осмотреть кожные покровы на предмет изменения пигментации, влажности и температуры кожи; волосы, слизистые, ногтевые пластинки;

выраженность мышечной и жировой масс, скелет - для выявления коморбидных заболеваний и их проявлений. Например, пациент с ожирением может иметь такое тяжелое осложнение, как правожелудочковую недостаточность, сопровождающейся гиповентиляцией, обструктивным апноэ сна и артериальной гипертензией и врачу любой специальности необходимо выявить клинические проявления, описанных состояний и порекомендовать пациенту консультации соответствующих специалистов- кардиолога, сомнолога, эндокринолога и других в соответствии с симптомами.

Очень важно детально расспросить пациента о его режиме дня, времени отхода ко сну и времени подъема утром, о его состоянии утром - высыпается и восстанавливается ли пациент после ночного отдыха и насколько быстро он засыпает; просыпается ли ночью из-за позывов к мочеиспусканию или других потребностей; какова его физическая активность в течение дня; частота его половой жизни, сохранность либидо; принципы его питания – сбалансировано и регулярно ли оно?; количество выпиваемой воды; наличие вредных привычек; наследственность; отягощенность аллергологического анамнеза; наличие хронических заболеваний и оперативных вмешательств; лекарственные препараты и БАДы, принимаемые на момент визита к врачу; профессиональные вредности и условия жизни. От врача не должны ускользнуть никакие детали жизни пациента, потому что, чем более тщательно собран анамнез, тем больше шансов на правильную постановку диагноза.

Инструментальные методы диагностики ожирения

Избыточный вес и ожирение можно определить с помощью такого критерия, как индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый по формуле, предложенной еще в XIX веке бельгийским ученым Адольфом Кетле: вес в кг разделить на рост в м². Например, рост человека 1 м 65 см, $1,65 \times 1,65 = 2,72$. Вес человека 55 кг. 55 разделить на $2,72 = 20,2$. Итого: $ИМТ = 20,2$ кг/м². В зависимости от величины ИМТ определяется наличие или отсутствие избытка, или дефицита массы тела или ожирения и его степени развития. До 18,5 - устанавливается дефицит массы тела, с 18,5 до 24,9 - нормальная масса тела, с 25 до 30 - избыточная масса тела, с 30 до 35 - I степень ожирения, с 35 до 40 - II степень ожирения, с 40 до 45 - III степень ожирения и с 45 - морбидное ожирение. Важно отметить, что ИМТ не отражает объективную картину того, что именно избыточно в организме - жировая ткань или, например, мышечная (рис. 54). Но этим критерием активно пользуются до сих пор, в том числе и для постановки диагноза и определения степени выраженности заболевания.

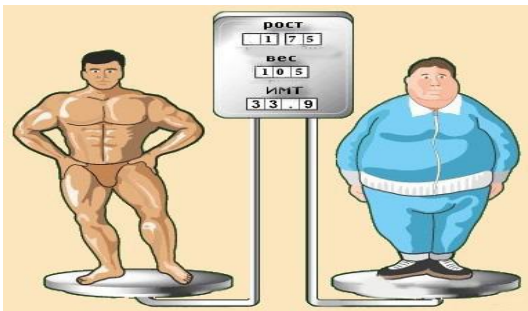


Рис. 54. ИМТ не отражает истинный состав тела, а только демонстрирует избыточно развитую массу тела.

Иметь понимание, что избыточно или находится в дефиците, принципиально важно, так как человек, имеющий ИМТ выше 30, но счет избыточно развитой мышечной массы, может быть

абсолютно соматически здоровым, хотя ИМТ свидетельствует о наличии у него I степени ожирения. Мало того, люди пожилого возраста, имеющие саркопению, то есть избыток жировой и недостаток мышечной ткани, не попадают в поле зрения специалистов, так как их ИМТ демонстрирует норму, а значит, отсутствие патологий, несмотря на то, что это не соответствует действительности. Как же быть в этой ситуации и оправдано ли рекомендовать всем проходить исследование МРТ? Конечно же, нет. Для начала необходимо определить вид ожирения.

Как мы выяснили, ИМТ не является объективным методом определения состава тела. Но определить избыток висцеральной жировой ткани все-таки можно. Золотым стандартом для определения состава тела является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия - денситометрии или МРТ. Но каждому пациенту не посоветуешь проведение этих процедур. Это затратно и для государства, и для человека. Наиболее объективным и технически простым показателем абдоминального ожирения является величина окружности талии (ОТ). Нормальными показателями окружности талии у мужчин является 94 см и меньше, а у женщин - 80 см и меньше. Кроме того, необходимо измерить окружность талии и бедер и рассчитать их соотношение: при абдоминальном ожирении указанное соотношение у мужчин $\frac{\text{ОТ}}{\text{ОБ}}$ превышает 1,0; у женщин $\frac{\text{ОТ}}{\text{ОБ}}$ - 0,85. Измерение окружности талии производится на середине расстояния между краем последнего ребра и гребнем подвздошной кости (crista iliaca (Wang J, 2003)). Необходимо отметить, что в зависимости от региона проживания критерии величины ОТ меняются, и они должны быть учтены при определении наличия висцерального ожирения. Данные показатели приведены в таблице 10.

Таблица 10

Величины ОТ, в соответствии с этнической принадлежностью

Страны/этнические группы		ОТ
Европеиды В США критерий АТР III (102 см для мужчин и 88 см для женщин), вероятно, и дальше будет использоваться в клинических целях	Мужчины	≥ 94 см
	Женщины	≥ 80 см
Южноазиатская этническая группа. Основано на китайской, малазийской и азиатско-индийской популяции	Мужчины	≥ 90 см
	Женщины	≥ 80 см
Китайцы	Мужчины	≥ 90 см
	Женщины	≥ 80 см
Японцы	Мужчины	≥ 85 см
	Женщины	≥ 90 см
Этнические южно- и центральноамериканцы, выходцы из центральноафриканских стран, Ближнего Востока и Восточно-Средиземноморского региона	До появления более специфических данных рекомендуется применение критериев для южно-азиатской этнической группы	

Определяя величину ОТ можно исключить или подтвердить наличие абдоминальной формы ожирения. Но как определить абсолютные количества жировой или мышечной ткани, чтобы знать исходную точку и отслеживать динамику в процессе снижения веса? Мало того, человек может и выглядеть стройным, и даже иметь нормальный вес, ИМТ и окружность талии, как на рисунке 55, где у пациента вес, ОТ, ОБ, ИМТ - все в пределах нормы, и только результаты биоимпедансного анализа состава тела дали объективную картину и не только для врача, но и для пациента, для которого избыток жировой ткани в сравнении с недостатком мышечной был неочевиден. То есть у достаточно молодого пациента начал формироваться состав тела по принципу саркопении, которая, как известно, может встречаться не только в старости, но и у молодых людей. И здесь измерение окружности талии может нас подвести. Нужны объективные

методы. Наиболее объективным и доступным методом определения состава тела на сегодняшний день является биоимпедансный анализ, степень объективности которого подтверждена многочисленными исследованиями, и то, что именно этот метод используется в космической и спортивной медицине, говорит само за себя. Этот метод исследования крайне прост в исполнении, максимально объективен и финансово доступен и для пациента, и для учреждения.

Биоимпедансный анализ - это простой для выполнения метод, дающий объективную картину качественного и количественного числа в теле человека следующих характеристик: жировая масса (кг), жировая масса %, тощая масса (кг), активная клеточная масса (кг), доля активной клеточной массы (%), скелетно-мышечная масса (кг), доля скелетно-мышечной массы (%), общая жидкость (кг), внеклеточная жидкость (кг), внутриклеточная жидкость (кг), минеральная масса (кг), основной обмен (ккал) и удельно основной обмен (ккал/кв. м), фазовый угол (градус). Импеданс состоит из двух элементов: активного сопротивления (R), характеризующего способность тканей к тепловому рассеиванию электрического тока, и реактивного сопротивления (Xc), характеризующегося смещением фазы тока относительно напряжения за счет емкостных свойств клеточных мембран, способных накапливать электрический заряд [60].



Клиника Системной Медицины
105066, г. Москва, ул. Доброслободская, д. 6, стр. 1
тел. 8(499)703-96-97, www.csm4you.ru, clinic@csm4you.ru
Оценка состава тела (биоимпедансный анализ)
Пациент: Н О В

Базовые данные		Прибор N 1480	Rc1_50 = 294.5	Rc2_50 = 281.8 (Ом)		
Дата обследования	13.09.2016 17:55:34	Сопрот. (акт. на 5 и 50 кГц, реакт. на 50 кГц), Ом	862 / 772 / 81			
Возраст, лет	41	Фазовый угол (50 кГц), град.	6.02			
Рост, см / Вес, кг	172 / 59.0	Внутриклеточная жидкость / Минеральная масса, кг	17.0 / 2.240			
Окр. талии / Окр. бедер, см	64 / 90	Основной обмен, ккал/сут.	1294			
Состав тела						
Индекс массы тела	19.9	18.5	25.0	11 / 92%		
Жировая масса (кг), нормированная по росту	19.1	10.3	17.2	33 / 139%		
Тощая масса (кг)	39.9	39.1	60.8	11 / 80%		
Активная клеточная масса (кг)	21.5	20.4	31.7	7 / 82%		
Доля активной клеточной массы (%)	53.8	50.0	56.0	18 / 102%		
Скелетно-мышечная масса (кг)	17.5	18.1	24.2	11 / 83%		
Доля скелетно-мышечной массы (%)	43.9	42.9	47.6	28 / 97%		
Удельный основной обмен (ккал/кв.м/сут.)	756.6	774.4	897.0	9 / 91%		
Общая жидкость (кг)	29.2	28.7	44.6	10 / 80%		
Внеклеточная жидкость (кг)	12.2	12.4	16.3	18 / 85%		
Соотношение талии / бедра	0.71	0.72	0.86	12 / 90%		
Классификация по проценту жировой массы (ожирение)	32.5	20.0	25.0	30.0	35.0	75 / 118%

Цифры справа от шкал нормальных значений обозначают: нижняя - процент от середины нормы; верхняя - значение центиля или z-скора (в соответствии с параметрами настройки).
Центили рассчитаны относительно референтной общероссийской выборки по данным исследования, проведенного в российских Центрах здоровья в 2010-2012 гг.: Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 493 с.

11.06.2020 18:03:28

Врач: _____

Рис. 55. Протокол биоимпедансного анализа состава тела пациента с нарушенными пропорциями скелетно-мышечной и жировой тканей (собственные данные).

По данным показателям, измеряемым биоимпедансным анализатором, проводится математический подсчет показателей, перечисленных выше, на основе того, что для каждой ткани уже известно собственное ρ (удельное электрическое сопротивление) (рис. 56).

Ключевой механизм работы биоимпедансного анализатора заключается в том, что не все элементы тела человека одинаково проводят электрический ток определенной частоты, что в итоге и позволяет дифференцировать ткани по их проводимости тока с разной частотой. Так, ток с низкой частотой 5 кГц хорошо проводит внеклеточная вода, а через клеточную мембрану данный ток проходит хуже, чем ток с частотой 50 кГц.

ПРИНЦИП РАБОТЫ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА КОМПОЗИТНОГО СОСТАВА ТЕЛА

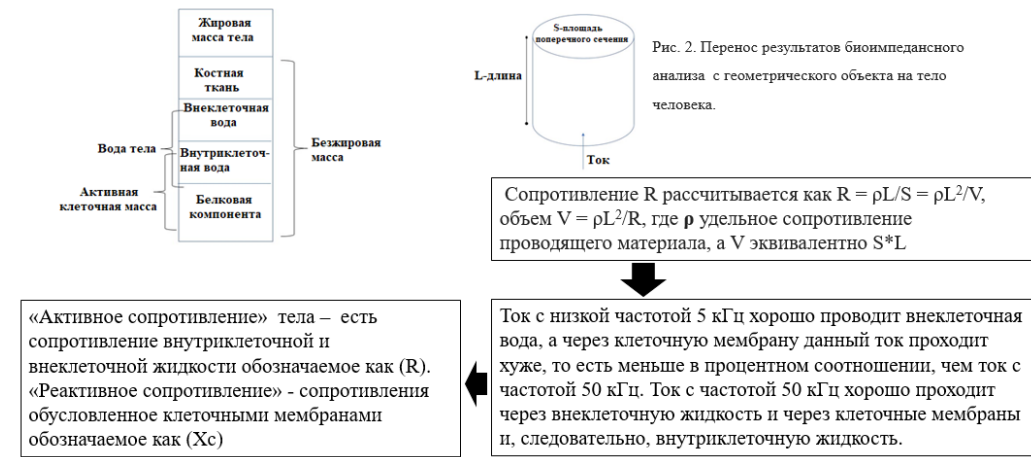


Рис. 56. Принцип работы биоимпедансного анализа состава тела человека [250,251].

Основными проводниками электрического тока в организме являются ткани с ионным механизмом проводимости, то есть ткани, богатые жидкостью и растворенными в ней электролитами. Необходимо заметить, что, если в жидкости отсутствуют ионы, например дистиллированная вода, электрический ток не проводится [252]. Для наглядности приведен рисунок 57, где показана прямая зависимость проводимости тканей электрического тока от содержания в них жидкости, и видно, что по мере увеличения содержания жидкости растет и электрическая проводимость [253].

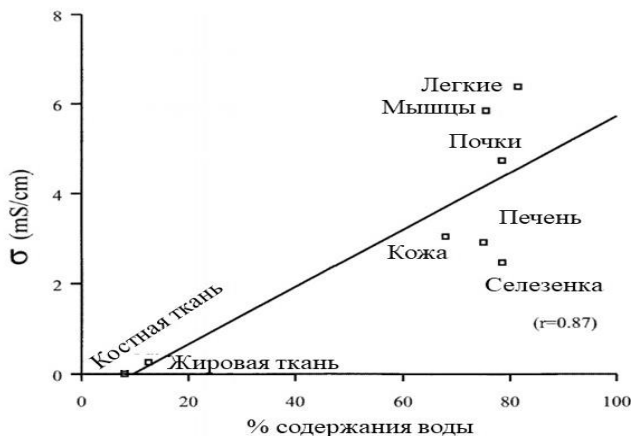


Рис. 57. Электрическая проводимость тканей организма [253].

Наиболее горячие споры разворачиваются относительно достоверности тех или иных методов. Золотым стандартом или эталонным методом определения состава тела человека и на сегодняшний день является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, или денситометрия. Но можно ли каждому человеку, тем более регулярно, не менее одного раза в месяц на протяжении 1-2 лет, производить это исследования для оценки динамики снижения веса? Конечно же, нет. А вот биоимпедансный анализ состава тела можно проводить регулярно без какого-либо вреда для здоровья пациентов. Рисунок 3 (стр.36) отражает высокую достоверность биоимпедансного метода определения состава тела человека, сравнимый по своей объективности с денситометрией.

Для наглядности в таблице 11 приведены основные свойства в сравнении наиболее популярных методов определения состава тела человека, используемых в медицинской практике.

Таблица 11

Сравнительный анализ особенностей различных методов оценки состава тела.

Свойства	ИМТ/ОТ/ОБ	Биоимпедансный анализ	МРТ/лучевые методы
Скорость выполнения	+	+	-
Простота использования	+	+	-
Учет индивидуальных особенностей	-	+	+
Наглядность отображения	-	+	±
Количество информации	-	+	+
Цена	+	+	-
Противопоказания/ ограничения	-	Возраст <18 лет, беременность и отсутствие конечности	Беременность, клаустрофобии

Кумулятивное значение диагностической чувствительности для ИМТ в отношении степени ожирения составляет 50%, специфичность 90% [254].

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании Glinborg D оценивали влияние инъекций тестостерона на безжировую массу тела (БМТ) и жировую массу тела (ЖМТ) у мужчин с гипогонадизмом вследствие приема опиоидных анальгетиков. Было выделено 2 группы, основная (20 человек) и плацебо-контролируемая (21 человек) и у всех уровень тестостерона был меньше 12 нмоль/л. Пороговая граница нормы и дефицита тестостерона, в том числе и по российским рекомендациям, 12,1 нмоль/л [43]. Режим инъекций тестостерона ундеcanoата - 1 раз в 8 недель, в течение 6 месяцев, то есть было проведено 3 инъекции. Средний возраст участников составил 55 лет. Средний уровень тестостерона до начала исследования составил 6,8 нмоль/л. По результатам тестостерон-заместительной терапии средний уровень в основной группе составил 12,3 нмоль/л, БМТ в основной группе в среднем выросла на 3,6 кг, в группе плацебо на 0,1 кг. ЖМТ в основной группе уменьшилась на 1,2 кг, в группе плацебо увеличилась на такое же значение. 6-месячная тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ) улучшила состав тела у мужчин с опиоид-индуцированным гипогонадизмом [173]. Таким образом, показано, что тестостерон положительно влияет на изменение веса, в первую очередь за счет жирового компонента, существенно его уменьшая, и использование биоимпедансного анализа помогает оценить эти изменения детально, тем самым предоставляет возможность контролировать происходящие положительные и, в случае возникновения, отрицательные изменения, что поможет своевременно менять тактику лечения, питания и прочих методов воздействия. Или другое исследование, Faria ER, где искали взаимосвязи между липидным спектром, глюкозой, инсулином, гомоцистеином, артериальным давлением и антропометрическими показателями. В исследование были включены 100 подростков в возрасте от 14 до 17 лет, % жировой ткани определяли на горизонтальном биоимпедансном

анализаторе. Нарушение уровня общего холестерина было у 57%, ЛПВП - 50%, ЛПНП - 47%, триглицериды - 22%. Инсулинорезистентность, инсулин, АД, глюкоза были не в пределах референсных значений у 11%, 9%, 5%, 4% соответственно. Выявлена значимая корреляция между % жировой ткани и инсулином $r=0,303$; $p<0,001$, инсулинорезистентностью $r=0,281$; $p<0,001$ [166]. Данное исследование подтверждает взаимосвязь инсулинорезистентности и ожирения и дает возможность, получая данные биоимпедансного исследования, предполагать результаты лабораторной диагностики или наоборот. Это не значит, что один метод может заменить другой. Это значит, что, увидев результаты одного метода исследования, врач может акцентировать свое внимание на определенных проблемах, назначая дополнительное обследование, с высокой долей вероятности предполагать наличие тех или иных диагнозов и подтвердить их, получив результаты дополнительного обследования.

Таким образом, использование биоимпедансного анализатора состава тела человека дает практикующим врачам возможность динамически контролировать изменения состава тела человека при помощи объективного инструментального метода исследования, наиболее технически простого в использовании, с затратой минимального количества времени и с низкими материальными затратами. Кроме перечисленного, важно отметить, что этот метод является безопасным для пациента и врача и не имеет ограничений по частоте использования.

Лабораторная диагностика

Согласно клиническим рекомендациям пациентам с ожирением необходимо провести лабораторное исследование следующих параметров: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) (нарушения липидного обмена - постоянный спутник ожирения); глюкоза натощак, оральная глюкозо-толерантная проба (ОГТТ), гликированный гемоглобин (HbA1c) - ввиду развития инсулинорезистентности и других нарушений углеводного обмена, в том числе и сахарного диабета 2 типа; аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспарагинаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), так как ожирение часто сопровождается развитием стеатоза, мочевины - нарушения пуринового обмена как следствие употребления избыточного количества углеводов и прежде всего фруктозы, распространенный симптом при ожирении [72]; креатинина-почечная патология также развивается на фоне нарушений обмена, сопровождающих ожирение, но, как правило, в отдаленной перспективе; тиреотропный гормон (ТТГ); пролактин (ПРЛ); оценка суточной экскреции кортизола с мочой, или ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, или оценка уровня кортизола в слюне - для исключения гиперкортицизма; общий и ионизированный кальций, 25-гидрокси-витамин D (25(OH)D) и паратиреоидный гормон (ПТГ) [1]. После выявления вышеуказанных нарушений необходимо было их своевременно купировать, тем более перед плановой бариатрической операцией. С учетом новых знаний о воспалении жировой ткани высказывалось множество предположений о необходимости лабораторного контроля факторов воспаления. Но, по данным ряда авторов, лабораторная диагностика практически бессмысленна, так как концентрация факторов воспаления в жировой ткани более чем в 100 раз выше, чем в плазме крови [172,179,182].

Дополнительные инструментальные методы диагностики

При морбидном ожирении кардиологическое обследование должно быть рутинным у таких пациентов для оценки факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, риска оперативного вмешательства и оценки функциональных резервов сердечно-сосудистой системы.

Индивидуальный подход является приоритетным и в случае пациентов с ожирением. Необходимо производить измерение артериального давления, при необходимости суточное мониторирование артериального давления - для выявления клинически значимых нарушений ритма и проводимости. Кроме того, важно зафиксировать и пульс. В перечне инструментальных методов исследования: электрокардиография (ЭКГ) - для исключения ишемии сердечной мышцы и нарушений ритма; рентгенологическое исследование органов грудной клетки, так как при ожирении часто развивается гипертрофия и дилатация левого желудочка, увеличение массы сердечной мышцы, вторичное развитие диастолической и систолической дисфункции миокарда, что способствует развитию хронической сердечной недостаточности; доплер-эхокардиография с исследованием характеристик трансмитрального потока крови и оценкой локальной кинетики миокарда; холтеровское мониторирование ЭКГ; при подозрении на ИБС-стресс-тест, при физической невозможности выполнения пациентом нагрузочной пробы показана фармакологическая стресс-эхокардиография с добутамином [1]. При наличии дыхательной недостаточности важно оценить степень ее выраженности и компенсации с помощью показателей газового состава капиллярной крови (PO_2 и PCO_2), в связи с высокой степенью распространенности синдрома обструктивного апноэ сна от 50 до 98%. В связи с чем и необходимо дообследование, включая полисомнографию, при циклически повторяющихся эпизодах значительного снижения сатурации крови кислородом более 4% от базальной, по данным пульсоксиметрии [1]. Кроме того, таким пациентам показано УЗИ печени и желчевыводящих путей для оценки размеров печени и характера ткани печени, а также диагностики желчнокаменной болезни, тоже достаточно распространенного явления при избыточной массе тела и/или ожирении [1]. И конечно же, нельзя не упомянуть возможность проведения компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Эти методы могут помочь понять и визуализировать место расположения отложений жировой ткани, например, подкожные или висцеральные части жировой ткани, а это, в свою очередь, дает возможность точной диагностики и дифференциации типов ожирения. Кроме того, эти методы позволяют точно определить общую площадь висцерального жира в $см^3$ [51].

3.10. Лечение ожирения

Медикаментозное лечение ожирения

Основой лечения любого вида и степени ожирения и самой сложной частью работы врача и пациента является модификация образа жизни пациента и приведение его принципов и параметров к физиологическим нормам. Правильное питание должно быть в жизни любого человека постоянным фактором, а не присутствовать лишь какой-то период, как при прохождении курса диет, распространяющих свое влияние на определенный срок для достижения цели, - после его окончания все достигнутые результаты обычно нивелируются. Суточные ритмы и физическая активность должны быть в режиме дня человека на ежедневной основе. То есть нельзя сегодня укладываться спать в 23 часа, а завтра и послезавтра в 2.00 или 0.30. Или ходить в спортклуб 3 раза в неделю, а оставшиеся 4 дня ничего не делать. При этом мы все живем в состоянии, когда наш режим дня может быть нарушен, например, командировками или самоизоляцией, как в период карантина по поводу коронавируса весной 2020 года. Но если режим дня соблюдается большую часть времени, то какие-то эпизоды не смогут внести существенных изменений в работу организма и адаптационные механизмы не будут перерасходованы.

Если повышение объема жировой ткани способствует развитию ожирения и целого шлейфа патологий, то снижение веса дает возможность снизить риски, прежде всего смерти и развития тяжелых метаболических заболеваний, макро- и микрососудистых патологий на их фоне или уменьшить их выраженность. В шведском исследовании, в котором сравнивались две группы пациентов с ожирением, пациентам одной из групп была проведена бариатрическая операция, а пациенты другой группы снижали вес при помощи консервативных методов лечения и модификаций образа жизни [76]. Пациенты второй группы, кто потерял вес на уровне около 10%, продемонстрировали снижение смертности на 29% почти через 11 лет. В подобном исследовании Look AHEAD, также длительного периода (более 8 лет), был показан несколько иной результат - изменение образа жизни не снизило частоту сердечно-сосудистых событий, но существенно и положительно повлияло на липидный спектр, способствовало снижению артериального давления, улучшению течения синдрома обструктивного апноэ во сне, уменьшению выраженности почечной недостаточности, выраженности депрессии и способствовало повышению физической активности [77].

Одним из важнейших компонентов лечения ожирения является поведенческая терапия, эффективность которой много раз доказана результатами соответствующих исследований. Я не буду углубляться в тонкости этой стороны терапии, но небольшой акцент на этом сделать считаю нужным. Данные двух крупных клинических исследований - Look AHEAD и Программы профилактики диабета - подтвердили эффективность этой составляющей терапии и являются золотым стандартом в формировании принципов данного вида воздействия [76]. Здесь учитываются все детали индивидуального подхода: как часто пациент общается со специалистом, ведет ли он дневник питания и все остальное, что способствует не только снижению веса, но и длительному его удержанию. На рис. 4 (стр. 42) показаны результаты исследования Look AHEAD, которые четко демонстрируют эффективность более интенсивного вмешательства в образ жизни и его модификацию.

Множество исследований демонстрируют необходимость контактов с пациентами на регулярной основе, например, каждую вторую неделю в течение года, после снижения веса для удержания достигнутых результатов или продолжения снижения веса (табл.12) [76].

Таблица 12

Ключевые компоненты комплексных поведенческих вмешательств по снижению веса на 7-10% [76].

Методы	Необходимые действия для потери веса	Необходимые действия для поддержания сниженного веса
Частота, продолжительность и вариант контактов	Еженедельный контакт лично или по телефону в течение 20-26 недель (интернет/эл.почта дают меньшую потерю веса). Групповой или индивидуальный контакт	Общение через неделю в течение 52 недель (или дольше). Ежемесячный контакт. Групповой или индивидуальный контакт
Диетическое питание	Низкокалорийная диета (1200-1500 ккал для тех, кто весит <113,4 кг; и 1500-1800 ккал для тех, кто весит ≥113,4 кг. Типичный состав макронутриентов: ≤30% жиров (≤7% насыщенных жиров), 15-25% белка, 45-55% углеводов (с учетом индивидуальных потребностей и предпочтений)	Потребление гипокалорийного рациона для поддержания сниженной массы тела. Типичный состав макронутриентов, аналогичный рациону для снижения массы тела
Назначение физической активности	180 минут в неделю умеренно-активной аэробной физической активности	200-300 минут в неделю умеренно-активной аэробной активности (та же ходьба), с учетом желательности силовых тренировок

	(например, быстрая ходьба). Также предпочтительны силовые тренировки	
Вариант поведенческой терапии	Ежедневный мониторинг потребления пищи и физической активности с использованием бумажных или электронных дневников. Еженедельный мониторинг веса. Структурированная учебная программа по изменению поведения (например, Программа по профилактике диабета) Регулярная обратная связь от специалиста	Иногда для ежедневного мониторинга потребления пищи и физической активности с использованием аналогичных дневников. Дважды в неделю для ежедневного контроля веса. Учебный план по изменению поведения, включая предотвращение рецидивов и индивидуальное решение ситуативных проблем. Периодическая связь от специалиста

Большое количество исследований [76] демонстрируют необходимость вести пациентами дневник питания, дневник физической активности на ежедневной основе, обязательно получать обратную связь от специалиста и своевременно корректировать возникающие нарушения. В век интернета огромная часть работы делается с помощью этого ресурса. Интернет-программы, способствующие снижению веса, дают значимый эффект тогда, когда хотя бы один раз в неделю пациент получает обратную связь от специалиста по электронной почте. Есть сообщение, что известная программа MyFitnessPal не продемонстрировала разницы в эффективности снижения веса в течение 6 месяцев [76]. То есть личный контакт пока более эффективен, а интернет-программы более доступны и технически, и материально.

Синдром обструктивного апноэ сна - достаточно распространенное состояние, сопровождающее пациентов с ожирением, особенно при развитии морбидного ожирения. Самым эффективным методом лечения этого состояния является снижение избыточной жировой массы тела, но даже при удачном течении процесса снижения веса, который занимает долгий промежуток времени, необходима помощь на всех этапах лечения. В случае подтверждения синдрома обструктивного апноэ сна среднетяжелого течения по результатам полисомнографии показано проведение неинвазивной вентиляции легких в режиме постоянного положительного давления в конце выдоха в дыхательных путях (CPAP) во время сна [1].

При абсолютной неоспариваемости необходимости нормализации образа жизни как фундамента крепкого здоровья мы должны и используем современные терапевтические или хирургические методы коррекции избыточной массы тела и/или ожирения и их коморбидных состояний. Причем наиболее эффективны именно сочетания модифицированного образа жизни и медикаментозных средств или хирургических воздействий. И приоритетной целью для врача является патогенетическое лечение, то есть воздействие на причину, а не на следствие. А такое воздействие в случае ожирения направлено именно на снижение веса. Таблица 13 очень показательно демонстрирует необходимость и эффективность снижения веса как приоритетной задачи в лечении таких пациентов.

Таблица 13

Влияние снижения массы тела на осложнения ожирения [255].

Заболевания, ассоциированные с ожирением	Снижение массы тела, необходимое для достижения клинически значимого эффекта (%)	Комментарии
СД 2 типа (профилактика)	3-10	Максимальный эффект при динамике $\geq 10\%$
Гипертензия	5-15	Артериальное давление продолжает снижаться при динамике $> 15\%$
Дислипидемия	3-15	Триглицериды продолжают снижаться при динамике $> 15\%$

Гипергликемия (повышенный HbA1c)	3-15	HbA1c продолжает снижаться при динамике >15%
Неалкогольная жировая болезнь печени	10	Уменьшение выраженности стеатоза, воспаления, фиброза
Синдром ночного апноэ	10	Некоторое улучшение при динамике >5%
Остеоартриты	5-10	Уменьшение симптоматики
Депрессии, стресс	5-10	Уменьшение симптоматики
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	5-10	Уменьшение симптоматики
Синдром поликистозных яичников	5-15	Оптимум при динамике $\geq 10\%$. Снижение уровня андрогенов, достижение овуляции, снижение инсулинорезистентности

Примечание: HbA1c - гликированный гемоглобин.

Один из наиболее известных препаратов - это сибутрамина гидрохлорида моногидрат, торговое название «Меридиа». В 2010 году были опубликованы результаты исследования SCOUT, продемонстрировавшие повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, после которых использование данного препарата было приостановлено во многих странах [8]. При разборе результатов исследования SCOUT было выяснено и указано на наличие грубых нарушений, таких как включение в исследование пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми патологиями или возраст пациентов более 65 лет и длительность терапии, которая в исследовании превышала допустимую в 5 раз. Кроме того, не учитывалась эффективность проводимой терапии в аспекте динамики снижения массы тела, что принципиально важно для принятия решения о необходимости дальнейшего лечения при демонстрации эффективности или отмены лечения в обратной ситуации. В 2015 году английские исследователи опубликовали данные ретроспективного исследования, в рамках которого оценили сердечно-сосудистые риски у пациентов, которым был назначен сибутрамин. Количество проанализированных данных составило 23 927 пациентов. Ученые пришли к выводу: если в исходе нет сердечно-сосудистых патологий, то вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений низкая, то есть вердикт, вынесенный в отношении сибутрамина, был ошибочным [8]. В настоящее время данный препарат используется во многих странах, в том числе и в России. Мало того, проведено несколько больших, многоцентровых исследований, которые продемонстрировали высокую эффективность сибутрамина на фоне его значимой безопасности. Механизм действия препарата основан на преимущественном центральном действии, подавлении обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина (менее выражено), в синапсах ЦНС, что обеспечивает появление чувства насыщения. Это не только сокращает количество съедаемой пищи, но и дает чувство удовлетворения и спокойствия, то есть препарат эффективно помогает при нарушениях пищевого поведения [8, 35]. Сибутрамин не только воздействует на центральные отделы энергетического контроля, но и активизирует β_2 - и β_3 -адренорецепторы [8], а это приводит к повышению термогенеза, соответственно к повышению окисления жиров и потенциально меньшему риску их отложения в жировую ткань. При оценке эффективности этого препарата в комбинации с диетой снижение веса на 5-10% достигалось значительно в большем количестве случаев, в сравнении с плацебо. При этом нарушения углеводного или жирового обменов не являются противопоказаниями, и при их наличии на старте сибутрамин показал эффективность и в отношении этих нарушений. Начальная доза этого препарата - 10 мг в день, однократного приема. Если эта доза является неэффективной, то ее повышают до 15 мг. Курс терапии - 1 год. На фоне приема препарата могут возникнуть небольшие увеличения значений пульса и артериального давления. При использовании этого

препарата необходимо объяснить пациенту, что он должен вести дневник АД и пульса. Противопоказаниями к назначению сибутрамина являются: сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия, аритмия, глаукома, наличие в анамнезе инфарктов или инсультов. Кроме того, противопоказано сочетание назначения сибутрамина с психотропными препаратами. И необходимо знать о том, что из всех зарегистрированных в нашей стране сибутраминсодержащих препаратов самым большим информационным ресурсом доказательных данных обладает комбинированный препарат сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой. Были проведены наблюдательные программы «Весна» (более 34 тыс. пациентов с ожирением) и «Примавера» в России.

Одним из самых известных и давно существующих на рынке препаратов является орлистат, который был одобрен FDA еще в 1999 году, сначала в рецептурном варианте, а с 2007 года его можно приобретать без рецепта. Орлистат - один из немногих препаратов, который одобрен регуляторными органами для лечения ожирения не только в Америке (FDA), но и в Европе (EMA). Действие препарата основано на связывании и подавлении липаз, которые синтезируются поджелудочной железой и желудком, что уменьшает усвояемость жиров, а значит, и калорийность рациона. Основным местом действия орлистата является тонкий кишечник, где орлистат блокирует желудочно-кишечные липазы, которые расщепляют триглицериды, поступающие с пищей, на свободные жирные кислоты и способствуют их усвоению через переносчиков жирных кислот, экспрессируемые эпителиальными клетками эпителия кишечника [8, 35]. Схема назначения препарата - таблетка 120 мг 3 раза в день. Эффективность препарата в отношении снижения веса в течение года составила 3% в сравнении с плацебо. Кроме того, пациенты, которые использовали орлистат, демонстрировали меньшее восстановление веса через два года и улучшение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и инсулина [8, 35]. Побочные и негативные явления на фоне применения орлистата: самым распространенным и часто встречаемым побочным эффектом является стеаторея. Механизм этого явления понятен и ожидаем. Очень важно предупреждать об этом эффекте пациента, иначе можно получить дискредитацию и препарата, и авторитета врача. Но существуют и более грозные осложнения, которые могут развиваться на фоне приема орлистата, такие как: гепатотоксичность, нефротоксичность - острая почечная недостаточность, развитие острого панкреатита, образование камней в почках и предраковые поражения толстой кишки [8, 35,256].

Исследование, которое описано в разделе питание [142], представило множество результатов относительно эффективности разных способов питания, физической активности и в том числе результаты сравнительных исследований сибутрамина и орлистата (рис. 58).

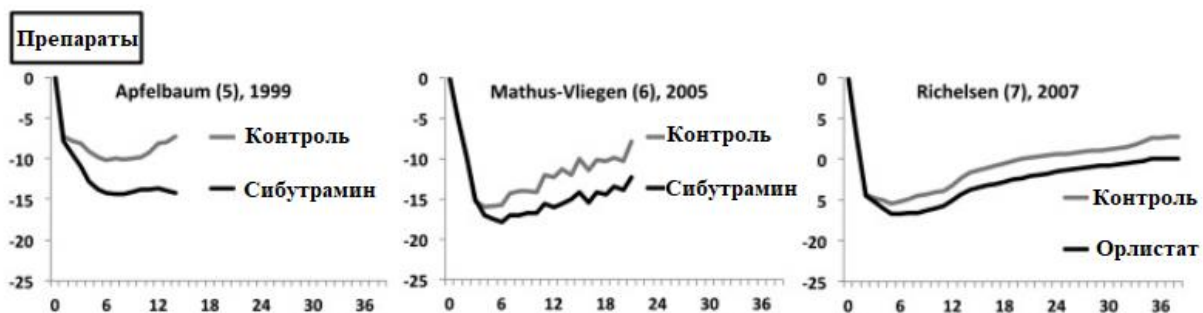


Рис. 58. Эффективность сибутрамина и орлистата в сравнении с плацебо в аспекте снижения веса [142].

Следующая группа препаратов, которая имеет очень высокую эффективность и многофакторность своих эффектов, - это агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). ГПП-1 представляет собой пептидный гормон из класса кишечных гормонов инкретинов, обладающий анорексигенным свойством, который образуется в процессинге препроглюкагона, секреция которого стимулируется после приема пищи энтероэндокринными L-клетками подвздошной кишки и проксимального отдела толстой кишки. У аГПП-1 много свойств, как и у любого гормона. Подавление или снижение: апоптоза бета-клеток [257], глюкозозависимой секреции глюкагона [257], сердечно-сосудистых рисков [258], метаболизма жирных кислот [259], систолического артериального давления [259], выраженности воспаления [260], массы тела [261], потребления пищи [262], опорожнения желудка [263], глюконеогенеза [264], липогенеза de novo [264], липотоксичности [264], развития или прогрессирования стеатоза печени [265]. Но есть и противоположные свойства. аГПП-1 стимулируют или повышают: функцию бета-клеток [257], биосинтез инсулина [257], глюкозозависимую секрецию инсулина [257], функцию сердца (хронотропный эффект) [259], чувство насыщения [266, 267], чувствительность к инсулину [264]. Из всего этого яркого перечня важных свойств выделяются два, значимых в аспекте ожирения: это снижение веса за счет уменьшения объема жировой ткани и уменьшение выраженности воспаления. Так как эти свойства имеют между собой прямую следственную связь, то есть, чем меньше жировой ткани, тем меньше выраженность воспалительной реакции, то использование аГПП-1 можно рассматривать как патогенетически обоснованное лечение. Эндогенный ГПП-1 под воздействием фермента дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) разрушается в течение двух минут. Рядом компаний были разработаны аналоги ГПП-1 с измененной молекулой, с разной степенью гомологичности, что определяет то или иное количество побочных эффектов и саму эффективность препарата. Одни компании добавляют к аминокислотному остатку жирную кислоту (C-18) или заменяют одну аминокислоту на другую. Другие компании пошли иным путем - удвоили молекулу и добавили иммуноглобулиновый «хвост», тем самым сделав молекулу устойчивой к воздействию ДПП-4. Но, повысив вес молекулы, она теряет ряд свойств, особенно важных с позиции прохождения гематоэнцефалического барьера в проекции срединного возвышения, то есть там, где доступны рецепторы ГПП-1 в области дугообразных ядер гипоталамуса. Вес молекулы и ее способность проходить через гематоэнцефалический барьер во многом определяют выраженность таких эффектов, как чувство насыщения, удовлетворения от съеденной пищи и в целом анорексигенный эффект (рис. 59).

Как видно на рисунке 60 семаглутид существенно превосходит действие дулаглутида в аспекте снижения массы тела, в том числе, и ввиду меньшей величины его молекулы, а значит, большей способности воздействовать на анорексигенный пул нейронов, стимулирующих синтез ПОМК и КАРТ, помогающих быстрее достигать ощущения сытости при употреблении значительно меньшего объема пищи. Кроме того, на рисунке 20 (стр.62) изображены центральный орган регуляции энергетического баланса и рецепторы ГПП в анорексигенном пуле нейронов дугообразного ядра.

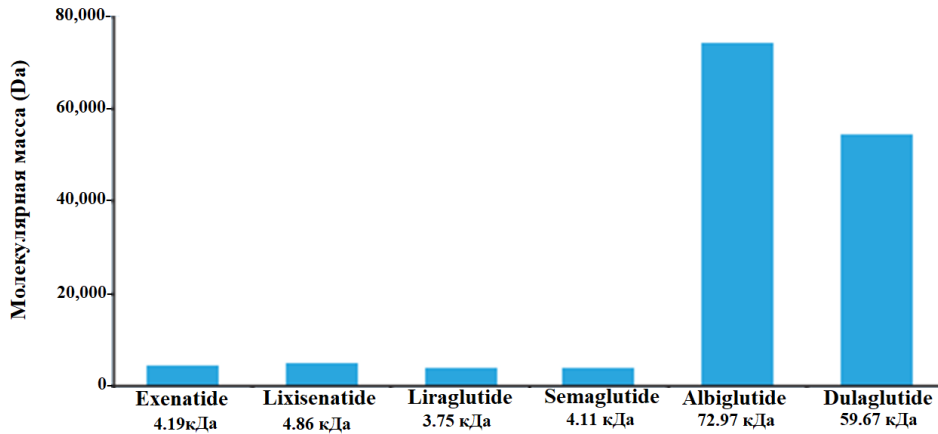


Рис. 59. Молекулярная масса агонистов рецепторов ГПП-1 [268-272].

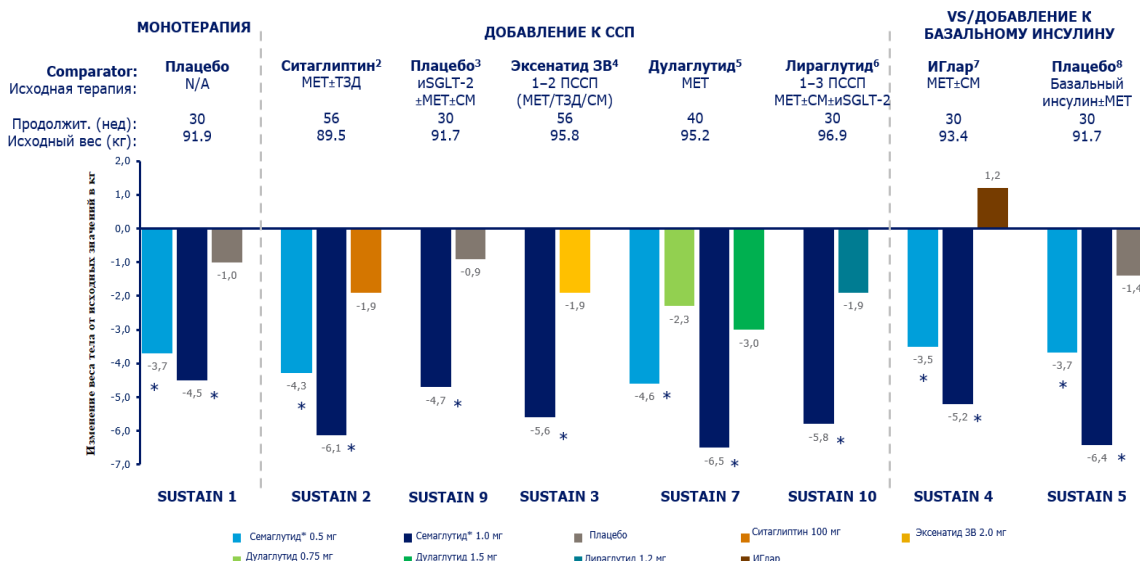


Рис. 60. Динамика массы тела (в кг) в многочисленных исследованиях SUSTAIN 1-5,7,9,10. * $p < 0,0001$ с группой сравнения. BW - вес тела; dur - продолжительность; exenatide ER - exenatide пролонгированного действия; IGlax - инсулин гларгин; MET - метформин; N/A - не применяемый; OAD - пероральные антидиабетические средства; SGLT-2i - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2; SU - препараты сульфонилмочевины; TZD - тиазолидиндионы; нед - неделя [273-278].

Многочисленные исследования продемонстрировали высокую эффективность в отношении снижения веса, чувства сытости, кардиопротективных эффектов и контроля гликемии. Большинство препаратов из класса аГПП-1 имеют показания для использования их у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Но компания «Ново Нордиск» зарегистрировала показания для лечения ожирения для той же самой молекулы лираглутида, которая ранее была зарегистрирована для лечения сахарного диабета 2 типа. Сейчас на рынке представлены препараты из класса аГПП-1 с разной продолжительностью действия, которые предполагают инъекции от одного или двух раз в день, до одного раза в неделю. Мало того, уже появилась таблетированная форма аГПП-1 (семаглутид-Ребелсас), что само по себе представляет некую революцию в аспекте производства гормональных молекул этого класса, которые ранее могли существовать только в инъекционной форме. На примере лираглутида: снижение веса у пациентов только с ожирением, без диабета, при

использовании максимальной дозы 3 мг составило минус 10% у более, чем 35% пациентов, что является очень существенным результатом [35].

Есть еще большой класс препаратов, который уже или еще не зарегистрирован в России, но используется в других странах и вызывает огромный интерес у специалистов, не имеющих возможности использовать данные препараты в своей практике. В таблице 14 указаны препараты для лечения ожирения, но не все из них имеют разрешение для использования в нашей стране. Например, орлистат или лираглутид имеют такие разрешения и успешно применяются у больных с ожирением.

Таблица 14

Препараты, назначаемые для лечения ожирения [8]

Препарат	Механизм действия	Снижение массы тела (длительность исследования)	Основные побочные эффекты и предостережения
Фентермин*	Дериват амфетамина-норадренергический, дофаминергический симпатомиметик	3,6 кг (2-24 нед.)	Повышение АД, ЧСС, эйфория, привыкание
Диэтилпропион*	Дериват амфетамина-норадренергический, дофаминергический симпатомиметик	3 кг (6-52 нед.)	Повышение АД, ЧСС, эйфория, привыкание
Орлистат	Ингибитор желудочно-кишечных липаз	2,9-3,4 кг (1 год)	Снижение абсорбции жирорастворимых витаминов, учащение дефекации, стеаторея
Лоркасерин*	Агонист серотонинергических рецепторов 5-HT ₂ -С	3,6 кг (1 год)	Головная боль, головокружение, слабость, тошнота, запоры
Налтрексон/бупропион*	Блокада опиоидных рецепторов/блокада обратного захвата норадреналина, дофамина	4,8% (1 год)	Головная боль, головокружение, рвота, запоры, бессонница
Фентермин/топирамат*	Модуляция ГАМК-рецепторов/усиление продукции норадреналина	6,6-8,6 кг (1 год)	Парестезии, головокружение, бессонница, запоры
Лираглутид 3 мг	Агонист рецепторов ГПП-1	58 кг (1 год)	Тошнота, рвота, головная боль, панкреатиты

*Примечание: *- не зарегистрированы в РФ для лечения ожирения; АД - артериальное давление; ЧСС - частота сердечных сокращений; ГПП-1 - глюкагон-подобный пептид-1; 5-HT₂-С - гидрокситриптамин; ГАМК - гамма-аминомасляная кислота.*

Один из популярных классов препаратов в прошлом, по поводу которого до сих пор не утихают горячие споры, - это тиазолидиндионы. Почему в прошлом, потому что, к сожалению, во многих странах препараты этой группы не получают разрешительных документов ввиду того, что в ряде исследований были продемонстрированы существенные негативные эффекты, например, повышение риска развития онкологических заболеваний или повышение объема жировой ткани. По поводу повышения риска развития новообразований - достаточно спорный вопрос, пока не получивший достоверных подтверждений. Что касается повышения объема количества жировой ткани, то здесь очень важны детали, так как пиоглитазон способствует повышению подкожной части жировой ткани и снижает объем висцерального жира, то есть действие препарата приводит к снижению выраженности воспаления жировой ткани. Попробуем разобраться, за счет каких свойств тиазолидиндионов достигаются такие эффекты. Во-первых, они снижают липотоксичность за счет подавления липолиза, а значит, и снижения уровня НЭЖК [78]. Во-вторых, уменьшается уровень и длинноцепочечных жирных кислот, активированных ацетил-СоА

в мультиферментном комплексе синтазы жирных кислот, в том числе, и в мышечной ткани. В-третьих, упомянутое ранее перераспределение жировых отложений с уменьшением объема висцерального жира и увеличением объема подкожного. В-четвертых, снижается выраженность инсулинрезистентности и повышается чувствительность к инсулину в мышечной и печеночной тканях и повышается способность инсулина к его блокирующему действию в отношении липолиза. В-пятых, тиазолидиндионы способны повышать синтез адипонектина и его рецепторов в мышцах, который в свою очередь способен снижать или подавлять выраженность воспаления жировой ткани. В-шестых, под действием пиоглитазона повышается синтез аденозинмонофосфат киназы (AMP-киназы) [78]. В-седьмых, этот класс повышает активность ацетил-СоА-карбоксилазы и карнитинпальмитоилтрансферазы с блокированием малонил-СоА, что, в свою очередь, способствует повышению транспорта НЭЖК в митохондрии, где они подвергаются β -окислению. А это способствует развитию целой цепи положительных эффектов, таких как повышение чувствительности к инсулину, снижению уровня НЭЖК, повышению уровня энергии и расхода жирных кислот, а не их запасанию. В-восьмых, относительно уровня воспаления, которое подавляется не только повышением уровня синтеза адипонектина, под действием пиоглитазона, но и активацией PPAR γ рецепторов, что снижает экспрессию NF- κ B, ключевого фактора воспаления [78]. Также есть сообщения, что пиоглитазон способствует улучшению функции β -клеток, в том числе, и за счет активации PPAR γ рецепторов. Это можно рассматривать как девятое свойство тиазолидиндионов. Как известно, самой распространенной причиной смерти в мире являются сердечно-сосудистые заболевания и дисфункция эндотелия венечных и каротидных сосудов. Ключевую роль в этом играет нарушение липидного обмена на фоне множества метаболических патологических изменений с нарушением фракций холестерина. Стимуляция PPAR γ снижает уровень триглицеридов, уровень аполипопротеина В-100 и повышает уровень ЛПВП. Тиазолидиндионы через активацию PPAR γ способствуют снижению выраженности воспаления, уменьшению липотоксичности, нормализации липидного обмена, повышению синтеза адипонектина. Нельзя забывать и о том, что PPAR γ рецепторы достаточно широко представлены в гипоталамическом центре регуляции энергетического контроля, в анорексигенном пуле нейронов [78].

И еще один из компонентов терапевтического воздействия на проблему избыточно развитой жировой ткани - это использование про- и пребиотиков.

На сегодняшний день терапевтический «ассортимент» для воздействия на патологически измененный микробиом человека не столь велик. Он включает в себя: пробиотики - жизнеспособные бактериальные штаммы, пребиотики - питательные вещества, прежде всего пищевые волокна, в качестве энергетических ресурсов для микробиома, синбиотики - смесь пробиотиков и пребиотиков, что и технически удобно, и, возможно, способствует лучшему сохранению биологической активности пробиотиков, и фекальная микробная трансплантация. Все эти методы имеют сторонников и противников, доказательства и противоречивые данные, но ни у кого не вызывает сомнения необходимость дальнейшего изучения этого вопроса, так как микробиом уже давно не воспринимается как инертная масса бактерий, не оказывающая никакого воздействия на человека.

Пробиотики сильно отличаются один от другого, в зависимости от количества и вида штаммов, формы (лиофилизат или раствор) и прочих факторов. Самыми известными и хорошо изученными микроорганизмами нашего организма являются *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. В 2019 году был представлен метаанализ, в который вошли 72 экспериментальных исследования и

15 исследований с участием людей, результаты которого продемонстрировали очень впечатляющие данные: в 85% случаев использование пробиотиков способствовало снижению веса за счет жировой ткани в сравнении с теми участниками, которые получали плацебо [79]. Некоторые штаммы лакто- и бифидобактерий были наиболее эффективны в отношении снижения жировой ткани, такие как: *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *B. infantis*, *B. longum* и *B. Breve* [79]. Использование этих штаммов в экспериментальных работах на животных (мышях) продемонстрировало существенное снижение белой жировой ткани, уменьшение концентраций инсулина, лептина, холестерина, мочевой кислоты, провоспалительных маркеров, таких как TNF α , MCP-1 (фактор хемотаксиса), ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др., способствующих повышению выраженности воспаления и развития метаболических коморбидных патологий и росту жировой ткани, и в то же время повышение активности PPAR- α , CPT1 / 2 (карнитин пальмитоилтрансфераза 1 и 2) и ACOX-1 (ацил-КоА оксидаза-1), наоборот, повышающих окисление жиров, и значит, снижение их запаса с последующим каскадом положительных реакций [80]. Также отмечены положительные эффекты при использовании других микроорганизмов, таких как: *Pediococcus pentosaceus* LP28, *Bacteroidesiformis* CECT 7771, *Akkermansia muciniphila* и *Saccharomyces boulardii* Biocodex [81]. В 2014 году были опубликованы результаты исследования, в котором принимали участие дети. В течение четырех месяцев детям в пищу добавляли пробиотическую добавку VSL#3, содержащую следующие микроорганизмы: *Streptococcus thermophilus* DSM24731, *L. acidophilus* DSM24735, *L. delbrueckii* подвид *Bulgarius* DSM24724, *L. paracasei* DSM24733, *L. plantarum* DSM24730, *B. longum* DSM24736, *B. infantis* DSM24737 и *B. breve* DSM24732 - и получили существенное снижение ИМТ, снижение выраженности гепатоза, повышение уровня ГПП-1 в сравнении с контрольной группой [82]. Исследование, результаты которого были представлены в 2019 году, проводилось в течение 8 недель, в этот период участникам добавлялся синбиотик: к *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium bifidum* добавляли инсулин. Полученные данные свидетельствуют, что этот синбиотик способствовал значимому снижению массы тела в сравнении с контрольной группой, а также снижению в плазме крови уровней общего холестерина и триглицеридов. Кроме того, что особенно интересно, у этих пациентов заметно снизился уровень тревоги и проявлений депрессии, что обоснованно предполагает воздействие микробиома или его производных на ЦНС и нейрохимические процессы, где и формируются настроение и поведенческие реакции [83]. Несколько работ продемонстрировали, что использование пробиотиков (*BSH*-активного *L. reuteri* NCIMB 30242 в йогурте) способствует снижению ЛПНП и общего холестерина у пациентов с нарушенным липидным профилем, но при этом повышает степень усвояемости жирорастворимого витамина D₃ [80]. Встречаются работы, которые демонстрируют повышение общего веса, при этом улучшение показателей углеводного и липидного обменов. Возможно, это связано с ростом мышечной массы или подкожно-жировой, а не висцеральной части жировой ткани. На многие эти и другие вопросы ученым еще предстоит дать ответы.

Существует не менее актуальный по самому использованию про- и пребиотиков вопрос доставки этих микроорганизмов до их основного места действия - кишечника. На этом пути очень много препятствий, начиная с внешних факторов: температура, кислород, солнечный свет, попадание других микроорганизмов - до внутренних факторов, например, соляной кислоты желудка. И, несмотря на то, что множество исследований демонстрирует эффективность разных форм пробиотиков, есть исследования, которые убедительно доказывают эффективность не изолированных штаммов, а их сочетание с пищевыми компонентами, являющимися своего рода

матрицей или биологическим носителем, способствующим сохранению биоактивности и жизнеспособности штаммов не только до, но и после попадания в организм человека. Ряд исследований доказывают своими результатами, что именно использование кисломолочных продуктов как основных, наиболее изученных вариантов матрицы для пробиотиков является более эффективным, чем использование лиофилизированного порошка в капсулах или на основе физиологического раствора [80]. Дозировка штаммов может быть от 100 млн. до 10 млрд. КОЕ. Также широко обсуждаются варианты использования злаков, ячменя, солода, пшеницы в качестве носителей, особенно для людей с пищевой непереносимостью коровьего молока. И наиболее перспективным продуктом, выступающим и в качестве матрицы, и в качестве пребиотика, многие исследователи считают инулин и фруктоолигосахариды (ФОС), то есть это вариант синбиотика [80]. Исследований, которые демонстрируют эффективность синбиотиков, достаточно много на сегодняшний день, а с учетом роста приверженности принципам вегетарианства или веганства, спрос на них будет только расти. Таблица с основными пребиотиками в приложении 85

У любого вида терапии есть свои положительные и отрицательные эффекты. И не все контрольные органы согласны с тем, что можно официально использовать такие заявления в отношении пробиотиков как средств, уменьшающих риски заболеваний или обладающих лечебными свойствами [80]. Например, FDA (американский регуляторный орган по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрил использование пробиотиков, но не одобрил их в качестве лечебных средств. Вероятнее всего, в связи с тем, что существуют риски развития таких тяжелых явлений, как сепсис, повышенная иммунореактивность и повышение устойчивости патогенной флоры к антибиотикам при использовании пробиотиков [80]. Основной группой риска в отношении этих явлений становятся пожилые пациенты с ослабленной иммунной системой и массой коморбидных состояний.

Очевидность необходимости и эффективности восстановления физиологического баланса микробиома, уверена, никем не оспаривается. Выше уже обозначены наиболее эффективные штаммы и методы их доставки. И так как микробиому уделяют все больше внимания, то многие исследователи и врачи находятся не только в поиске и обозначения патогенетических звеньев этой проблемы, но и способов ее решения. Одним из таких решений предлагают рассмотреть эффективность в отношении защитных свойств эпителия кишечника при использовании аминокислоты глутамин. Кроме того, она является надежным источником АТФ (аденозин-5-трифосфат) для клеток и улучшает метаболизм азота бактериями в кишечнике и в целом состояние микробиома и кишечника. Ученые отмечали, что использование глутамин повышало иммунный статус, стрессоустойчивость, особенно у тяжелобольных пациентов [147].

Таким образом, становится очевидной необходимостью в полноценных результатах исследований, которые могли бы определить состав, дозы, схемы лечения для тех или иных групп пациентов и видов патологий с минимальным количеством побочных эффектов. Несмотря на то, что продемонстрированы значимые положительные эффекты использования пре- и пробиотиков в отношении снижения объема жировой ткани и улучшения метаболических показателей при ожирении и коморбидных патологиях, существуют данные об улучшении и когнитивных функций, и многих других.

Хирургическое лечение

Бариатрические операции - хирургические вмешательства, выполняемые на органах пищеварительного тракта с целью снижения массы тела.

Бариатрическая операция может быть рекомендована при морбидном ожирении у пациентов от 18 до 60 лет и неэффективности консервативных методов лечения, проводимых ранее. Критерием назначения хирургического лечения являются: ИМТ ≥ 40 кг/м² независимо от наличия сопутствующих заболеваний и ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии тяжелых заболеваний, на которые эффективно воздействует снижение объема жировой ткани [1].

Кроме показаний всегда существуют и противопоказания к бариатрическим операциям:

- беременность;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- онкологические заболевания;
- психические расстройства: тяжелые депрессии, психозы (в том числе хронические), злоупотребление психоактивными веществами (алкоголем, наркотическими и иными психотропными), некоторые виды расстройств личности (психопатий);
- заболевания, угрожающие жизни в ближайшее время, необратимые изменения со стороны жизненно важных органов (ХСН III-IV функциональных классов, печеночная, почечная недостаточность и др) [1].

Существуют и специфические противопоказания для проведения бариатрических операций:

- отсутствие очевидных попыток консервативного лечения ожирения до операции;
- отсутствие дисциплины и возможности участия в длительном послеоперационном наблюдении;
- отсутствие у пациента возможности самообслуживания, отсутствие помощи со стороны семьи или социальной поддержки [1].

Ожирение - мультидисциплинарное заболевание, которое объединяет усилия и знания многих специалистов. В случае принятия решения о необходимости выполнения бариатрической операции в периоперационной подготовке, постоперационном периоде и на этапе реабилитации потребуются совместное ведение пациента такими специалистами, как эндокринолог, хирург, терапевт/кардиолог, диетолог, психолог/психотерапевт и при необходимости привлечение других специалистов [1].

На этапе предоперационной подготовки обязательно нужно предусмотреть консультацию психиатра (при добровольном согласии пациента) с целью выявления психиатрических заболеваний, которые, как указано выше, являются противопоказанием к проведению таких операций. Прежде всего, это связано с тем, что подобные пациенты не смогут длительно выполнять рекомендации для восстановления после операции, принимать медикаменты, иногда пожизненно, что требует понимания, усилий и психического здоровья. Кроме того, пациентам со сверхожирением (ИМТ ≥ 50 кг/м²), с высоким анестезиологическим и хирургическим рисками будут рекомендованы снижение веса, коррекции вентиляционных и гемодинамических нарушений, компенсации обменных и метаболических нарушений.

С целью достижения результата может быть установлен внутрижелудочный баллон [1]. Одним из важнейших компонентов предоперационной подготовки и снижения веса является выполнение диетических рекомендаций на основе низкокалорийного рациона и повышение физической активности с учетом исходных данных. Наличие СД 2 типа определяет необходимость достижения уровня HbA1c $\leq 7-7,5\%$. Не менее важно оценить состояние глубоких вен нижних конечностей методом ультразвуковой доплерометрии. Также важно донести до женщин репродуктивного возраста необходимость предохраняться от развития беременности до операции и через 12-24 часа после нее. Использование препаратов, содержащих эстрогены, во избежание тромбоэмболических

осложнений надо заблаговременно отменить - не менее чем за месяц до оперативного вмешательства. И обязательным исследованием на этапе предоперационной подготовки является проведение гастроскопии и скрининг на *H.pylori* с прохождением терапии при положительном результате [1].

Виды бариатрических операций (рис. 4,5 стр.30), механизм действия, функциональная обратимость таких операций, их эффективность и безопасность, диетотерапия на пред- и постоперационных этапах, а также основные виды витаминной и микроэлементной недостаточности после проведения бариатрических операций и способы их профилактики и лечения находятся в приложении.

Еще одной, возможно, самой сложной задачей является не снижение, а удержание веса после его снижения. Это удастся, к сожалению, еще более меньшему количеству людей, чем тем, кто может сбросить вес и не один раз в своей жизни. Рисунок 6 (стр.42) и результаты исследования, представленные на этом графике [145], очень красноречиво отображают масштабы данной проблемы. Почему людям, которые смогли однажды сбросить лишний вес, не удается удержать свои результаты? На мой взгляд, потому, что не удается сформировать привычку правильно питаться и поддерживать постоянную физическую активность. При соблюдении этого правила вес удавалось бы удерживать на протяжении всего периода жизни.

Следует обратить внимание на таблицу, содержащую информацию о дополнительных веществах или продуктах, которым приписывают, обоснованно или нет, свойства снижать объем жировой ткани и прочие эффекты. Если не рассматривать эти вещества, как основные методы лечения, то они могут быть использованы, особенно если пациент глубоко убежден в их эффективности.

В приложении можно посмотреть таблицу 83, содержащую информацию о дополнительных безрецептурных средствах и продуктах, которые используются для снижения веса.

Таким образом, при достаточном количестве лекарственных средств, воздействующих на все звенья патогенеза ожирения, включая верхний уровень регуляции энергетического баланса, краеугольным камнем является совместная работа врача и пациента по модификации образа жизни. Важны все аспекты здорового образа жизни, при том, что они очевидны, большинство пациентов игнорируют эту информацию. Задачей врача является детальное разъяснение всех факторов, требование и контроль выполнения рекомендаций в полном объеме. Ряд препаратов, таких как аГПП-1, сибутрамин или орлистат, признаны большинством мировых сообществ как эффективные и безопасные для снижения массы тела за счет жировой ткани. В то же время в отношении ряда препаратов нет единого мнения, как, например, в отношении тиазолидиндионов, и, несмотря на то, что эффективность их неоднократно доказана, тень сомнения по поводу их безопасности является препятствием к их регистрации, в том числе и в нашей стране. Также много споров в отношении использования про- и пребиотиков для снижения жировой массы тела. Еще больше споров в аспекте фекальной трансплантации. Несмотря на то, что во многих исследованиях эффективность БАДов с претензией на эффективность в отношении снижения жировой ткани не продемонстрировала никаких положительных результатов, еще много специалистов рекомендуют и используют их в своей практике.

Выводы

На основании всего вышеизложенного становится очевидным, что избыточный вес и ожирение - глобальные проблемы в масштабе эпидемии. Медицина не стоит на месте и постоянно появляются все новые и все более эффективные средства в борьбе с избыточным весом и

ожирением. Фундаментом в лечении ожирения является модификация образа жизни: правильное питание, введение в режим дня ежедневных физических нагрузок и следование циркадным ритмам организма. Необходимо помнить, что коррекция ожирения может решить или существенно уменьшить весь тот комплекс соматических и психосоматических проблем, который, как правило, имеется у пациентов с ожирением. Для достижения максимального эффекта, который возможен при формировании физиологического состава тела и ликвидации ожирения и системного субклинического воспаления жировой ткани, необходимо опираться на знания патофизиологических процессов, происходящих в организме людей с метаболическим синдромом, ожирением, СД 2 типа и другими коморбидными состояниями. Рисунок 61 показательно демонстрирует эффективность различных методов, используемых при работе с пациентами с избыточной массой тела и/или ожирением.

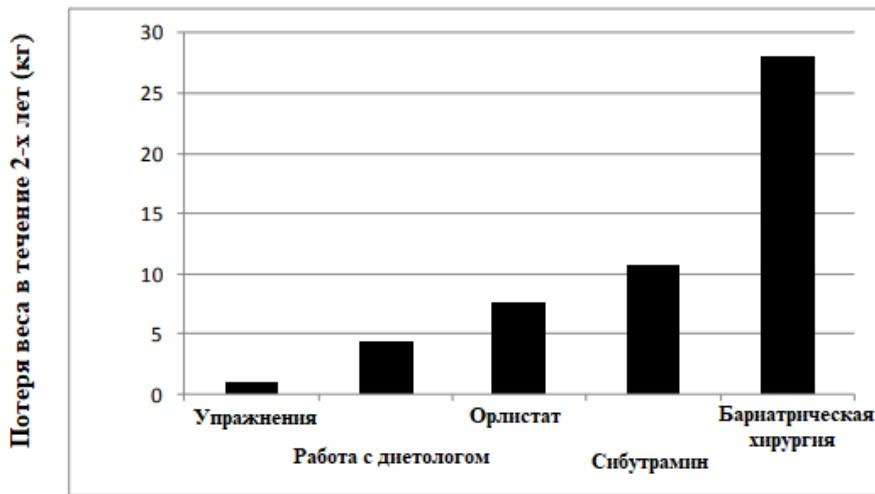


Рис. 61. Потеря веса через два года после лечения при помощи: физических упражнений, консультаций диетолога и правильного питания, использования препаратов орлистата и сибутрамина и проведение бариатрических операций [146].

Глава 4. Андрогенный дефицит

4.1. Эпидемиология дефицита тестостерона

Прогресс в развитии медицины, позволили человеку жить намного дольше, чем ранее. Количество мужчин, которые достигли возраста старше 85 лет, за последний век стало в 31 раз больше [279]. Дефицит тестостерона - это одно из самых интересующих ученых и врачей состояний на сегодняшний день. Огромное количество статей посвящено эпидемиологии, диагностике, лечению дефицита тестостерона. К сожалению, информация довольно противоречива, даже в отношении распространенности этого состояния, в том числе и потому, что для разных стран референсные значения существенно отличаются друг от друга. Например, по данным одного из известнейших исследований, Массачусетского исследования старения мужчин, распространенность дефицита тестостерона составила 6%, потому что изначально лабораторным критерием являлся уровень тестостерона ниже 6,94 нмоль/л. Через 7 лет эту цифру изменили на <13,88 нмоль/л, но в сочетании по меньшей мере с тремя симптомами андрогенного дефицита. Таким образом, распространенность дефицита тестостерона увеличилась с 2,4 млн американцев в возрасте до 70 лет до 13 млн [280]. Действительно, эти цифры несопоставимы. По данным других авторов, распространенность дефицита тестостерона среди мужчин европейцев и американцев среднего и пожилого возраста варьировала от 2,1% до 12,8%, увеличиваясь у тех мужчин, кто имел избыточную массу тела или ожирение, диабет и другие сопутствующие заболевания [16]. Вариабельность распространенности дефицита тестостерона от 10 до 40% у мужчин старше 45 лет, по данным российских ученых, вызывает большой интерес и желание получить более точные данные [43].

Известным фактом является возрастное снижение продукции тестостерона примерно на 0,4-2,0%, в среднем с 30-летнего возраста [281,282]. Его называют мужской менопаузой, мужским климаксом или климактерием, возрастным андрогенным дефицитом (late-onset hypogonadism), андропаузой, синдромом PADAM (частичный андрогенный дефицит у пожилых мужчин - partial androgen deficit in aging men). Все эти названия не отражают в полной мере происходящих изменений в организме мужчин. В настоящее время наиболее распространенным наименованием является андрогенный дефицит или дефицит тестостерона у взрослых мужчин. Кроме того, что с возрастом уменьшается синтез общего тестостерона, увеличивается синтез глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), то есть прогрессивно уменьшается уровень свободного тестостерона. Состояние дефицита тестостерона у взрослых или пожилых мужчин не является ни классическим первичным (органическая патология яичек), ни вторичным (патология на уровне гипофиза или гипоталамуса) гипогонадизмом. Мало того, это состояние может иметь элементы проявлений и первичного, и вторичного гипогонадизмов. По данным Балтиморского исследования старения мужчин, каждый десяток лет увеличивает количество мужчин с андрогенным дефицитом, начиная от 20% среди мужчин старше 60 лет и заканчивая 50% среди мужчин старше 80 лет [91,283-285]. Изменения происходят системно. Уменьшается и синтез гонадотропин-рилизинг гормона, это, в свою очередь, снижает амплитуду импульсных всплесков лютеинизирующего гормона (ЛГ), вплоть до половины от того, что синтезировалось в молодом возрасте [91,282,286,287]. Уменьшается разница в уровнях тестостерона в течение дня. Иначе говоря, нет таких высоких уровней тестостерона утром, и в то же время можно наблюдать в течение дня такие же низкие уровни тестостерона, которые свойственны в норме в позднее вечернее время. Нельзя не указать на органические изменения в ткани яичек, а именно, снижение количества клеток

Лейдига, то есть клеток, синтезирующих тестостерон. Это в очередной раз напоминает о многофакторности и системности происходящих с возрастом изменений. Многочисленные работы свидетельствуют также о том, что такие заболевания или состояния, как ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) или некомпенсированный сахарный диабет 2 типа могут сопровождаться дефицитом тестостерона более чем в 50% случаев. В связи с этим, в 2010 году Всемирным эндокринологическим обществом были даны рекомендации и в 2013 году МЗ РФ о необходимости контроля тестостерона у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, что повышает частоту выявления андрогенного дефицита, соответственно компенсацию этого дефицита и эффективность проводимого лечения в целом [288-291,88,292-296]. Известный английский ученый Малкольм Каррузерс дал очень впечатляющее наименование адипоциту, назвав его «осью зла» и связав развитие метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, тромбозов, гипертонической болезни, андрогенного дефицита и субклинического воспаления жировой ткани, именно с увеличением не только размеров клеток жировой ткани, но и с увеличением их количества, на основе которого и развивается масса коморбидных состояний [297].

Еще одно исследование, которое заслуживает внимания, целью которого было изучение не только распространенности дефицита тестостерона у мужчин, но и поиск причин развития этого состояния. Это Европейское исследование мужского старения среди мужчин с дефицитом тестостерона (the European Male Ageing Study - EMAS) [18]. В исследовании приняли участие 3369 мужчин из 8 европейских городов в возрасте от 40 до 79 лет, которых разделили на четыре группы на основе значений тестостерона (полюсных значений от минимального 10,5 нмоль/л) и уровня ЛГ (9,4 Ед/л), рисунок 62.

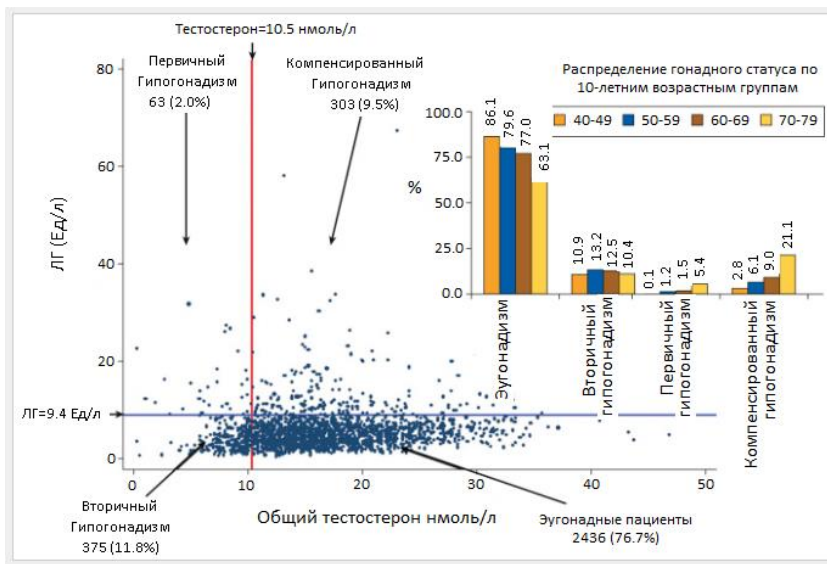


Рис. 62. Подгруппы мужчин по гипогонадному статусу с десятилетним диапазоном по возрасту участников Европейского исследования мужского старения (EMAS) [18,114]. ЛГ - лютеинизирующий гормон.

Исходя из полученных данных, у 2% мужчин был выявлен первичный гипогонадизм (то есть у них был низкий тестостерон и высокий ЛГ). У 9,5% был так называемый компенсированный

гипогонадизм, то есть с адекватной реакцией гипофиза (нормальный уровень тестостерона и высокий уровень ЛГ). И у 11,8% мужчин определили вторичный гипогонадизм с низким тестостероном и низким или нормальным уровнем ЛГ, который они сочли соответствующим синдрому дефицита тестостерона взрослых (АОН). Необходимо внести ясность, что синдром дефицита тестостерона взрослых мужчин не является классическим вторичным гипогонадизмом, когда в результате, например, органических поражений гипофиза (опухолевые образования или повреждения на фоне инфекционных заболеваний) уменьшается синтез гонадотропинов, соответственно, снижается и синтез тестостерона. У мужчин с синдромом дефицита тестостерона (АОН) уровень ЛГ может быть в норме и зачастую таким остается даже при выраженном снижении тестостерона. То есть налицо нарушенная ответная реакция по принципу обратной отрицательной связи.

Эпидемиологический аспект волновал ученых и был одним из приоритетных вопросов. По данным исследования EMAS, в целом распространенность гипогонадизма среди участников составила около 14% (13,8). Из них 85,5%, то есть подавляющее большинство, представляли мужчины с вторичным гипогонадизмом [18]. Понятно, что в эту категорию попали все мужчины с низким уровнем тестостерона и нормальным или низким уровнем ЛГ. Из тех мужчин, которые обращались с жалобами на нарушение сексуальной функции, а их было 990 человек, только у 36% (359 человек) был зафиксирован низкий уровень тестостерона. Из этих 359 человек 301 мужчинам, то есть 83,8%, был поставлен диагноз вторичный гипогонадизм [298,299], рисунок 63.

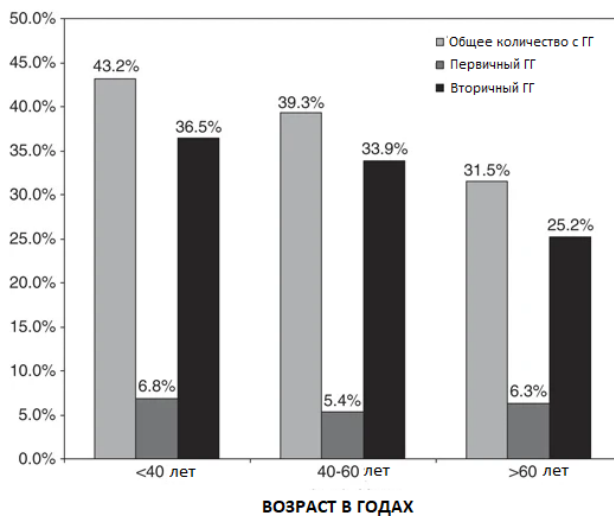


Рис. 63. Частота возникновения гипогонадизма в соответствии с возрастом среди 990 мужчин с эректильной дисфункцией и дифференциация в соответствии с первичным или вторичным гипогонадизмом [298,299]. ГГ-гипогонадизм.

Если оценивать отдельно разные возрастные группы, то с возрастом до 40 лет, от 40 до 60 и старше 60 лет, количество мужчин с сексуальной дисфункцией и гипогонадизмом уменьшалось с 43,2, 39,3 и 31,5%, соответственно. Эти данные противоречат и логике, и результатам большинства других исследований. У 6% мужчин был выявлен первичный гипогонадизм и у 30% - вторичный гипогонадизм, и на это соотношение не влияли другие медицинские или психологические состояния [298]. По такому же сценарию в других исследованиях состояние большей части мужчин с гипогонадизмом классифицировали как проявление вторичного гипогонадизма: из 835 - 727 мужчин, то есть 87,1% [300], и из 827 мужчин с низким уровнем

тестостерона 724 мужчинам был также установлен диагноз «вторичный гипогонадизм» [301]. Также исследователи обратили внимание на то, что среди мужчин, обратившихся за помощью с жалобами на нарушение сексуальной функции, сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальная форма ожирения, гиперпролактинемия и вторичный гипогонадизм встречались чаще, чем в общей популяции того же географического региона. Иначе говоря, эти патологические состояния могут являться ключевыми причинами нарушения сексуальной функции [302]. Очень важным аспектом, затронутым исследователями, является выяснение первопричин развития гипогонадизма у мужчин. Выявлено, что только у 11% взрослых мужчин с вторичным гипогонадизмом было взаимосвязанное, определенное с этим патологическим состояние: генетический полиморфизм, хирургическая операция, травма, лучевая терапия. А вот в оставшихся 89% случаев идентифицировать причину развития гипогонадизма не удалось (рис. 64) [303]. А на рисунке 65 отображено количество мужчин, в подавляющем большинстве имеющих сопутствующие заболевания, тот же сахарный диабет 2 типа или метаболический синдром [303]. Другими исследователями было отмечено, что увеличение веса, тем более наличие ожирения, были ассоциированы с низким уровнем общего и свободного тестостерона [304]. И обратная зависимость: при снижении веса отмечали повышение уровня свободного и общего тестостерона.

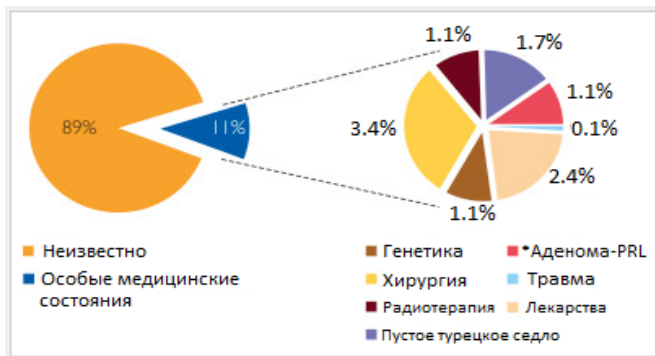


Рис. 64. В группе из 4200 мужчин, обратившихся в клиники, специализирующиеся на лечении сексуальных дисфункций, только 11% мужчин с диагностированным вторичным гипогонадизмом имели выявленную причину этого состояния. Оставшимся 89% мужчин первопричину гипогонадизма установить не удалось. *Аденома, продуцирующая пролактин [303,305].



Рис. 65. Патологии, связанные с вторичным гипогонадизмом, в выборке из 4220 мужчин, поступивших в клиники, специализирующиеся на лечении сексуальных дисфункций; у 89% мужчин с диагнозом вторичный гипогонадизм не было выявлено причин данного состояния. Большинство из этих пациентов (70,7%) имели сопутствующее метаболическое заболевание. СД2 - диабет 2 типа [303,305].

Таким образом, до сих пор нет полного согласия ни в цифрах, ни в определениях. Те определения гипогонадизма, которые приводятся в данной работе или которые даны междисциплинарной группой экспертов-эндокринологов, урологов и андрологов РФ или специалистами других стран, наиболее тонко отражают суть этого явления.

4.2. Определение дефицита тестостерона как синдрома

«Гипогонадизм у мужчин - это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз» [43]. Андрогены, основным из которых является тестостерон, играют ключевую роль в развитии и поддержании репродуктивной и сексуальной функций мужской половой системы [306]. Низкий уровень тестостерона может вызывать нарушения полового развития мужского организма, что приводит к аномалиям мужской половой системы. В последующей жизни это может приводить к снижению фертильности, сексуальной дисфункции, снижению интенсивности формирования мышечной массы и костной минерализации, нарушению метаболизма жиров и когнитивной дисфункции. Уровень тестостерона также снижается в процессе старения, и это снижение может быть ассоциировано с некоторыми хроническими заболеваниями [307].

Или такой вариант определения гипогонадизма: «Гипогонадизм у мужчин, определяемый как снижение уровня тестостерона в сыворотке крови в сочетании с характерными симптомами и/или признаками, может наблюдаться при патологических изменениях яичек и/или гипофиза, таких как синдром Клайнфельтера, синдром Кальмана, а также у мужчин с идиопатическими, метаболическими или ятрогенными нарушениями, приводящими к дефициту андрогенов» [43]. У пациентов с клинической картиной и лабораторно подтвержденным гипогонадизмом может быть эффективна терапия препаратами тестостерона.

И еще одно определение дефицита тестостерона, которое было дано в 2015 году обществом сексуальной медицины Северной Америки (The Sexual Medicine Society of North America - SMSNA), исследователи которого определили дефицит тестостерона, появившийся у взрослых мужчин (adult onset hypogonadism - АОН), как «клинический и биохимический синдром, характеризующийся дефицитом тестостерона с симптомами и признаками, которые могут быть вызваны дисфункцией яичек и/или гипоталамо-гипофизарной системы, поэтому дефицит тестостерона взрослых клинически отличается от классического первичного и вторичного гипогонадизма. Этот синдром характеризуется дефицитом тестостерона и неспособностью установить адекватный компенсаторный ответ гипофиза на низкие уровни тестостерона. При этом уровень гонадотропина остается низким или находится в пределах нормы» [303]. Делая выводы, во многом ученые опирались на данные крупных эпидемиологических и клинических исследований. Одно из них очень хорошо иллюстрирует состояние мужского сообщества в отношении андрогенного дефицита. Его я осветила выше. Это исследование EMAS.

4.3. Дефицит тестостерона - от нормы до патологии

В нормальных условиях здорового мужского организма тестостерон вырабатывается примерно от 4-5 до 7-8 мг в сутки, преимущественно ранним утром [308,309]. $\frac{3}{4}$ от всего количества вырабатывается клетками Лейдига в ткани яичек под воздействием

лютеинизирующего гормона (ЛГ), вырабатываемого в гипофизе, под действием гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), вырабатываемого в свою очередь в гипоталамусе. Оставшиеся, примерно 5%, или 1/3, вырабатываются в надпочечниках из дегидроэпиандростерона (ДГЭА), рисунок 6б.

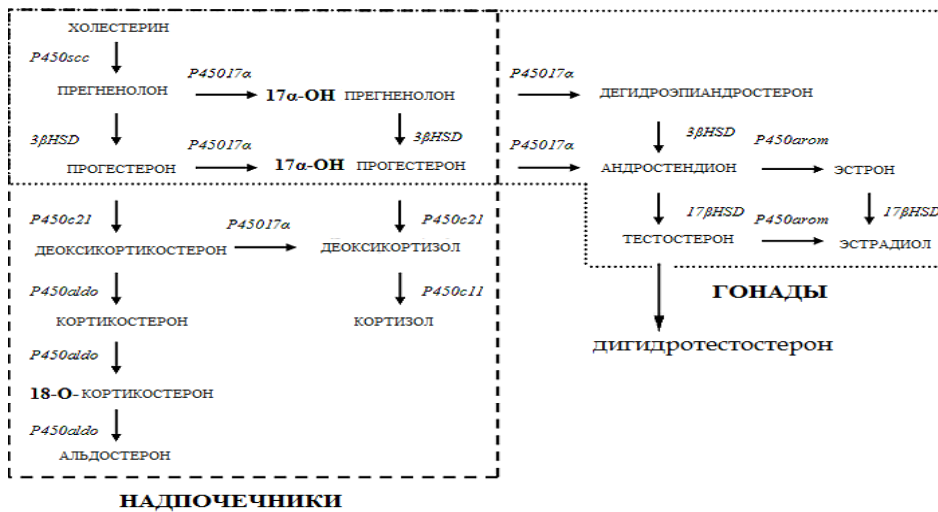


Рис. 6б. Схема стероидогенеза [310] (к авторскому рисунку добавлен дигидротестостерон).

Кроме аутокринного (то есть воздействие на клетки, синтезирующие тестостерон) и паракринного (воздействие на клетки, расположенные рядом с клетками, синтезирующими тестостерон), стероидные гормоны оказывают и эндокринное воздействие. Не весь тестостерон, который циркулирует в крови, оказывает влияние на ткани организма. Активной является только та часть общего тестостерона, которая не находится в связке с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ, или СССГ - секс-стероид-связывающий глобулин), - это в среднем около 50-60% и с альбумином - в среднем 38-40%. То есть, активной компонентой является около 2% свободного тестостерона. Это расчетное значение, которое можно вычислить, зная, сколько общего тестостерона и сколько ГСПГ (значение альбумина берется за постоянное число 4,3 гр/дл). С учетом того, что в доступе множество онлайн-калькуляторов, это вычисление сводится к минутной задаче при наличии интернета и совершенно бесплатно. Если же интерес к расчету свободного тестостерона не может быть удовлетворен онлайн-калькулятором, вот формула для расчета свободного тестостерона: $[FT] = ([T] - (N[FT]) / K_t (B[SHBG] - [T] + N[FT]))$, где K_t - константа ассоциации Т для SHBG (1×10^9 л/моль), Т - общий тестостерон, В - количество сайтов связывания на димер SHBG, FT - свободный тестостерон, N - $1 + K_a [A]$ (где K_a - константа ассоциации Т для альбумина [$3,6 \times 10^4$ л/моль] и А - альбумин), а концентрации тестостерона и белка указаны в моль/л. Поскольку 1 моль гомодимера SHBG связывается с 2 молями тестостерона, значение 2 было использовано для В в уравнении) [311].

Очень интересная информация в отношении неактивности связанных половых стероидов представлена в работах ряда авторов, утверждающих, что половые гормоны, находящиеся в связке с ГСПГ, также имеют возможность воздействия на рецепторы [312]. Это утверждение требует дальнейших исследований и либо подтверждения, либо опровержения. Но остаться незамеченным оно не должно.

И тестостерон, и два его метаболита (рис. 6б) - дигидротестостерон, образуемый под действием фермента 5α-редуктазы, и эстрадиол, образуемый под действием фермента ароматазы,

активно воздействуют на все органы и системы организма посредством связывания с соответствующими рецепторами. Тестостерон и дигидротестостерон с андрогеновым рецептором (один рецептор на два гормона) (рис. 67), а эстрадиол с эстрогеновыми рецепторами, их, по меньшей мере, известно на сегодняшний день два ($ER\alpha$ и $ER\beta$), действующих разнонаправленно. Более подробно об эстрогеновых рецепторах изложено в главе о гиперэстрогении у мужчин.

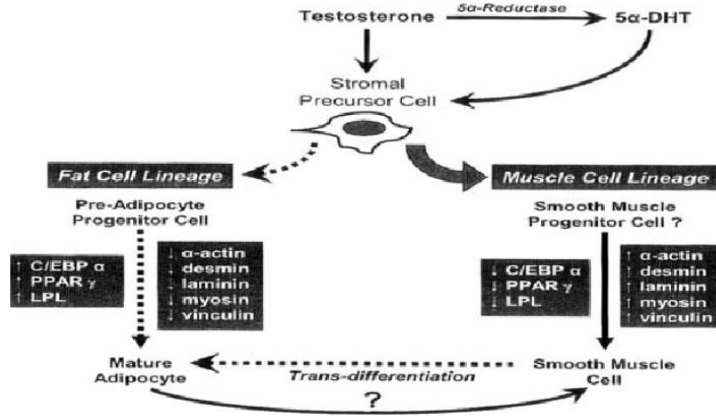


Рис. 67. Действие тестостерона на дифференцировку клеток - предшественников стромы [313].

Как и все гормоны, тестостерон воздействует абсолютно на все системы организма. Его действие касается и интеллекта, и эмоций, стрессоустойчивости [314]. Оно распространяется на внешние признаки - качество кожи, вторичные половые признаки - оволосение по мужскому типу, степень его выраженности (больше зависит от дигидротестостерона) [315], выраженность мышечного корсета, остеогенез и длину костей (воздействует на закрытие эпифизарных зон роста), качество сперматогенеза и в целом на репродуктивную функцию, сексуальное поведение и эректильную функцию, наружные и внутренние половые органы, эритропоэз (воздействие и на эритропоэтин и непосредственно на стволовые клетки гемипозза, увеличивающее синтез гемоглобина) [314], воздействие на углеводный, липидный и белковый обмены, влияние на иммунную систему, противовоспалительное действие, прежде всего на основании стимуляции синтеза IL-10, и многое другое [313,316]. И важно напомнить, что это воздействие начинается еще на этапе эмбрионального развития [17].

Тестостерон может проникнуть через плазматическую мембрану в клетку путем пассивной диффузии. Далее он может связаться с андрогеновым рецептором, конвертироваться в дигидротестостерон или эстрадиол под воздействием соответствующих ферментов [317,316] и в последующем транслоцироваться в комплексе с рецептором в ядро. Это позволит запустить синтез соответствующих белков, рисунок 68.

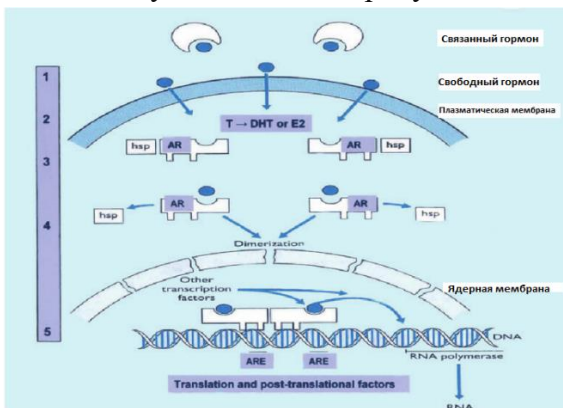


Рис. 68. Клеточные и молекулярные механизмы действия андрогенов: каскад нескольких уровней (по Nussey и Whitehead) [313,316].

Что является причиной андрогенно-дефицитного состояния? Как и любое заболевание в организме человека, андрогенный дефицит - это явление многофакторное. Помимо того, что причина может быть генетически обусловленной, она может быть и приобретенной. Изменения могут произойти на разных уровнях эндокринной системы, то есть на уровне гипоталамуса, гипофиза или гонад. Или еще более тонкая ситуация, когда и гонадотропины, и стероидные гормоны в норме, но повреждения происходят на уровне рецепторов [318-321,287,322-324,283,325,326]. Например, наличие мутаций андрогенных рецепторов, приводящих к невозможности осуществления действия андрогенов с соответствующими последствиями - клиникой дефицита тестостерона [326]. В таблице 15 систематизированы основные причины развития андрогенного состояния [43].

Таблица 15

Формы и причины гипогонадизма

Первичный гипогонадизм	Причины дефицита тестостерона
Синдром Клайнфельтера (XXY-синдром)	Генетический дефект, обуславливающий нарушение синтеза тестостерона
Неопущение или эктопия яичек	Нарушение процесса опущения яичек в 85% случаев является идиопатическим
Орхит	Вирусное или бактериальное воспаление яичек
Приобретенная анорхия	Хирургическое удаление
Повреждение яичек	Травма, опухоль, перекрут, воспаление, облучение
Вторичная тестикулярная дисфункция	Различные лекарственные препараты и виды лечения, токсины, системные заболевания, аутоиммунные причины
«Идиопатическая» атрофия яичек	Не установлены
Врожденная анорхия (двухсторонняя встречается с частотой 1:20 000 мальчиков, односторонняя в 4 раза чаще)	Наиболее распространенная причина - амниотические перетяжки
Нарушение полового созревания при кариотипе 46ХУ	Нарушение синтеза тестостерона вследствие дефектов ферментных систем, отвечающих за биосинтез стероидов (дефект 17,20-десмолазы, 17 α -гидроксистероиддегидрогеназы)
Дисгенезия гонад	Дисгенезия гонад при кариотипе ХУ может быть вызвана мутацией различных генов
Синдром маскулинизации при кариотипе 46ХУ (частота 1:10 000-20 000)	Мужчины имеют генетическую информацию У-хромосомы после транслокации сегмента ДНК от У-хромосомы к Х-хромосоме в период мейоза родительских гамет
Синдром Нунан (частота от 1:1000 до 1:5000)	Генетическое происхождение
Мутации, инактивирующие рецепторы ЛГ, гипоплазия клеток Лейдига (частота 1: 1 000 000-1:20 000)	Отсутствие развития клеток Лейдига вследствие мутации
Вторичный гипогонадизм	Причины дефицита тестостерона
Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм	Дефицит ГнРГ, изолированный дефицит ЛГ
Гипогонадотропный гипогонадизм с аносмией (частота 1: 10 000)	Генетически детерминированный дефицит ГнРГ с аносмией
Синдром Прадера - Вилли (синдром Прадера - Лабхарта - Вилли) (частота 1:10 000)	Врожденное нарушение секреции ГнРГ

Вторичный дефицит ГнРГ	Лекарственные препараты и виды лечения, токсины, системные заболевания
Опухоли гипофиза, гипопитуитаризм	Гормонально активные и «неактивные» аденомы гипофиза, метастазы и гипофиз, опухоли кармана Ратке, радиотерапия, травма, инфекции, гемохроматоз, сосудистая недостаточность, врожденный дефект, инфильтративные заболевания, в частности гистиоцитоз Х
Гиперпролактинемия	Пролактинсекретирующая аденома гипофиза (пролактинома) или прием определенных лекарственных препаратов
Врожденная гипоплазия надпочечников в сочетании с гипогонадотропным гипогонадизмом (частота 1:12 500)	Заболевание, наследуемое по X-сцепленному рецессивному типу, в большинстве случаев обусловлено мутациями гена DAX1

Конечно же, нельзя не отметить и возрастной дефицит тестостерона, который достаточно хорошо описан в мировой литературе ввиду того, что мужчины в большем количестве стали доживать до естественного старения их эндокринных желез с ожидаемым сокращением синтеза гормонов, но привести клинические признаки возрастного гипогонадизма вполне уместно (см. таблицу 16). Ну и, конечно же, разумно дать определение этому явлению. Возрастной гипогонадизм определяется как гипогонадизм у мужчин с нормальным пубертатным развитием и правильно сформированными вторичными половыми признаками. В зависимости от причины гипогонадизма снижение функции гонад может быть постепенным или частичным.

Таблица 16

Симптомы, выявляемые у мужчин с гипогонадизмом [43]

Небольшой размер яичек
Мужское бесплодие
Слабовыраженное оволосение тела
Гинекомастия
Уменьшение безжирового компонента массы тела и мышечной силы
Висцеральное ожирение
Снижение минеральной плотности костей (остеопороз), переломы при небольшой травме
Снижение либидо и сексуальной активности
Эректильная дисфункция
Уменьшение выраженности утренних эрекций
Приливы
Изменения настроения, утомляемость и раздражительность
Нарушения сна
Метаболический синдром
Снижение когнитивных способностей

4.4. Клинические последствия синдрома дефицита тестостерона

Если дефицит тестостерона развился в зрелом возрасте после длительного периода его нормальных уровней, то это будет иметь последствия, существенно отличающиеся от тех последствий, которые развиваются у людей, столкнувшихся с гипогонадизмом в пубертатном возрасте, то есть в период формирования внешних, вторичных и первичных половых признаков, и не только [43,327].

Одним из наиболее ярких и очевидных клинических изменений на фоне андрогенного дефицита является изменение состава тела. Что понимают под составом тела? Под этим термином понимают деление общей массы на несколько взаимно дополняющих частей и их баланс [71]. На фоне андрогенного дефицита уменьшается объем мышечной ткани и увеличивается объем жировой. Формируется, так называемая саркопения. Мышечная масса при некомпенсированном

дефиците тестостерона будет прогрессивно снижаться вплоть до атрофии. К 70-летнему возрасту потеря тощей массы, преимущественно за счет снижения мышечной массы, составляет в среднем около 12 кг. Эти изменения формируются за несколько десятков лет, примерно с того же возраста, когда начинает снижаться уровень тестостерона, то есть с 30-35 лет [90]. Такая прогрессивная потеря мышечной ткани складывается из ряда составляющих: это уменьшение синтеза белка, в том числе и из-за его меньшей усвояемости (снижение способности пережевывать белковую пищу, уменьшение синтеза пищеварительных ферментов и способности усваивать аминокислоты и другие нутриенты), снижение синтеза анаболических гормонов, тех же андрогенов, и снижение секреции гормона роста, инсулиноподобного фактора роста 1 и прочего. Здесь необходимо не забыть и о глобулине, связывающем половые стероиды, так как ряд ученых демонстрирует обратно пропорциональную связь минеральной плотности костной ткани с уровнем этого транспортного белка как у мужчин, так и у женщин [25,26]. Иначе говоря, даже если уровень половых стероидов в норме, то при высоком уровне ГСПГ биологически активных форм недостаточно, чтобы в полной мере оказывать влияние на функционирование организма.

Кроме снижения синтеза белка происходит и изменение структуры мышечного волокна - снижается его толщина и уменьшается количество волокон [21,24]. Все это будет иметь соответствующие последствия - снижение силы, выносливости, способности удерживать тело в необходимом положении и координировать движения. Это приводит к уменьшению физической активности, а гиподинамия не способствует высокому уровню метаболизма мышечной ткани, запуская порочный круг: чем меньше активности, тем большей атрофии подвергается мышечная ткань. И чем более выражена атрофия мышечной ткани, тем меньше возможностей для физической активности будет у человека.

При слабой мышечной ткани сложно представить себе наличие крепкого скелета, что, как правило, будет отражаться в сниженной минеральной плотности костной ткани и повышенной частоте переломов при низкой их травматичности, например, падение с высоты собственного роста. Иначе говоря, развивается сначала остеопения, а затем и остеопороз. Определение остеопорозу дано в 1994 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): это состояние, характеризующееся сниженной костной массой и микроархитектурным разрушением кости, что приводит к повышенной хрупкости кости и повышенному риску переломов [328]. Критерием остеопороза является уровень стандартного отклонения (SD), называемый T-критерием от -2,5 и ниже, а остеопении - от -1,5 и до -2,5, в сравнении с молодыми женщинами от 20 до 29 лет белой расы, определяемым при проведении специфичного для этого заболевания исследования, рентгеновской двухэнергетической абсорбционной денситометрии (DEXA). Это исследование признано эталонным стандартом диагностики по рекомендации ВОЗ в 2007 году [27]. При этом нельзя не обратить внимание на то, что показатели рассчитаны для женщин, а рекомендуются для использования и женщин, и мужчин. Исходя из логики, пиковое значение минеральной плотности костной ткани у мужчин должно быть существенно выше, чем у женщин. Соответственно, использование стандартных методик, рассчитанных с ориентиром на женские эталонные показатели, будет необъективным для мужского населения, и потенциально будут недооценивать степень снижения костной массы у мужчин [329-331]. Естественно, возникла потребность в половой специфичности, и ряд организаций в Канаде, США и в европейских странах внесли изменения с учетом половой принадлежности [332,333]. Однако проведенные исследования показали, что риск переломов - одинаковый для обоих полов, то есть не имеет гендерных различий при одних и тех же показателях минеральной плотности костной ткани, по данным рентгеновской

абсорбциометрии, и даже при наличии половой специфичности она не имеет существенного значения [334]. Иначе говоря, критерии остеопороза или остеопении, рассчитанные для женщин, могут быть использованы для мужчин без искажения реального состояния минеральной плотности костной ткани. Определена ли на сегодняшний день точная роль андрогенов, и прежде всего тестостерона в метаболизме костной ткани? К сожалению, нет. Но известно достаточно много. Андрогенный рецептор обнаружен в остеобластах, а значит, играет роль в остеогенезе. Андрогенный рецептор обнаружен и в остеокластах. Значит, и к резорбции кости он имеет отношение. Не обошлось без него и в остеоцитах. А это гомеостаз костной ткани. И, что особенно важно, андрогенный рецептор найден на плюрипотентных мезенхимальных клетках, а это дает прогностически благоприятные перспективы в лечении остеопороза с учетом анаболических свойств андрогенов [335,336]. Очень интересна информация о пациентах с редким синдромом нечувствительности к андрогенам (androgen insensitivity syndrome (AIS), у которых отмечается преимущественное снижение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника, в том числе и не изменяющееся при использовании гормонзаместительной терапии эстрогенами [337-341].

Какова же распространенность остеопороза среди мужчин? Эксперты ВОЗ проанализировали ряд исследований (EVOS - Европейское исследование, CaMos - Канада, Роттердам - Нидерланды, Dubbo - Австралия, Рочестер - США и Хиросима - Япония) и показали, что до 70 лет проблема снижения минеральной плотности костной ткани не распространена среди мужчин, так же как и среди женщин [328]. С каждым десятком лет распространенность повышается в два раза в среднем, достигая 22,6% у мужчин после 90 лет (таблица 17). Несмотря на то, что данные исследований показывают значительно более позднее наступление остеопоротических переломов, практически на 10 лет позже, чем у женщин, смертность и заболеваемость в связи с переломами шейки бедра у мужчин выше, чем у противоположного пола. И это еще не всё. Мужчины реже получают лечение в связи с остеопоротическими переломами, чем женщины, в том числе и потому, что остеопороз ассоциируется преимущественно с женским полом не только у обывателей, но и до сих пор у врачей, к сожалению [342].

Таблица 17

Распространенность остеопороза по возрасту у мужчин и женщин (по Kanis J 2017) [27]

Возраст	50–60	60–70	70–80	80–90	>90
Мужчины	0.6%	1.7%	4.3%	10.4%	22.6%
Женщины	3.4%	8.5%	19.2%	37.3%	61.3%

При том, что много исследований, посвященных остеопорозу у мужчин, очень мало тех, которые бы показали, каков вклад именно гипогонадизма как причины развития вторичного остеопороза. Но эти исследования есть, и они демонстрируют, что дефицит тестостерона является причиной остеопороза от 16 до 30% случаев. Это очень существенная цифра, чтобы не обратить на нее внимания, не пытаться компенсировать андрогенный дефицит, улучшив прогнозы по лечению остеопороза и не привлечь внимание исследователей для дальнейшего изучения этой проблемы [25,26,335-341,343-359].

Таблица - сравнение минеральной плотности костной ткани и риска переломов, связанных со стероидными гормонами и ГСПГ в больших клинических исследованиях, приведена в приложении 86.

Исследование MrOS показало, что низкие уровни биодоступного эстрадиола, а не тестостерона достоверно коррелировали с минеральной плотностью костной ткани - ее значительной потерей за период исследования [334]. У мужчин с низкими уровнями тестостерона, эстрадиола и повышенным уровнем ГСПГ был наиболее высокий риск переломов [25]. В то же время у мужчин с дефицитом тестостерона или нормальным его уровнем не выявили различий ни в минеральной плотности костной ткани, ни в риске перелома бедра, что, по мнению исследователей, подчеркивает отсутствие однофакторного влияния тестостерона на метаболизм костной ткани [337]. Есть исследования, демонстрирующие прямо противоположные данные, например, исследование Dubbo (см.табл. 86 сравнения МПКТ в приложении), где только низкий уровень тестостерона, а не эстрадиола, был связан с повышенным риском перелома, особенно бедренной кости [334,341]. Другое исследование - Tromsø, не обнаружило какой-либо достоверной взаимосвязи между уровнями тестостерона и эстрадиола и минеральной плотностью костной ткани, но выявило достоверную взаимосвязь с высоким уровнем ГСПГ и сниженной минеральной плотностью костной ткани [334,339]. Однозначный вывод в отношении минеральной плотности костной ткани и повышения риска переломов исходя из результатов этих исследований сделать нельзя, но можно подчеркнуть весомый вклад сниженных уровней стероидных гормонов, таких как тестостерон и эстрадиол и высокий уровень ГСПГ, особенно у пожилых мужчин. Важно отметить ту лепту, которую вносит низкий уровень тестостерона в снижение метаболизма мышечной ткани, способствующего снижению мышечной силы и объема мышечной массы, что будет предрасполагать к мышечной слабости, а значит, и к повышению вероятности падений, что само по себе будет повышать вероятность переломов [338]. Этому предположению есть подтверждения в виде результатов клинических исследований, демонстрирующих у пожилых людей с остеопоротическими переломами более низкий уровень тестостерона в крови, чем у таких же возрастных пациентов в контрольной группе без переломов [340,348,349,352,353,357, 358]. Однако есть исследования, которые такой связи не обнаружили [350,351,354]. И в этом противоречивом потоке информации очень полезными представляются исследования с большим количеством участников, более 50 тысяч человек, получавших депривационную в отношении андрогенов терапию по поводу рака предстательной железы или с использованием агониста гонадотропин-рилизинг-гормона или за счет двухсторонней орхиэктомии. У этих пациентов относительный риск переломов повышался на 1,54 и 1,45 соответственно, что убедительно выглядит в отношении положительной роли тестостерона в метаболизме костной ткани [350,355,356,359]. Разноречивость результатов должна мотивировать исследователей и врачей на поиски объективной информации и на разработку эффективных методов лечения на основе достоверных данных.

Несмотря на то, что мышечная масса и минеральная плотность костной ткани прогрессивно уменьшаются, общий вес растет. За счет чего? Конечно же, вес увеличивается за счет постепенно накапливаемого объема жировой ткани и, как правило, с акцентом на висцеральную ее часть. Взаимосвязь между абдоминальной формой ожирения и андрогенным дефицитом представлена во множестве исследований, некоторые из которых стали особенно значимыми - The Tromsø study [28]. В данном исследовании при участии 1548 мужчин в возрасте от 25 до 84 лет в период с 1994 по 1995 год достоверно продемонстрирована обратная зависимость уровня свободного и общего

тестостерона от длины окружности талии. У большинства таких пациентов индекс массы тела может быть в пределах избыточной массы тела, а не ожирения. А вот длина окружности талии будет за пределами нормы, то есть больше 94 см. Еще более объективным методом, чем сантиметровая лента, который не оставит шансов пропустить нарушения состава тела, является биоимпедансный анализ тела. Его детальное описание находится в главе, посвященной ожирению.

В нескольких обсервационных исследованиях последних 5 лет по их результатам исследователи предположили, что сочетание абдоминальной формы ожирения и низкого уровня тестостерона можно рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор повышенного риска смерти [29-31]. Еще одни результаты доклинического исследования показали интересные факты, что именно ожирение у отцов, а не у матерей, будет предрасполагать к развитию ожирения и нарушению физиологического функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси у потомства мужского пола [360].

Сбалансированное и умеренное питание - это залог нормального состава тела. Не преуменьшая важность физической активности и соблюдение суточных ритмов. Питание современного человека существенно изменилось. За последние полвека увеличилось в 5 раз количество выпиваемых сладких напитков [153]. Огромное количество людей вообще не воспринимает эти напитки, как источник лишних калорий. Это еще и источник конечных продуктов гликирования, а экспрессия их рецептора (RAGE) увеличивается при прогрессировании коморбидных ожирению заболеваний, в том числе усугубляется дефицит тестостерона [361] и также ухудшается сперматогенез [362]. Питание современного мужчины оставляет желать лучшего, так как оно перенасыщено жирами, простыми углеводами, полуфабрикатами, в том числе с предварительной термической обработкой [363], что потенцирует образование конечных продуктов гликирования. Жиры и углеводы способствуют прогрессированию образования конечных продуктов гликирования, все чаще появляется информация о том, что железо и железосодержащие молекулы играют огромную роль в негативном воздействии конечных продуктов гликирования. Ряд исследований дают ответ на этот вопрос - конечные продукты гликирования выступают как хелаторы металлов, тем самым нарушая прежде всего процесс усвоения железа [364,365]. Кроме того, рацион, избыточно насыщенный жирами, подавляет синтез тестостерона. Несмотря на то, что информация о снижении синтеза тестостерона на фоне избыточного объема жировой ткани известна давно, но механизмы, приводящие к такому результату, еще не изучены в полной мере [366]. При этом кето-диета без медицинских показаний продолжает распространяться в обществе, в том числе и среди мужчин. В одном из исследований было показано, что низкоуглеводный и низкобелковый рацион, включающий до 86% жира, снижал уровень сывороточного тестостерона на 22%, и этот эффект удерживался от 1 до 8 часов [367]. Не исключено, именно это и подвигло ученых провести исследование, включающее высокожировую диету [368].

В мировой литературе много информации о взаимосвязи дефицита андрогенов с нарушением метаболизма железа, усугубляющегося у мужчин с избыточной массой тела или ожирением [30,368-370]. Исследователи на примере Тайваня представили информацию о том, что мы часто наблюдаем у пациентов с ожирением. В Тайване высок процент мужчин с избыточной массой тела и ожирением, у ¼ части мужчин имеется андрогенный дефицит (снижение общего тестостерона менее 10,4 нмоль/л и свободного тестостерона менее 173 нмоль/л) [371] и избыточный уровень ферритина (более 300 нг/мл) [372,373]. Мысль о воздействии ожирения, и в первую очередь субклинического воспаления жировой ткани, на метаболизм железа и синтез

тестостерона появляется вполне обоснованно. Не секрет, что тестостерон участвует в эритропоэзе и дефицит тестостерона, как правило, сопровождается анемией, что, естественно, часто встречается у пожилых мужчин, особенно с ожирением и диабетом 2 типа [374-376]. В научных исследованиях 2010-2014 годов было показано, что ТЗТ повышает абсорбцию железа, синтез эритроцитов за счет того, что подавляет гормон, который является одним из регуляторов метаболизма железа-гепсидин [377-379]. Этот гормон синтезируется в печени и регулирует всасывание железа. Что же происходит в организме мужчин, имеющих лишние килограммы жировой ткани? Воспаление, которое развивается не просто в жировой ткани, а в избыточно развитой жировой ткани, способствует нефизиологичному синтезу гепсидина, нарушению метаболизма железа и избыточному количеству железа в тканях [380]. У организма много адаптационных механизмов при развитии анемии, то есть дефицита железа, но при его избытке нет способов уменьшения его количества, тем более в тканях. И как известно, избыток железа приводит к патологическим состояниям, в том числе и негативно воздействует на синтез андрогенов, находясь в отрицательной корреляции уровня ферритина с уровнем общего тестостерона у мужчин с ожирением [381-383]. В соответствии с логикой другое исследование продемонстрировало, что 12-недельный курс терапии с использованием препарата железа 800-1200 мг повысил уровень тестостерона и улучшил показатели сперматогенеза у эугонадальных мужчин с железodefицитной анемией [384], то есть обоснованная терапия дала ожидаемый положительный результат.

В 2020 году было опубликовано исследование, в котором участвовали и люди, но часть исследования была проведена на животных, а точнее на крысах [332]. Изначально ученых интересовала взаимосвязь между железом и тестостероном, так как до сих пор нет полного понимания этой взаимосвязи. А вот взаимосвязи между ожирением и тестостероном, ожирением и конечными продуктами гликирования изучены значительно лучше.

У ученых возникла идея попробовать проанализировать результаты и на людях, и на животных воздействия диеты, содержащей большое количество жиров (высокожировая диета - ВЖД-50% от всего калоража), и с добавлением к пище различных дозировок цитрата трехвалентного железа, с контролем влияния железа на уровень конечных продуктов гликирования у мужчин с андрогенным дефицитом на фоне ожирения. В исследование было включено 111 мужчин в возрасте от 20 до 65 лет. Период исследования включал время с июля 2015-го по июнь 2016 годов. 44 участника имели массу тела в пределах нормальных значений, а 67 мужчин был избыточный вес или ожирение. В исследовании оценивали общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), железо в сыворотке и общую железосвязывающую способность (ОЖСС), трансферрин, sRAGE (рецептор КПП - внеклеточный домен), концентрацию в сыворотке малонового диальдегида (МДА) (MDA-маркер перекисного окисления липидов), карбоксиметиллизин (КМЛ). Перегрузка железом определялась у взрослых мужчин тогда, когда сывороточный ферритин был >300 нг/мл [368,373]. Гипогонадизм определяли в случае, когда уровень общего тестостерона составлял в сыворотке крови <3 нг/мл (10,42 нмоль/л) [368,386].

Также в исследование была включена и часть экспериментального исследования на животных. С этой целью было включено 30 крыс, у которых производили забор крови утром и натощак на: сывороточное железо, КМЛ, общий тестостерон, МДА, оксид азота (NO), конечные продукты гликирования и фактор некроза опухолей (ФНО- α) в тканях, образцы тканей печени и яичек, 25-50 мг, после умерщвления. Крысам давали ВЖД с 50% жира от всего калоража и также

0,25, 1 и 2 г цитрата трехвалентного железа на кг рациона в течение 12 недель. Контрольная группа не получала добавку с железом.

Обратите внимание на рисунки с 69 по 73. На них отображено влияние добавок цитрата трехвалентного железа на массу тела в% (рис. 69), и эта масса, естественно, увеличилась на высокожировой диете более чем на 20% во всех группах, но больше, по сравнению с контролем, в группах с добавлением железа; на массу яичка (рис. 70), на уровень общего сывороточного тестостерона (рис. 71), который был больше снижен в группах с 1 г и 2 г добавленного железа; уровень тестостерона в ткани яичек (рис. 72), и в том и в другом случае тестостерон был существенно ниже на ВЖД и высоких цифрах железа, чем в контрольной группе, группе на ВЖД без добавления железа или в группе с низкой дозой добавленного железа; на уровень МДА в сыворотке (рис. 73), который прогрессивно растет на ВЖД, и увеличение количества железа в пище. Данные выражены как среднее значение \pm SEM. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ по сравнению с группой контроля или ВЖД. Трендовый тест непрерывных данных анализировали с помощью линейной регрессии.

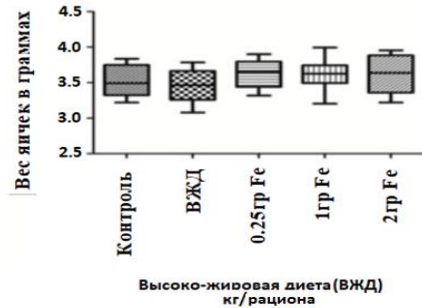
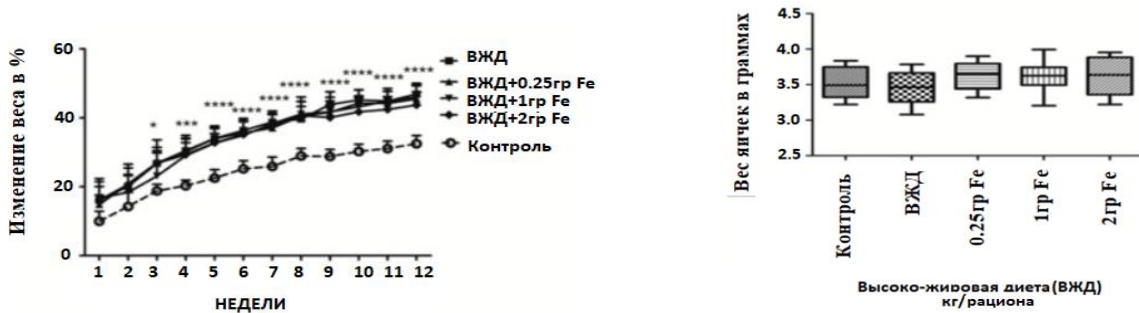


Рис. 69. Изменение веса на фоне ВЖД (высокожировой диеты) с добавлением трехвалентного железа в дозе 0,25 г, 1 или 2 г/кг [368].

Рис. 70. Изменение веса яичек на фоне ВЖД (высокожировой диеты) с добавлением трехвалентного железа в дозе 0,25 г, 1 или 2 г/кг [368].

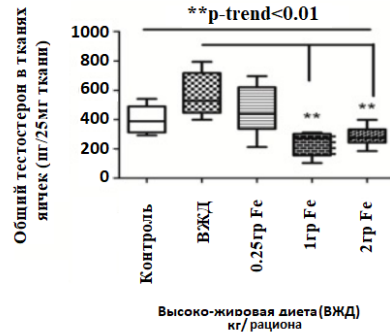
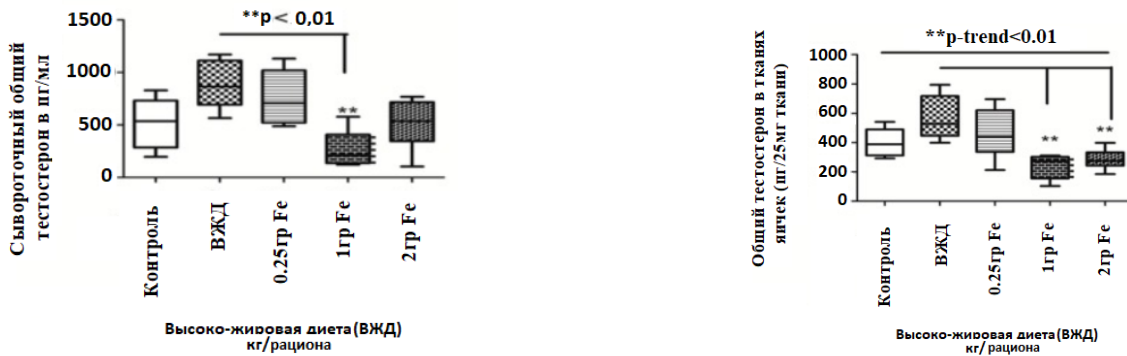


Рис. 71. Изменение уровня сывороточного общего тестостерона на фоне ВЖД (высокожировой диеты) с добавлением трехвалентного железа в дозе 0,25 г, 1 или 2 г/кг [368].

Рис. 72. Изменение уровня общего тестостерона в ткани яичек на фоне ВЖД (высокожировой диеты) с добавлением трехвалентного железа в дозе 0,25 г, 1 или 2 г/кг [368].

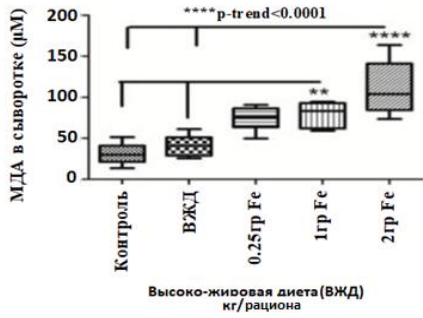


Рис. 73. Изменение уровня МДА (малонового диальдегида) в сыворотке на фоне ВЖД (высокожировой диеты) с добавлением трехвалентного железа в дозе 0,25 г, 1 или 2 г/кг [368].

На рисунках 74 и 75 отображено влияние ВЖД в сочетании с цитратом трехвалентного железа в разных дозах на рост конечных продуктов гликирования в ткани печени (рис. 74) и КМЛ в ткани печени. И в том, и в другом случае они прогрессивно увеличиваются и несколько снижаются в группе, где использовалось 2 г железа, но все равно остаются выше, чем в группе контроля или в группе ВЖД без добавления железа. Данные выражены как среднее значение \pm SEM. Трендовый тест непрерывных данных анализировали с помощью линейной регрессии.

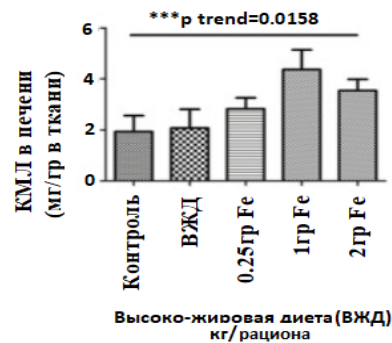
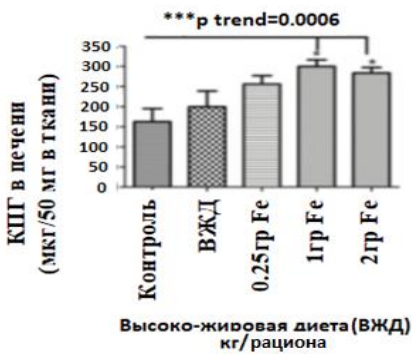


Рис. 74. Экспрессия КПИГ в ткани печени на фоне ВЖД в сочетании с цитратом трехвалентного железа в разных дозировках [368].

Рис. 75. Экспрессия КМЛ в ткани печени на фоне ВЖД в сочетании с цитратом трехвалентного железа в разных дозировках [368].

На рис. 76 (А-Е) представлены данные срезов, которые демонстрируют, что конечные продукты гликирования увеличивались в группах, в которых добавляли более 1 г трехвалентного цитрата железа. Отчетливо видна динамика роста конечных продуктов гликирования с увеличением количества добавляемого железа.

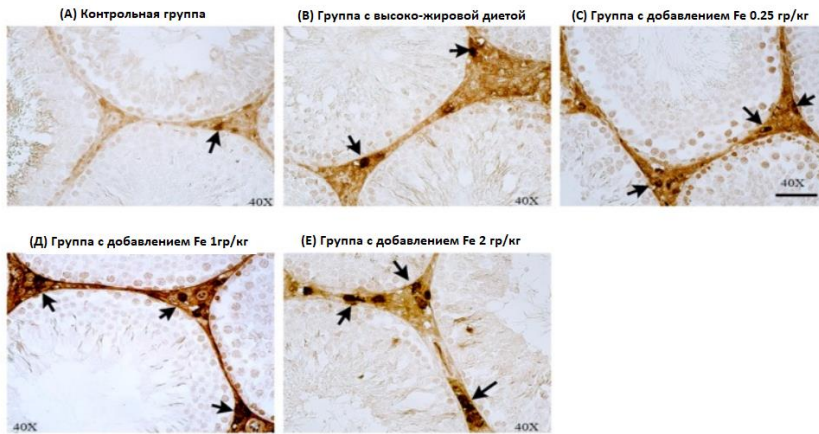


Рис. 76. Динамика роста количества конечных продуктов гликирования в соответствии с увеличением количества добавленного железа в пищу. Черными стрелками указаны положительно-окрашенные клетки (рисунки А-Е). Данные выражены как среднее \pm SEM. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной или с ВЖД. Трендовый тест непрерывных данных анализировали с помощью линейной регрессии [368].

Количественное определение железа подтвердило, что у крыс с избыточной массой тела или ожирением, получающих в пищу более 1 г цитрата трехвалентного железа, была более высокая насыщенность тканей яичек железом по сравнению с теми крысами, которые получали только ВЖД без добавления железа (рис. 77). Но не только это оказалось существенным. Высокий уровень добавленного железа повышал в тканях яичек крыс уровень ФНО- α (рис. 78) и оксида азота (NO) (рис. 79), существенно повышаясь в группах с высоким уровнем добавленного железа по сравнению со группой контроля или ВЖД без добавления железа.

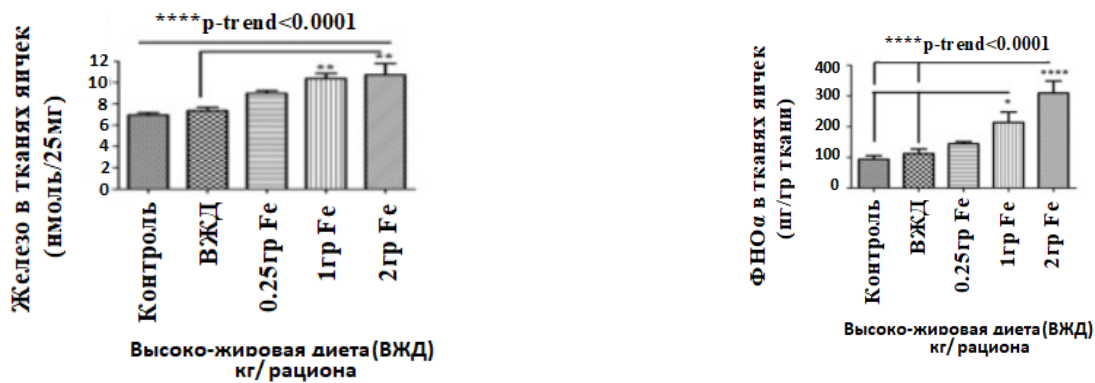


Рис. 77. Влияние ВЖД в сочетании с разными дозами цитрата трехвалентного железа или без него на аккумуляцию железа в тканях яичек. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной или с ВЖД. Трендовый тест непрерывных данных анализировали с помощью линейной регрессии [368].

Рис. 78. Влияние ВЖД в сочетании с разными дозами цитрата трехвалентного железа или без него на аккумуляцию ФНО- α в тканях яичек. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной или с ВЖД. Трендовый тест непрерывных данных анализировали с помощью линейной регрессии [368].

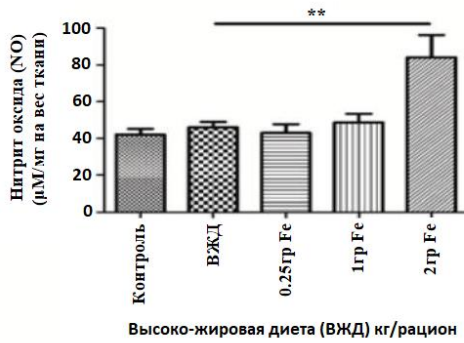


Рис. 79. Влияние ВЖД в сочетании с разными дозами цитрата трехвалентного железа или без него на аккумуляцию нитрита оксида в тканях яичек. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной или с ВЖД. Трендовый тест непрерывных данных анализировали с помощью линейной регрессии [368].

Корреляционный анализ по Спирмену продемонстрировал обратную корреляцию между уровнем общего тестостерона и КМЛ в ткани яичек ($r = -0,583, p < 0,01$) (рис. 80А), общего тестостерона и КПГ в ткани яичек ($r = -0,593, p < 0,05$) (рис. 80В), общего тестостерона и ФНО- α в ткани яичек ($r = -0,585, p < 0,01$) (рис. 80С). Отчетливо и достоверно видно, что с повышением уровня конечных продуктов гликирования или факторов воспаления прогрессивно уменьшался уровень тестостерона. Я уверена, что последовательность именно такова, а не обратна в большинстве случаев. Иначе говоря, когда человек «наедает» конечные продукты гликирования, а таких ситуаций в современном обществе большинство, то на фоне избытка не только калорий, но и конечных продуктов гликирования, индицирующих развитие ожирения, затем субклинического воспаления, присоединяющегося каскада цитокинов, уровень тестостерона будет прогрессивно снижаться. А дальше эндогенная гликация будет сопровождать метаболический синдром без внешней поддержки из пищи.

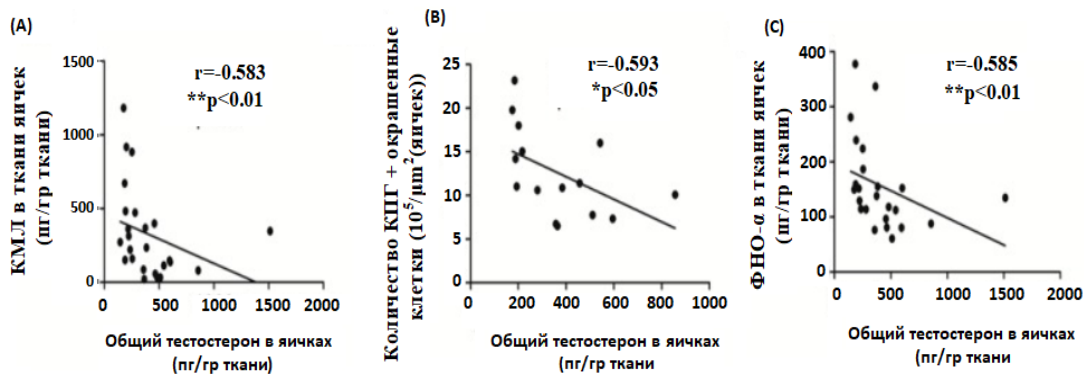


Рис. 80. Ранговый корреляционный анализ по Спирману общего тестостерона и карбоксиметиллизина в ткани яичек (А), конечных продуктов гликирования (В) и ФНО- α [368].

Таким образом, данное исследование впервые показало, что андрогенный дефицит у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением связан в том числе и с воздействием железа и конечных продуктов гликирования на синтез тестостерона: пища, насыщенная конечными продуктами гликирования, приводит к гликации белка эритроцитов, изменяя их реологические свойства, например, агрегацию. Это приводит к выбросу гемоглобина из эритроцитов [386]. В то

же время свободный гемоглобин является высокоактивным прооксидантом, способствующим образованию конечных продуктов гликирования [387]. Это очень напоминает порочные круги воспаления. А при высокой степени активации воспаления синтез тестостерона будет подавляться. В исследовании констатируется факт, а не патогенетический механизм. Исследование продемонстрировало взаимоопотенцирующее действие ВЖД и железа на метаболизм тестостерона и конечных продуктов гликирования. Это видно при сравнении крыс с нормальным и избыточным весом. У крыс с нормальным весом не снижался уровень тестостерона ни в сыворотке крови, ни в ткани яичек, несмотря на небольшое повышение КМЛ и в тканях, и в сыворотке крови.

Таким образом, в очередной раз подтвердилась доминирующая роль ожирения в патогенезе андрогенного дефицита и впервые представлены новые данные о существенном влиянии на эти процессы железа и конечных продуктов гликирования.

О таком проявлении дефицита тестостерона, как нарушение эритропоэза, как правило, задумываются при проведении ТЗТ в аспекте побочных явлений. Но то, что сниженный эритропоэз может служить одним из маркеров дефицита тестостерона, не озвучивается. Несмотря на то, что со снижением эритропоэза уменьшается и количество эритроцитов, и, соответственно, количество гемоглобина, все это способствует ухудшению снабжения кислородом тканей, а значит и выносливости [91], этому вопросу не уделяется должного внимания ни на этапе диагностики, ни на этапе лечения.

Одной из наименее освещенных, но не менее актуальных проблем современной медицины является проблема нейродегенеративных заболеваний у мужчин, особенно при сочетании дефицита тестостерона и избыточной массы тела. При этом каждое само по себе из перечисленных состояний является независимым фактором риска нарушения функции нервной системы, включая такое грозное заболевание, как болезнь Альцгеймера. В 2014 году было проведено исследование на мышах [32]. Целью исследования было выявить, как в сочетании, так и по отдельности индуцирующая ожирение диета (то есть высококалорийная) и дефицит тестостерона воздействуют на метаболизм нервной ткани, показатели воспаления, причем и в центральной, и в периферической ее частях. Самцов мышей кормили рационом с нормальным уровнем калоража либо с избыточным по жирам и, соответственно, калориям пищи в течение четырех месяцев. Затем умерщвляли мышей и проводили соответствующие исследования: выделяли РНК из клеток головного мозга и седалищного нерва. Повреждение периферических нервов оценивали путем разных методов, включая уровень экспрессии белка миелиновой оболочки и уровней активности Na^+ , K^+ -АТФазы. Результаты продемонстрировали следующее: 1. Высокожировая диета, способствующая развитию ожирения, и низкий уровень тестостерона, и независимо друг от друга, и в сочетании, способствуют развитию нейровоспаления в центральной и периферической нервной системе. 2. Дефицит тестостерона и ожирение на фоне воспаления жировой ткани, нейродегенерации повышают риск развития не только метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и его осложнений, в том числе полинейропатии, но и болезни Альцгеймера. 3. Клетки глии, полученные от мышей с ожирением, сохраняли повышенную экспрессию цитокинов вне организма.

Самой распространенной причиной смерти на сегодняшний день являются сердечно-сосудистые заболевания. И, конечно же, исследователи не могли не заинтересоваться тем, каков уровень тестостерона у пациентов с ИБС, инфарктами миокарда, сердечной недостаточностью и прочими тяжелыми состояниями. И интерес этот возник достаточно давно. Одно из исследований было проведено уже около четверти века назад, и надо отметить факт, что с того времени мы не

решили всех вопросов в отношении вклада тестостерона в риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их тяжесть на фоне дефицита тестостерона. Итак, в исследовании приняли участие 55 мужчин с ишемической болезнью сердца и без инфарктов миокарда в анамнезе. Это исследование показало выраженную отрицательную связь с низким уровнем тестостерона и степенью выраженности ишемической болезни сердца, что подтвердило влияние дефицита андрогенов в развитии и тяжести ишемической болезни сердца [23,388].

Как утверждают исследователи и результаты одного из их исследований, тестостеронзаместительная терапия (ТЗТ) не индуцирует и не повышает риски сердечно-сосудистых осложнений и катастроф [43,389].

В 2007 году был опубликован метаанализ рандомизированных исследований, в которых оценивали влияние ТЗТ терапии у мужчин с исходным дефицитом тестостерона на развитие сердечно-сосудистых событий [390]. Поиск данных включил период от 1966 по 2005 год. Все исследования, отвечающие требованиям, то есть те, в которых оценивали влияние тестостерона в сравнении с группой плацебо на сердечно-сосудистые риски (кроме того, липидный профиль, глюкоза крови, артериальное давление), сердечно-сосудистые катастрофы (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, стенокардия, тромбоз, реваскуляризация, инсульт) и сердечно-сосудистые конечные точки (то есть лабораторные анализы, указывающие на сердечно-сосудистые заболевания) были включены в метаанализ. Всего в 30 исследованиях участвовало 1642 мужчины, 808 из них использовали ТЗТ. В процессе анализа были произведены коррективы, так как, например, в ряде исследований период наблюдения за пациентами составлял менее года. Назначение ТЗТ достоверно не приводило к существенным изменениям артериального давления, липидного профиля и гипергликемии. Ученые сделали вывод, что те данные, которыми мы обладаем на сегодняшний день, не подтверждают предположение о том, что использование терапии тестостероном у мужчин связано с негативными эффектами в отношении сердечно-сосудистой системы [390].

В 2017 году был проведен метаанализ, целью которого было выяснение наличия или отсутствия взаимосвязи между эндогенным уровнем тестостерона и сердечно-сосудистыми заболеваниями, риском заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Было включено 37 наблюдательных исследований, которые были опубликованы в период с 1988 по 2017 год, включающих мужчин с исходно низким уровнем тестостерона, результаты которых сравнивали с теми мужчинами, у которых исходный уровень тестостерона был выше. Всего в изучаемую популяцию был включен 43 041 человек, средний возраст которых составил 63,5 лет, средний период наблюдения - 333 недели. Для получения более достоверных данных ряд исследований был исключен, и даже тогда, когда учитывались нескорректированные и полностью скорректированные данные, пришли к выводу, что низкий уровень эндогенного тестостерона предсказывает не только смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, но и провоцирует развитие этих сердечно-сосудистых заболеваний. Иначе говоря, исследователи рассматривают низкий уровень тестостерона как возможный маркер или фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [391]. В то же время ученые не делают скоропалительных выводов о том, что ТЗТ приведет к снижению этих рисков. Но акцентируют внимание на том, что крайне необходимы долгосрочные, специально разработанные исследования, которые, возможно, ответят не только на эти вопросы.

Одним из самых ярких проявлений дефицита тестостерона, особенно усугубляющихся с возрастом, является нарушение сексуальной функции. Дефицит тестостерона - одна из наиболее

распространенных причин из разряда эндокринопатий, способствующих развитию эректильной дисфункции [392]. В цифровом отображении дефицит тестостерона не чаще, чем в 10% случаев, является основной причиной эректильной дисфункции [91]. Но проблема многофакторная и очень сложная. К тому же, как правило, эректильная дисфункция появляется у мужчин с возрастом, то есть к тому времени, когда у них уже сформировались метаболические патологии, такие как ожирение, а значит, и субклиническое воспаление жировой ткани, с оксидативным стрессом, метаболический синдром с коморбидными патологиями, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, гипертоническая болезнь, гепатоз, почечно-каменная болезнь, депрессивные состояния и многое другое, с соответствующей лекарственной нагрузкой, редко улучшающей эректильную функцию.

Частота половой активности снижается с 35 до 60 лет с 2-3 раза в неделю, до 1 раза в 2 недели [91,20]. Около трети мужчин старше 40 лет отмечают снижение либидо и ухудшение эректильной функции, что вызывает у них выраженный психологический дискомфорт [22], который впоследствии может сформировать порочный круг - чем хуже качество эрекции, тем больше стресс. И чем выше психологическое напряжение в ожидании неудачи, тем существеннее степень эректильной дисфункции. Около 15% мужчин старше 60 лет вообще не способны провести половой акт [91], что не является нормой и отражает масштабные негативные изменения, в том числе и органические. Эректильная дисфункция уже давно не воспринимается узкой проблемой андрологов или урологов. Это грозный маркер эндотелиальной дисфункции, угрожающей сердечно-сосудистыми катастрофами. И, конечно же, нельзя не сказать о том, какие психологические проблемы это доставляет пациенту и его партнеру, имеющие и тяжелые социальные последствия.

Распространенность дефицита андрогенов одинакова у мужчин с ЭД и без нее, поэтому назначение препаратов тестостерона мужчине с ЭД и нормальным уровнем данного гормона не даст положительного клинического эффекта [322]. С другой стороны, существуют исследования, демонстрирующие значительное улучшение эректильной функции, либидо и удовлетворенности половой жизнью при компенсации существующего дефицита андрогенов [324]. При метаанализе исследований, оценивающих эффективность терапии ЭД тестостероном, показано, что применение тестостерона у мужчин с исходно низким его уровнем дает больший процент успеха, чем плацебо. Нужно иметь в виду, что исследования были небольшими и плохо контролируемыми.

Очень интересны результаты исследования, которое было опубликовано в 2011 году, связанные с нарушением сна и синтезом тестостерона [393]. Ни для кого не секрет, что современный человек позволил себе спать днем и бодрствовать ночью. При этом многие считают, что они имеют особенный тип по принципу сов и жаворонков и это определяет максимально продуктивное работоспособное время, и, как правило, оно ночное. В исследование вошло 28 молодых мужчин (без нарушений сна в прошлом, без эндокринных и психических заболеваний). Исследование строилось следующим образом: 1. Первую неделю участники ложились спать дома в 23 часа вечера и спали до 7 часов утра, то есть 7-часовой сон. 2. Затем 3 дня участники ложились спать в 22 часа и спали до 8 утра, но они находились в лаборатории. Продолжительность сна 10 часов. 3. Также в лаборатории в течение 8 дней они укладывались в 0.30 и спали до 5.30 утра, то есть продолжительность всего периода сна составляла только 5 часов. Каждую ночь проводили регистрацию сна. Кроме того, производили забор крови для определения тестостерона и кортизола каждые 15-30 минут в течение первых 24 часов, затем после второй 10-часовой ночи и после 7-й 5-часовой ночи. Дневные профили кортизола существенно не менялись. В течение активного дня уровень тестостерона уменьшался, если этому забору крови предшествовало ограничение сна с

поздним отходом ко сну и недостаточное его количество по продолжительности. Тестостерон снижался с 18,4 до 16,5 нмоль/л ($p=0,049$). Если снижение в абсолютных значениях не кажется существенным, то процентное отношение выглядит более убедительно - 10-15% в течение одной недели. Для примера: процесс естественного снижения тестостерона с возрастом происходит на 1-2% в год. И важно не забывать, что современный мужчин недосыпает не неделями, а годами, начиная с подросткового возраста.

Еще один крайне важный аспект - влияние стресса на синтез тестостерона. Гипотеза о снижении синтеза тестостерона на фоне стрессов, особенно хронических, многократно подтверждена. В том числе и потому теория стресса так актуальна, потому что большая часть современного общества, и мужского, возможно, больше, чем женского, подвержена стрессовым воздействиям на протяжении всей жизни. Стрессовая нагрузка может только меняться в своей интенсивности, но полностью изолировать себя от ее воздействия мало возможно, даже теоретически. Представленное исследование было проведено в 1992 году, но его интересные результаты не потеряли своей актуальности и подчеркивают продолжительность интереса к этой проблеме [34]. Оценивался уровень тестостерона у молодых мужчин в резидентуре (этап обучения врачей), в условиях частых стрессов, недостаточного количества сна и огромной ответственности, повышающей стрессовую нагрузку. Определить количественно этих компонентов сложно, а вот их последствия - вполне. Например, определив уровень тестостерона. Он был существенно ниже у этой группы врачей по сравнению с другим персоналом больницы - $11,8 \pm 1,1$ нмоль/л и $20,6 \pm 5,4$ нмоль/л, то есть различие было достоверным. По другим характеристикам различия не были достоверны. Притом, что уровень ЛГ не отличался в обеих группах. Из этого был сделан вывод о существенном подавляющем влиянии стресса и недостатка сна на синтез тестостерона. Конечно же, множество работ по этой тематике с более убедительными данными, но мне важно подчеркнуть проблематику и обратить на нее внимание других врачей, чтобы в работе с пациентами учитывались все факторы, которые могут влиять на снижение синтеза тестостерона. Иначе говоря, чтобы вся деятельность не сводилась к банальному назначению ТЗТ, а была направлена на выявление причины, приведшей к дефициту тестостерона.

Дефицит тестостерона, развившийся во взрослом состоянии у мужчин, не имеет специфических клинических признаков. Такие мужчины имеют правильное телосложение, в той или иной степени, развитыми вторичными половыми признаками. В то же время дефицит тестостерона, возникший в препубертатном периоде, будет иметь более яркие проявления, такие как: истинная гинекомастия, распределение жировой ткани по женскому типу, недостаточно развитая мышечная масса или пресаркопения, при нормальном уровне соматотропного гормона - высокий рост, евнухоидный тип тела - удлиненные конечности и укороченное тело, нарушенное оволосение - его отсутствие на характерных участках тела - лобке, подмышечных впадинах, конечностях, с непигментированной и атоничной мошонкой, маленькими яичками около 2 мл или их полным отсутствием в мошонке, микропенисом, высоким тембром голоса, бледной кожей [43,306,394]. И так как все клинические проявления дефицита тестостерона имеют многофакторную природу, то без лабораторного подтверждения очень сложно ориентироваться только на проявления клиники.

Когда становится очевидным, что проблема актуальна, то разумно понять, как ее диагностировать.

4.5. Диагностика синдрома дефицита тестостерона

Все начинается с опроса и осмотра пациента. Жалобы при дефиците андрогенов не имеют специфичности. Это и снижение тонуса, упадок сил, апатия, бессонница, снижение выносливости, снижение когнитивных функций, и в первую очередь памяти, склонность к депрессии, сухость кожи, увеличение подкожного жирового слоя и в целом накопление жировой ткани и повышение индекса массы тела, разнящиеся от одного до другого пациентов [327]. Пациент может пожаловаться на возникшую, иногда каждую ночь, потребность в ночном мочеиспускании, снижении либидо, на эректильную дисфункцию, что более специфично, чем предыдущие жалобы. И все же ярких и специфичных признаков андрогенный дефицит не имеет, поэтому, чем больше информации получено при опросе пациента, тем более точным будет предполагаемый диагноз. И здесь нет запретных тем, например, насколько удобно или позволительно терапевту или офтальмологу интересоваться качеством эрекции. Кроме того, не стоит игнорировать и темы относительно качества сна или изменения характерологических особенностей, смен настроения или стрессоустойчивости. Обязательно надо поинтересоваться соблюдением режима дня, наличием или отсутствием физической активности. При этом все же исследователи рекомендуют отдать приоритет трем симптомам в отношении дефицита тестостерона [43,395-397]:

- снижение числа утренних эрекций;
- снижение либидо и уменьшение сексуальной активности. Хорошо бы поинтересоваться тем, какая сексуальная активность была за несколько лет до возникших проблем и в ранней молодости. Это сравнение красноречиво подскажет вам об изначальном «тестостероновом статусе»;
- снижение количества адекватных эрекций.

Нельзя забывать о том, что на качество половой жизни, кроме уровня тестостерона, огромное влияние оказывают многие другие факторы. Это и психогенные факторы [398], возраст, сопутствующие заболевания, прием различных лекарственных средств, в том числе и наркотических препаратов, ожирение, патологии щитовидной железы и прежде всего гипотиреоз, сердечно-сосудистые заболевания, использование ТЗТ ранее или анаболических стероидов и многое другое [43,399-405]. Даже регулярное посещение сауны с высокими температурами не должно ускользнуть от вашего внимания.

Рядом исследователей предложена таблица в качестве некоего инструмента для оценки возрастных соматических изменений у мужчин во взаимосвязи с андрогенным дефицитом (таблица 18) [91].

Таблица 18

Возрастные соматические изменения у мужчин [91]

Орган-мишень для андрогенов	Изменения	Клинические признаки
Костная ткань	Остеопения или остеопороз	Боль в спине и костях, переломы
Мышечная ткань	Атрофия	Саркопения, уменьшение мышечной силы
Жировая ткань	Увеличение количества абдоминального жира	Повышение веса, ожирение, ложная гинекомастия
Эритропоэз	Анемия	Хроническая усталость
Либидо	Снижение или потеря либидо	Снижение половой активности
Качество эрекции	Эректильная дисфункция	Вялая эрекция

Эти симптомы и клинические изменения могут быть в комплексе или по отдельности, но чем большее их количество сочетается, тем меньше шансов на нормотестостеронемическое состояние.

Другими исследователями предложена таблица, постоянная по принципу диагностического алгоритма, в виде таблицы, для более простого выявления дефицита тестостерона у мужчин - см.таблицу 19. Если снижение сексуальной активности, снижение либидо, эректильная дисфункция или уменьшение размера яичек укладываются в понимание специфических признаков, то ожирение или повышенную потливость нельзя в полной мере считать специфическим проявлениями андрогенного дефицита. При этом авторы расценивают эти признаки специфическими, в отличие от меня.

Таблица 19

Клинические признаки, симптомы и состояния у взрослых мужчин на фоне дефицита тестостерона [88,395,406,303,407]

Наиболее специфические признаки и симптомы	Неспецифические признаки и симптомы	Состояния, обычно связанные с низким уровнем тестостерона и гипогонадизма у взрослых
Снижение сексуальной активности и либидо	Снижение энергии, мотивации, инициативы	Сахарный диабет 2 типа
Снижение спонтанной эрекции	Задержка эякуляции	Метаболический синдром
Эректильная дисфункция	Снижение мышечной массы и силы	Хроническая обструктивная болезнь легких, синдром обструктивного апноэ во сне
Приливы/потливость	Снижение физической или рабочей производительности	Конечная стадия заболевания почек, гемодиализ
Уменьшенный размера яичка	Легкая анемия (нормоцитарная, нормохромная)	Остеопороз
Выпадение волос на лобке, снижение необходимости в бритье	Подавленное настроение, раздражительность	Потеря веса, связанная с вирусом иммунодефицита человека
Повышенный индекс массы тела, висцеральное ожирение	Плохая концентрация и память	Бесплодие в анамнезе, крипторхизм, гипофизарная болезнь, задержка полового созревания
Потеря роста, низкие травматические переломы, пониженная минеральная плотность кости	Нарушения сна, сонливость	Лечение опиоидами или глюкокортикоидами

Можно использовать в диагностических целях опросники IIEF (International Index of Erectile Function) - МИЭФ (международный индекс эректильной функции), более привычная аббревиатура для наших врачей; IPSS-опросник - международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы в баллах; AMS (опросник симптомов старения мужчин) и ADAM (тест для диагностики дефицита тестостерона), (все указанные таблицы находятся в приложении, под номерами 1, 2, 3, 4, соответственно), и опросники, способствующие выявлению депрессий, - Бернса, Бека, Гамильтона и прочие. Эти инструменты не отличаются высокой специфичностью, но для оценки эффективности проводимой терапии они полезны [67-70]. Что касается шкалы МИЭФ, то она используется достаточно продолжительное время, с конца прошлого века, и, по данным исследований, демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в отношении таких функций, как сексуальное желание или либидо, эректильная и оргазмическая функции, удовлетворение от полового акта и общее удовлетворение.

Кроме опроса важнейшим компонентом диагностики является физикальный осмотр. Оцениваются антропометрические данные, то есть рост, вес, индекс массы тела, длина окружности талии и бедер и их соотношение, наличие и распределение избыточно развитой жировой ткани, гинекомастия, выраженность оволосения, обследование полового члена, органов малого таза - предстательной железы, размер яичек (УЗИ диагностика или использование орхидометра Прадера) [88]. Важно обращать внимание и на качество кожи - эластичность, сухость, наличие или отсутствие проявлений угревой болезни, сальность кожи. Кроме того, важно оценить наличие или

отсутствие патологической пигментации, например, *acanthosis nigricans*, при наличии инсулинорезистентности или других проявлений, сопровождающих различные патологические состояния. Индекс массы тела, показатель, который рассчитывают по формуле, предложенной еще в XIX веке бельгийским ученым Адольфом Кетле, - вес в кг разделить на рост в м², не отражает объективную картину того, что именно избыточно в организме: жировая ткань или, например, мышечная. Это принципиально важно, так как человек, имеющий ИМТ выше 30, но за счет избыточно развитой мышечной массы, может быть абсолютно соматически здоровым, в том числе и без дефицита андрогенов, иначе бы он не смог сформировать такую хорошую мышечную массу, хотя ИМТ свидетельствует о наличии у него 1-й степени ожирения (см. классификацию в главе об ожирении). Как же быть в этой ситуации? Всех отправлять на МРТ или денситометрию? Конечно же, нет. Достаточно провести биоимпедансный анализ состава тела человека. Но об этом подробнее в соответствующей главе об ожирении.

Очевидно, что наиболее объективным методом диагностики андрогенного дефицита является лабораторная диагностика, причем сниженный уровень общего тестостерона должен быть подтвержден дважды [43]. Кроме того, некоторыми учеными делается акцент на большей достоверности при проведении лабораторной диагностики методом усиленной хемилюминесценции [43,88,408-411].

Всем ли необходимо сдавать анализ на определение уровня тестостерона при условии, что многие его проявления неспецифичны? Не будут ли расценены действия врачей, назначающих анализ крови на уровень тестостерона, ошибочным и чрезмерным? Ряд ученых указали несколько патологических состояний, при которых необходимо проводить измерение уровня тестостерона в сыворотке крови [88,395,397,407] (см.таблицу 20). На наш взгляд, здесь не хватает одного важнейшего явления - ожирения.

Таблица 20

Состояния, при которых рекомендовано контролировать тестостерон [88,395,397,407]

Бесплодие
Остеопороз, низкотравматичные переломы
Сахарный диабет 2 типа
Глюкокортикоиды, кетоконазол, опиоиды или другие лекарства, которые способны влиять на метаболизм, детоксикацию и синтез тестостерона
Хроническая обструктивная болезнь легких от умеренной степени до тяжелой
Заболевания гипофиза, лучевая терапия с воздействием на область турецкого седла
Терминальная стадия патологии почек и необходимость проведения гемодиализа
Выраженное снижение веса, связанное с вирусом иммунодефицита человека

Список, похожий на вышеприведенный перечень состояний, но включающий дополнительные рекомендации по перечню состояний, при которых необходимо проведение анализа крови с определением тестостерона, дали российские исследователи [43]:

- новообразования гипофиза, состояния после облучения области турецкого седла, другие заболевания гипоталамуса и турецкого седла;
- гипоплазия яичек;
- терминальная стадия болезни почек с выполнением гемодиализа;
- лечение препаратами, вызывающими супрессию уровня тестостерона, например, кортикостероидами и опиатами (от себя бы я еще добавила противогрибковые препараты);
- хроническая обструктивная болезнь легких средней или тяжелой степени тяжести;
- сексуальная дисфункция;
- бесплодие;

- остеопороз или переломы костей при незначительных травмах;
- ВИЧ-инфекция с саркопенией;
- сахарный диабет 2 типа;
- ожирение;
- гинекомастия;
- хронические сердечно-сосудистые заболевания;
- дислипидемии;
- метаболический синдром.

Нет в научном сообществе полного единения в отношении референсных значений. Но в нашей стране есть регуляторные органы, на основе рекомендаций которых мы и строим свои практические действия, в том числе, ориентируемся на определенные ими референсные значения. Итак, вероятный дефицит тестостерона следует рассматривать от 12,1 и < нмоль/л [43,327]. Следующая рекомендация касается необходимости определения ГСПГ, и его следует оценивать, когда общий тестостерон сыворотки крови находится в пределах от 8 до 12 нмоль/л, для расчета свободного тестостерона, дающего более точное понимание о воздействии тестостерона на организм. Уровень свободного тестостерона также имеет некоторый разброс от 225 до 250 пмоль/л. Мы ориентируемся на нижнюю границу в 243 пмоль/л [43,327,411,412].

Практика показывает, что рекомендации в отношении ГСПГ требуют изменения и снятия ограничения в отношении определенных уровней тестостерона. Что я имею в виду? Представим себе ситуацию, что уровень тестостерона 16 нмоль/л, и это очень хороший уровень тестостерона, который будет исключать вероятность андрогенного дефицита по неспецифическим жалобам пациента. Но при повышении ГСПГ, что происходит с возрастом у большинства мужчин, например, до 60 нмоль/л, свободный тестостерон составит 221 нмоль/л, что ниже нормы и, соответственно, может увести врача в сторону от правильного диагноза. Я смотрю ГСПГ всегда, когда у меня возникает подозрение о недостаточном количестве тестостерона или нарушении баланса стероидных гормонов. При этом не является секретом информация о том, что при наличии инсулинорезистентности уровень ГСПГ низкий, что при пересчете с тестостероном, даже находящимся на нижней границе, выдает результат нормального уровня свободного тестостерона, не являющегося объективным.

Уровень тестостерона необходимо определять утром и натощак, с учетом его импульсивного синтеза именно ранним утром. Так как нельзя исключить развитие гипогонадизма первичного или вторичного, то потребуются и сдача гонадотропина, то есть ЛГ, причем также дважды и утром с 7 и до 11 часов [73].

Чтобы вас не ввело в заблуждение наличие нормального уровня тестостерона при высоком уровне ЛГ, нужно помнить, что данное состояние может быть первичным гипогонадизмом, но снижение уровня тестостерона произойдет позже. Это так называемый субклинический или компенсированный первичный гипогонадизм. Такие пациенты должны быть под наблюдением и в соответствующий момент им должна быть назначена ТЗТ [43,73]. Такие пациенты могут вызывать определенные сложности на этапе диагностики, так как клинических признаков, которые могут помочь заподозрить дефицит тестостерона, нет. Именно поэтому определение ЛГ необходимо, и его повышенный уровень вызовет настороженность врача и определит дальнейшую диагностическую и лечебную тактику.

И, конечно же, мы все знаем, что гиперпролактинемия - это одна из причин, способствующих развитию гипогонадизма, в связи с чем определение уровня пролактина

необходимо [43,413,414]. И, так как гиперпролактинемия - довольно распространенное явление с нехарактерными, неспецифическими признаками, то пропустить этот синдром достаточно просто. Ввиду чего хотелось бы сделать акцент на необходимости контроля, прежде всего лабораторного, пролактина.

Ниже представлен еще один из вариантов алгоритма диагностики дефицита тестостерона, более детально учитывающий коморбидные состояния, зачастую сопровождающие андрогенный дефицит, также время и частоту лабораторной диагностики и рекомендации по действиям в тех или иных ситуациях (рис. 81).

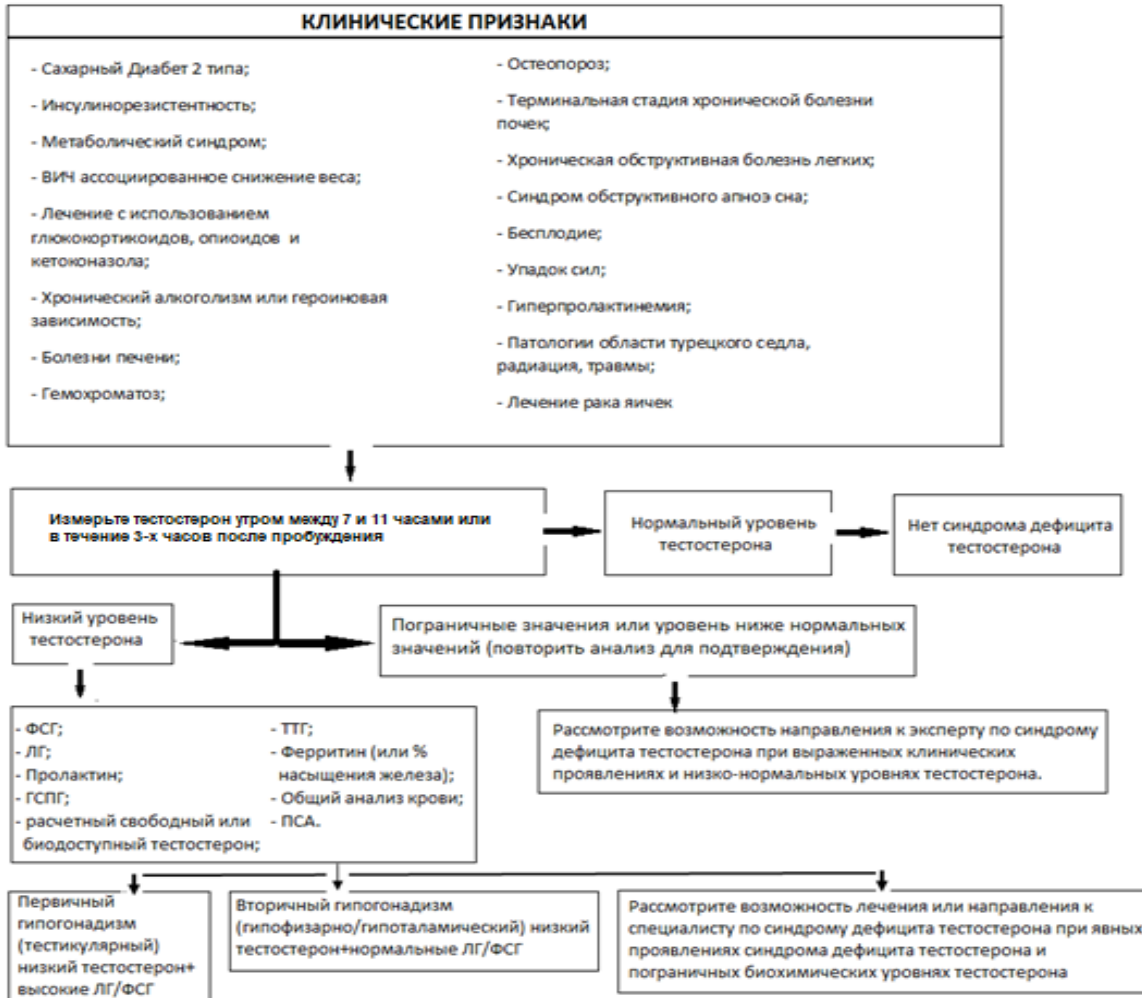


Рис. 81. Алгоритм диагностики синдрома дефицита тестостерона [87].

4.6. Тестостеронзаместительная терапия - истоки

Когда же терапия тестостероном появилась? Терапия тестостероном как медицинским препаратом стала возможной с 40-х годов XX века, когда впервые были синтезированы половые гормоны. До этого времени были попытки проводить заместительную терапию для стареющего человеческого организма, особенно яркие с конца XIX века, но все они были малоэффективны и с позиции безопасности вряд ли так уж безобидны. Один из ярких примеров поиска средств восстановления уровня половых гормонов - деятельность Шарля Броун-Секара, французского врача и ученого, который экспериментировал не только на животных, но и был

естествоиспытателем, то есть на самом себе. Он впрыскивал себе под кожу водный настой свежих яичек морских свинок и собак и уверял, что, несмотря на длительную и выраженную боль в месте инъекции, он ощущал повышение мышечной силы и интеллектуальных возможностей, улучшение работы кишечника, органов малого таза и повышение общего тонуса. В 1889 году он сделал сообщение в научном журнале, в котором описал результаты проводимых опытов. У него было множество последователей, которые не только описывали подобные эффекты, но и внесли свой вклад, обозначив и последующий после окончания действия инъекций период упадка. Броун-Секар начал свои поиски в отношении заместительной гормональной терапии именно с наблюдения за животными. Ни для кого не секрет, что период максимальной активности и здоровья у любого живого организма совпадает с активным репродуктивным периодом. Из чего французский ученый, как и многие другие, сделал вывод, что в ткани яичек вырабатывается вещество, которое «омолаживает» весь организм. И, конечно же, в то время еще даже не было такого понятия, как гормон. Впервые этот термин появился в 1902 году в работах английских физиологов У. Бейлисса и Э. Старлинга. В 1935 году Э. Локьер выделил из бычьих тестикул «мужской гормон». В 1935 же году немецкий ученый Адольф Бутенандт не только выделил, но и описал структуру тестостерона. А через неделю югославский ученый Леопольд Ружечка осуществил его частичный синтез из холестерина. За эти исследования Бутенандт и Ружечка были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Достаточно долгое время ТЗТ использовалась при особых случаях, например, при анорхизме [286]. Вероятнее всего, это было связано с работами Хаггинса и Ходжеса в 1941 году, за которые они в последующем получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Суть работы заключалась в том, что кастрация, то есть практически полное прекращение синтеза тестостерона, эффективна при диссеминированном раке предстательной железы. Иначе говоря, если уменьшение уровня собственного тестостерона оказывало благотворный эффект, то кто бы стал использовать экзогенные формы тестостерона для мужчин. Этим, уверена, и было определено достаточно долгое, практически до 90-х годов, уменьшение интереса к использованию ТЗТ. Конечно же, в таких сферах, как бодибилдинг и профессиональный спорт, интерес к тестостерону только рос, несмотря на все опасения и запреты со стороны официальной медицины. Но негативная информация в отношении ТЗТ периодически появляется и в наше время. Например, в конце 2013 - начале 2014 года в американской прессе, в уважаемых изданиях появились данные о негативном влиянии ТЗТ в отношении сердечно-сосудистой системы по результатам ретроспективного исследования [415,391]. Резонанс достиг такого уровня, что американская организация, регулирующая пищевые продукты и лекарственные средства - FDA внесла существенные ограничения для ТЗТ, оставив такую возможность только в случаях подтвержденной причины дефицита тестостерона, и обязала производителей указывать наличие повышенных сердечно-сосудистых рисков [416]. Иначе говоря, такое явление, как возрастной гипогонадизм, перестал быть обоснованной причиной для назначения тестостерона [417]. Таким настроениям следуют не все страны и организации. Например, Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) не стало вносить никаких ограничений на основании представленных данных [418]. Вся эта негативная информация, неверно истолкованные данные оказали свой эффект, и многие врачи, как и многие пациенты, опасаясь тяжелых побочных эффектов, таких как инсульты, инфаркты, стали отказываться от назначения или применения ТЗТ. Но уже совсем скоро, в 2016 году, были опубликованы результаты большого рандомизированного клинического исследования и продемонстрированы положительные эффекты ТЗТ у мужчин по показаниям, не связанным с

классическим гипогонадизмом (андрогенный дефицит, который развивается на фоне дефектов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси), что способствовало началу восстановления доверия общества к обоснованно назначенной ТЗТ [419].

Еще раньше, в 2005 году, исследователи провели метаанализ, объединив 29 рандомизированных клинических исследований и проанализировали результаты 1083 мужчин в возрасте от 49,9 до 77,6 лет со средним уровнем тестостерона 10,9 (от 7,8 до 19) нмоль/л, из которых 625 получали ТЗТ и 458 человек были в контрольных группах. Метаанализ продемонстрировал следующие результаты: снижение общего веса составило в среднем 1,6 кг, уменьшение жировой массы - на 6,2%, увеличение тощей массы - на 1,6 кг, что соответствует 2,7% [90]. Пациенты в группе ТЗТ показали улучшение минеральной плотности костной ткани, только в поясничном отделе позвоночника +3,7%, в сравнении с группой плацебо. К сожалению, в отношении минеральной плотности костной ткани в бедренной кости таких результатов достичь не удалось. Кроме того, прогрессивно снижались маркеры резорбции кости, в среднем значение составило -0,6 SMD (от -1,0 до -0,2). Еще одно положительное воздействие было зафиксировано исследователями - снижение общего холестерина на 0,23 ммоль/л в среднем (от -0,37 до -0,101), особенно выражено этот эффект прослеживался у мужчин с изначально более низкими уровнями тестостерона. Липопротеиды низкой плотности не изменялись достоверно, а вот липопротеиды высокой плотности существенно снижались. Этот неоднозначный эффект не остался незамеченным, и было выдвинуто предположение, что используемые различные дозы тестостерона и его разные лекарственные формы могли способствовать разному уровню активности ароматазы и, соответственно, разной степени выраженности ароматизации, что и приводило к разнонаправленным эффектам.

Несмотря на существенную финансовую нагрузку на здравоохранение, исчисляемую даже не миллионами, а миллиардами долларов, усугубление и в ряде случаев провоцирование развития тяжелых метаболических нарушений, ТЗТ терапию получают около 12% мужчин из тех, кому она показана, невзирая на высокий уровень медицины и доступность медицинской помощи для населения - на примере США [420,129].

4.7. Показания к тестостеронзаместительной терапии

Сейчас можно встретить множество источников рекомендаций по ТЗТ - от врачебных до любительских. И, к сожалению, многие, в том числе и доктора, рекомендуют придерживаться супрафизиологических уровней тестостерона в крови, ссылаясь на то, что при физиологических уровнях тестостерон не оказывает воздействия на организм в полном объеме. Эти заявления носят спекулятивный характер и должны аргументированно развенчиваться. Различные эндокринологические и урологические мировые сообщества определяют положительным результатом ТЗТ достижение физиологических уровней тестостерона от 14 до 17,5 нмоль/л, способствующих нормализации самочувствия мужчины, улучшению его сексуальной функции, повышению мышечной силы и выносливости, улучшению эмоционального фона и стрессоустойчивости, увеличению минеральной плотности костной ткани, повышению качества жизни при снижении риска развития побочных эффектов ТЗТ [86-88]. Итак, какие показания к ТЗТ мы имеем:

- задержка полового созревания (исключение - случаи восстановления фертильности);
- синдром Клайнфельтера с гипогонадизмом;
- сексуальная дисфункция и низкий уровень тестостерона крови;

- снижение минеральной плотности костной ткани (остеопения, остеопороз) при гипогонадизме;
- дефицит мышечной массы при гипогонадизме;
- мужчины со стабильными, преимущественно множественными симптомами гипогонадизма;
- гипопитуитаризм;
- дисгенезия яичек в сочетании с гипогонадизмом.

4.8. Противопоказания к тестостеронзаместительной терапии

- рак предстательной железы;
- рак грудной железы;
- тяжелая форма ночного апноэ (индекс апноэ/гипопноэ более 30). Для таких больных противопоказана ТЗТ инъекционными формами эфиров тестостерона;
- репродуктивные планы;
- гематокрит более 54%;
- тяжелые симптомы инфравезикальной обструкции (более 20 баллов по шкале IPSS) на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы;
- тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [43]

4.9. Лечение синдрома дефицита тестостерона

Дефицит тестостерона должен рассматриваться так же, как и состояние дефицита любого другого гормона, требующего назначения заместительной терапии. Критерием дефицита принято считать диапазон от 12,1 и < нмоль/л при наличии как минимум трех симптомов дефицита тестостерона. Очень удобно, особенно для начинающих врачей, представлен алгоритм лечения синдрома дефицита тестостерона в виде схемы (рис. 82). Как правило, именно в начале любого нового вида терапии много вопросов и неуверенность в правильности действий.

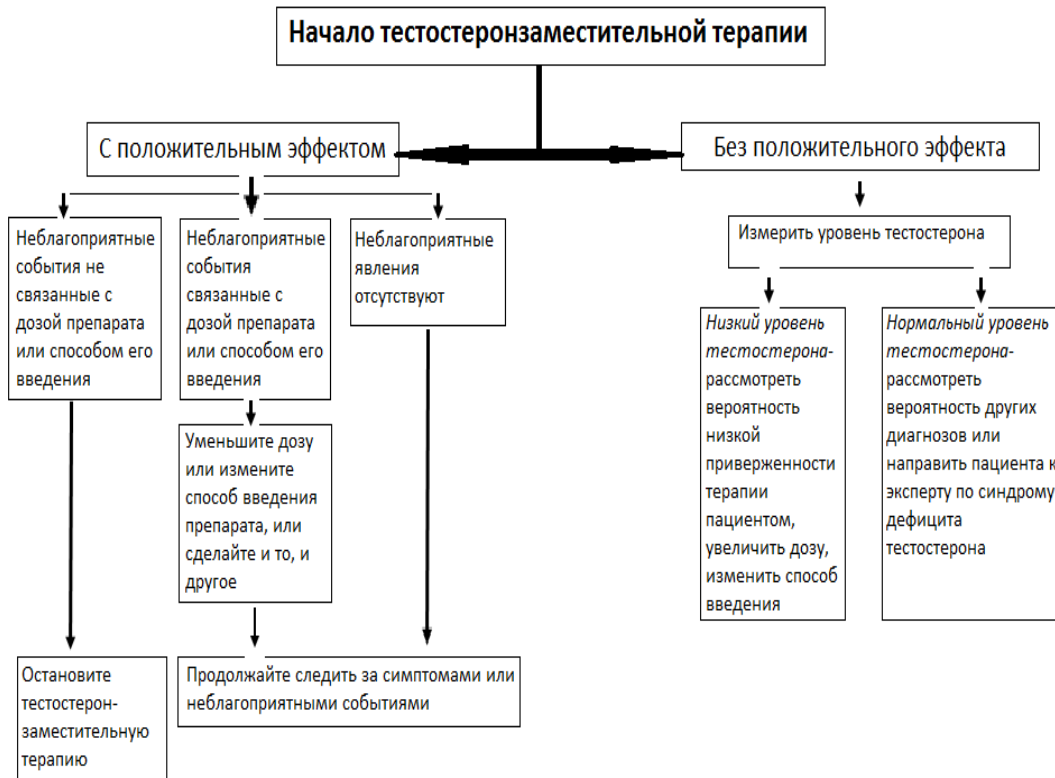


Рис. 82. Алгоритм лечения синдрома дефицита тестостерона [87].

Целью ТЗТ является восстановление средненормальных значений тестостерона, то есть физиологических, в пределах от 14 до 17,5 нмоль/л [86-88]. Принцип «Больше - значит лучше» здесь не работает или может нанести существенный урон здоровью пациентов, поэтому он априори должен быть исключен. Компенсация тестостерона, соответственно, и его метаболитов должна привести к устранению клиники андрогенного дефицита. Кроме того, своевременно назначенная гормональная заместительная терапия предотвратит развитие отдаленных последствий состояния андрогенного дефицита, включающего саркопению, остеопороз, нарушение сексуальной функции, метаболические и ментальные нарушения, сердечно-сосудистые патологии и многое другое, описанное выше. ТЗТ может быть подразделена на несколько видов, в зависимости от:

- 1) способа введения;
- 2) продолжительности действия;
- 3) метода воздействия - стимулирующая или замещающая.

И я бы еще добавила один метод - сохраняющая или восстанавливающая, при использовании ингибиторов ароматазы. Об этом в главе, посвященной гиперэстрогении.

Достаточно доступно информация о видах препаратов, разрешенных на территории РФ, о способах их введения, побочных и положительных эффектах изложена в таблице 21.

Обо всех этих разделах подробнее.

- 1) По способу введения препарата:
 - внутримышечные препараты;
 - пероральные капсулы и таблетки;
 - гели;

- возможно новое направление - дифференцировки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в клетки Лейдига с дальнейшей трансплантацией и восстановлением синтеза собственного тестостерона [392].

Таблица 21

Препараты тестостерона для заместительной терапии [91]

Химическая формула	Путь введения и время действия	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеканат «Андриол»	Перорально, в капсулах по 40 мг, 2-6 капсул каждые 6 часов (160-240 мг/день)	Всасывание через лимфатические протоки тонкой кишки, отсутствует эффект «первого прохождения» через печень. Показан для инициации пубертата, когда требуется небольшой уровень тестостерона	Необходимость частого приема с жирной пищей для лучшего всасывания. Существенное колебание уровня тестостерона крови в течение суток
Смесь эфиров тестостерона (тестостерона ципионат, тестостерона энантат) - «Омнадрен», «Сустанон»	Внутримышечно, 250 мг масляный раствор 1 мл, 1 инъекция в 2-3 недели	Препарат короткого действия, возможность быстрой отмены при необходимости	Существенное колебание уровня тестостерона крови в период действия, супрафизиологические пики до 80 нмоль/л через 24-28 часов после инъекции
Тестостерона ундеканат «Небидо»	Внутримышечно, 1000 мг -4 мл масляного раствора в 10-14 недель	Стабильный уровень тестостерона в крови	Препарат длительного действия, невозможность быстрой отмены при развитии нежелательных эффектов
«Андрогель» 1%	Гель трансдермальный, 5 г в 5 мл, период действия 24 часа	Стабильный уровень тестостерона в крови, имитирующий физиологические состояния. Хорошая переносимость. Отсутствует эффект «первого прохождения» через печень, через 2-4 часа после нанесения геля достигается нормальный уровень тестостерона в крови и поддерживается в течение 24 часов	Местные реакции (крайне редко)

Внутримышечные препараты тестостерона. Они тоже подразделяются на те, которые действуют по принципу замещения недостающего вещества, или те, что стимулируют синтез собственного. К стимулирующим препаратам относятся производные хорионического гонадотропина человека (Сырьем для производства является моча беременных женщин или рекомбинантный вариант того же ЛГ, который производится без привлечения биологических субстратов, что изначально исключает какие-либо нежелательные последствия, связанные с инфицированием. Надо отметить, что стоимость этих препаратов существенно выше.) Экзогенные, формы тестостерона в виде растворов - это масляные растворы гормона в форме ципионата, энантата или ундеканоата. В таблице не указан один из основных, грозных и во многом пугающих эффектов - жировая эмболия, которая возможна при введении масляного раствора непосредственно в сосуд. И хотелось бы сделать акцент на указанных супрафизиологических дозах, которые не воспринимаются большинством врачей как нечто опасное. Достаточно назвать одно из последствий супрафизиологических уровней тестостерона - это самый быстрый и прямой путь к повышению активности ароматазы и, соответственно, гиперэстрогении.

Пероральные препараты тестостерона. Тестостерон в кровотоке имеет очень небольшой период полураспада и, попадая в печень, инактивируется в ней. Для того чтобы, всосавшись в двенадцатиперстной кишке и оказавшись в портальной системе, превысить метаболические возможности печени, дозы поступающего тестостерона должны быть выше пороговых - более 200 мг [90,91]. Именно поэтому сейчас многие предпочитают парентеральные пути введения препаратов тестостерона или его модифицированные формы. В остальном препарат отвечает всем требованиям к ТЗТ, в том числе в аспекте безопасности. Есть еще один препарат, который не входит в официальный перечень рекомендованных средств, но широко используется спортсменами и любителями. Это метилтестостерон в удобном формате приема, в таблетках. Несмотря на то, что препарат доступен по цене, не требует инъекций, то есть технически легко применяемый - таблетированный, быстро купирующий дефицит тестостерона и его проявления, он обладает гепатотоксическим эффектом, ввиду чего не рекомендован для использования. Кроме того, его использование в высоких дозах способствует деградации клеток Лейдига и Сертоли, что приведет к необратимым последствиям. Если гибель клеток Лейдига можно возместить пожизненной ТЗТ, то после гибели клеток Сертоли можно будет только констатировать необратимое бесплодие. Кроме того, к побочным эффектам этого препарата отнесены гинекомастия, акне, холестатическая желтуха, повышение артериального давления - из-за его способности избыточно удерживать жидкость, повышая гидростатическое давление и прочее.

Гель с тестостероном - «Андрогель». Очень широко используемый препарат ввиду его безопасности и удобства применения. Пациент не нуждается в дополнительном посещении медицинских учреждений для проведения инъекций. Есть и свои неудобства - ежедневное нанесение геля. Избыточное растирание геля для более быстрого высыхания приводит к улетучиванию спирта, а именно он и является активным трансдермальным переносчиком активного вещества. Гель необходимо нанести ровным, тонким слоем на кожу туловища, туда, где меньше волос (иначе часть препарата будет утеряна), и дать ему впитаться в течение 10 минут. После этого можно одеваться. Уже в первый день использования геля с тестостероном уровень тестостерона в крови достигает физиологических значений, постепенно уменьшаясь к 24 часам после нанесения геля. Использование геля с тестостероном у пациентов с синдромом дефицита тестостерона прогрессивно уменьшает клинические проявления дефицита тестостерона. Еще важнее информация о том, что наблюдательное трехлетнее исследование продемонстрировало сохранение этих положительных изменений на протяжении всего времени наблюдения. Также было отмечено, что прирост минеральной плотности костной ткани у этих пациентов неравномерно, но увеличивался уже в течение первых шести месяцев лечения: на 2% - в поясничных позвонках и на 1% - в шейке бедра. Кроме того, другие исследования показали положительный эффект при добавлении 1% геля с тестостероном к стандартной терапии антидепрессантами, выражающийся в уменьшении баллов по шкале депрессии Гамильтона по сравнению с контрольной группой [21,92-94]. И в дополнение ко всему вышеперечисленному: за три года использования препарата не было зафиксировано патологических изменений со стороны липидного профиля, то есть не было отмечено повышения общего холестерина, липопротеидов низкой плотности или триглицеридов [92]. После прекращения использования препарата уровень тестостерона возвращается к исходному в течение 72 часов.

Существуют опасения, что близкие, контактирующие с кожей пациента, использующего гель с тестостероном, могут получить порцию тестостерона. Это возможно только в том случае,

если контакт большой площадью тела будет осуществлен сразу после нанесения геля на кожу пациента.

Долгое время существовало стойкое убеждение, что использование ТЗТ абсолютно противопоказано не только при раке предстательной железы, но и при подозрении на это заболевание. Проведенные в последние два десятилетия исследования, преимущественно американскими специалистами, ставят под сомнение аксиому, что нормальные уровни тестостерона увеличивают риск развития рака предстательной железы. Кроме того, их данные демонстрируют отсутствие повышения риска более агрессивного течения рака при проведении ТЗТ у мужчин с андрогенным дефицитом в сравнении с теми, кто не получал ТЗТ [95-97]. При этом проводимая ТЗТ на фоне синдрома дефицита тестостерона существенно улучшает качество жизни, дает преимущества для здоровья в целом, включая улучшение сексуальной жизни, в частности, повышение общего тонуса, физической выносливости, улучшение состава тела, то есть снижение жировой ткани и увеличения мышечной массы, а значит, и повышение минеральной плотности костной ткани, снижение выраженности или нивелирование анемии и ее проявлений и появление такого ощущения, как общее благополучие [96].

Крайне интересными выглядят результаты систематизированного обзора, в котором было проанализировано около 200 работ [98]. В обзор было включено 24 исследования, которые отвечали всем требованиям. Целью исследования было увеличение мышечной массы, улучшение таких показателей, как сила, выносливость. Задачами исследования было определить наиболее эффективные методы воздействия на саркопению у больных с циррозом печени и их взаимосвязь между собой. Выделены следующие методы воздействия:

1. правильное, сбалансированное питание;
2. пищевые добавки;
3. физические упражнения;
4. изменение образа жизни, включая нормализацию сна и снижение количества стрессов, если это возможно;
5. ТЗТ (как правило у таких пациентов всегда обнаруживается андрогенный дефицит);
6. установка трансуретрального внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS).
7. другие методы лечения.

Пищевые добавки, наиболее популярные из которых продаются для «повышения» уровня тестостерона, включая такие как трибулус (*Tribulus Terrestris*), пажитник (*Trigonella foenum-graecum*), лук (*Allium L.*), имбирь (*Zingiber officinale*), корень мака (*Lepidium*), тиноспора сердцелистная (*Tinospora cardifolia*), черные семена (*Nigella sativa*) или цинк, как правило, не подтверждают свою эффективность в клинических исследованиях, не снижают выраженность симптомов дефицита тестостерона и не повышают уровень этого гормона, ввиду чего неразумно описывать подобные данные. Достаточно подробно, с приведением данных клинических исследований, использование БАДов описано в статье Sarah C. Krzastek [421]. Но одно из исследований, где оценивали влияние тестостерона ундеканата в небольшой дозе (80 мг) и дегидроэпиандростерона (ДГЭА, расценивается как БАД) в дозе 100 мг в сравнении с плацебо, все же приведем, так как очень часто встречается мнение, в том числе и от докторов, об эффективности использования ДГЭА у мужчин и при коррекции дефицита тестостерона [99]. В исследовании приняли участие 86 мужчин с сексуальными нарушениями и сниженными уровнями в крови общего тестостерона и ДГЭА. 1-я группа мужчин (n=29) получала перорально 2 капсулы, то есть 80 мг тестостерона ундеканата в два приема - утром и вечером, 2-я группа мужчин (n=28)

получала ДГЭА в дозе 50 мг два раза в день, утром и вечером, и 3-я группа - плацебо (n=29). Результаты оценивали в том числе и с помощью опросников МИЭФ-5, AMS, ADAM и вопросника для глобальной оценки здоровья GAQ. Кроме того, были оценены изменения тестостерона в крови, ДГЭА, пролактина, гонадотропинов и ПСА. Результаты исследования показали следующее: завершили исследование 79 мужчин. Никаких существенных изменений по результатам опросников ни в одной группе не обнаружили. Лабораторные изменения были таковыми: существенно повысился уровень ДГЭА во 2-й группе, получавшей ДГЭА. Уровень тестостерона незначительно повысился в 1-й группе, получавшей тестостерона ундеканат. Никаких изменений в 3-й группе плацебо не произошло. Уровень ПСА оставался стабильным во всех трех группах. В выводах отметили факт неэффективности приема ДГЭА для компенсации дефицита тестостерона и его проявлений и, возможно, недостаточности дозы тестостерона ундеканата при приеме в капсулированной форме per os или при нарушениях процесса всасывания препарата в такой форме.

Принципы правильного и сбалансированного питания разобраны в главе об ожирении. Но исследование, метаанализ, который демонстрирует эффективность правильного питания, а это, как правило, низкокалорийное питание, способствующее снижению веса, и повышение на этом питании синтеза тестостерона, приведем в качестве примера.

В 2013 году исследователи задались целью оценить влияние правильного питания на уровень половых гормонов и прежде всего тестостерона. В мировой литературе накоплено большое количество исследований, посвященных воздействию модифицированного образа жизни - с изменением питания и повышением физической активности на изменение уровня тестостерона. Но во многих исследованиях получены прямо противоположные результаты. Однозначны были исследования, проведенные после бариатрических операций, демонстрирующие повышение уровня тестостерона на фоне снижающейся массы тела практически во всех случаях. Возникла идея провести метаанализ и попытаться прояснить ситуацию и обозначить эффективность диетического питания в отношении синтеза тестостерона [100]. Период, который проанализировали, включал статьи, вышедшие с 1969 по 2012 год. Было найдено 266 статей, из которых в исследование вошло 24 статьи, отвечающие всем требованиям. 22 статьи оценивали влияние диеты или бариатрической хирургии, 2 оставшиеся статьи сравнивали сочетанное влияние двух методов. Оба метода продемонстрировали существенное повышение синтеза тестостерона ($p < 0,0001$), как свободного, так и общего. При этом бариатрическая хирургия однозначно была более эффективной в сравнении с низкокалорийной диетой - 30,31 нмоль/л (22,6-38,02) против 9,97 нмоль/л (5,83-14,1) в сравнении с исходом ($p < 0,0001$ для обоих показателей). Отмечено, что чем моложе были пациенты, чем больше был у них исходный вес и чем больше они его потеряли, тем значительнее был рост тестостерона, особенно при условии отсутствия сахарного диабета 2 типа в исходе. Кроме повышения уровня тестостерона отметили снижение уровня эстрадиола и повышение уровня гонадотропинов - ЛГ и ФСГ. Множественный регрессионный анализ показал, что самым лучшим фактором, способствующим повышению синтеза тестостерона, является потеря жировой массы тела ($B = 2,50 \pm 0,98$, $p = 0,029$). В результатах этого исследования удивляют полученные цифры тестостерона - от 22,6 до 38 нмоль/л. Иначе говоря, эти значения превышают среднестатистические показатели у мужчин даже в молодом возрасте. Но сам факт повышения уровня тестостерона на фоне снижения веса посредством того или иного метода вполне очевиден и многократно подтвержден. Исходя из этого, хотелось бы в очередной раз призвать врачей к тому, чтобы они, несмотря ни на что, не прекращали попыток донести до сведения пациентов и

мотивировать их кардинально менять образ жизни, приводя его в соответствие с физиологическими принципами. Это будет способствовать значительно большей эффективности, в том числе и медикаментозного лечения, и повышению не только авторитета врача, но и удовлетворенности результатами своего труда, что полностью исключает профессиональное выгорание.

В Японии в 2017 году опубликовали результаты исследования, в которых в течение 12 недель, то есть трех месяцев, 16 мужчин с нормальным весом и 28 мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, весь обозначенный период времени регулярно подвергались аэробным нагрузкам разной степени интенсивности - легкая, умеренная и интенсивная [101]. До начала и после у всех мужчин взяли анализ крови на уровень общего и свободного тестостерона. Уровень свободного тестостерона был существенно ниже у мужчин с ожирением, чем у тех, кто не имел лишнего веса ($p < 0,01$, то есть эти результаты были достоверными). Уровень тестостерона после окончания исследования, то есть через 12 недель, был значительно выше у мужчин с ожирением ($p < 0,01$). Эти данные были подтверждены разными методами статистического анализа, в том числе и поэтапным многофакторным линейным регрессионным анализом, который показал, что увеличение физической активности независимо было связано с повышением общего уровня тестостерона ($\beta = 0,47$, $p = 0,011$). Повышения уровня тестостерона у мужчин, которые меняли образ жизни, а именно, сочетали аэробные упражнения и снижения калоража рациона, были продемонстрированы в предыдущем исследовании. Но в этот раз они решили подтвердить гипотезу, что именно регулярные физические нагрузки могут быть еще более эффективны, что, собственно, и удалось продемонстрировать.

А в этом исследовании корейские исследователи задались целью выяснить, какие именно упражнения способствуют повышению уровня тестостерона. В исследование было включено 87 пациентов, которые изначально обратились в клинику с нарушением сексуальной функции, а именно с эректильной дисфункцией. У всех у них взяли кровь на определение исходного уровня тестостерона, провели биоимпедансный анализ состава тела и оценку исходной физической формы. Средний уровень тестостерона составил 11,88 нмоль/л, что при наличии симптомов дефицита тестостерона считается недостаточным уровнем общего тестостерона для здорового мужчины. Была разработана программа физической активности, которая выполнялась 3 раза в неделю, включающая в себя семь упражнений: 20 минут аэробики, затем 10 минут растяжки для всего тела, затем 30 минут силовых упражнений и 10 минут аэробных. Если у кого-то возникнет интерес, то по указанным ссылкам можно прочесть детали. Результаты исследования таковы: только эргометрический тест на кардиореспираторную подготовку показал достоверную, то есть объективную положительную взаимосвязь с уровнем тестостерона в крови. То есть чем выше растут показатели выносливости сердечно-легочной системы при аэробной физической активности, тем лучше синтезируется тестостерон. И еще один вывод: при снижении объема жировой ткани и прежде всего висцеральной, уровни сывороточного тестостерона у мужчин с эректильной дисфункцией могут повыситься [102].

Саркопения - это потеря мышечной массы, являющаяся естественным следствием и осложнением цирроза печени. Так называемая вторичная саркопения [421]. Конечно же, в процессе старения, начиная с 40 лет и до 80, мы теряем около 50% мышечной массы [98]. Кроме того, неалкогольная жировая болезнь печени способствует ускорению развития фиброза печени, а тот в свою очередь, является предшественником цирроза. С учетом глобальности проблемы ожирения, которая признана эпидемией XXI века, неалкогольная жировая болезнь печени начинает

доминировать в общем пуле болезней печени, и проблема саркопении также приобретает другие масштабы. В итоге данный обзор показал следующие результаты:

В отношении ТЗТ все имеющиеся данные, хоть их и немного, но на 100% подтвердили высокую эффективность данного вида лечения в отношении увеличения мышечной массы и силы [98,105,106]. Исследования в отношении физических упражнений крайне противоречивы. В одних случаях они демонстрировали повышение портальной гипертензии и пищеводных кровотечений из варикозно-расширенных вен, в других - наоборот, демонстрировали повышение мышечной массы, силы, выносливости и, конечно же, на этом фоне улучшение качества жизни [98]. Биологически активные добавки в 60% показали эффективность используемых средств, по данным этих авторов [98]. Но эта эффективность в аспекте увеличения мышечной массы и силы, как правило, связана с добавкой БЦА. БЦА - это аминокислоты, характеризующиеся наличием разветвленных алифатических боковых цепей (англ. branched-chain amino acids, BCAA). Этой группе аминокислот свойственна способность повышать синтез именно белков, то есть они выступают в качестве протеиногенных аминокислот. К БЦА относятся незаменимые аминокислоты лейцин, изолейцин и валин. Несмотря на то, что все исследования имели свой дизайн и их объединение не всегда дает возможность получить достоверные результаты, мы наглядно можем убедиться в том, что дальнейшие поиски в этом направлении обоснованы и должны продолжаться, особенно в отношении ТЗТ.

Немецкие исследователи представили результаты своей работы, проспективного, обсервационного, длительного исследования, посвященного эффектам продленной ТЗТ препаратом тестостерона ундеканоата - «Небидо» у мужчин с возрастным дефицитом тестостерона. Результаты продемонстрировали устойчивое улучшение такого показателя, как HRQoL (health-related quality of life) - показатель качества жизни, связанного со здоровьем [107-109], который в том числе растет на фоне увеличивающейся физической активности и силы, чему, очевидно, способствует повысившийся уровень тестостерона [110]. Улучшение качества жизни сложно представить без положительно меняющихся когнитивных функций или снижения уровня депрессии, что также было отражено в ряде исследований, нашедших подтверждение и в этом исследовании [111-113]. Кроме того, существенно улучшились показатели по опросникам IPSS, AMS, МИЭФ-5 (IEF-5), рис. с 83 по 85, что подтверждает многочисленные исследования, представляющие результаты улучшения СНМП, клинических проявлений дефицита тестостерона, явных улучшений сексуальной функции в целом и эректильной функции в частности и снижение болевых явлений при патологии суставов [389,422-426]. Важно отметить, что разные клинические улучшения происходят в разное время, и об этом необходимо знать не только врачу, но и своевременно проинформировать пациента, потому что неоправданные ожидания могут привести к разочарованию и преждевременной отмене якобы неэффективной терапии. Если посмотреть на рисунки 83-85, то видно, что и эректильная функция заметно улучшилась достаточно быстро, и другие показатели, по опросникам AMS и IPSS, также в короткие сроки продемонстрировали существенные улучшения, но для достижения максимальных эффектов требовалось значительно больше времени, например, в аспекте снижения веса, рисунках 86-88 [408].

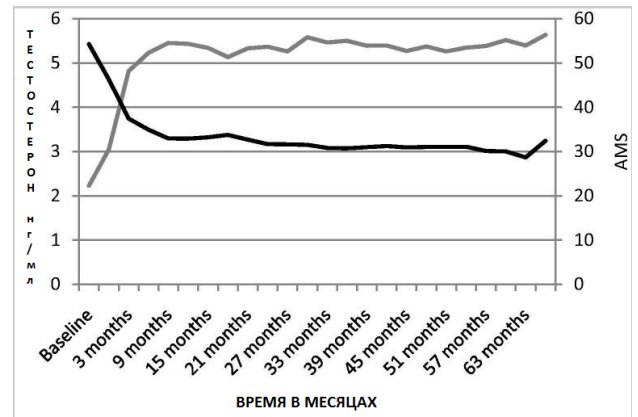
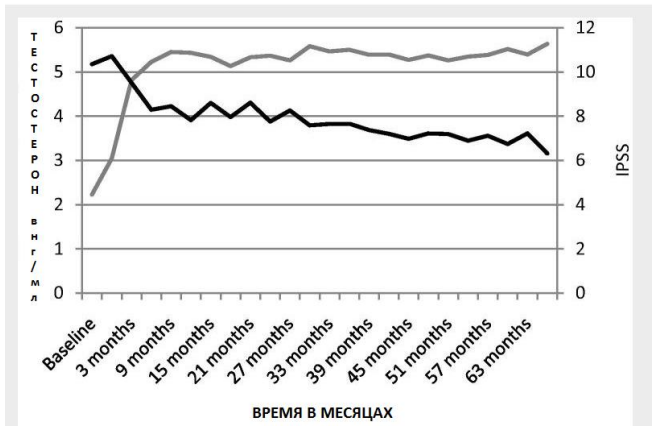


Рис. 83. Долгосрочное лечение тестостерон ундеcanoатом снижает баллы IPSS на фоне выросшего уровня тестостерона, то есть уменьшаются проявления СНМП [111]. Среднее значение IPSS показано черным цветом; уровень общего тестостерона (нг/мл) показан серым цветом. Время показано вдоль оси x.

Рис. 84. Долгосрочное лечение тестостерон ундеcanoатом также снижает баллы AMS опросника на фоне выросшего уровня тестостерона, то есть у пациентов уменьшается выраженность клинических проявлений дефицита тестостерона. Средний балл AMS показан черным цветом; уровень общего тестостерона (нг/мл) - серым цветом. Время показано по оси X [111].

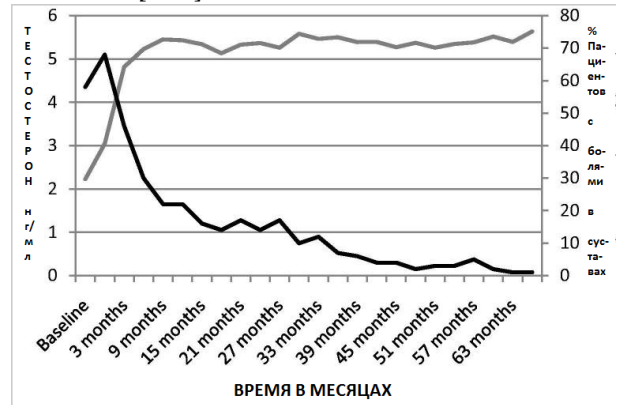
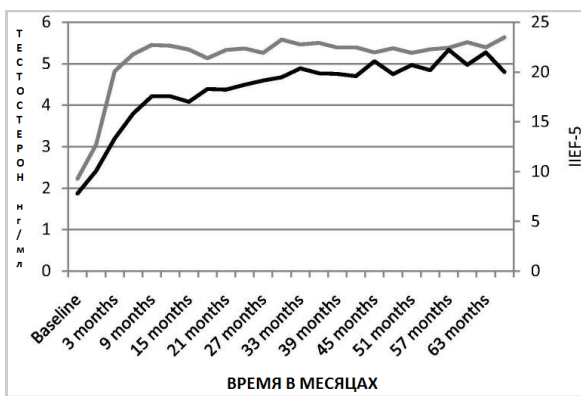


Рис. 85. Долгосрочное лечение тестостерон ундеcanoатом повышает баллы МИЭФ-5 (IIEF-5) опросника, то есть существенно улучшает эректильную функцию на фоне выросшего уровня тестостерона. Средний балл ИИЭФ-5 показан черным цветом; уровень общего тестостерона (нг / мл) - серым цветом. Время (годы) показано вдоль оси X [111].

Рис. 86. Долгосрочное лечение тестостерон ундеcanoатом, снижает количество пациентов с жалобами на боли в суставах, на фоне выросшего уровня тестостерона. Процент пациентов, сообщивших о боли в суставах, показан черным цветом; уровень общего тестостерона (нг / мл) - серым цветом. Время (годы) показано вдоль оси X [111].

Конечно же, в таком исследовании не могли не обратить внимание и не представить существенные изменения в отношении метаболического синдрома и снижения веса, как и во многих подобных исследованиях [109,111,114]. Эти изменения настолько существенные, что их результаты уместно представить отдельно (см. рис. 87): снижение веса до 80%, снижение длины окружности талии около 90% (см. рис. 88).

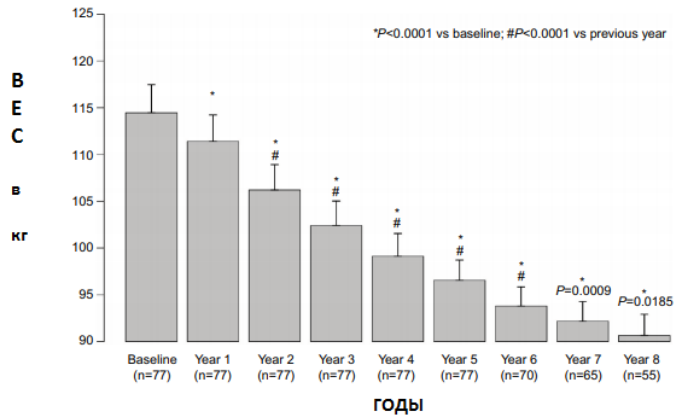


Рис. 87. Эффективное и выраженное снижение веса на фоне долгосрочного лечения тестостерон ундеcanoатом [114].

При потенциально возможных возражениях о том, что эффект растянут на много лет, можно ответить только одним - в обычных ситуациях, в отличие от ТЗТ, пациенты прогрессивно набирают вес, а не снижают его, причем именно постепенное снижение является наиболее физиологичным и имеет меньшее количество побочных эффектов, которые можно наблюдать при резком снижении веса.

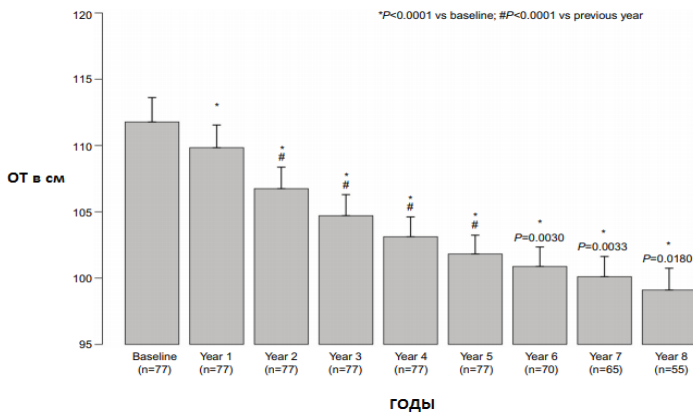


Рис. 88. Эффективное снижение веса на фоне долгосрочного лечения тестостерон ундеcanoатом [114].

Любая терапия предполагает эффективность, то есть положительные свойства в отношении проводимых патологических нарушений и отрицательные или побочные явления. Но ожидаемые эффекты могут и вовсе отсутствовать. Какие-то проявления совершенно очевидны и ожидаемы. В отношении других проявлений нет единого мнения. Например, до сих пор не только ожесточенных споров нет в аспекте гиперэстрогении как следствии ТЗТ при достижении супрафизиологических уровней, но эту тему, особенно на постсоветском пространстве, не обсуждают вовсе. Очень долгое время эта тема просто игнорировалась. Сейчас уже будет сложно ее замалчивать, и работа от февраля 2020 года по поводу проводимого анонимного опроса среди врачей Северной Америки, использующих ТЗТ у мужчин в своей практике, выявила, что более 62% опрошенных контролируют эстрадиол при первичном обследовании, 54,7% проверяют уровень эстрадиола при проведении ТЗТ, 69,4% респондентов назначают препараты из группы блокаторов ароматазы с симптомами гиперэстрогении и при подтвержденной гиперэстрогении, 47,7% назначали блокаторы ароматазы без симптомов гиперэстрогении, но при наличии гиперэстрогении и лабораторном подтверждении. И самое удивительное, что 14,4% опрошенных докторов назначали

этот класс препаратов в профилактических целях. Какие положительные и отрицательные эффекты объединили исследователи можно посмотреть в таблице 2 на странице 36 [87].

Еще одним немаловажным патологическим состоянием, часто сопровождающим пациентов с дефицитом тестостерона и избыточным весом и/или ожирением, является обструктивное апное во сне (ОАС). Исследование, которое было проведено уже 32 года назад, продемонстрировало интересные результаты взаимосвязи ОАС и снижения уровня тестостерона [61]. В исследовании приняли участие 15 мужчин с ОАС и 9 мужчин, которые храпели во сне, но у них не было ОАС. В начале исследования у всех был проведен анализ крови на общий тестостерон, и он оказался достоверно ниже у мужчин с ОАС ($9,18 \pm 0,92$ нмоль/л, против $11,55 \pm 0,90$ нмоль/л, среднее значение SEM; $p < 0,05$). Гонадотропины не различались между группами. Не было также различий по индексу массы тела (ИМТ) или весу, но мужчины с ОАС были старше своих храпящих, но без ОАС, коллег ($51 \pm 3,0$, против $44 \pm 3,1$ года; $p < 0,02$). Уровень тестостерона не коррелировал с возрастом, но коррелировал с минимальным насыщением кислородом в ночной период ($\min SaO_2$) ($r = 0,589$; $p < 0,02$). В последующем 12 участникам исследования с ОАС была проведена увулопалатопластика как один из эффективных методов лечения ОАС. Через три месяца, кроме улучшения показателей ОАС, ученые отметили повышение уровня тестостерона (с $13,31 \pm 1,07$ до $16,59 \pm 0,72$ нмоль/л; $p < 0,02$), без существенных изменений ИМТ, пролактина, ЛГ и ФСГ. Кроме того, перед оперативным вмешательством 7 участников исследования отмечали снижение либидо. Через три месяца после проведения операции эти участники обнаружили, что их либидо и эректильная функция вернулись в нормальное состояние. Проблеме ОАС в настоящее время уделяется много внимания, и взаимосвязь ОАС и половых стероидов также не теряет своей актуальности. Значит, мы получим больше объективной информации, которая поможет расставить все на свои места.

4.10. Благоприятные эффекты тестостеронзаместительной терапии

Эффекты заместительной гормональной терапии очень значимы и существенно повышают качество жизни. Но если дать ложные послы пациенту, то так можно только дискредитировать этот вид терапии, вызвав негативные эмоции и отрицательные результаты у пациента. Как и все гормоны, тестостерон действует на все органы, системы и функции - сердечно-сосудистую, мышечную, репродуктивную, костную, сексуальную. Это же касается и ментальной сферы [327]. Чего мы вправе ожидать и какие исследования подтверждают заявленное?

Ряд исследований продемонстрировал, что при достижении физиологических значений тестостерона улучшились показатели мышечной массы, объема и силы квадрицепса [427-430].

В одном из недавних (2016 г.) продолжительных (56 недель) рандомизированных клинических исследований, в котором участвовало 100 мужчин среднего возраста ± 53 года (от 47 и до 60 лет), с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) и андрогенным дефицитом 12 нмоль/л и ниже (средний уровень тестостерона составил 6,9 нмоль/л), которые были подвергнуты строгой низкокалорийной диете в течение 10 недель [431]. Затем в течение 46 недель они удерживали вес на той же низкокалорийной диете, но после слепого разделения на группы одна из них ($n = 49$) получала тестостерон ундеканоат (1 раз в 10 недель), а вторая группа - плацебо ($n = 51$). Целью исследования было сравнение эффективности в отношении снижения объема жировой ткани и удержания или роста мышечной ткани на фоне низкокалорийной диеты или ТЗТ. Состав тела, объем мышечной и

жировой ткани оценивался с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и компьютерной томографии (площадь висцерального жира). Исследование завершили 82 человека. Обе группы потеряли примерно одинаковый вес: группа с ТЗТ - 12 кг, группа плацебо - 13,5 кг. Очень значимой и достоверной оказалась разница в снижении объема жировой ткани между группами: группа с ТЗТ в среднем снизила объем жировой ткани на 2,9 кг (от -5,7 до -0,2; $p=0,04$). Также существенно отличалось количество висцерального жира - в группе с ТЗТ -2678 мм² (от -5180 до -176; $p=0,04$). Несмотря на то, что на этапе только низкокалорийной диеты обе группы потеряли примерно одинаковое количество мышечной массы - в группе ТЗТ в среднем -3,9 (от -5,3 до -2,6 кг), в группе плацебо -4,8 кг (от -6,2 до -3,5 кг; $p=0,36$), на этапе подключения ТЗТ пациенты, получающие тестостерон, восстановили мышечную массу в среднем +3,3 кг (от 1,9 до 4,7 кг; $p < 0,001$), в отличие от контрольной группы, где в среднем рост мышечной ткани увеличился на 0,8 кг (от -0,7 до +2,3; $p=0,29$). К концу исследования группа с ТЗТ не продемонстрировала снижения мышечной массы в сравнении с группой плацебо - 3,4 кг (от 1,3 до 5,5), $p=0,002$). По результатам этого исследования можно сделать такой вывод - использование ТЗТ приводит к снижению массы тела с преимущественной потерей веса за счет жировой ткани, в том числе и висцеральной, без значимых потерь мышечной массы. Ряд ученых связывают подобные изменения с воздействием тестостерона на андрогеновые рецепторы в жировой и мышечной тканях [29,432].

ТЗТ способствует нормализации состава тела и правильного, то есть физиологического, баланса составляющих компонентов тела: жировой, мышечной, костной тканей и объема жидкой части. Иначе говоря, не только увеличивается объем мышечной массы, но и уменьшается объем жировой ткани. Что особенно хорошо, уменьшается объем висцерального жира, а значит, улучшается чувствительность тканей к инсулину, нормализуется липидный, углеводный, жировой обмены, снижается выраженность метаболического синдрома, а все это в комплексе потенциально снижает риски сердечно-сосудистых катастроф [90,92,430,433,434].

Конечно же, мы закономерно ожидаем улучшения сексуальной функции, то есть повышения либидо, улучшения эректильной функции, в том числе и повышения эффективности препаратов из класса ФДЭ-5 типа [425,434,435]. Если восстановленный до физиологического уровня тестостерон не принес ожидаемого эффекта в этой деликатной сфере, то нужно вспомнить о том, что этот процесс многокомпонентен и не только дефицит тестостерона может изменять сексуальную функцию.

Одной из актуальных проблем сегодняшнего дня является снижение минеральной плотности костной ткани, и результаты метаанализа продемонстрировали, что ТЗТ эффективно повышала минеральную плотность костной ткани и снижала уровень маркеров резорбции кости [43,430,436,437].

Известно, что снижение уровня андрогенов сопровождается депрессивным состоянием пациентов. Уже нет такой уверенности в собственных силах и нет таких амбиций, которые были у пациентов в молодом возрасте. Результаты метаанализа продемонстрировали, что ТЗТ была эффективна в отношении депрессии в сравнении с группой плацебо [426]. В другом исследовании было продемонстрировано, что пациенты с высоким андрогенным статусом имели повышенную самооценку, хорошее самочувствие и более низкие симптомы депрессии [438]. Неожиданно для многих, но когнитивные функции улучшались не так выражено, как предполагалось [439].

Еще одни результаты исследования двухлетней давности представили исследователи, которые опровергли изначальные положения их гипотезы [440]. Целью исследования было подтвердить предположение о том, что у мужчин с СД 2 типа и гипогонадизмом будет

компенсаторно повышена экспрессия рецепторов андрогенов (AR) и что ТЗТ уменьшит эту экспрессию. Кроме того, исследователи проводили контроль экспрессии рецептора эстрогенов (ER α (ESR1) и активность ароматазы. Исследование было проведено по принципам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого. В исследовании приняли участие 64 мужчины: 32 - с дефицитом тестостерона и 32 - эугонадала. Группа с дефицитом тестостерона была разделена на две части подгруппы: 1-я группа получала 1 раз в 2 недели внутримышечную инъекцию тестостерона в течение 22 недель, 2-я группа получала внутримышечно физиологический раствор в тот же период времени. Были произведены измерения экспрессии AR, ER α и ароматазы в мононуклеарных клетках сыворотки (МНК), жировой ткани и скелетно-мышечной ткани у пациентов с нормальным и сниженным уровнем тестостерона в начале исследования и через 22 недели лечения у пациентов с андрогенным дефицитом.

Какие выводы и результаты получили ученые. Во-первых, впервые было показано, что экспрессия AR, ER α и ароматазы не повышается в компенсаторных целях организмом, а значительно снижается в жировой ткани пациентов с гипогонадизмом и СД 2 типа по сравнению с эугонадальными пациентами. Во-вторых, ТЗТ повышает не только уровень тестостерона и эстрадиола, что и так ожидаемо, а восстанавливает экспрессию исследуемых параметров. В-третьих, у мужчин в гипогонадальном состоянии в скелетно-мышечной ткани и МНК экспрессия мРНК AR уменьшается и восстанавливается после повышения уровня тестостерона на ТЗТ. В-четвертых, каких-либо значимых изменений в экспрессии ER или ароматазы в МНК исследователи не обнаружили, в том числе и потому, что уровень экспрессии был очень низким. Неоднозначные результаты и в этом, и в других исследованиях могут быть объяснены тем, что в разных клетках эффекты тестостерона проявляются по-разному. Было высказано предположение на основе полученных результатов, что рост мышечной массы и снижение инсулинорезистентности обусловлены именно повышением экспрессии AR. Кроме того, исследователи выдвинули гипотезу, что не только тестостерон оказывает воздействие на AR. Возможно, происходит взаимодействие между эстрадиолом и AR. Точно так же может происходить сочетанное воздействие двух гормонов и на активность ароматазы.

Исходно зафиксированная экспрессия мРНК AR, ER α и ароматазы в жировой ткани у мужчин с гипогонадизмом в сравнении с эугонадальными мужчинами была существенно меньше - на 27, 29 и 33%, соответственно ($p < 0,01$ для всех исследуемых параметров) (на рис. 89 (А) и (В) отражено значительное повышение экспрессии этих генов - на $35 \pm 11\%$ для AR, на $40 \pm 10\%$ для ER α и на $31 \pm 11\%$ для ароматазы, выше исходного уровня после окончания ТЗТ по сравнению с плацебо ($p < 0,01$ для всех указанных параметров). Повышение уровня тестостерона восстанавливает экспрессию генов до уровня эугонадальных мужчин.

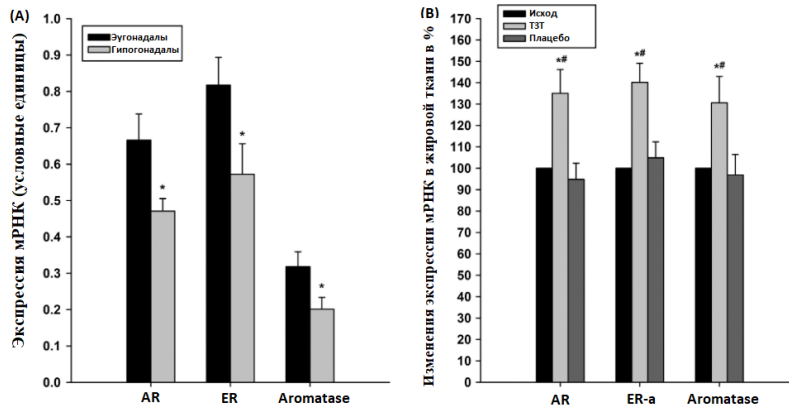


Рис. 89 (А). Исходная экспрессия мРНК AR, ERα и ароматазы в жировой ткани мужчин с дефицитом тестостерона (n=26) и эугонадальными участниками (n=27) * $p < 0,05$ по результатам t -теста. (В) Изменение экспрессии мРНК AR, ERα и ароматазы в жировой ткани с дефицитом тестостерона и СД 2 типа до начала и через 23 недели после начала тестостеронзаместительной терапии (n=16) в сравнении с группой плацебо (n=10) в %. [440]. Данные представлены в виде среднего \pm SE. Базовые значения были нормализованы до 100% и рассчитаны процентные изменения по сравнению с базовыми. Изменения в группе тестостерона сравнивали парным t -тестом с исходным уровнем (* $p < 0,05$) и с помощью t -теста на плацебо (# $p < 0,05$).

Что происходило с экспрессией интересующих нас параметров в скелетных мышцах? Экспрессия исходного результата мРНК AR в скелетных мышцах была на 34% ниже у мужчин с гипогонадизмом в сравнении с эугонадальными участниками ($p < 0,01$) (рис. 90 (А)). В то же время экспрессия мРНК AR существенно выросла на $43 \pm 13\%$ после проведения ТЗТ в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,01$) (рис. 90 (В)). Повышение уровня тестостерона способствует восстановлению уровня экспрессии AR до показателей эугонадальных мужчин. Уровни протеина AR были ниже на 26% в общих клеточных культурах скелетных мышц у мужчин с гипогонадизмом в сравнении с мужчинами с нормальным уровнем тестостерона ($p < 0,05$) (рис. 90 (А)). После проведения ТЗТ уровень протеина AR увеличился на $20 \pm 9\%$ по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,17$) (рис. 90 (В)).

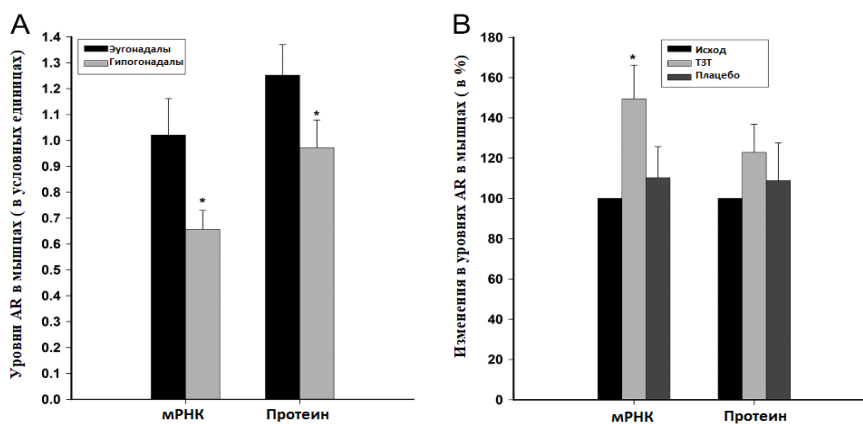


Рис. 90. (А) Исходные данные мРНК и экспрессии белка AR в скелетных мышцах мужчин с дефицитом тестостерона (n=22) и с нормальным уровнем гормона (n=20) (* $p < 0,05$) по результатам t -теста. (В) Изменение экспрессии мРНК и белка AR в мышечной ткани у мужчин с гипогонадизмом до и после тестостеронзаместительной терапии (n=10) в сравнении с группой плацебо (n=4) в % [440]. Данные представлены в виде среднего \pm SE. Базовые значения были нормализованы до 100% и рассчитаны

процентные изменения по сравнению с базовыми. Изменения в группе тестостерона сравнивали парным *t*-тестом с исходным уровнем (* $p < 0,05$).

Нельзя не упомянуть и те исследования, которые проводились с целью повышения уровня эндогенного тестостерона, то есть без использования ТЗТ. С этой целью использовались и ингибиторы ароматазы (об этом в соответствующей главе, посвященной гиперэстрогении), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), инъекции хорионического гонадотропина (ХГЧ). Бустеры и БАДы мы не будем рассматривать в своей работе как результаты, не основанные на доказательной медицине. Зато исследованиям, посвященным использованию ХГЧ терапии, необходимо уделить внимание, так как они являются неотъемлемой частью работы современного врача уролога-андролога или эндокринолога. На рисунке 91 изображена схема воздействия медикаментозных средств на разных уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси в современной практике врачей, занимающихся пациентами с дефицитом тестостерона [441].

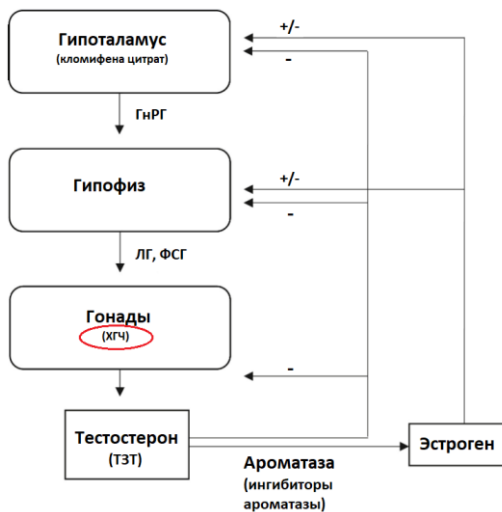


Рис. 91. Точки приложения в системе гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси, медикаментозных средств. ГнРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ - лютеинизирующий гормон; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; ХГЧ - хорионический гонадотропин человека; ТЗТ - тестостеронзаместительная терапия [441].

Хорионический гонадотропин человека является сложным белком - гликопротеином, плацентарным гормоном, состоящим из двух субъединиц, α и β . α -субъединица полностью копирует не только молекулу лютеинизирующего гормона (ЛГ), но и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тиреотропного гормона (ТТГ). Несмотря на то, что ХГЧ является гомологом ЛГ, лютеинизирующая активность у ХГЧ значительно превосходит активность ЛГ и ФСГ. ХГЧ способен связываться с рецепторами обоих гонадотропинов. Отличают ХГЧ от ЛГ 24 концевых аминокислотных остатков. Достаточно долгое время ХГЧ получали только из мочи беременных женщин. Несколько десятков лет назад появилась альтернатива рекомбинантного производства, то есть *in vitro*. Благодаря своим схожим, но более эффективным свойствам с ЛГ, ХГЧ способен связываться с клетками Лейдига в ткани яичек и активировать синтез тестостерона. К тому же, надо отметить, что это, наверное, единственная одобренная FDA терапия как альтернатива ТЗТ [442]. Нам интересны исследования, которые представили результаты использования ХГЧ терапии, иногда ее именуют стимулирующей синтез тестостерона терапией, или восстанавливающей терапией. В исследуемой литературе есть данные 2-3-летней давности и 30-летней давности, но достаточно интересные для представления их и в этой работе.

Исследование 1992 года, в котором участвовали 17 мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом [443]. Терапия, которая использовалась- ХГЧ в дозе 1500 МЕ 3 раза в неделю в течение 24 месяцев. Мужчины были разделены на 2 подгруппы, критерием разделения послужил объем яичек ≥ 4 мл (1 группа) или < 4 мл (2 группа). В обеих группах наблюдалось повышение синтеза тестостерона. В 1-й группе исходный тестостерон был $0,5 \pm 0,05$ нг/мл, и увеличился он до $7,6 \pm 1,3$ нг/мл (с 1,74 до 26,38 нмоль/л). Во 2-й группе исходный уровень отмечен как 0,05 нг/мл, и увеличился он до $5,5 \pm 0,4$ нг/мл (то есть со следовых концентраций тестостерона до 19,1 нмоль/л, несмотря на очень небольшой объем яичек). Данные результаты впечатляющие, и особенно актуальны они при необходимости сохранить или восстановить репродуктивную функцию. В том же исследовании авторы указали на факт, что 7 мужчин после лечения препаратами ХГЧ получили беременность в естественном цикле. Несмотря на то, что ТЗТ подавляет сперматогенез, стимуляция синтеза эндогенного тестостерона улучшает показатели спермограммы, и таких работ с достоверными результатами достаточно много [444-447]. Другие исследователи в 2011 году также отметили повышение синтеза эндогенного тестостерона при введении от 1500 до 2000 МЕ ХГЧ три раза в неделю в течение 8 недель 20 участникам исследования, которым был установлен диагноз гипогонадотропный гипогонадизм. Уровни тестостерона у этих пациентов изменились следующим образом - с $0,9 \pm 4,7$ нг/мл ($3,1 \pm 4,7$ нмоль/л) и до $5,58 \pm 1,75$ нг/мл ($19,4 \pm 6,1$ нмоль/л) ($p < 0,05$), причем сравнение исходных значений тестостерона проводилось спустя 24 недели после начала курса терапии, продолжительность которого была 8 недель. Важно отметить с сожалением, что в указанных работах не оценивалось влияние данного вида терапии на симптомы дефицита тестостерона. Акцент делался на восстановление синтеза тестостерона и сохранение или улучшение сперматогенеза с отсутствием эффекта снижения объема яичек, что очень важно для мужчин, в том числе и с психологической точки зрения.

Таким образом, не может не радовать то, что в арсенале врачей есть доказанные, эффективные медикаментозные средства и алгоритмы лечения пациентов с учетом их потребностей, включая и репродуктивную функцию.

4.11. Оценка состояния пациентов на ТЗТ

Основополагающий принцип медицины - «Прежде всего не навреди» (*primum non nocere* (лат.)). Опираясь на этот принцип, мы обязаны проводить регулярные обследования пациентов, получающих ТЗТ. Во-первых, мы должны убедиться, что назначенная и проводимая терапия не вызывает никаких побочных явлений. Во-вторых, мы должны оценить эффективность этой терапии в отношении каждого пациента. Иначе говоря, те жалобы и те клинические и биохимические проявления андрогенного дефицита, с которыми пришли пациенты, должны быть уменьшены или нивелированы.

Важно не только врачу понимать, но и донести до пациента, что после первой дозы препаратов тестостерона все проявления дефицита тестостерона не исчезнут. Это принципиально важно, особенно в аспекте выработки высокого уровня комплаентности пациента. Чем больше будет понимания, тем более эффективна будет совместная работа врача и пациента. Положительная динамика будет проявляться постепенно. Наиболее ранними улучшениями, обычно в течение первого месяца лечения до трех месяцев, бывают улучшения эмоционального фона, снижение депрессивных проявлений и сексуальные фантазии [43,436,439,438]. Но максимального пика эти проявления достигнут к середине года. Изменение состава тела, снижение объема жировой ткани и увеличение объема мышечной произойдет в среднем через 0,5-1,5 года.

Увеличение минеральной плотности костной ткани может потребовать еще большего времени - от года до трех лет [43,436,437,439]. Очень много работ, демонстрирующих положительные эффекты в отношении различных систем, органов, метаболизма липидного, углеводного, жирового и прочих обменов [43,310,306,308,313,419,67,90,433,448,92,425,426,434-439]. Но, как уже было сказано выше, принципиально важно озвучить пациенту постепенное проявление всех эффектов ТЗТ и в соответствии с этим периодичность проведения контроля - физикального осмотра, опроса, лабораторной диагностики и пальцевого исследования предстательной железы. В итоге: в первый год проводимой ТЗТ рекомендовано проводить контрольные обследования через 3, 6, 12 месяцев, а затем ежегодно (см.таблицу 22).

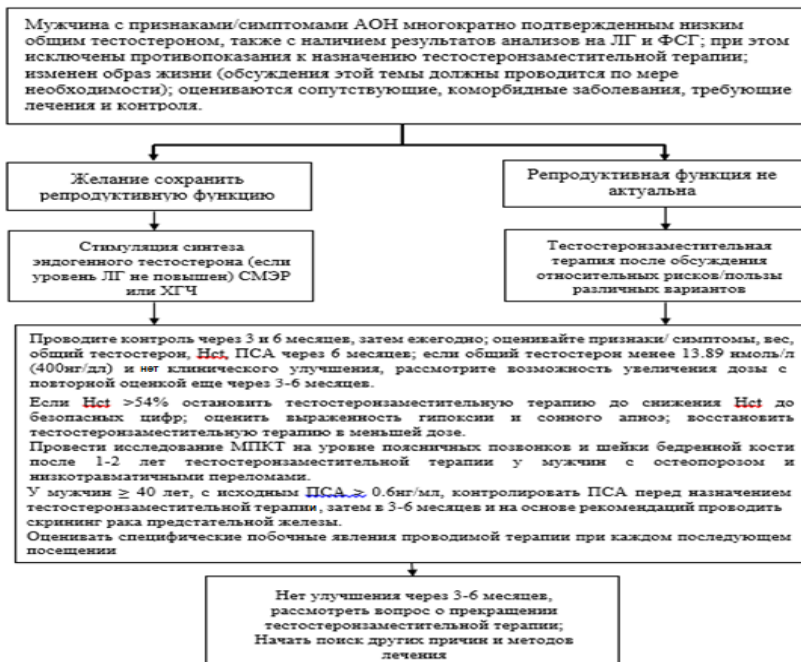
Таблица 22

Мониторинг безопасности при тестостеронзаместительной терапии [43].

Исследуемый показатель	Исходно	3-6 месяцев	12 месяцев	Последующий периодический скрининг
Тестостерон	+	+	+	6-12 месяцев
ЛГ	+			
Гематокрит/ гемоглобин	+	+	+	6-12 месяцев
ПСА	+	+	+	6-12 месяцев
ПРИ	+	+	+	12 месяцев

Примечание: ПРИ - пальцевое ректальное исследование, ЛГ - лютеинизирующий гормон; ПСА - простатспецифический антиген.

Еще один алгоритм, который был предоставлен учеными для большего удобства и большей же эффективности лечения и наблюдения за пациентами с назначенной ТЗТ [88,303] (см. рис. 92).



АОН-гипогонадизм взрослых мужчин (синдром дефицита взрослых мужчин); ЛГ- лютеинизирующий гормон; ФСГ- фолликулостимулирующий гормон; СМЭР- селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов; ХГЧ- хорионический гонадотропин человека; Hct- гематокрит; ПСА- простат специфический антиген; МПКТ- минеральная плотность костной ткани.

Рис. 92. Алгоритм лечения и наблюдения за пациентами с подтвержденным гипогонадизмом, взрослых мужчин, которым назначена тестостеронзаместительная терапия [88,303].

Этот алгоритм во многом повторяет предыдущий, но содержит в себе те элементы, которых нет в предшествующем варианте. Принципиально важно акцент на образ жизни и необходимость его модификации.

Ввиду огромного интереса к проблеме, разноречивых данных, особенно в отношении рекомендаций по ТЗТ, в 2015 году в Праге была проведена конференция, где исследователи с мировым уровнем экспертной квалификации выработали консенсусные рекомендации, изложенные в 9 пунктах: (1) ДТ - хорошо описанное клинически значимое медицинское состояние, неблагоприятно влияющее на половую жизнь, репродуктивную функцию, общее состояние здоровья и качество жизни мужчины; (2) симптоматика и объективные проявления ДТ являются следствием низких концентраций тестостерона, и лечение может принести пользу вне зависимости от того, какая именно этиология лежит в основе этих заболеваний; (3) ДТ представляет угрозу общественному здоровью во всем мире; (4) терапия тестостероном у мужчин с ДТ является эффективным и целесообразным методом лечения, основанным на доказательных данных; (5) отсутствует какой-либо пороговый уровень концентрации тестостерона, позволяющий достоверно разграничить пациентов, которые ответят на терапию, от пациентов, у которых ответа не будет; (6) отсутствует какое-либо научное обоснование рекомендовать какие-либо ограничения по проведению терапии тестостероном в зависимости от возраста мужчины; (7) существующие доказательные данные не подтверждают повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении терапии тестостероном; (8) существующие доказательные данные не подтверждают повышения риска рака предстательной железы при проведении терапии тестостероном; (9) существующие доказательные данные обосновывают необходимость в крупной исследовательской инициативе, направленной на изучение возможных благоприятных эффектов терапии тестостероном при кардиометаболических заболеваниях, включая сахарный диабет [449].

Выводы

Дефицит тестостерона является актуальнейшей проблемой современного общества. Несмотря на то, что нет единства мнений ни в эпидемиологической, ни в диагностической, ни даже в терапевтической частях синдрома дефицита тестостерона взрослых мужчин, есть осознание глобальности проблемы, решение которой дает существенное улучшение многих показателей, включая качество жизни, улучшение течения метаболических патологий и существенного сокращения бюджетных средств государств, которые тратятся на ликвидацию последствий этого синдрома.

Важно основываться на причинах, приводящих к дефициту тестостерона. Например, наличия абсолютного дефицита или недостаточности тестостерона, при этом нормальных или высоких уровней эстрадиола и дигидротестостерона, не может не возникнуть понимания того, что синтез тестостерона не снижен, а происходит его избыточная конвертация в эстрадиол или дигидротестостерон, за счет избыточной активности ферментов - 5- α -редуктазы и/или ароматазы на фоне того же ожирения. Это принципиально важно, так как такое понимание поможет избежать необоснованного назначения ТЗТ, а соответственно, предотвратит развитие или усугубление гиперэстрогении и гипердигидротестостеронемии со всеми вытекающими из этого последствиями.

Глава 5. Гиперэстрогения у мужчин с ожирением

5.1. Введение и определение гиперэстрогении

Эволюционные изменения в человеческом организме происходят за сотни и даже тысячи лет. То, что произошло с человечеством за последние сто лет, объяснить какими-то генетическими повсеместными изменениями невозможно. Хотя полностью сбрасывать со счетов вклад генетических причин тоже нельзя. Масштаб ожирения сравнили с эпидемией. Также прогрессируют метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа. В том числе отмечается смещение возрастных границ, и мы все чаще отмечаем распространенность в среде молодых людей тех заболеваний, которые ранее были свойственны людям более зрелого возраста. Изменился ряд важнейших аспектов в жизнедеятельности современного человека, и эти изменения крайне негативно сказались на здоровье человечества в целом и мужчин в частности. Выраженно поменялось питание: снизилось количество белка, растительной клетчатки и воды в рационе, увеличилось количество употребляемых простых углеводов и насыщенных жиров. Существенно видоизменился и режим приема пищи. Около 15% людей вообще не завтракают или делают это нерегулярно. Такое же количество людей, уверенных в том, что поступают правильно, употребляют утром только углеводы и жиры. Многие, даже если завтракают, снижают нутриентную ценность съеденной пищи, запивая еду чаем или кофе. Как известно, эти напитки содержат танин, который имеет способность связывать или разрушать в определенной части витамины группы В, железо, кальций и витамины группы А [75]. Кроме того, человек стал подвергаться нефизиологичному уровню стресса, и особенно печально, что стрессовые факторы приобрели характер хронического воздействия, а это само по себе является провоспалительным стимулом и способствует нарушению метаболизма надпочечниковых гормонов и биологически активных веществ. Нельзя забывать и о том, что современному мужчине не приходится быть физически активным в течение дня на том уровне, как это бывало с теми, кто жил даже один век назад, хотя бы потому, что не было такого количества автомобилей и водителей, и людям приходилось ходить пешком. А при повышенном поступлении энергетических ресурсов на фоне сниженной физической активности, да еще и при хроническом уровне стрессов результатом этих изменений стал рост ожирения и избыточной массы тела. Инсулинорезистентность на фоне ожирения является следствием развития системного воспаления жировой ткани и, в свою очередь, поддерживает ее дальнейший рост, тем самым формируя порочный круг. Это является благоприятной почвой для формирования гормонального дисбаланса с относительным или абсолютным снижением синтеза тестостерона, нарушением баланса прогестерона, дигидротестостерона и, конечно же, с повышением активности фермента ароматазы и последующим развитием абсолютной или относительной гиперэстрогении. Гиперэстрогения - это клинический симптом, проявляющийся увеличением уровня эстрогенов в крови за счет наиболее активной формы - 17β -эстрадиола. Избыток эстрогенов имеет свой код в МКБ - E 28.0. Гиперэстрогения может быть относительной и абсолютной. В первом случае уровень эстрогенов остается в пределах нормы, но, как правило, на фоне дефицита тестостерона действие нормальных уровней эстрогенов на организм становится избыточным. Абсолютная гиперэстрогения может возникнуть как патологическое явление, на фоне нормального уровня андрогенов или их дефицитного состояния и сопровождается в том числе и клиническими изменениями.

Эстрогены, как известно, играют главенствующую роль не только в распределении жировой ткани, но и в формировании новых ее отложений, в том числе и в мужском организме [14,36]. О роли гиперэстрогении у мужчин нет единого мнения, но тех, кто отрицает патологическое влияние избыточного количества эстрогенов становится все меньше. Это вполне объяснимо, так как наука не стоит на месте, и все больше появляется убедительных данных, не только отражающих истинное патологическое влияние гиперэстрогении у мужчин, но и демонстрирующих данные об использовании эффективных средств в борьбе с этим опасным явлением. Очень важно сделать акцент на том, что негативное воздействие эстрогенов прослеживается при их избыточном и недостаточном количестве. Зачастую врачи и ученые воспринимают работы, демонстрирующие патологические эффекты гиперэстрогении, как призывающие к борьбе с эстрогенами. Это не так, к счастью, потому что в наших организмах нет ненужных или однозначно вредных гормонов. Организм человека здоров и физиологично функционирует тогда, когда соблюдается баланс, причем этот баланс касается всего: гормонов, микро- и макроэлементов, компонентов тела - жировой, мышечной массы и прочего. Эстрогены не являются исключением. Баланс внутри эстрогенов, то есть баланс между эстроном, эстриолом и эстрадиолом, их метаболитами, и баланс в отношении других, в том числе и половых, стероидов обеспечивает гомеостаз.

На рисунке 66 (стр. 184) изображена схема стероидогенеза, которая не заканчивается на тестостероне, хотя достаточно долго исследовательские поиски останавливались именно на тестостероне, и дальнейшие его метаболические превращения не интересовали ни ученых, ни тем более клиницистов.

5.2. Патологические эффекты гиперэстрогении и ее распространенность у мужчин

Не секрет, что подавляющее большинство исследователей и практикующих врачей до сих пор считают основными виновниками развития рака предстательной железы (РПЖ) исключительно базовые андрогены - тестостерон и дигидротестостерон, хотя уже накоплено достаточно большое количество информации об онкогенном влиянии не только самих эстрогенов, но и их метаболитов, особенно на фоне ожирения и системного воспаления жировой ткани. Более того, одним из основных методов лечения на сегодняшний день является антиандрогенная терапия, эффективность которой не всегда оправдывает ожидания врача и пациента, не говоря уже о серьезном ухудшении качества жизни пациентов [37].

В западной и в отечественной литературе всегда существовало мнение, что более высокая частота развития РПЖ у афроамериканцев связана с более высоким уровнем тестостерона у чернокожих мужчин. Но проведенные многочисленные исследования продемонстрировали у них примерно такой же уровень тестостерона, как и у представителей других рас, но достоверно более высокий уровень именно эстрадиола [450,451]. Еще более красноречиво выглядят данные исследования, проведенного в 2015 году, с участием мужчин с колоректальными формами рака. Ученые обнаружили достоверно высокие уровни эстрогенов у пациентов с разными стадиями онкологического заболевания по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин: 43,4 пг/мл в группе пациентов, против 24,7 пг/мл в контрольной группе ($p < 0,0001$). Норма эстрадиола, указанная исследователями, - 11,6-41,2 пг/мл [2]. Как видно на рисунке 93, эстрадиол был и максимально по сравнению с другими группами, и абсолютно повышенным во 2-й и 3-й группах. На этом основании исследователи задумались об использовании высоких уровней эстрогенов как

маркеров в отношении онкозаболеваний. Кроме того, по данным других авторов, в тканях метастазированных опухолей активность ряда ферментов, участвующих в метаболизме половых гормонов, и тот же фермент ароматаза CYP19A1, во много раз (в 30 раз) выше, чем в ткани исходной опухоли [452]. Это наводит на мысль о том, что предпринимаемые медикаментозные действия по снижению уровней гормонов (андрогеновая блокада) могут не дать желаемых результатов.



Рис. 93. Уровень эстрогенов у пациентов с 1-й, 2-й, 3-й и 4-й стадиями онкологического процесса по международной классификации (TNM staging: T - Tumour, N - Node, M - Metastasis; I, II, III and IV) [2].

Также было отмечено повышение уровня эстрогенов в стромальной ткани предстательной железы при развитии ее доброкачественной гиперплазии [17].

Еще одно патологическое явление, связанное с гиперэстрогенией, необходимо осветить в этой главе. Это рак грудной железы, который встречается в среднем у около 1% мужчин в возрасте от 68 до 71 года с эстроген- и прогестерон-положительными рецепторами при биопсии или 0,1% от всех случаев рака молочной или грудной железы, то есть среди женщин и мужчин [38,39,453-455]. Этого заболевания не ждут ни в среде пациентов, ни в среде врачей прежде всего ввиду плохой освещенности этой проблемы и малой распространенности. Именно поэтому и проводимая диагностика выявляет заболевание на более поздних стадиях, чем у женщин [38-40]. По этой же причине не проводятся крупномасштабные исследования, и большая часть информации основана на ретроспективных анализах отдельных клиник [40]. Кроме того, отмечается рост этого заболевания на примере Америки, Англии и Канады [41]. По некоторым данным, в США каждый год выявляют около 1500 новых случаев рака грудной железы. Ученые отмечают наличие возможных этнических различий в частоте встречаемости рака грудной железы. В США и в Англии частота встречаемости выше, чем в Финляндии и Японии [123]. На мой взгляд, этническая предрасположенность имеет право на существование в связи с доказанной этнической предрасположенностью к повышенной активности ароматазы, но нельзя забывать и о том, что США и Англия - это страны, где одни из самых высоких уровней ожирения, которые вкуче с высокой степенью достоверности статистических данных способны предоставить объективную информацию. Если бы мы имели возможность оценить уровень гиперэстрогении, генетической предрасположенности к раку грудной железы, уровень ожирения в других странах, то статистические данные могли существенно измениться. Данные ряда исследователей подтверждают обоснованные предположения, что повышенные уровни эстрогенов, в том числе и нарушенный баланс эстрогенов-андрогенов в пользу эстрогенов, повышают риск развития рака грудной железы [126,456-458]. Около 10% составляет вклад, если имеет место, наличия генетической предрасположенности к развитию этого заболевания. Мутации генов BRCA1 и

BRCA2 составляют около 80% семейной предрасположенности к развитию рака молочной/грудной железы, то есть мужчины имеют такую же наследственную предрасположенность, как и женщины [456,459-463]. Еще более интригующей выглядит информация о том, что если у мужчины есть родственницы первой линии с раком молочной железы, то риск развития рака грудной железы, при ее наличии, наблюдается в 15-20% у мужчин [464]. Очень интересна и информация о том, что наличие синдрома Клайнфельтера повышает риск развития рака грудной железы в 50 раз, и от общего количества мужчин, столкнувшихся с малигнизацией грудной железы, мужчины с синдромом Клайнфельтера составляют не менее 3% [465]. Отдельно будут рассмотрены факторы, способствующие повышению активности ароматазы, но такой класс пациентов, как транссексуалы, не входит в классический перечень основных причин (см. ниже). Так же, как и те пациенты, которым были назначены эстрогены при проведении терапии при раке предстательной железы. При этом и у транссексуалов, и у пациентов с раком предстательной железы с использованием эстрогенов повышается риск развития рака грудной железы [466-469]. Если транссексуалы и пациенты с раком предстательной железы не вызывают диссонанса в отношении развития рака грудной железы, то данные о том, что заболевания, приводящие к органическим изменениям ткани яичек, например, паротит, или своевременно не произошедшее опущение яичек в мошонку также способствовали развитию рака грудной железы, сложно поддаются логическому объяснению. Хотя такие данные тоже приводятся и аргументируются [470, 471]. И конечно же, очень логично укладывается в общую картину воздействие электромагнитного излучения или явления, которые можно классифицировать как профессиональные заболевания под воздействием тепла, способствующие развитию рака грудной железы [472,473].

Несмотря на то, что сердечно-сосудистым заболеваниям как ведущей причине смерти на сегодняшний день посвящено огромное количество работ, я не могу обойти вниманием эту часть патологий человеческого организма ввиду того, что они имеют очевидную взаимосвязь с нарушением баланса стероидных гормонов в целом и эстрогенов в частности. Например, уже четверть века назад исследователи считали, что большая часть лабораторных исследований стероидных гормонов у мужчин с инфарктом миокарда должна была продемонстрировать наличие или гиперэстрогении, или гипотестостеронемии, или сочетание двух этих состояний [388,23]. В одном из исследований участвовало 100 пациентов, часть из которых не вошла в исследование по ряду причин, у которых фиксировались следующие параметры: возраст, ИМТ, степень окклюзии коронарных артерий, уровень эстрадиола (забор крови производился утром, натощак, из бедренной артерии, перед введением гепарина в начале ангиографии), тестостерон, соотношение эстрадиола/тестостерона, ГСПГ, свободный тестостерон, ДГЭА, общий холестерин, ЛПВП, также измерялись систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) (см. рис. 94). Все вышеперечисленные параметры, кроме эстрадиола, не показали никакой взаимосвязи с ишемической болезнью сердца. Среднее значение эстрадиола у мужчин (n=18), в анамнезе которых был инфаркт миокарда, было достоверно выше ($38,5 \pm 8,8$ пг/мл; $p=0,002$), чем у тех мужчин, кто не перенес в прошлом инфаркта миокарда ($31,9 \pm 7,1$ пг/мл) (n=50) (см. рис. 94 и 95).

	Без ИМ (n = 50)	МИ (n = 18)	P
Возраст, у	63,3 ± 11,5	60,4 ± 10,1	+0,35
ИМТ, кг / м ²	27,4 ± 4,7	27,0 ± 3,8	0,78
CAD, % окклюзии	54,9 ± 19,2	49,3 ± 17,9	+0,28
Эстрадиол, пг / мл	31,9 ± 7,1	38,5 ± 8,8	0,002
Тестостерон, нг / мл	5,77 ± 1,77	6,53 ± 2,69	+0,28
Эстрадиол / тестостерон	5,96 ± 2,16	6,53 ± 2,32	+0,35
FT, пг / мл	15,8 ± 5,0	17,8 ± 5,0	+0,15
ГСП, нмоль / л	40,1 ± 14,4	41,2 ± 19,3	0,81
Инсулин, мЕд / мл	15,8 ± 10,6	19,7 ± 12,4	0,21
Холестерин, мг / дл	223 ± 51	219 ± 38	0,64
HDL-C, мг / дл	26,5 ± 5,2	26,9 ± 5,6	0,87
СБП, мм рт.ст.	139 ± 21	130 ± 17	+0,11
ДАД, мм рт.ст.	79 ± 13	81 ± 11	0,49
DHEAS, мг / дл	108 ± 73	106 ± 62	0,91

Рис. 94. Сравнение уровней переменных у мужчин со схожей степенью ишемической болезни сердца, но в первой группе - без инфаркта миокарда в анамнезе, а во второй группе - с инфарктом миокарда [388].

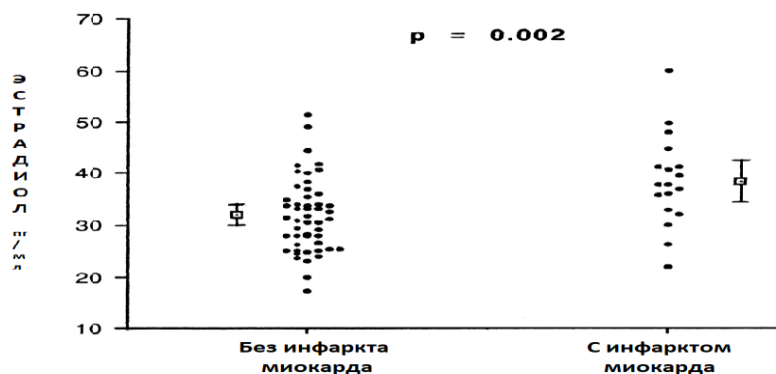


Рис. 95. Точечная диаграмма, сравнивающая значения эстрадиола для 18 пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и 50 пациентами с тем же диапазоном значений по ИБС, но без инфаркта миокарда в анамнезе [388].

В процессе анализа полученных результатов даже было выдвинуто предположение, что, возможно, повышение уровня эстрогенов способствовало развитию инфарктов миокарда за счет повышения риска тромбозов, особенно основываясь на данных о том, что введение эстрогенов мужчинам провоцирует развитие тромбозов [474]. Несмотря на отсутствие корреляции между эстрадиолом и факторами коагуляции, эта связь может быть более сложной, чем представлялось изначально [388,475,476]. При этом нельзя сбрасывать со счетов другие механизмы, взаимосвязь между которыми была установлена через коронарный спазм и желудочковую аритмию, способствующие развитию тромбозов [23,477-480].

В 2009 году было опубликовано интереснейшее исследование, которое поставило своей целью выявить и изучить связь между уровнем эстрадиола в крови и смертностью среди мужчин, имеющих в анамнезе сердечную недостаточность и сниженную фракцию выброса левого

желудочка (ФВЛЖ) [3]. Проспективное наблюдательное двухцентровое исследование было проведено в Польше (в городах Вроцлав и Забже) с участием 501 мужчины с хронической сердечной недостаточностью (в соответствии с Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией NYHA - класс 1 (n=52), класс 2 (n=231), класс 3 (n=181), класс 4 (n=37), средний возраст которых составил 58 ± 12 лет, и эти участники были набраны с января 2002-го по 31 мая 2006 года. Все участники были разделены по квинтилям в соответствии с уровнем сывороточного эстрадиола - квинтиль 1 - $<12,9$ пг/мл; квинтиль 2 - $12,9-21,79$ пг/мл; квинтиль 3 - $21,8-30,11$ пг/мл; квинтиль 4 - $30,12-37,39$ пг/мл; квинтиль 5 - $\geq 37,4$ пг/мл. Участников квинтеля 3 рассматривали как контрольную группу. Всем участникам производили лабораторные измерения общего тестостерона, ДГЭА-S, эстрадиола, концентрацию N-концевого натрийуретического пептида про-типа В (NT-proBNP), общего билирубина, натрия, мочевой кислоты, общего холестерина, АЛТ, АСТ ранним утром, после ночного голодания и по крайней мере после 15-минутного горизонтального положения в состоянии покоя перед забором крови. Также рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Кроме того, 264 мужчинам была произведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для достоверной оценки объема жировой ткани. Критериями включения были: анамнез хронической сердечной недостаточности в течение не менее шести месяцев; ФВЛЖ 45% и ниже, измеренная с помощью ЭхоКГ; отсутствие изменений в клинической картине и в схеме приема лекарственных препаратов, по крайней мере, в течение одного месяца до начала исследования. Критериями исключения были: отсутствие острого коронарного синдрома или операции по реваскуляризации в течение полугода до исследования; обострение или вновь возникшие острые инфекционные или другие (хронические, аутоиммунные, эндокринные и прочее) заболевания, которые могут оказывать влияние на гормональный баланс; использование гормональной терапии в любом ее виде (гормонами щитовидной железы, надпочечников или стероидными анаболическими гормонами и др.) или лекарств, которые могут существенно влиять на синтез или метаболизм гормонов во время исследования; внезапная необходимость в госпитализации ввиду ухудшения сердечной недостаточности или любой другой патологии сердечно-сосудистой системы в период месяца, предшествующего исследованию. Конечной первичной точкой исследования была смертность от всех причин в течении трехлетнего наблюдения.

Результаты исследования: 171 (34%) мужчина из 501, начавших исследование, умерли в течении трех лет наблюдения. Самая высокая смертность в сравнении с участниками в 3-м квинтиле была в 1-м и в 5-м квинтилях (скорректированный коэффициент риска [HR], 4,17; 95% доверительный интервал [CI], 2,33-7,45 и HR, 2,33; 95% CI, 1,30-4,18, соответственно; $p < 0,001$). Участники этих квинтилей имели очень разнящиеся характеристики. Квинтиль 1: повышенный общий тестостерон в сыворотке, пониженный уровень ДНЕА-S в сыворотке, повышенный класс NYHA, нарушение функции почек, снижение общей массы жировой ткани, при пониженном уровне эстрадиола. Квинтиль 5: повышенный уровень билирубина и ферментов в печени, снижение сывороточного натрия и повышенный уровень эстрадиола; все $p < 0,05$ в сравнении с квинтилем 3.

Трехлетняя выживаемость (с учетом на клинические переменные и уровень андрогенов) в 5 квинтилях была таковой: 1-й квинтиль - 44,6% (95% ДИ, 24,4-63,0%), 2-й квинтиль - 65,8% (95% ДИ, 47,3-79,2%), 3-й квинтиль - 82,4% (95% ДИ, 69,4-90,2%), 4-й квинтиль - 79,0% (95% ДИ, 65,5-87,6%) и 5-й квинтиль - 63,6% (95% ДИ, 46,6-76,5%), соответственно ($p < ,001$), рисунки 96 и 97.

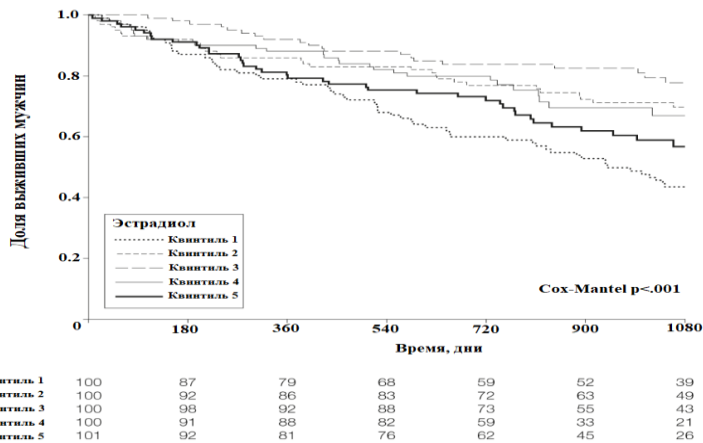


Рис. 96. Кривые Каплана - Мейера, демонстрирующие выживаемость в течение трех лет мужчин с хронической сердечной недостаточностью и сниженной ФВЛЖ всех пяти квинтилей, разделенных в соответствии с уровнями эстрадиола в крови [3].

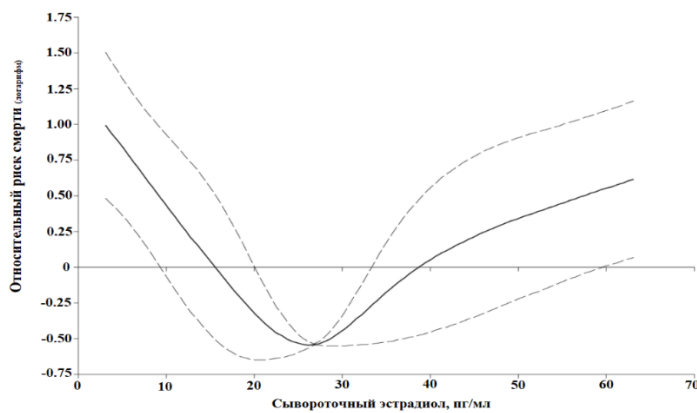


Рис. 97. Расчет относительного риска смерти в соответствии с уровнями эстрадиола у мужчин с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в течение трехлетнего периода наблюдения (с использованием ограниченных кубических сплайнов с 5 группами с 95% ДИ (пунктирные линии)) [3].

Кроме того, при проведении статистического анализа с использованием пропорциональной регрессии Кокса было продемонстрировано, что, ориентируясь на ряд параметров, можно спрогнозировать увеличение смертности в течение трех лет в представленной выборке из 501 мужчины с хронической сердечной недостаточностью. Это такие параметры, как: пожилой возраст, низкий показатель ФВЛЖ, более высокий класс по NYHA, высокий уровень NT-proBNP в плазме, снижение уровня натрия в сыворотке крови, снижение гемоглобина, снижение расчетной СКФ, низкое систолическое артериальное давление, терапия петлевыми диуретиками и терапия спиронолактоном, снижение общего холестерина в плазме крови, повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и низкий индекс массы тела. Неожиданным было то, что наличие в анамнезе сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни и курение не показали наличия статистической значимости полученных результатов ($p > 0,05$). А вот дефицит тестостерона или низкие уровни ДГЭА-S были связаны с плохими прогнозами для мужчин с хронической сердечной недостаточностью.

Выводы ученых были однозначными - мужчины с хронической сердечной недостаточностью и сниженной ФВЛЖ имели выше риски смертности при сниженных и повышенных уровнях эстрадиола в сравнении с нормальным его уровнем в квинтиле 3. Важно

отметить в очередной раз, что только баланс дает возможность физиологическому здоровому функционированию организма. Этот тезис красноречиво демонстрируют мужчины из 1-го квинтиля, имевшие повышенные уровни тестостерона и низкие уровни эстрадиола, что является гормональным дисбалансом и не способствует долголетию.

Одним из самых распространенных явлений, так или иначе связанных с избыточным уровнем эстрадиола, является гинекомастия. Гинекомастия - это доброкачественная пролиферация железистой ткани грудной железы у мужчин. Это определение касается истинной гинекомастии. В отличие от ложной гинекомастии, грудной железистой ткани в избыточно развитой только жировой ткани в области грудных мышц нет. Частота развития истинной гинекомастии очень высокая - от 32 до 65%, в зависимости от разных факторов и критериев, в том числе и от возраста [4]. У этого критерия есть особенности. Например, гинекомастия, которая возникает в грудной клетке и раннем детском возрасте, а также у подростков (рис. 98), чаще всего проходит без всяких вмешательств, то есть самостоятельно и не имеет злокачественной природы. Во взрослом состоянии гинекомастия чаще появляется у пожилых мужчин, достигая распространенности до 45-50% случаев (рис. 99).



Рис. 98. На фото (а) представлена гинекомастия пубертатного возраста в 14 лет. На фото (b) отмечена спонтанная регрессия с прогрессирующей вирилизацией в 15,5 лет [4].

По мнению американских ученых [132], гинекомастия у взрослых молодых людей в количестве от 1/3 до 2/3 случаев прогрессирует на фоне тестостеронзаместительной терапии, когда в крови создаются супрафизиологические уровни тестостерона и повышается активность ароматазы. И те же явления уже в 70% случаев развиваются у мужчин в возрасте от 50 до 69 лет [132].



Рис. 99. Гинекомастия у 75-летнего мужчины, которая развилась вскоре после начала приема препарата дутастерида при доброкачественной гипертрофии предстательной железы (фото доктора Г. Канакиса) [4].

Патогенез гинекомастии до сих пор не выяснен до конца. Но одно из звеньев этого патогенеза, нарушенный баланс андрогенов и эстрогенов, не вызывает сомнений. Известно также, что андрогены оказывают ингибирующее воздействие на пролиферацию клеток молочной/грудной железы, и противоположное, то есть стимулирующее, воздействие возникает под действием других гормонов (рис. 100).

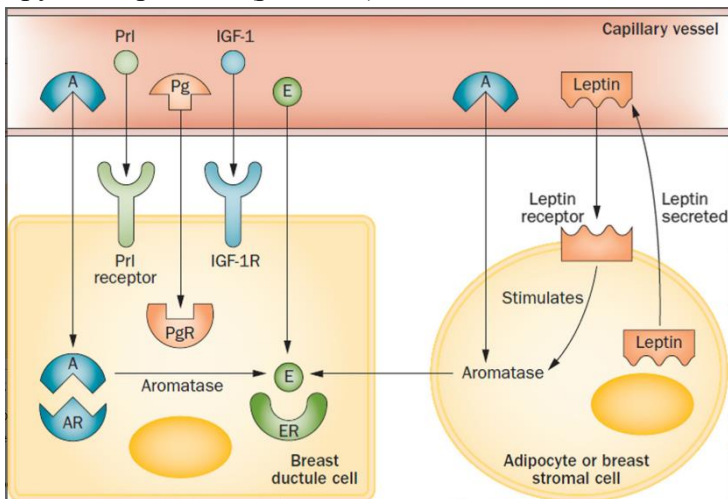


Рис. 100. Воздействие разных гормонов на рецепторы, расположенные в ткани молочных/грудных желез. A - андроген; AR - рецептор андрогена; E - эстроген; ER - рецептор эстрогена; Pg - прогестерон; PgR - рецептор прогестерона; Prl - пролактин; IGF - 1 - инсулиноподобный фактор роста - 1; IGF-1R - инсулиноподобный рецептор фактора роста-1. (Перепечатано с разрешения Springer Nature Customer Service Center GmbH, *Nat Rev Endocrinol*, *Gynaecomastia - патофизиология, диагностика и лечение*) [4,481].

Исследователи, анализируя баланс половых стероидов мужчин и женщин, сталкиваются с ситуациями, где сложно понять логику «природы». Например, у мужчин с возрастом увеличивается уровень эстрогенов до уровня женщин в раннюю фазу менструального цикла, но гинекомастия развивается не у всех. В то же время уровни андрогенов и эстрогенов могут быть в пределах референсных значений, но гинекомастия разовьется. Возможно, здесь играют главенствующую роль не абсолютные значения, а относительные. Иначе говоря, много раз мною упомянутый баланс андрогенов и эстрогенов, как, впрочем, и всех остальных гормонов. Нельзя не

напомнить о генетических предрасположенностях и об особенности реакции рецепторного аппарата.

5.3. Причины гиперэстрогении

После обозначения важности и актуальности проблемы возникает вопрос о том, что способствует развитию того или иного заболевания. Или какие возрастные особенности, гендерные различия, даже этнические факторы могут быть характерными для той же гиперэстрогении. В таблице 23 отражены наиболее характерные физиологические или патологические особенности и причины гинекомастии. А на рисунке 101 те же причины гинекомастии изображены в процентном соотношении и очень показательно и наглядно отображают лепту каждой из этих причин, демонстрируя ее распространенность.

Таблица 23

Причины гинекомастии [4]

Физиологические и идиопатические причины
<ul style="list-style-type: none"> - Новорожденные/младенцы - Подростки в пубертатном периоде - Мужчины среднего и пожилого возраста
Патологические причины
<ul style="list-style-type: none"> - Использование лекарственных препаратов, способствующих развитию гинекомастии - Первичный гипогонадизм (особенно синдром Клайнфельтера) - Вторичный гипогонадизм - Гипертиреоз - Опухоли: <ul style="list-style-type: none"> • яички: герминогенные опухоли (секретирующие формы), из клеток Лейдига или Сертоли • надпочечники: андроген- или эстрогенсекретирующие опухоли • эктопическая секреция хорионического гонадотропина человека - Патологии печени, недоедание - Почечные патологии - Редко встречающиеся патологии как причины <ul style="list-style-type: none"> • ферментативные дефекты синтеза тестостерона • синдромы андрогенной нечувствительности • истинный гермафродитизм • чрезмерная экстраактивность фермента ароматазы - Вещества, загрязняющие окружающую среду



Рис. 101. Причины гинекомастии у взрослых в процентном выражении (перепечатано с разрешения: Bioscientifica Limited, Европейский журнал по эндокринологии, гинекомастия для 786 взрослых мужчин: клинические и биохимические данные, Mieritz et al. 2017) [4,482].

Таким образом, гинекомастия является одним из распространенных состояний. У большинства подростков, столкнувшихся с гинекомастией, это состояние развивается на фоне изменяющегося баланса гормонов, не связано с тяжелыми заболеваниями и, как правило, регрессирует самостоятельно. Если же гинекомастия развивается во взрослом состоянии, то в таких случаях должна быть большая настороженность, так как обоснованно прослеживается взаимосвязь с рядом патологических состояний. Необходимо исключить рак грудной железы, употребление или злоупотребление веществами, в том числе и лекарственными средствами, способствующими развитию гинекомастии. Важно проводить тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр, включая проведение инструментальных и лабораторных методов исследования. По поводу антиэстрогенных препаратов и препаратов, содержащих дигидротестостерон, подчеркивая связь гинекомастии с гиперэстрогенией, авторы высказываются крайне осторожно, рекомендуя хирургическое лечение.

Чтобы изучать варианты системного воздействия гормонов, в том числе и эстрогенов, на организм человека, необходимо начинать с азав.

5.4. Андрогены, эстрогены и их рецепторы мужской половой системы

Авансценой мужской половой системы являются тестикулы. При множестве их функций основными являются: сперматогенез в клетках Сертоли в семенных канальцах и выработка тестостерона в клетках Лейдига. Эти процессы зависят от гормонов гипофиза: лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) действующих по принципу «отрицательной обратной связи» [309,279]. Это очень упрощенное представление того, как все устроено, но без этих базовых понятий нельзя разобраться в более сложных механизмах (рис.102).

Тестостерон является основным мужским половым гормоном, суточная продукция у взрослого мужчины в норме около 5-7 мг [309,279]. Его синтез возможен при нормальном синтезе гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), под воздействием которого будут синтезированы гипофизом гонадотропины - ЛГ и ФСГ (рис. 102). ЛГ связывается со специфическим рецептором на поверхности клеток Лейдига, что приводит к повышению концентрации холестерина внутри клетки и запускает экспрессию генов стероидогенеза [483]. Надеяться на то, что весь циркулирующий в крови холестерин будет использован на синтез стероидных гормонов, не приходится [483], хотя это решило бы кардинально многие проблемы в кардиологии.

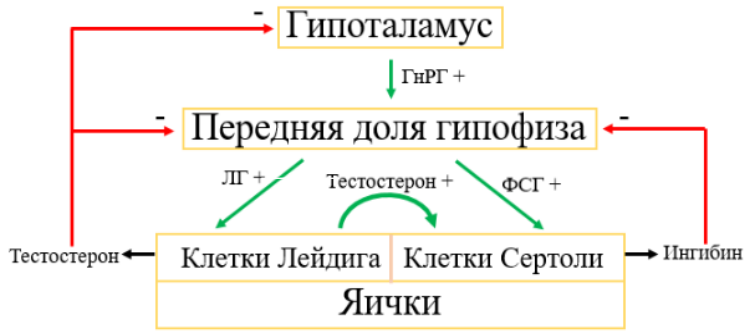


Рис. 102. Принцип обратной связи гипоталамо-гипофиз-яичковой оси. (Адаптировано по Дедову И.И. [310].)

Принцип обратной связи свойственен многим гормонам, в том числе и эстрадиолу [484]. В отличие от тестостерона, который, подавляя секрецию ГнРГ, минимально снижает секрецию ЛГ, эстрадиол существенно подавляет секрецию и в гипофизе, и в гипоталамусе [279]. Пример - в описании клинического случая молодого человека (Smith EP, 1994 г.) с нормально развитыми вторичными половыми признаками по мужскому типу, нормальным уровнем андрогенов в крови, нормальным уровнем сперматогенеза (небольшое снижение подвижности сперматозоидов), высоким ростом, с нарушением созревания костной ткани и закрытием эпифизарных зон, снижением минеральной плотности костной ткани, высоким уровнем гонадотропинов и эстрогенов в крови, который имел гомозиготную мутацию в гене рецепторов эстрогенов, соответственно, предотвращающую возможность воздействия эстрогенов со всеми вытекающими из этого последствиями и эффектами. Данный случай подтверждает ключевую роль в формировании мужских половых органов и вторичных половых признаков андрогенов и доминирующую роль эстрогенов в подавлении секреции гонадотропинов по принципу обратной связи [485].

Это знание должно максимально привлечь внимание специалистов к контролю за данными гормонами в мужском организме как наиболее активными с точки зрения воздействия на разные уровни эндокринных органов [279,486-488].

Точно так же под воздействием ФСГ клетки Сертоли синтезируют гликопротеин (ингибин В), который подавляет секрецию ФСГ в гипофизе [489].

В этом аспекте становится особенно значимой та информация, что тот же ФСГ повышает активность ароматазы в клетках Сертоли [487,488]. Из имеющихся данных мы знаем, что активность ароматазы повышается под воздействием ФСГ в условиях хронического воспаления жировой ткани, при хроническом злоупотреблении алкоголем и из-за многих других причин [490,491,42] (рис. 103). В том числе на активность ароматазы стимулирующее действие оказывает и ЛГ, по мнению ряда ученых [4,492].

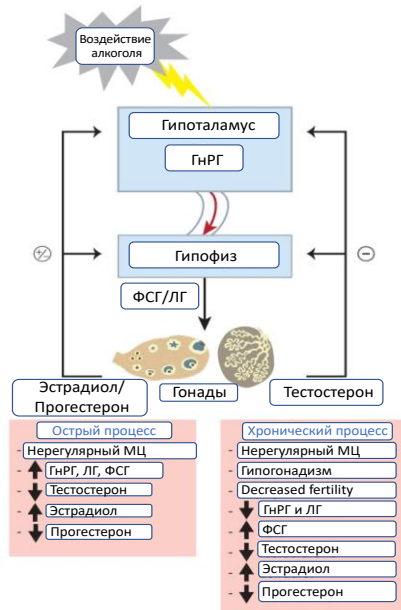


Рис. 103. Влияние алкоголя на гипоталамо-гипофизарную ось, адаптировано по [490]. ГнРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон, ФСГ - фолликулостимулирующий гормон, ЛГ - лютеинизирующий гормон, МЦ - менструальный цикл. Decreased fertility - в данном случае «снижение возможности забеременеть». - Прим. автора (мы не исключили из рисунка информацию, касающуюся женщин, чтобы не исказить данные автора).

Кроме того, существуют наиболее известные специалистам причины развития гиперэстрогении:

- первичный или вторичный гипогонадизм (в том числе при синдромах резистентности к андрогенам, например, синдром Рейфенштейна);
- опухоли яичек и легкого, идиопатическая гиперэстрогения;
- повышение активности ароматазы при развитии жировой дистрофии и цирроза печени, болезни надпочечников, тиреотоксикоза, прибавки веса после истощения;
- печеночно-клеточный рак, хроническая болезнь почек;
- гиперпролактинемия;
- медикаментозная гиперэстрогения при использовании эстрогенов, андрогенов, ХГЧ, анаболических стероидов, антагонистов тестостерона (кетоконазол, спиронолактон, циметидин, ципротерон) и ряда других средств, включая наркотические [310].

Из андрогенов под воздействием фермента ароматазы вырабатываются эстрогены, преимущественно в жировой ткани и в том числе в стромальной части простаты [279,310,484]. В среднем это около 30 мкг эстрадиола, то есть 75% от общего количества. И около 25%, то есть примерно 10 мкг, вырабатывается в ткани яичек [279]. Далее, попадая в кровоток, эстрогены связываются с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Эта часть общего пула эстрогенов становится стратегическим запасом данного вещества. Только небольшая часть эстрогенов остается в свободном, несвязанном состоянии. Она-то и является биологически активной компонентой. Но имеются данные ряда авторов, которые утверждают, что половые стероиды, находящиеся во взаимосвязи с ГСПГ, также обладают возможностью оказывать воздействие [Fortunati et al.-1991, Манухин, Шабалина - 2003 [312].

Несмотря на то, что эстрадиол вырабатывается в небольшом количестве в сравнении с другими эстрогенами (7% эстрадиол, 3% эстрон и 90% эстриол), он является наиболее сильным

эстрогеном. Кроме того, что он вырабатывается из тестостерона посредством ароматизации, также он продуцируется из эстрона при помощи фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (17 β HSD) (рис. 66). В среднем концентрация эстрадиола в плазме мужчин составляет 1/200 от средней концентрации тестостерона [484].

Эстрогены, так же, как и андрогены, оказывают воздействие на эндокринном (системное воздействие), паракринном (в межклеточной жидкости с последующим влиянием на ближайшие клетки посредством рецепторного связывания) и аутокринном (воздействие на рецепторы клеток, высвобождающих гормон, т.е. на клетки, продуцирующие сам гормон) уровнях. Рецепторы эстрогенов (estrogen receptor, ER), так же, как и рецепторы андрогенов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов, т.е. стероидных гормонов, входят в суперсемью ядерного рецептора (ЯР). ЯР работает как лиганд-зависимый транскрипционный фактор, активность которого связана с клеточным циклом [493]. Отличает эстрогены от андрогенов, кроме прочего, еще и то, что существует не один вид эстрогеновых рецепторов, а как минимум два известных на сегодняшний день - ER α и ER β . Гены, кодирующие данные рецепторы, расположены на разных хромосомах, с чем и связывают различие в эффектах при активации ER α и ER β [494]. Стимуляция ER α способствует развитию воспаления и неопластических процессов. В то время как стимуляция ER β оказывает прямо противоположный онкопротекторный эффект [495] (рис. 104), в частности, за счет остановки клеточного цикла на фазе G [496,497]. Несмотря на это, рецепторы обладают рядом сходных свойств: так, количество аминокислот в ER α и ER β ~600 и 530 соответственно, а их лиганд-связывающие домены совпадают по аминокислотной последовательности на 59%.

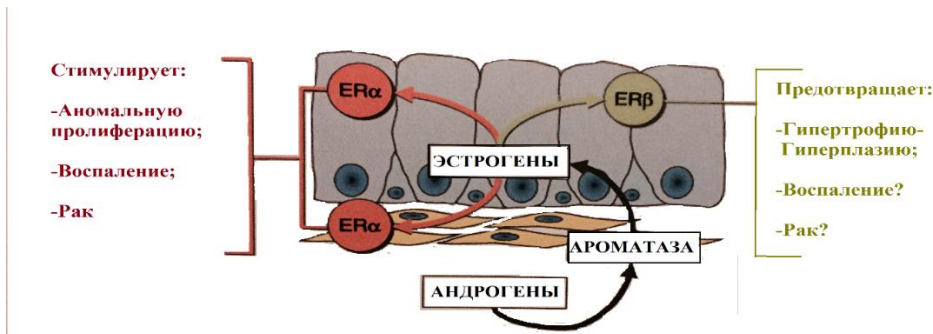


Рис. 104. Типы эстрогенных рецепторов и их расположение в ткани предстательной железы [495].

Если внимательно всмотреться в рисунке 108, то не может остаться не замеченным тот факт, что у базальной мембраны расположены только ER α , именно там, где находятся стволовые клетки. Стимуляция роста этих клеток даст ожидаемый эффект - гиперплазию со всеми вытекающими последствиями.

На примере женского организма можно рассмотреть преимущественное расположение рецепторов в разных органах. Большинство ER α расположено в женской репродуктивной системе и молочных железах, т.е. в местах, где эстрогены являются ключевыми регуляторными гормонами. Если посмотреть на рисунке 105, то видно, что распределение ER α и ER β рецепторов неравномерно в организме и в одних органах может преобладать количество ER β , как в предстательной железе или мочевом пузыре, а в других наоборот, например, как в печени, преобладают или вообще обозначены только ER α [498]. Исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, можно утверждать, что эта тема еще далеко не изучена. Если преобладание ER β в предстательной железе выглядит убедительным и логичным - онкологические заболевания этого

органа, как правило, протекают достаточно долгое время и редко имеют крайнюю степень агрессивного течения, то онкологические процессы в легких или центральной нервной системе не дают, как правило, пациенту таких длительных промежутков времени, ремиссии или благоприятного течения процесса, как это бывает при раке предстательной железы. Иначе говоря, с распределением и активностью обоих этих эстрогеновых рецепторов еще предстоит разобраться.

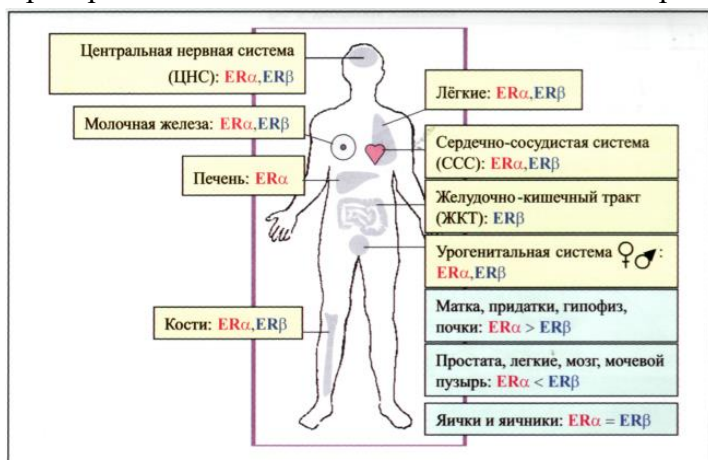


Рис. 105. Распределение ERα и ERβ в тканях [498].

При наличии полиморфного гена рецептора эстрадиола (397C>T (PvuII) C:P (PvuII); T: P(PvuII+), международный код полиморфизма: rs2234693) возникает более тяжелая ситуация, чем в случае снижения активности ароматазы, в связи с полной невозможностью проявить воздействие эстрогенов. Когда имеет место снижение активности ароматазы, то эстрогены могут оказывать свое действие, синтезируясь, а не появляясь в результате ферментативной реакции под воздействием ароматазы, в значительно меньшем количестве, но они все-таки влияют и на весь организм [499].

После взаимодействия с ядерным рецептором, формирования гормон-рецепторного комплекса и синтеза определенных белков молекулы эстрогенов разрушаются и выводятся из организма. Эстрогены, как и все стероидные гормоны, являются липофильными соединениями, поэтому могут элиминироваться из организма только после перевода их в водорастворимую форму при участии ряда ферментов I и II фаз детоксикации в печени. Давайте рассмотрим эти стадии в коротком и простом изложении [37,500,501] (рис. 106).

В I фазе жирорастворимые эстрогены (эстрадиол и эстрон) под действием ферментов группы цитохрома P450 подвергаются трансформации с образованием промежуточных водорастворимых продуктов. В зависимости от того, какой из цитохромов P450 - 1A2, 3A4 или 1B1 будет воздействовать на субстрат, будут образовываться различные производные - 2 (2(OH)E1/2), 16 (16(OH)E1/E2) или 4-(4(OH)E1/E2) гидроксистероиды, соответственно [502,503].

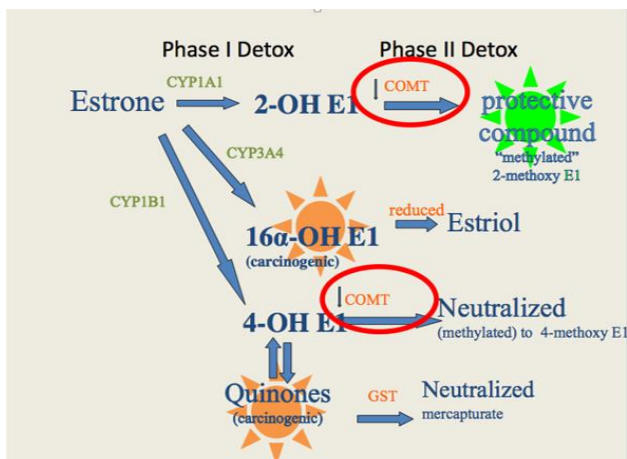


Рис.106. Биотрансформация эстрогенов (James C. Roberts MD FACC ABAARM, 2012).

Причем наибольший интерес представляет именно соотношение между ними, равно как и соотношение между гидроксилированными метаболитами 2(OH)E1/2 и 4(OH)E1/E2 и их последующими третичными метоксилированными производными - 2(Me)E1/2 и 4(Me)E1/E2. Данный интерес обусловлен тем, что указанные метаболиты существенно различаются своими метаболическими эффектами. В очень упрощенном виде можно сказать, что 2-гидроксилированные и 2-метоксилированные производные обладают значительным онкопротекторным эффектом, в то время как 16- и 4-гидроксилированные производные, напротив, имеют выраженный митогенный и мутагенный потенциал, соответственно, и являются серьезными канцерогенами [504,505].

Взаимодействие между эстрогенами и их рецептором происходит при попадании эстрогена в клетку и активации им находящегося в цитоплазме эстрогенного рецептора, образовании комплекса и проникновении в ядро. В ядре гормон-рецепторный комплекс активирует повышение экспрессии тех генов, которые контролируют клеточную пролиферацию и гиперпластические процессы под воздействием эстрогенов (рис. 107). Если внимательно посмотреть на рисунке 111, то становится очевидным, что эстрогензависимый пролиферативный сигнал эстрогензависимых генов под воздействием 16- α -гидроксиэстрогена продолжается не часы, как под воздействием эстрадиола, а сутки, прежде всего за счет особенностей в его химической структуре [498]. А с учетом сведений о митогенном эффекте 16- α -гидроксиэстрогена и его длительном воздействии на эстрогензависимые гены складывается мнение о желательном профилактировании образования этого метаболита.

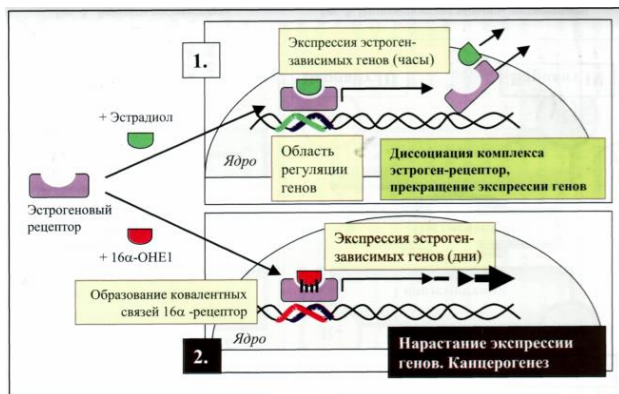


Рис. 107. Регуляция экспрессии генов [506].

2-гидроксиэстрогены обладают невысоким (физиологичным) уровнем пролиферативного влияния на клетки эндометрия, молочной железы и предстательной железы (примерно 50% активности эстрадиола) [506].

Под воздействием цитохрома 3A4 образуется 16-гидроксиэстрадиол (эстриол) с низкой активностью и значительно более активный 16-гидроксиэстрон. Пролиферативная активность последнего в 8 раз превышает активность эстрадиола! Важно учитывать, что, несмотря на низкую активность, эстриол может окисляться в организме до 16-гидроксиэстрона. Высокая скорость образования этого метаболита локально в тканях вызывает состояние нефизиологичной гиперэстрогении, несмотря на нормальную концентрацию эстрадиола в крови. Доминирование 16-гидроксиэстрона над 2-гидроксиэстрогенами ввиду более высокого стимулирующего воздействия первого значительно повышает риск развития рака в гормонально чувствительных тканях.

4-гидроксиэстрогены, несмотря на их относительно низкую эстрогенную активность (примерно 80% активности эстрадиола), могут повреждать ДНК, вызывая необратимые мутации. По этой причине эти метаболиты в наибольшей степени повинны в развитии доброкачественных и злокачественных новообразований. Это подтверждают исследования биоптатов молочной железы, выполненные вне зоны поражения у женщин с раком молочной железы. Было установлено, что концентрация 4-гидроксиэстрогенов у таких пациентов в 3 раза превышает концентрацию этого метаболита в ткани молочной железы в контрольной группе. Авторы работ предполагают, что 4-гидроксиэстрогены инициируют процессы неопластической трансформации ткани молочной железы и могут быть предвестниками развития РМЖ [507-509]. Общеизвестно, что железистый эпителий предстательной железы у мужчин и молочной у женщин очень сходны как минимум в гистохимическом аспекте и многие звенья канцерогенеза для этих органов идентичны. Вместе с тем, несмотря на очевидные основания предполагать аналогичную патогенетическую составляющую и для РПЖ, работ, посвященных данному вопросу, до недавнего времени было парадоксально мало!

Нельзя обойти вниманием еще один важный аспект гиперэстрогении - ее активное поддержание хронического воспаления жировой ткани и повышение активности ароматазы в организме мужчин с избыточной массой тела или ожирением, с соответствующим повышением уровня гиперэстрогении. Как известно, под воздействием ароматазы происходит конвертация тестостерона в эстрадиол. Но то, что эстрадиол способствует висцеральному липолизу [538], не воспринимается как физиологический факт. Особенно с учетом того, что гиперэстрогения является постоянным спутником мужчин с морбидным ожирением. Почему же липолиз, к тому же висцеральной части жировой ткани, не способствует уменьшению объема висцерального жира при высоких уровнях эстрогенов? Пока этот вопрос остается открытым. Возможно, потому, что гиперэстрогения будет способствовать уменьшению синтеза ЛГ и, соответственно, гипотестостеронемии. Именно хроническое воспаление жировой ткани, по результатам многочисленных исследований, лежит в основе развития таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, атеросклероз, и многих форм злокачественных новообразований [37,42,179,297]. Жировая ткань перестала восприниматься как избыточная энергетическая субстанция, не оказывающая влияния на протекающие в организме процессы и доставляющая косметические или эстетические неприятности владельцу лишних килограммов жировой ткани. Это метаболически активный «орган», способный синтезировать множество гормоноподобных субстанций (около 600 известных и достаточно хорошо изученных), которые получили общее

название - адипокины и которые имеют системное воздействие. Более подробно процессы воспаления в жировой ткани описаны мною в главе, посвященной ожирению. Один из известнейших ученых и врачей, М. Каррутерс, сравнил адипоцит с осью зла, настолько велика и негативна роль избыточно развитой жировой ткани в развитии системного субклинического воспаления и в изменении баланса гормонов [297], риунок 108. Если посмотреть на периметр адипоцита, то перечисленные состояния, такие как атеросклероз, дислипидемия, тромбоз, андрогенный дефицит, сахарный диабет 2 типа, гипертензия и воспаление, развивающиеся на фоне избыточно развитой жировой ткани, подтверждают тот дьявольский статус, который присвоил ученый жировой клетке. Важно всегда подчеркивать, что все эти малоприятные явления развиваются не просто в жировой клетке, а в избыточно развитой жировой ткани, в гипертрофированных адипоцитах и гиперплазированной жировой ткани. То есть увеличивается не только сама жировая клетка в размере, накапливая избыточно поступающие энергетические ресурсы, а значит, гипертрофируясь, но и увеличивается количество адипоцитов, приводя к гиперплазии.

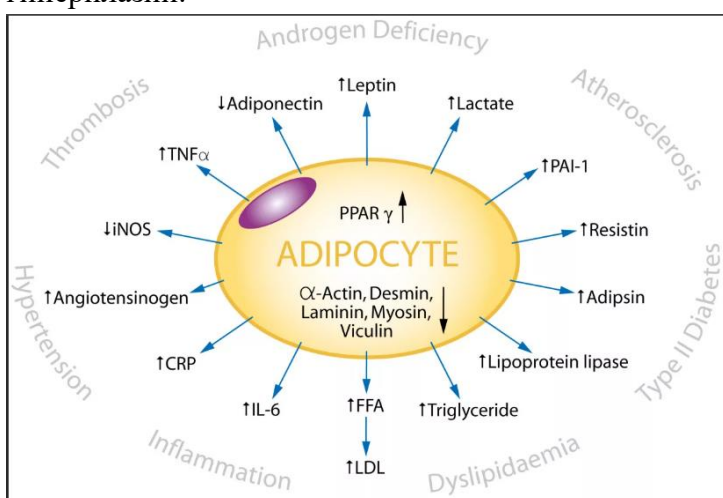


Рис. 108. Адипоцит - «ось дьявола» (М. Carruthers et al. (2008) [297])

Важно акцентировать внимание на том, что дьявольский статус жировая ткань приобретает только с того момента, когда клеток жировой ткани становится в избытке и размер каждой клетки выходит за рамки нормы. Воспаление всегда сопровождается окислительным стрессом, который в свою очередь стимулирует экспрессию ряда медиаторов воспаления - ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и многих других, а те, поддерживая и усиливая воспалительную реакцию, стимулируют еще большее производство активных форм кислорода, усугубляя оксидативный стресс. Таким образом формируется самоподдерживающийся порочный круг воспаления [179]. Всё это негативным образом сказывается на метаболизме стероидных гормонов, смещая баланс в отношении тестостерона и эстрогенов в пользу последних, со всеми вытекающими из этого последствиями.

В 2018 году было проведено интересное исследование, заслуживающее внимания [510]. Целью исследования было оценить взаимосвязь между эстрадиолом и:

- 1) жировой массой,
- 2) изменениями экспрессии рецептора α ESR1 в подкожной жировой ткани,
- 3) изменениями объема жировой ткани в организме после 6-месячного курса тестостеронзаместительной терапии у мужчин с дефицитом тестостерона.

Исследователи сделали два предположения: 1) определенные уровни эстрадиола влияют на состав тела, определяя его физиологический или патофизиологический состав; 2) уровень сывороточного эстрадиола влияет на чувствительность тканей к эстрадиолу и определяет чувствительность тканей к тестостеронзаместительной терапии. В исследование было включено 90 мужчин в возрасте от 40 до 74 лет с тестостероном ниже 10,41 нмоль/л (300 нг/дл) (проводились две пробы забора крови на уровень тестостерона - в 8 и в 11 часов), которым была назначена тестостеронзаместительная терапия в виде внутримышечной инъекции масляного раствора тестостерона ципионата в изначальной дозе 200 мг каждые 2 недели. Затем дозу корректировали в зависимости от уровня тестостерона в крови, ориентируясь на интервал 17,3-27,7 нмоль/л (500-800 нг/дл). Затем по требованию управления по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA) уровень тестостерона был скорректирован в пределах от 10,41 до 20,83 (300-600 нг/дл). Также ориентиром являлся уровень гематокрита. Кроме эстрадиола оценивался уровень тестостерона - методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (LC/MS). Оба гормона оценивали до и после тестостеронзаместительной терапии (две пробы каждого гормона), то есть через 6 месяцев. Была произведена рентгеновская двухэнергетическая абсорбциометрия (DEXA) для определения состава тела, а также биопсия жировой ткани (липосакция), экспрессия генов (qPCR). Все пациенты были поделены на 4 группы в зависимости от уровня эстрадиола: 1-я группа - E2-<10,0; 2-я группа - E2-10-15,9; 3-я группа - E2-16,0-19,9; 4-я группа - E2- \geq 20 пг/мл. Детально ознакомиться с исходными данными можно в таблицах-рисунках 109 и 110. Обратите внимание на то, что участники в группе 2 были моложе всех остальных участников в других группах и они же имели минимальный вес. U-образная кривая на рис. 111 отражает, как 1-я и 4-я группы и их полюсные значения эстрадиола формируют U-образную кривую. В этих двух группах были не только самые низкие и самые высокие уровни эстрадиола и тестостерона, в 1-й и 4-й группах, соответственно, но и самые высокие уровни жировой ткани - и общей, и висцеральной.

E2	<10,0	10.0-15.9	16.0-19.9	\geq 20.0	Значение p
n (%)	11 (11,2)	32 (32,7)	29 (29,6)	26 (26,5)	
Возраст	60,2 \pm 7,7	56,0 \pm 10,2	60,3 \pm 6,2 ^Y	62,3 \pm 7,3 ^Y	0,03
Вес тела (кг)	99,9 \pm 9,5	91,3 \pm 11,5	101,7 \pm 20,0 ^Y	109,9 \pm 17,4 ^Y	<0,001
ИМТ (кг / м ²)	32,1 \pm 3,4	30,0 \pm 4,0	32,0 \pm 6,0 †	35,0 \pm 5,9 ^Y	<0,01
Тестостерон (нг / дл)	166,30 \pm 48,8 *	277,9 \pm 82,6 †	256,8 \pm 74,2 †	323,3 \pm 63,2	<0,0001
E2 (пг / мл)	8,8 \pm 0,62	13,1 \pm 1,30	17,3 \pm 1,10	25,0 \pm 5,31	<0,0001

Все данные (кроме возраста) скорректированы с учетом возраста и выражены как среднее \pm стандартное отклонение SD. n: количество предметов; ИМТ; Индекс массы тела. ^Yp < 0,05 по сравнению с группой 2; † p < 0,05 по сравнению с группой 4; * p < 0,05 по сравнению со всеми другими группами.

Рис. 109. Исходные данные участников исследования в соответствии с уровнем эстрадиола пг/мл [510].

Базовый состав тела в соответствии с уровнями эстрадиола в пг/мл

E2	<10,0	10.0-15.9	16.0-19.9	≥20.0	Значение p
n (%)	11 (11,2)	32 (32,7)	29 (29,6)	26 (26,5)	
Висцеральный жир кг	17,6 ± 3,0	13,4 ± 4,3 *	16,9 ± 7,2 ^γ †	21,9 ± 7,0	<0,0001
%	34,5 ± 2,7	30,4 ± 6,2 *	32,8 ± 6,8 †	37,4 ± 6,5	<0,01
Всего жировой массы					
кг	33,8 ± 6,4	26,8 ± 7,5 *	32,0 ± 11,6 †	39,3 ± 11,0	<0,001
%	33,5 ± 3,5	29,7 ± 5,5 *	31,4 ± 5,4 †	35,0 ± 5,5	<0,01
Всего тощей массы					
кг	63,8 ± 5,7	59,8 ± 6,2 †	65,0 ± 8,8 ^γ	68,4 ± 7,4	<0,001
%	63,8 ± 3,3	67,4 ± 5,3 *	65,9 ± 5,1 †	62,5 ± 5,3	<0,01

Все данные приведены с учетом возраста и выражены как среднее значение ± (стандартное отклонение). ^γ p < 0,05 по сравнению с группой 2; † p < 0,05 по сравнению с группой 4; * p < 0,05 по сравнению со всеми другими группами.

Рис. 110. Исходные данные базового состава тела в зависимости от уровня эстрадиола [510].

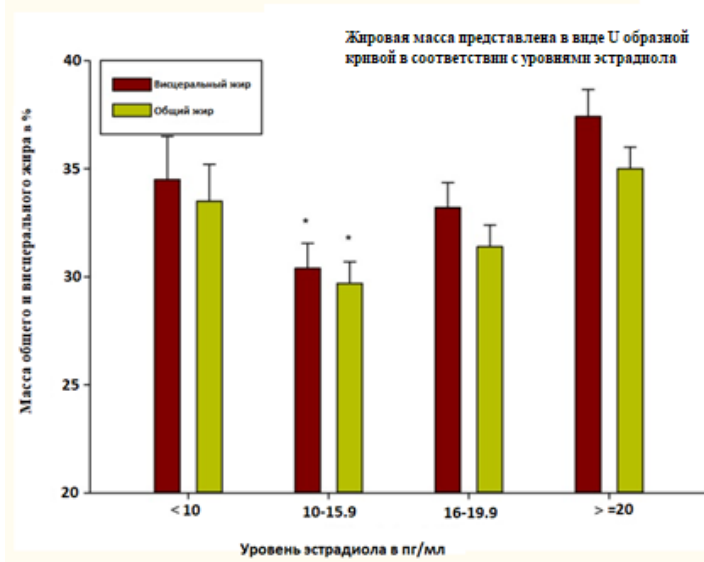


Рис. 111. Жировая масса, общая и висцеральная (в %), представленная в виде U-образной кривой в соответствии с уровнями эстрадиола. Данные представлены как среднее ±SE. *p<0,05 по сравнению со всеми другими группами [510].

Рисунок 112 демонстрирует самую высокую экспрессию ESR1 в подкожно-жировой ткани в 1-й группе, что наводит на мысль о том, что чем меньше уровень эстрадиола, тем выше чувствительность тканей к нему. Хотя изначально исследователи думали, что низкие уровни эстрадиола не предполагают высокой чувствительности эстрогеновых рецепторов, полученные данные демонстрируют обратный результат. По сути это логично.

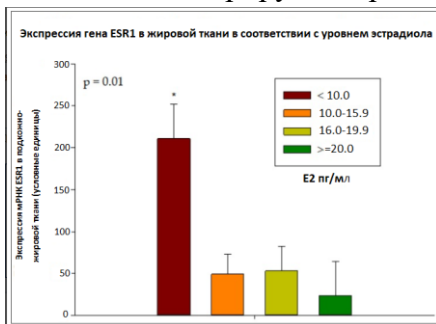


Рис. 112. Экспрессия гена *ESR1* в жировой ткани варьируется в зависимости от уровня *E2*. Участники группы 1 ($E2 < 10,0$) имели самую высокую экспрессию гена *ESR1* по сравнению со всеми другими группами ($*p < 0,05$). Данные представлены как среднее \pm SE [510].

Важно отметить, что после шестимесячного курса тестостеронзаместительной терапии в группе 1 произошла самая существенная потеря жировой ткани, как общей (% от исхода), так и висцеральной ее части (кг и % от исходных значений) по сравнению со всеми другими группами (рис. 113-115). То есть эти изменения произошли в группе, где исходно были самые низкие уровни эстрадиола и тестостерона, самая высокая экспрессия *ESR1* (мРНК), которая была, возможно, определена этим низким уровнем эстрадиола (рис. 113-115) [510].

E2	<10,0	10.0-15.9	16.0-19.9	≥ 20.0	Значение p
n (%)	5 (7,2)	23 (32,8)	23 (32,8)	19 (27,2)	
E2 (пг / мл)	37,9 \pm 17,8	32,1 \pm 31,8	43,3 \pm 43,3	53,8 \pm 54,0 $^{\gamma}$	0,03
%	321,7 \pm 180,3 *	145,9 \pm 171,3	152,1 \pm 140,1	118,5 \pm 103,2	0,01
Δ	36,2 \pm 17,5	22,7 \pm 19,6	26,2 \pm 21,2	22,3 \pm 26,2	0,61
T (нг / дл)	696,7 \pm 1 19,3	614,1 \pm 387,4	597,8 \pm 288,0	786,5 \pm 360,0	0,26
%	344,7 \pm 226,2 *	144,1 \pm 217,9	175,6 \pm 167,0	153,2 \pm 116,2	0,04
Δ	508,3 \pm 126,8	337,0 \pm 379,5	348,0 \pm 291,9	472,9 \pm 340,8	0,37
Вес тела (кг)	97,4 \pm 9,9 \dagger	91,4 \pm 11,4	101,8 \pm 19,7 $^{\gamma}$	109,8 \pm 17,2 $^{\gamma}$	<0,01
%	-0,73 \pm 6,0	0,67 \pm 3,2	0,83 \pm 3,8	0,09 \pm 3,0	0,7
Δ	-0,83 \pm 6,2	0,01 \pm 3,0	0,7 \pm 4,0	0,5 \pm 3,4	0,73
ИМТ (кг / м²)	31,5 \pm 2,8	30,1 \pm 4,0	32,4 \pm 5,5	35,0 \pm 6,0 $^{\gamma}$	0,01
%	-0,74 \pm 6,0	0,65 \pm 3,2	0,82 \pm 3,8	0,09 \pm 3,0	0,63
Δ	-0,30 \pm 2,0	0,03 \pm 1,0	0,20 \pm 1,3	0,16 \pm 1,2	0,71

Все данные приведены с учетом возраста и выражены как среднее значение \pm стандартное отклонение. $^{\gamma} p < 0,05$ по сравнению с группой 2; $\dagger p < 0,05$ по сравнению с группой 4; * $p < 0,05$ по сравнению со всеми другими группами.

Рис. 113. Гормональный профиль и изменения состава тела после 6 месяцев тестостеронзаместительной терапии [510].

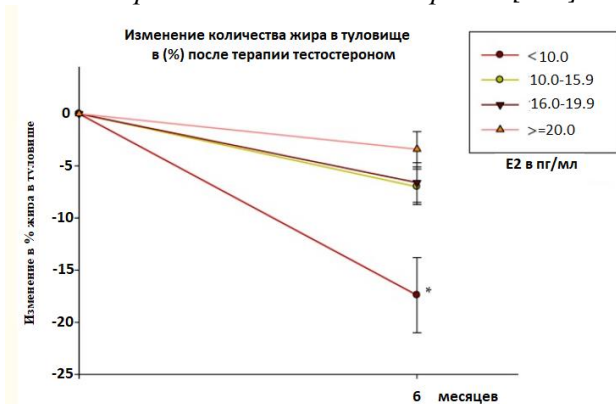


Рис. 114. Изменение количества висцерального жира (в %) в ответ на тестостеронзаместительную терапию в зависимости от уровня *E2*. Масса висцерального жира уменьшилась больше (% изменения) в группе 1 (где $E2 < 10,0$) по сравнению со всеми другими группами. Данные представлены как среднее \pm SE. $*p < 0,05$ по сравнению со всеми другими группами [510].

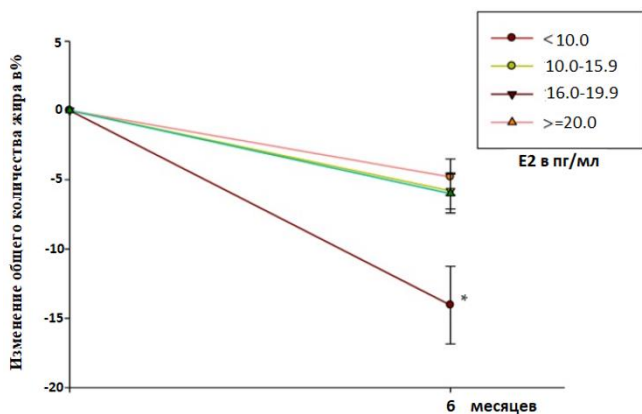


Рис. 115. Изменение количества общего жира (в %) в ответ на тестостеронзаместительную терапию в зависимости от уровня $E2$. Масса общего жира уменьшилась больше (% изменения) в группе 1 (где $E2 < 10,0$) по сравнению со всеми другими группами. Данные представлены как среднее $\pm SE$. * $p < 0,05$ при сравнении со всеми другими группами [510].

Изменения экспрессии $ESR1$ в подкожно-жировой ткани были неожиданными для ученых и продемонстрировали следующие результаты: до тестостеронзаместительной терапии максимальная экспрессия была в группе с $ИМТ < 31 \text{ кг/м}^2$, а минимальная - в группе с $ИМТ > 31 \text{ кг/м}^2$ (рис. 116). А после тестостеронзаместительной терапии экспрессия $ESR1$ в группе с $ИМТ < 31 \text{ кг/м}^2$ была практически подавлена, а в группе с $ИМТ > 31 \text{ кг/м}^2$, наоборот, достоверно выросла (рис. 117). Полученные результаты требуют дальнейшего исследования и оценки и более внимательного и вдумчивого отношения к любой гормонзаместительной терапии, в том числе и к ТЗТ.



Рис. 116. Уровень экспрессии $ESR1$ до начала тестостеронзаместительной терапии в зависимости от $ИМТ$. Уровни мРНК $ESR1$ были ниже при $ИМТ > 31$. Данные представлены как среднее $\pm SE$. * $p < 0,05$ при сравнении с $ИМТ < 31$ [510].

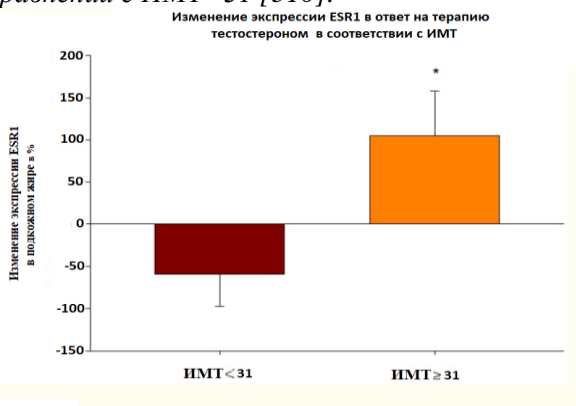


Рис. 117. Изменение экспрессии $ESR1$ по окончании курса тестостеронзаместительной терапии в зависимости от $ИМТ$. Уровни мРНК $ESR1$ были ниже при $ИМТ > 31$ до начала

тестостеронзаместительной терапии и увеличились еще после 6 месяцев терапии тестостероном. Данные представлены как среднее \pm SE. * $p < 0,05$ при сравнении с ИМТ < 31 [510].

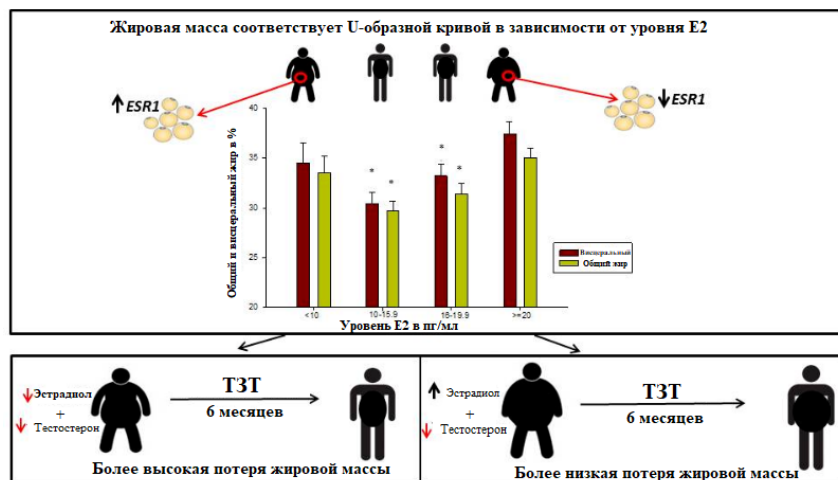


Рис. 118. Жировая масса, общая и висцеральная (в %), представленная в виде U-образной кривой в соответствии с уровнями эстрадиола, дублирующей рис. 111, но более наглядно отражающей динамику изменения уровней стероидных гормонов и экспрессию ESR1. Данные представлены как среднее \pm SE. * $p < 0,05$ по сравнению со всеми другими группами [510].

Какие выводы были сделаны по окончании исследования:

1. Мужчины с нормальным уровнем эстрадиола в пределах от 10 до 15,9 пг/мл имеют более физиологичный состав тела с минимальным общим и висцеральным количеством жира (по сравнению с участниками в других группах) и с более высоким процентом мышечной массы.
2. Мужчины с самым низким уровнем эстрадиола (менее 10 пг/мл) лучше отвечают на тестостеронзаместительную терапию в аспекте снижения как общего, так и висцерального жира по сравнению с другими участниками.
3. Мужчины с дефицитом тестостерона и самыми низкими уровнями эстрадиола имеют самую высокую экспрессию мРНК ESR1, возможно, из-за высокой чувствительности тканей к низким уровням эстрадиола (менее 10 пг/мл) и лучшего липолитического ответа.
4. Мужчины с ИМТ ≥ 31 имели более низкую экспрессию мРНК ESR1, соответственно, и менее выраженное снижение объема жировой ткани, предположительно, ввиду сниженной чувствительности тканей к эстрадиолу и была отмечена переменная эффективность к тестостеронзаместительной терапии.
5. Именно гиперэстрогения, развившаяся на фоне ожирения, а не ожирение вызывает снижение экспрессии ESR1.
6. Возникло предположение, что изменение экспрессии ESR1 может быть обусловлено тем, что высокие концентрации эстрадиола приводят к тому, что он связывается с другими рецепторами, возможно, с более низкой аффинностью, но данный комплекс потенциально может ингибировать активность ESR1 [510].

Наиболее часто клиницистов ставит в тупик вопрос о том, что высокий уровень эстрогенов у женщин репродуктивного возраста является протекторным фактором в отношении сердечно-сосудистой системы. Почему же возрастная гиперэстрогения, которая становится естественным событием у большинства мужчин, даже если она является относительной на фоне сниженного уровня тестостерона, не предоставляет такого защитного механизма? Мало того, риски сердечно-сосудистых катастроф у мужчин и женщин становятся примерно равными через несколько лет после наступления менопаузы. Все вполне объяснимо, если учесть тот факт, что период высокой концентрации эстрогенов у женщин - это репродуктивный период, сопровождающийся ежемесячными кровотечениями и повышением уровня факторов роста и прогениторных клеток, что в том числе способствует нормальному метаболизму эндотелия, его ежемесячной репарации в течение многих лет, чего нет в организме мужчин. Ну и, конечно же, можно предположить, что меняется и активность рецепторного аппарата, со снижением чувствительности ER β , например.

Кроме органических или функциональных изменений в мужском организме на фоне гиперэстрогении происходят и психоэмоциональные изменения. Крайне интересными представляются результаты рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого, перекрестного исследования, проведенного в 1997 году для определения роли половых стероидов в развитии агрессивного поведения по отношению к сверстникам и ко взрослым у подростков с исходным дефицитом половых стероидов [511]. Работ, посвященных изменению поведения у подростков на фоне повышения или изменения синтеза половых стероидов, много. Но не все из них показательны ввиду большого количества этических сложностей, возникающих при проведении подобных исследований [512-527]. В данном исследовании подростки нуждались в назначении терапии (дисгенезия гонад или недостаток гонадотропинов), и изменение их поведения на фоне повысившихся концентраций половых стероидов представлялось крайне интересным. Итак, было 35 мальчиков, которым назначали депо-формы тестостерона, и 14 девочек, которым были назначены конъюгированные формы эстрогенов. Провели 3 курса по три месяца, с перерывами на плацебо, и каждый новый курс сопровождался изменением доз, имитирующих ранний, средний или поздний период полового созревания. Эстрогены были в дозе 0,15 мг (низкая доза), 0,3 мг (средняя доза) и 0,6 мг (высокая доза). Тестостерон вводился инъекционно внутримышечно: 25 мг (низкая доза), 50 мг (средняя доза) и 100 мг (высокая доза). Результаты продемонстрировали следующее: при низкой дозе у девочек (0,15 мг) уровень агрессивных импульсов вырос на 48% ($p=0,003$) и на 28% повысилась физическая агрессия по отношению к сверстникам ($p=0,02$). Мальчики при использовании низких доз тестостерона не продемонстрировали повышения уровня агрессии. При использовании средней дозы 50 мг тестостерона у мальчиков импульсивная агрессивность увеличилась на 19% ($p=0,06$), на 17% увеличился показатель физической агрессии по отношению к сверстникам ($p=0,02$) и на 18% повысилась физическая агрессивность, направленная на взрослых ($p=0,03$). Девочки при использовании средней дозы эстрогенов (0,3 мг) продемонстрировали 40% увеличение показателей импульсов агрессии ($p=0,01$), 28% увеличение физической агрессии по отношению к сверстникам ($p=0,02$) и 31% увеличение физической агрессии по отношению к взрослым ($p=0,01$). Использование высоких доз ни у мальчиков (100 мг тестостерона), ни у девочек (0,6 мг эстрогена) не показало значительного увеличения показателей агрессии (рис. 119).

Нельзя не обратить внимания на то, что агрессия росла и у мальчиков, и у девочек. Причем у девочек использовали эстрогены. А агрессивное поведение и в обществе, и в научной среде связывают именно с тестостероном. Вспоминая стероидогенез, мы понимаем, что тестостерон

может превратиться в эстрадиол или андростендион в эстрон, а обратной реакции нет. Иначе говоря, девочки, которые начали проявлять выраженную агрессию даже на минимальной дозе эстрогенов, не получали тестостерон и до этого не демонстрировали агрессивного поведения. Мальчики же начали демонстрировать агрессию при использовании средней дозы тестостерона, что вполне могло быть реакцией на повышение активности ароматазы и соответственно, увеличение уровня эстрогенов в крови.

Таким образом, вполне логично прослеживается воздействие именно эстрогенов на психоэмоциональную сферу, с повышением уровня агрессии в словесном и физическом ее проявлении. Можно было рассматривать сочетанное воздействие тестостерона и эстрадиола, но у девочек, также демонстрирующих повышение уровня агрессии, не было тестостерона в назначениях, что исключает подтверждение этой гипотезы. Полученные данные требуют дальнейшего изучения воздействия стероидных гормонов на психику, получения новой информации с возможностью эффективно управлять этими сферами, с учетом высокой актуальности, имеющейся тенденции в обществе, роста агрессии в молодежной среде.

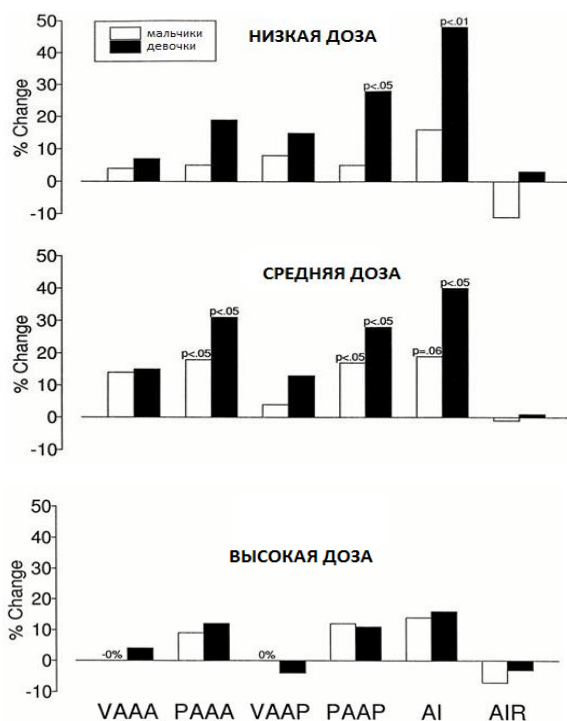


Рис.119. Процентное изменение реакции мальчиков (белые столбцы) и девочек (темные столбцы) при использовании трех доз. Где, VAAA - словесная агрессия против взрослых (verbal aggression against adults), PAAA - физическая агрессия против взрослых (physical aggression against adults), VAAP - словесная агрессия против сверстников (verbal aggression against peers), PAAP - физическая агрессия против сверстников (physical aggression against peers), AI - агрессивные импульсы (aggressive impulse), AIR - aggressive inhibitory responses (агрессивные подавляющие реакции) [511].

Очень интересно наблюдать за тем, как почти полвека назад пытались анализировать получаемые результаты. Например, исследование, которое проводилось в 1979 году [528] и выявило повышенные уровни эстрогенов у пациентов с морбидным ожирением, почти в 2 раза выше, чем эстрогены у мужчин в контрольной группе без ожирения, и сниженный уровень тестостерона, не вызывало сомнений в повышенной ароматизации и соответствующих результатов у таких больных. Нормальные уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона в ответ на прием кломифена цитрата легко объяснялись интактностью осей клеток гипоталамуса, гипофиза и клеток Лейдига. И так же

просто было найдено объяснение нормальным уровням гонадотропинов, отсутствию повышенного уровня ГСПГ (существенную роль может играть наличие инсулинорезистентности) и отсутствию признаков феминизации (с этим сложно согласиться ввиду часто встречающейся ложной гинекомастии и распределения жировой ткани по женскому типу) - тем, что у тучных мужчин обнаруживаются дефектные рецепторы эстрогенов, не дающих возможности осуществлять и проявлять эффекты эстрогенов.

Таким же интересным представляется исследование, которое было проведено в 1992 году, в котором принял участие 41 мужчина в возрасте от 19 до 57 лет: у них отбиралось несколько проб крови, в том числе и утром, натощак, и через 30 минут после первого забора крови. А между этими двумя исследованиями пациентам предлагалось выкурить сигареты, или выпить кофе, или сдать экзамен, то есть пытались оценить воздействие никотина, кофе и стрессового фактора на уровень разных гормонов [529]. Так вот, все эти факторы никоим образом не сказались на уровне эстрадиола, несмотря на то, что другие гормоны могли измениться в 2-5 раз от исходных значений.

Прежде чем подойти к вопросам лечения и использования медикаментозных средств борьбы с гиперэстрогенией, хотелось бы обратить внимание на не только эффективные, но и обязательные компоненты практически любого вида заболевания. Это соблюдение суточных ритмов, сбалансированного и правильного питания и, конечно же, наличие регулярной физической активности.

Одно небольшое, но очень интересное исследование на тему эффективной физической активности было проведено в 1991 году: в него было включено 17 мужчин в возрасте от 27 до 54 лет, которые за период от 2 до 10 месяцев до исследования перенесли инфаркт миокарда [530]. Целью исследования было оценить возможность улучшения таких показателей, как липопротеиды высокой плотности, аполипопротеины, печеночные трансаминазы или половые стероиды, при введении в режим дня физической активности в течение трех месяцев. Физическая активность включала в себя велосипедную эргометрию под наблюдением 3 раза в неделю по 30 минут, обеспечивающую 75% максимальной частоты сердечных сокращений. Результаты поражают и должны чаще освещаться, чтобы мотивировать большее количество людей на достижение существенных результатов при абсолютно простых, эффективных и безопасных методах воздействия, не требующих существенных ни временных, ни материальных затрат. Итак, трехмесячные занятия достоверно увеличили ЛПВП на 23% (с 30 до 37 мг/дл, $p \leq 0,001$), среднее значение аполипопротеина А2 увеличилось на 19% (с 43 до 51 мг/дл, $p \leq 0,001$), соотношение общего холестерина к ЛПВП уменьшилось на 26% ($p \leq 0,01$). И обратите внимание, что уровень эстрадиола уменьшился на 45% (с 50,1 до 27,8 пг/мл, $p \leq 0,0001$). Это очень значимый и положительный результат, особенно поражающий своим эффектом ввиду того, что он был достигнут без применения медикаментозных средств. Кроме того, занятия значительно повысили тренировочный эффект, то есть пациенты смогли увеличить продолжительность занятий на 26% при стандартизированной субмаксимальной рабочей нагрузке ($p \leq 0,001$), при снижении частоты сердечных сокращений ($p \leq 0,08$). Исследователи не обнаружили значительных изменений в значениях аполипопротеинов А1, липопротеинлипазы, тестостерона, ЛГ, ФСГ и веса. Это исследование очень красноречиво показывает, что даже такая скромная физическая нагрузка способна оказать выраженный положительный эффект не только на сердечно-сосудистую систему, но и положительно сбалансировать стероидные гормоны, опять же улучшая состояние сердечно-сосудистой системы.

5.5. Диагностика гиперэстрогении

Как и при любой патологии, диагностика всегда начинается с опроса и осмотра. Насколько тщательно вы выясните все детали анамнеза заболевания и проведете осмотр пациента, настолько выше будут ваши шансы поставить правильный диагноз. Ниже будет приведен алгоритм осмотра пациента с гинекомастией как наиболее распространенным и ярким проявлением гиперэстрогении (рис. 120).

С чего начинать физикальное обследование пациента? С антропометрических измерений, таких как: рост, вес, окружности талии и бедер, их соотношение, вычисление индекса массы тела (ИМТ) - вес в кг/на рост м². Классификация ИМТ представлена в главе, посвященной ожирению. С помощью ИМТ и ОТ, вы сможете выявить наличие ожирения, его степень или вид. Если ваш пациент молод, то оценка пропорций тела может помочь выявить евнухоидный тип телосложения (размах рук, длина верхних конечностей, длина верхнего и нижнего сегментов тела). При осмотре можно оценить степень вирилизации (выраженность и локализацию оволосения, структуру скелета, выраженность и развитость мышечной массы). Обязательна пальпация щитовидной железы с определением наличия или отсутствия признаков патологии щитовидной железы, гипер- или гипо- ее функции. Очень важно оценить качество и здоровье кожных покровов. Наличие или отсутствие признаков других эндокринных заболеваний, например, болезни Кушинга. Или исключить наличие таких тяжелых заболеваний, как печеночная или почечная недостаточность. Также важно тщательно проводить осмотр области промежности, с пальпацией яичек, чтобы не пропустить наличия образований в этом парном органе [4].

В 2019 году Европейская академия андрологии опубликовала рекомендации по оценке и лечению гинекомастии [4]. С учетом высокой распространенности этого явления я сочла возможным и необходимым привести в своей работе эти рекомендации. Кроме того, я не стала разбивать их на диагностические и переносить в соответствующий раздел те рекомендации, которые посвящены лечению.

Рекомендации делятся на «сильные», обозначенные под цифрой 1, как раз и несущие их смысл, и те рекомендации, которые выступают как предложения и обозначаются цифрой 2. Кроме того, оценено качество доказательств и предложена следующая маркировка: доказательства очень низкого качества обозначаются буквой E; доказательства низкого качества обозначаются буквой C; доказательства умеренного качества обозначаются буквой B; доказательства высокого качества обозначаются буквой A;

R1 - следует учитывать наличие основной патологии при появлении гинекомастии у взрослых мужчин (1C);

R2 - для исключения липомастии, наличия явного рака грудной железы или рака яичка, первичный осмотр может проводить врач общей практики или врач-диагност (2E);

R3 - в ситуациях, когда требуется тщательная диагностика, ее должен выполнять только врач, специализирующийся в этой области (1E);

R4 - история болезни должна обязательно содержать в себе информацию о начале появления гинекомастии и продолжительности ее наличия у пациента; о половом развитии и функционировании этой системы; также врач должен выяснить, использовал ли пациент какие-то медикаментозные средства, которые могли повлиять на формирование гинекомастии (1B);

R5 - физикальный осмотр должен быть направлен на оценку и выявление признаков недостаточности вирилизации при их наличии. Также на выявление признаков системных заболеваний (1A);

- R6 - рекомендуется пальпация грудных желез с подтверждением наличия осязаемой железистой ткани, для дифференцировки ее от жировой, то есть от ложной гинекомастии, и исключение подозрения на наличие злокачественной опухоли грудной железы (1A);
- R7 - рекомендуется проводить осмотр и области половых органов для исключения наличия пальпируемой опухоли яичка или его атрофии (1A);
- R8 - при обследовании половых органов необходимо использовать и УЗИ, так как пальпация имеет низкую чувствительность и не исключает ошибок (1E);
- R9 - в перечень лабораторной диагностики можно включить следующие параметры: тестостерон, эстрадиол, ГСПГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, пролактин, ХГЧ, АФП, а также печеночные ферменты и показатели работы почек (2E);
- R10 - предполагается, что визуализация грудных желез может помочь в клиническом обследовании, когда нет четкого понимания ситуации (2E);
- R11 - при возникновении подозрения на наличие злокачественной опухоли в грудной железе рекомендовано проведение биопсии (2E);
- R12 - рекомендуется наблюдение после проведения основной выявленной патологии или при прекращении приема/злоупотреблении веществами, способствующими развитию гинекомастии (1E);
- R13 - рекомендуется назначение тестостеронзаместительной терапии только тем мужчинам, у которых доказан дефицит синтеза тестостерона (1C);
- R14 - не рекомендуется использовать селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), ингибиторов ароматазы или андрогены, которые не подвергаются ароматизации при лечении гинекомастии, в общем (1E);
- R15 - хирургическое лечение разумно использовать при гинекомастии, которая не поддается длительному периоду медикаментозной терапии или не нивелируется самопроизвольно. Степень и тип оперативного вмешательства определяются размером увеличения грудной железы и количеством жировой ткани (2E) [4].

Основным посылом авторов является желание уберечь врачей и пациентов от использования эмпирических методов терапии, как не имеющих достаточной доказательной базы. Авторы поощряют тактику тех врачей, которые после устранения факторов, способствующих развитию гинекомастии, занимают выжидательную позицию или, как принято ее называть, наблюдательную. Использование ТЗТ по строго утвержденным показаниям - доказанный дефицит тестостерона. Хирургическое лечение оправдано в том числе и тогда, когда гинекомастия доставляет тяжелый психологический дискомфорт [4]. Сложно не согласиться с авторами рекомендаций по лечению гинекомастии и осторожному использованию медикаментозных средств, не имея еще достоверных результатов, полученных при проведении клинических исследований.

Алгоритм диагностики и тактики при гинекомастии у взрослых мужчин [4].



Рис. 120. Алгоритм диагностики и тактики при гинекомастии у взрослых мужчин. ЩФ - щелочная фосфатаза; АЛТ - аланинаминотрансфераза; ИФР-1 - инсулиноподобный фактор роста - 1, ЛГ - лютеинизирующий гормон; ГСПГ - глобулин, связывающий половые гормоны; Т3 - трийодтиронин; Т4 - тироксин; ТТГ - тиреотропный гормон. (Перепечатано с разрешения: Bioscientifica Limited, Европейский журнал по эндокринологии, *Gynaecomastia* для 786 взрослых мужчин: клинические и биохимические данные, Mieritz et al 2017) [4].

Какие еще диагностические методы мы можем использовать при подозрении на гиперэстрогению у мужчин? Одним из самых эффективных диагностических средств в ситуации подозрения на нарушенный баланс эстрогенов и их повышенный или сниженный уровень служит лабораторная диагностика. В аспекте гиперэстрогении очень частым нареканием со стороны специалистов, врачей и ученых является выраженная вариабельность в лабораторном тестировании на эстрадиол. Результаты одной и той же пробы крови, взятой в одно и то же время и произведенные в разных лабораториях, могут разниться до несопоставимых значений. И так как это явление характерно для всего мира, то неудивительно, что в 2014 году были опубликованы результаты одного из актуальных исследований, в том числе и с учетом прогрессирующего роста онкологических заболеваний и количества людей с ожирением [74]. Целью исследования была стандартизация измерений эстрадиола, которую можно было бы решить, поставив задачи - оценки точности и вариабельности измерений эстрадиола, для решения которых в сравнении использовали 11 рутинных иммунологических методов и 6 методов масс-спектрометрии, проб однодонорной сыворотки с эталонным методом. Учитывали вклад в конечные результаты калибровки, специфичности или матричных эффектов. Чувствительность разных методов существенно отличается. Большинству методов не под силу объективно определять уровень эстрадиола менее 10 пг/мл. Одним из важнейших элементов, вносящих свою лепту в высокую вариабельность при определении уровня эстрадиола, является недостаточная специфичность, особенно при низких концентрациях эстрадиола, что позволило ученым предположить, что несколько отличающиеся от эстрадиола молекулы вносили свой вклад в результат измерения как раз за счет недостаточной специфичности.

Результаты исследования подтвердили озабоченность врачей и продемонстрировали существенную вариабельность эстрадиола в сыворотке крови как мужчин, так и женщин, до и после менопаузы. Среднее смещение по всем образцам для каждой пробы крови отличалось от -2,4% до +235%, при этом у трех участников среднее смещение превышало 100% (рис. 121, 122). В выводах было подчеркнuto, что смещение калибровки является главной причиной общей изменчивости результатов. Стандартизация, то есть калибровка по общему стандарту с использованием панелей отдельных образцов, может снизить широко распространенную во всем мире вариабельность и повысить объективность производимых лабораторных диагностических тестов на эстрадиол. Нельзя забывать о том, что на основании этих результатов анализов врачи принимают решения и назначают терапию, как правило, препаратами, воздействующими на гормональный фон, иначе говоря, от правильности произведенных анализов зависят здоровье и жизнь пациентов, и ошибки здесь не должны быть даже теоретически допустимыми. Кроме того, эти ошибки выливаются в очень большие суммы денег, которые тратит государство на компенсацию утраченного гражданами здоровья, в том числе и в результате подобных ошибок или в результате не предпринятых своевременно действий, когда развитие многих заболеваний можно было предотвратить, используя повышенный уровень эстрадиола как онкомаркер. Например, ряд эпидемиологических исследований показал, что наличие высокого уровня эстрадиола у женщин в постменопаузе повышает риск развития рака молочной железы от 1,5 до 3 раз [531-535]. И таких исследований значительно больше и не только в онкологической сфере. При большом интересе к деталям этого исследования можно ознакомиться с ними, перейдя по указанной ссылке. Здесь же для наглядности представлены рисунки той вариабельности результатов эстрадиола, которая встречается при анализе одной и той же пробы разными методами.

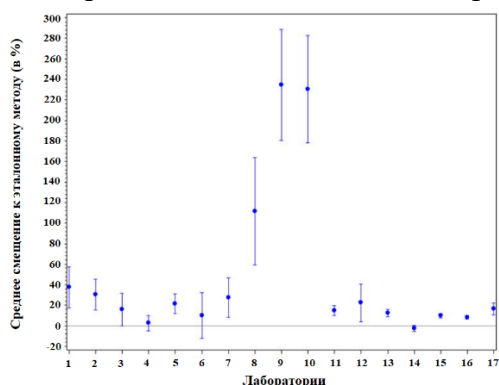
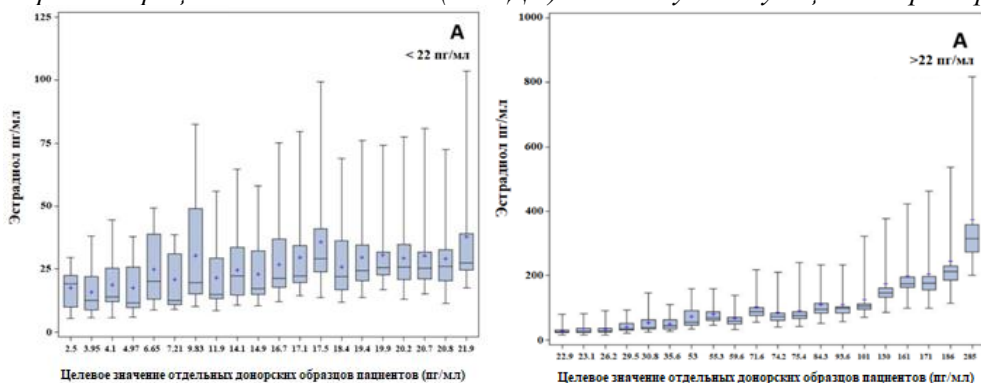


Рис. 121. Среднее процентное отклонение (95% ДИ) каждой участвующей лаборатории [74].



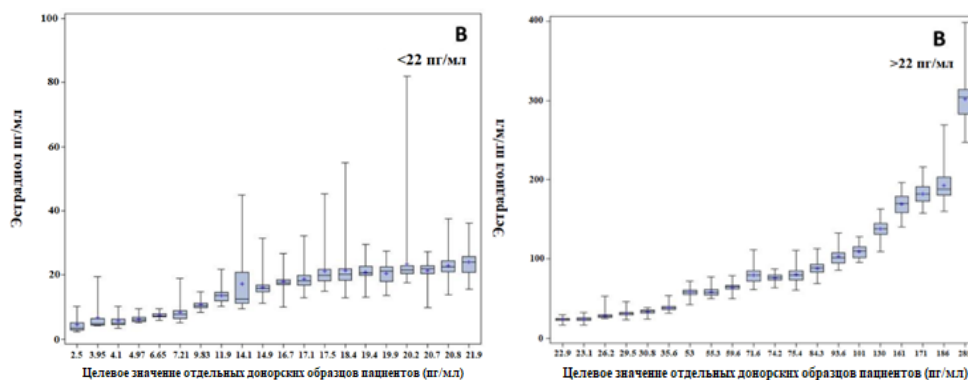


Рис. 122. Диаграммы распределения отдельных результатов (Box and Whisker) по образцу и технологии анализа (А - иммуноанализ, В - масспектрометрия) [74].

Американской урологической ассоциацией (АUA) в руководстве по клинической практике по оценке и лечению дефицита тестостерона рекомендовано оценивать уровень эстрадиола у мужчин с клиникой гинекомастии перед подтверждением продолжения ТЗТ терапии. Вызывает оправданное недоумение и вопрос, в том числе и у меня, о том, почему не рекомендуется проведение оценки уровня эстрадиола до назначения ТЗТ. В том числе и потому, что гиперэстрогения сопровождается повышением активности воспаления, нарушения иммунных реакций и повышением уровней, циркулирующих в крови, факторов воспаления [132]. Иначе говоря, это то явление, которое требует самого пристального внимания, и предотвращение его развития важнее, чем борьба с ним. А это значит, что контроль эстрогенов перед назначением ТЗТ абсолютно показан и оправдан.

Сложно переоценить важность такого незаменимого ныне метода диагностики, как ультразвуковое исследование, в том числе и для постановки диагноза «гинекомастия», с подтверждением наличия или отсутствия железистой ткани.

5.6. Лечение гиперэстрогении

Накопленные к настоящему моменту данные не оставляют сомнений в значительной негативной роли гиперэстрогении в целом и некоторых метаболитов эстрогенов в организме мужчин, в частности. В то же время достаточно много работ с противоречивыми или отрицательными результатами, что делает дальнейшее исследование данного направления не только очевидно актуальным, но и обоснованным. При этом проблема гиперэстрогении продолжает наносить свой урон здоровью мужского населения, и нам необходимо представить те средства, которые способны эффективно нивелировать эффекты гиперэстрогении уже сегодня или не допустить ее развития в будущем.

С учетом того, что о гиперэстрогении у мужчин стали задумываться достаточно давно, но эта проблематика не вызвала до сих пор большого резонанса, становится важно понять, какое количество врачей и ученых интересуется эта проблема. Исследование, которое было опубликовано в феврале 2020 года, обнадеживает, радует и расстраивает одновременно [115]. Радует, потому что много ученых контролирует уровень эстрадиола при использовании тестостеронзаместительной терапии и назначает класс препаратов, который уменьшает уровень эстрадиола. Расстраивает то, что в нашей стране пока этой проблеме уделяется незаслуженно мало внимания. Подробнее о результатах исследования. Целью исследования была оценка вариабельности в контроле врачами

уровней эстрогенов при проведении у своих пациентов тестостеронзаместительной терапии. С учетом того, что распространенность тестостеронзаместительной терапии становится все больше день ото дня, контроль уровня эстрогенов также становится обоснованно более актуальным, чем раньше. Исследование проводилось методом анонимного опроса в электронном виде среди членов Международного общества сексуальной медицины, то есть среди врачей, которые используют в своей практике тестостеронзаместительную терапию. Кроме вопросов о контроле эстрогенов исследователи задавали вопросы о симптомах гиперэстрогении, антропометрических данных и подходах к лечению гиперэстрогении на фоне тестостеронзаместительной терапии. Результаты, как мы и писали ранее, оказались крайне интересными: 62,4% участников ответили, что они контролируют уровень эстрадиола при проведении первичного обследования, 54,7% проводят контроль эстрадиола на фоне тестостеронзаместительной терапии ($p=0,02$). Более молодые врачи чаще проводили контроль за эстрадиолом ($p<0,05$). А вот эти данные говорят о том, что даже отсутствие официальных рекомендаций не стало препятствием для назначения препаратов такого класса, как ингибиторы ароматазы, в частности, «Аримидекс». Надо оговориться, что ингибиторы ароматазы в США официально используются не только у женщин при раке молочной железы, но и у мальчиков в подростковом периоде при наличии истинной гинекомастии. Так вот, 69,4% опрошенных врачей назначали ингибиторы ароматазы в случае лабораторного подтверждения гиперэстрогении и наличия соответствующих симптомов. 47,7% назначали эти препараты при бессимптомном течении лабораторно подтвержденной гиперэстрогении. И совершенно неожиданным был следующий результат: в 14,4% случаев респонденты назначали антиэстрогенные препараты в профилактических целях, предполагая развитие гиперэстрогении у этих пациентов. Врачи, которые занимались не только практической деятельностью, но и научной, чаще использовали антиэстрогенные препараты и при наличии симптомов гиперэстрогении, и в профилактических целях ($p<0,05$). Самым распространенным препаратом, в 62,3% случаев из назначаемых, был «Анастрозол», то есть препарат из класса ингибиторов ароматазы, при наличии симптомов гиперэстрогении. В этом аспекте интересен не только сам факт назначения препарата, но и то, что очень существенно различались дозы и режим приема препарата: от 1 мг в сутки до 1 мг 1 раз в неделю. Какие выводы сделали исследователи? Первый: большая часть практикующих врачей, не менее 50%, использующих тестостеронзаместительную терапию, контролируют уровень эстрогенов. Второй: критерием для назначения терапии могут быть симптомы гиперэстрогении. Третий: отмечается большая вариабельность в схемах назначений ингибиторов ароматазы. Четвертый: врачи, которые проводили тщательный контроль уровня эстрогенов на фоне тестостеронзаместительной терапии, помогают формированию опыта для дальнейшего понимания влияния низких и высоких уровней эстрогенов и формирования стандартов терапии [115]. В этом исследовании не ставился вопрос о длительности используемых схем назначения препаратов, препятствующих развитию последствий гиперэстрогении и профилактике дальнейшего ее развития. А это один из актуальнейших вопросов.

По данным ряда ученых, цитологический анализ биоптатов пациентов с раком грудной железы продемонстрировал 75-80% положительных тестов к ER. Соответственно, такие пациенты должны хорошо реагировать на терапию «Тамоксифеном», как уже многократно было продемонстрировано у женщин с раком молочной железы. В одном из исследований, достаточно большом, были представлены не только хорошие результаты и эффективность данной терапии, но и впервые обозначен период лечения в течении двух лет, особенно с учетом того, что у пациентов уже были метастазы в лимфатических узлах [116]. Это к вопросу о том, что можно эффективно

использовать при развившихся негативных событиях на фоне гиперэстрогении. Нам, врачам, в первую очередь должна интересовать информация о том, как не допустить развития не только и не столько последствий гиперэстрогении, а само по себе явление - гиперэстрогения. Иначе говоря, нас в первую очередь интересует профилактика.

На фоне большого количества работ, посвященных негативной роли метаболитов эстрогенов и разнонаправленного действия их рецепторов, появились исследования, посвященные возможности тотальной блокады эстрогенов при использовании препаратов первого-второго классов антиэстрогенных препаратов (аминоглютетимида), и более поздние работы с использованием препаратов третьего класса («Анастрозола» и «Летрозола»). Данные большинства таких работ либо противоречивы, либо неубедительны [118,119]. Это, вероятно, связано с тем, что блокада ароматазы одинаково делает бездейственными и $E\alpha$, и $E\beta$ рецепторы, что априори исключает возможное положительное действие активации $E\beta$ рецептора. А вот в качестве профилактики гипертрофии и гиперплазии на ранних этапах относительного или абсолютного повышения метаболитов эстрогенов до развития органических нарушений использование таких препаратов может быть вполне оправданным (см. рис. 123).

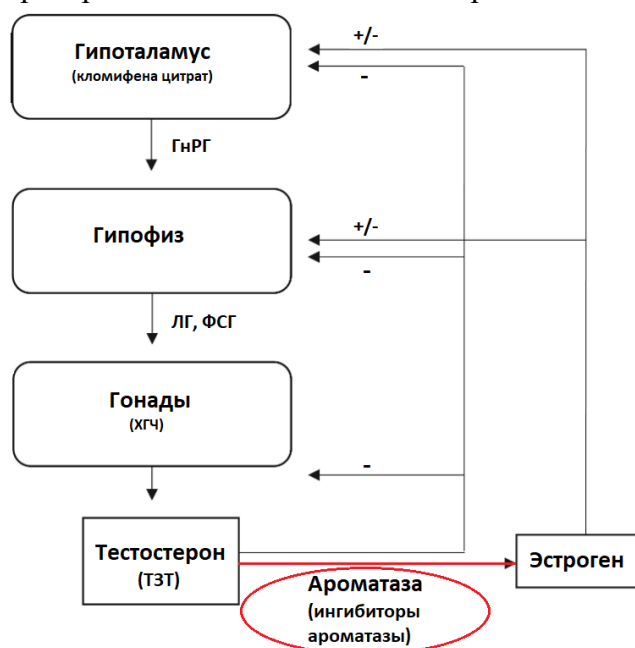


Рис. 123. Точки приложения в системе гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси, медикаментозных средств. ГнРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ - лютеинизирующий гормон; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; ХГЧ - хорионический гонадотропин человека; ТЗТ - тестостеронзаместительная терапия [441].

При определении проблемы встает вопрос о возможных способах ее коррекции. Конечно же, приоритетным направлением является профилактика развития гиперэстрогении. Это и борьба с ожирением, соответственно, и с воспалением жировой ткани, которая невозможна без изменения образа жизни и питания, и уменьшение количества употребляемых алкогольных напитков. Но это не всегда возможно, и тогда на первый план выходят препараты, которые способствуют уменьшению «конвертации» тестостерона в эстрогены, иначе говоря, это класс ингибиторов ароматазы. Рассмотрим, где и когда в наибольшей степени изучался этот вопрос.

Наибольшее количество данных по использованию различных, в том числе и эмпирических, методов лечения было проведено в области андрологии. Возможно, это связано с

увеличением роста мужского фактора в общей структуре бесплодия. Например, эмпирическая терапия включала: андрогены, гонадотропины, антиэстрогены и ингибиторы ароматазы [117]. Результаты терапии не обладают доказанной эффективностью, а рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований мало [118,119].

Андрогены не рассматривались нами с учетом априори повышающегося риска гиперэстрогении и их негативного влияния на репродуктивную функцию. По антиэстрогенам достаточно много литературы и объективных данных. Гонадотропины рассмотрены нами в главе, посвященной гипогонадизму. Класс ингибиторов ароматазы - наименее изученный раздел лекарств с противоречащими данными, с потенциально высокой эффективностью в отношении гиперэстрогении. С учетом большого опыта и массива информации в отношении ингибиторов ароматазы, используемых у женщин при раке молочной железы, у нас обоснованно сложилось мнение о безопасности этого класса препаратов при разумном их использовании и адаптации у мужчин. Кроме того, нами было получено одобрение этическим комитетом, от 8 июля 2020 года, проведения исследования с использованием «Летрозол» у мужчин с гиперэстрогенией и ожирением. Прежде чем перейти к освещению класса ингибиторов ароматазы, считаю необходимым привести результаты двух сравнительных исследований у женщин с раком молочной железы, с использованием в одном случае «Тамоксифена» (антиэстроген) и «Анастрозола», а в другом случае «Тамоксифена» и «Летрозол».

Как уже было сказано, рак грудной железы у мужчин встречается нечасто и широкомасштабных исследований по этой проблеме нет. Зато огромное количество исследований проведено по поводу рака молочной железы у женщин, в том числе и с использованием ингибиторов ароматазы, результаты которых мы можем использовать и сократить путь в поисках наиболее эффективных средств из медикаментозных препаратов, способных воздействовать на повышенный уровень эстрогенов в крови у мужчин. В 2002 году были опубликованы результаты исследования «АТАС», участницами которого стали 9366 женщин с раком молочной железы [120,121]. Первая группа (n=3125) получала адъювантную терапию с использованием препарата «Анастрозол». Вторая группа женщин (n=3116) получала «Тамоксифен». И третья группа женщин (n=3125) получала сочетанную терапию обоими этими препаратами. В 84% случаев опухоль экспрессировала ER, а в остальных 16% случаев идентифицировать рецепторный состав не удалось. Результаты исследования были в пользу «Анастрозола» ввиду того, что четырехлетняя выживаемость на фоне отсутствия рецидивов в течении заболевания была достоверно выше, чем в группе женщин, принимавших «Тамоксифен» (86,9% в сравнении с 84,5%). Кроме того, не давал никаких преимуществ и сочетанный прием двух препаратов одновременно.

В 2007 году появились результаты следующего исследования BIG1, где оценивалась эффективность другого представителя класса ингибиторов ароматазы - «Летрозол» [120,122]. В исследование было включено 8028 женщин, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа в течение 5 лет получала «Летрозол» в качестве адъювантной терапии; 2-я группа получала «Тамоксифен», также 5 лет; 3-я группа получала «Тамоксифен» 2 года, а затем в течение трех лет принимала «Летрозол». Или 2 года - «Летрозол», а последующие 3 года - «Тамоксифен». В период исследования, пациентки могли получать необходимые им виды терапии - лучевую или химиотерапию. И в этом исследовании результаты были похожими на предыдущие. Прогрессирование в 1-й группе, где пациентки принимали «Летрозол», было достоверно меньше, чем в группе приема «Тамоксифена» - 10,2% в сравнении с 13,6% соответственно. Сократилось количество отдаленных метастазов в группе «Летрозол» до 4,4% в сравнении с группой

«Тамоксифена» - 5,8%. 5-летняя выживаемость без рецидивов в группе «Летрозол» составила 84% против 81,4% в группе «Тамоксифена» ($p=0,003$), что сокращает риск рецидива на значимые 19%. Надо отметить и те побочные эффекты, которые были зафиксированы, а это: гиперхолестеринемия, артрозы, артралгии, симптомы коронарной недостаточности.

Таким образом, явно прослеживается высокая эффективность препаратов группы ингибиторов ароматазы, которые можно и нужно применять у мужчин с гиперэстрогенией, учитывая особенности мужского организма и необходимость сохранения нормального уровня эстрогенов.

Исследования с использованием ингибиторов ароматазы

Действие ингибиторов ароматазы («Анастрозол», «Летрозол») основано на подавлении действия фермента ароматазы и препятствует избыточной конвертации тестостерона в эстрадиол, сохраняя или увеличивая уровень тестостерона и подавляя рост избыточного количества эстрогенов, не снижая их уровень полностью. Иначе говоря, ингибиторы ароматазы действуют более физиологично, если, учитывая фармакокинетику и фармакодинамику, назначать их не каждый день. Это очень важный аспект терапии ингибиторами ароматазы, на который необходимо обращать внимание специалистов, чтобы не получить обратного эффекта - избыточного подавления синтеза эстрогенов, крайне необходимых для нормальной работы, в том числе и мужского организма [3,536]. Рис. 97 (стр.293) как нельзя нагляднее отображает объективность этого утверждения, что при нормальном уровне эстрадиола риск смерти минимальный, с учетом наличия хронической сердечной недостаточности (подробнее исследование описано выше, в разделе 2 этой главы - «Исследование №4»). В то же время он повышен при низком и высоком уровнях эстрадиола в организме мужчин, даже при наличии высоких цифр тестостерона. Иначе говоря, в который раз налицо необходимость баланса, в том числе и половых гормонов.

Как уже было сказано ранее, наибольшее количество работ, посвященных эффективности и безопасности использования ингибиторов ароматазы, было проведено в андрологии, что не мешает нам экстраполировать эти выводы. Представим некоторые из них.

Love S., Ruinemans-Koerts J., de Boer H. (2008): «Летрозол» в дозе 2,5 мг один раз в неделю приводит к длительной нормализации общего тестостерона в сыворотке у мужчин с ожирением и изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом [537].

Giorgio Cavallini, Giovanni Beretta, and Giulio Biagiotti (2011) в исследовании отметили улучшение сперматогенеза при пероральном приеме «Летрозол» в дозе 2,5 мг в сутки на протяжении 3 месяцев у мужчин с необструктивной азооспермией и нормальным уровнем ФСГ [538].

Shoshany O. с соавторами (2017) изучили влияние приема «Анастрозола» у пациентов с мужским бесплодием, гипоандрогенией и олигозооспермией и пришли к выводу, что у 95,6% пациентов произошло увеличение тестостерона и уменьшение уровня эстрадиола. Также у 25% пациентов было выявлено улучшение показателей спермограммы [539].

Saylam B., Efesoy O., Cayan S. (2011) отметили значительное снижение эстрадиола, увеличение уровня тестостерона, рост подвижности (с $7,03\pm 2,33$ до $12,96\pm 2,91\%$) и количества сперматозоидов (в 2 раза) [540].

С учетом этих данных становится очевидно, что в андрологической практике это один из наиболее перспективных способов решения проблемы мужского бесплодия, что и доказывает

практика назначения препаратов класса ингибиторов ароматазы, по показаниям, не зарегистрированным в инструкции к препарату.

Но существует и ряд исследований, где ингибиторы ароматазы использовались у пожилых мужчин, то есть только с целью повышения уровня тестостерона и нивелирования клинических проявлений дефицита тестостерона, без необходимости улучшить сперматогенез. В 2004 году были опубликованы результаты исследования, которое должно было продемонстрировать эффективность использования ингибиторов ароматазы [541]. Идея возникла при поиске альтернативных, эффективных, безопасных вариантов тестостеронзаместительной терапии, в том числе при наличии противопоказаний для проведения тестостеронзаместительной терапии. В исследовании приняли участие 37 мужчин в возрасте от 62 до 74 лет с исходным уровнем общего тестостерона ниже 12,1 нмоль/л. Оценивали уровни гормонов и общий анализ крови: общий и свободный тестостерон, ГСПГ, эстрадиол, ЛГ и ПСА. Кроме того, использовались опросники: МИЭФ (Международный индекс эректильной функции), опросник выявления признаков доброкачественной гиперплазии предстательной железы (индекс симптомов Американской урологической ассоциации), оценка качества жизни (MOS Short-Form Health Survey). Среднее значение биодоступного тестостерона (\pm SD) увеличилось с $3,4\pm 1,1$ до $7,2\pm 2,3$ нмоль/л в 1-й группе и с $3,9\pm 1,3$ до $6,2\pm 1,9$ нмоль/л во 2-й группе ($p<0,001$ по сравнению с плацебо для обеих групп и $p=0,054$ при сравнении 1-й и 2-й групп). Концентрация общего тестостерона увеличилась с $11,91\pm 2,11$ до $19,86\pm 4,82$ нмоль/л в 1-й группе и с $13,78\pm 3,68$ до $18,1\pm 3,2$ нмоль/л во 2-й группе ($p<0,001$ против плацебо для обеих групп и $p=0,012$ в 1-й группе в сравнении со 2-й). Сывороточные уровни эстрадиола снизились с 26 ± 8 до 17 ± 6 пг/мл в 1-й группе и с 27 ± 8 до 17 ± 5 пг/мл во 2-й группе ($p<0,001$ по сравнению с плацебо для обеих групп и $p=NS$ в 1-й группе в сравнении со 2-й группой). Уровни ЛГ в сыворотке крови увеличились с $5,1\pm 4,8$ до $7,9\pm 6,5$ Е/л и с $4,1\pm 1,6$ до $7,2\pm 2,8$ Е/л в группах 1 и 2 соответственно ($p=0,007$ в группе 1 против плацебо, $p=0,003$ в группе 2 в сравнении с плацебо и $p=NS$ в 1-й группе в сравнении со 2-й). Значения гематокрита, состояния здоровья по опроснику MOS, баллы по МИЭФ и по индексу симптомов Американской урологической ассоциации оставались стабильными. Отмечены изменения уровня ПСА только во 2-й группе (с $1,7\pm 1,0$ до $2,2\pm 1,5$ нг/мл, $p=0,031$ по сравнению с плацебо). Результаты этого исследования объективно демонстрируют, что использование ингибиторов ароматазы повышает уровни и общего, и биодоступного тестостерона, вплоть до уровня молодых мужчин, несмотря на то, что исследуемые были в пожилом возрасте с исходным дефицитом тестостерона. Важно отметить, что не происходит избыточного подавления уровня эстрадиола при снижении его до нормальных уровней. Несмотря на существенные положительные результаты, исследователи не делают окончательных выводов и предполагают дальнейшее изучение влияния ингибиторов ароматазы на организм мужчин с дефицитом тестостерона.

Еще одно исследование, которое было проведено в 2004 году, с опубликованными данными в 2005-м заслуживает внимания [542]. Целью исследования было подтвердить или опровергнуть гипотезу о том, что действие эстрадиола по принципу обратной отрицательной связи на секрецию гонадотропина приводит к возрастному снижению клеток Лейдига. В исследовании приняли участие 10 молодых и 10 пожилых мужчин. Часть пациентов получала плацебо, вторая часть в каждой группе получала 2,5 мг «Летрозола» (ингибитор ароматазы) 1 раз в сутки в течение 28 дней, разделенных периодом отмывания от препаратов в течение двух недель. Однократно вводился болюсно внутривенно ГнРГ в дозе 2,5 мкг. Лабораторная диагностика включала в себя контроль эстрадиола, ЛГ, ФСГ, ГСПГ, общего и свободного тестостерона. Результаты, полученные по

окончании исследования: снижение эстрадиола составило 46% в группе молодых мужчин ($p=0,002$) и 62% в группе пожилых мужчин ($p<0,001$). В обеих группах, получающих «Летрозол», отметили повышение ЛГ на 339% у молодых мужчин и на 323% в группе пожилых мужчин. В группе плацебо изменений не произошло. Также в группе молодых и пожилых мужчин, принимавших «Летрозол», было отмечено повышение уровня общего тестостерона на 146% у молодых и на 99% у пожилых мужчин. В группах применения «Летрозола» увеличение ЛГ на введение ГнРГ было на 152% выше у молодых мужчин и на 52% выше в группе пожилых ($p=0,01$). В выводах было указано, что применение ингибитора ароматазы «Летрозола» повышало исходные уровни ЛГ, тестостерона, реакцию ЛГ на внутривенное введение ГнРГ как у молодых мужчин, так и у пожилых. Исходная гипотеза о подавлении секреции ЛГ и эндокринных свойств клеток Лейдига под воздействием эндогенных эстрогенов не нашла своего подтверждения.

В 2016 году вышла публикация, в которой были представлены интересные результаты. Американские коллеги провели рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, одноцентровое исследование, целью которого было определение влияния тестостерона и эстрадиола на такие параметры, как минеральная плотность костной ткани, состав тела и физические показатели у пожилых мужчин, например, скорость походки [543]. Оценивали минеральную плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника (при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии-денситометрии) - первичная точка. Вторичными точками были состав тела, сила мышц, скорость походки и концентрация половых гормонов. В исследовании приняли участие 43 мужчины, средний возраст которых составил 71 год (65-82 года), с исходным сниженным уровнем тестостерона $<12,1$ нмоль/л, которых распределили в 3 группы: 1-я группа получала тестостеронзаместительную терапию в виде 5 г трансдермального геля тестостерона ежедневно ($n=16$); 2-я группа получала препарат из класса ингибиторов ароматазы «Анастрозол» 1 мг ежедневно ($n=14$); 3-я группа - плацебо, тоже каждый день ($n=13$). Период исследования - 12 месяцев. Контроль результатов проводился через 3, 6 и 12 месяцев. В 1-й и 2-й группах, то есть с применением тестостерона и «Анастрозола», уровень свободного тестостерона статистически значимо повысился больше $17,4$ нмоль/л ($p<0,05$), при этом в группе тестостерона эстрадиол вырос, а в группе ингибитора ароматазы он уменьшился (рисунки 124 А, В, С). Кроме того, тестостерон оставался стабильно высоким весь период исследования. Уровни ГСПГ существенно не изменились во всех трех группах (рис. 124 D). При этом существенно различались уровни гонадотропинов, по понятным причинам сильно сниженные в 1-й группе тестостеронзаместительной терапии в сравнении с плацебо ($p<0,0001$) и повысившиеся в группе ингибиторов ароматазы (рис. 124 Е, F). Через год было отмечено, что минеральная плотность костной ткани увеличилась в 1-й группе в сравнении с группой, принимающей «Анастрозол» ($p<0,01$), и не обнаружили разницы между 1-й и 3-й группой, то есть группой плацебо. Возможно, потому, что группа плацебо весь период исследования получала витамин D 700 МЕ и кальций 500 мг ежедневно. Работы, которые подтверждают эффективность приема этих препаратов в отношении минеральной плотности костной ткани, есть [544]. Точно так же, как есть работы, подтверждающие снижение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника при приеме ингибиторов ароматазы [545]. В абсолютных цифрах через 1 год изменения минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника выглядели так: в 1-й группе на тестостеронзаместительной терапии ($0,042\pm0,008$ г/см²; $p<0,01$), в группе плацебо ($0,047\pm0,013$ г/см²; $p<0,0001$), что существенно больше, чем в группе «Анастрозола» ($0,008\pm0,012$). Значения минеральной плотности костной ткани в шейке бедра не отличались

между тремя группами в сравнении с исходом и по окончании исследования. При этом и в 1-й, и во 2-й группе повысилась минеральная плотность костной ткани в области колена ($p < 0,05$). Интересно, что мышечная масса достоверно увеличилась только в группе приема «Анастрозола», через 6 и 12 месяцев ($1,49 \pm 0,38$ кг, $p < 0,01$; $1,24 \pm 0,39$ кг, $p < 0,05$ соответственно) по сравнению с исходом. Еще один результат, который не встречался ранее, - это повышение скорости походки, который улучшился через 3 и 12 месяцев в 1-й группе, на тестостеронзаместительной терапии ($p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно) (рис. 125).

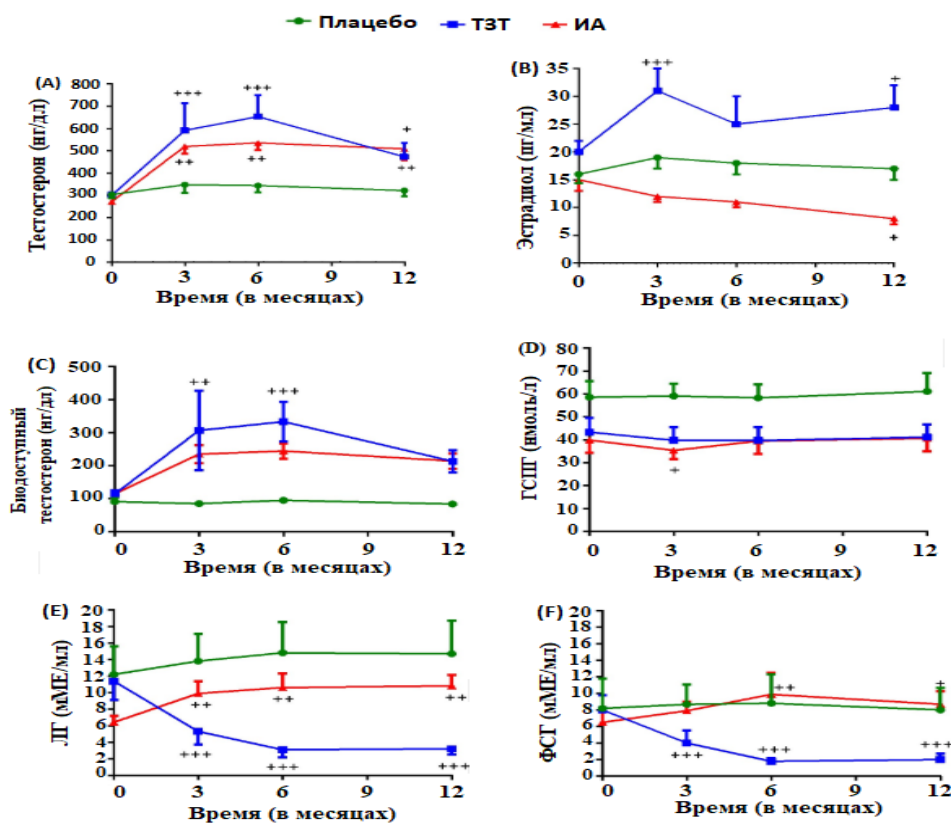


Рис. 124. Изменения уровней половых гормонов - тестостерона (общего и биодоступного) и эстрадиола, ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны - белок - переносчик половых гормонов), гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) под воздействием трансдермального геля, содержащего тестостерон, и ингибиторов ароматазы у пожилых мужчин с исходно низким тестостероном. (А) - общий тестостерон, (В) - эстрадиол, (С) - биодоступный тестостерон, (D) - глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), (Е) - ЛГ (лютеинизирующий гормон), (F) - ФСГ (фолликулостимулирующий гормон). Данные представляют собой среднее $\pm SEM$, полученное из базовых значений, которые вычли из значений в каждый момент времени. Статистические сравнения проводились с использованием линейных моделей со смешанными эффектами со случайными перехватами. + $p \leq 0,05$; ++ $p \leq 0,01$; +++ $p \leq 0,001$ по сравнению с базовыми значениями (+). Статически значимым p -значением сравнения группы для (А) были плацебо и группа с тестостеронзаместительной терапией, $p = 0,04$; для (В) были группа с тестостеронзаместительной терапией в сравнении с группой с ингибиторами ароматазы, $p = 0,02$; для эстрадиола были плацебо в сравнении с группой с тестостеронзаместительной терапией, $p < 0,0001$, в группе с тестостеронзаместительной терапией в сравнении с группой с ингибиторами ароматазы, $p < 0,0001$; для (F): плацебо в сравнении с группой с тестостеронзаместительной терапией, $p < 0,0001$, в группе с тестостеронзаместительной терапией и группе с ингибиторами ароматазы, $p < 0,0001$. Сравнение включает базовые значения в качестве ковариации. Плацебо $n = 9$, группа тестостеронзаместительной терапии $n = 13$, группа ингибиторов ароматазы $n = 13$ [543].

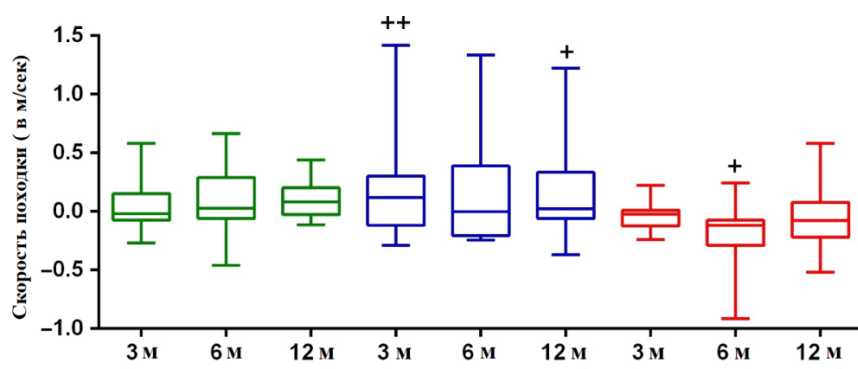


Рис. 125. На рисунке представлено влияние, которое оказывает использование ингибиторов ароматазы или трансдермального геля тестостерона на изменение скорости походки у пожилых мужчин с исходным дефицитом тестостерона. Данные представляют собой среднее \pm SEM, полученное из базовых значений, которые вычли из значений в каждый момент времени. Статистические сравнения проводились с использованием линейных моделей со смешанными эффектами со случайными перехватами. $^+p \leq 0,05$; $^{++}p \leq 0,01$ по сравнению с базовыми значениями (+). Статистически значимым p -значением сравнения в группе было сравнение группы с тестостеронзаместительной терапией с группой с ингибиторами ароматазы $p=0,04$. Сравнение включает базовые значения в качестве ковариации. Плацебо ($n=9$), группа тестостеронзаместительной терапии ($n=13$), группа ингибиторов ароматазы ($n=13$) [543].

Таким образом, в ходе этого исследования были подтверждены известные постулаты и предоставили новые данные, которые еще не озвучивались никем ранее. Известные данные - это подтверждение концепции о необходимости нормального уровня эстрадиола, а значит, и достаточной активности ароматазы, для конвертации тестостерона в эстрадиол и поддержания минеральной плотности костной ткани на уровне, снижающем риски переломов у пожилых мужчин с исходно низким уровнем тестостерона. То есть подтвердился тот вывод, который красной линией проходит через всю эту работу: важно не просто достигнуть каких-то концентраций тех или иных гормонов, важно добиться такого баланса гормонов, когда достигается гомеостаз. И новые данные демонстрируют, что у мужчин, которым назначена тестостеронзаместительная терапия, повышали мышечную силу и это нашло отражение в увеличении скорости походки. Кроме того, было показано, что в отличие от бытующего мнения, что именно на тестостеронзаместительной терапии можно существенно увеличить объем мышечной массы, она достоверно увеличилась в группе, принимавшей ингибиторы ароматазы.

И закончить аналитический разбор исследований, проведенных учеными с целью изучения действия ингибиторов ароматазы, я хотела бы работой российских исследователей и врачей, заслуживающей отдельного внимания. В 2012 году была защищена кандидатская диссертация на тему «Особенности диагностики и лечения бесплодия у мужчин с ожирением», где врач-уролог из России провел сравнительное исследование у мужчин с нарушением сперматогенеза, используя ингибиторы ароматазы или антиэстрогеновые препараты, в рамках своей диссертации [546]. Об этом исследовании необходимо написать подробнее, так как полученные результаты заслуживают пристального внимания. С учетом того, что масштабы роста ожирения во всем мире не сокращаются, а только увеличиваются, отмечается и рост количества мужчин с нарушениями сперматогенеза, в большом количестве случаев без определения причины, то есть достаточно часто выставляется диагноз «идиопатическое бесплодие». С учетом того, что ароматизация увеличивается параллельно с увеличением площади жировой ткани, где и происходит этот процесс, все чаще, как и в данной диссертационной работе, врачи используют препараты из класса блокаторов ароматазы с позиции патогенетически верного подхода. Целью работы было улучшить

показатели спермограммы у мужчин с ожирением и идиопатическим бесплодием путем решения ряда задач, тремя из которых были: установить эффективность ингибиторов ароматазы и антиэстрогенов и их влияние на показатели спермограммы и уровень стероидных гормонов у мужчин с нарушением репродуктивной функции; оценить роль полиморфных маркеров гена ароматазы - CYP19A1 в развитии бесплодия у мужчин; установить факторы, которые оказывают влияние на эффективность ингибиторов ароматазы в лечении мужчин с идиопатическим бесплодием на фоне ожирения.

В исследование было включено 120 мужчин с идиопатической патозооспермией от 18 лет и до 47 лет, средний возраст составил $31,7 \pm 5,2$ лет, с исключением тех пациентов, которые имели системные метаболические заболевания, оперированные по поводу патологий мочеполовой системы, принимающие медикаменты, способные влиять на гормональный фон, и пациентов с установленными причинами, приведшими к бесплодию. Проводилось антропометрическое обследование - рост, вес, ИМТ, по результатам которого пациенты были распределены по 2 группам: 1-я группа - с ИМТ >30 кг/м² (n=60); 2-я группа (n=60) с нормальным ИМТ (до 25 кг/м²). Затем каждую группу разделили на 2 подгруппы - А и В. Группа А получала ингибиторы ароматазы - «Анастрозол» 1 мг 1 раз в день в течение трех месяцев. Группа В получала «Тамоксифен» 10 мг 2 раза в день, также в течение трех месяцев. Кроме физикального осмотра было произведено лабораторное исследование: спермограмма, MAR-тест, бактериологический посев эякулята, тестостерон, ТТГ, ФСГ, ЛГ, кортизол, прогестерон, тироксин, пролактин, эстрадиол и лептин, соскоб уретры на наличие заболеваний, передающихся половым путем, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Также проводились цитогенетическое исследование крови для исключения мутаций в AZF-регионе Y-хромосомы, мутаций CFTR, исследование кариотипа и определение полиморфизма гена ароматазы (CYP19). Из диагностических инструментальных методов проводилось ультразвуковое исследование органов мошонки.

Очень убедительно выглядят данные, полученные через 3 месяца после начала лечения. Детально с результатами можно ознакомиться в таблицах №24, например, на фоне лечения средний уровень тестостерона в подгруппе 1А увеличился с $12,8 \pm 0,6$ до $21,9 \pm 0,6$ нмоль/л (на 70,7%) (то есть таким образом продемонстрированы истинные показатели синтетических возможностей тестикулярной ткани); средний уровень эстрадиола уменьшился с $108,4 \pm 4,2$ до $72,3 \pm 3,3$ пмоль/л (на 33,3%). Результат повышения общего тестостерона настолько существенен, что может показаться неправдоподобным. Но это соответствует действительности и его механизму действия.

Таблица 24

Показатели гормонов в подгруппе 1А до и после лекарственной терапии [546].

Исследуемые гормоны	Подгруппа обследованных (n=30)	
	До лечения	После лечения
ЛГ, мЕд/мл	$3,1 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,2^*$
ФСГ, мЕд/мл	$4,6 \pm 0,6$	$7,4 \pm 0,4^*$
ТТГ, мЕд/л	$2,1 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$
Тироксин, нмоль/л	$98,4 \pm 4,2$	$101,0 \pm 4,5$
Эстрадиол, пмоль/л	$108,4 \pm 4,2$	$72,3 \pm 3,3^*$
Прогестерон, нмоль/л	$1,3 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$
Пролактин, мЕд/л	$243,5 \pm 17,2$	$235,9 \pm 16,8$
Тестостерон, нмоль/л	$12,8 \pm 0,6$	$21,9 \pm 0,6^*$
Кортизол, нмоль/л	$344,7 \pm 23,6$	$337,9 \pm 18,7$
Лептин, нг/мл	$14,3 \pm 1,4$	$12,9 \pm 1,0$

* $p < 0,05$ при сравнении данных до и после лечения у пациентов подгруппы 1А.

Также интересно выглядят полученные результаты у пациентов с ожирением, принимавших антиэстрогенный препарат «Тамоксифен». Средний уровень тестостерона тоже увеличился, но существенно меньше, чем в группе с ингибитором ароматазы, - с $13,5 \pm 1,4$ до $18,4 \pm 1$ нмоль/л (+36,3%) ($p < 0,05$). Все данные этой подгруппы 1В представлены в таблице 25. Повышение тестостерона тоже очень существенно и достоверно, но менее выраженное, чем в группе 1А.

Таблица 25

Динамика уровня гормонов у пациентов с идиопатическим бесплодием и ожирением в процессе лечения «Тамоксифеном» (подгруппа 1В) [546].

Исследуемые гормоны	Подгруппа обследованных (n=30)	
	До лечения	После лечения
ЛГ, мЕд/мл	$3,4 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,3^*$
ФСГ, мЕд/мл	$5,1 \pm 0,4$	$6,6 \pm 0,4^*$
ТТГ, мЕд/л	$2,1 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$
Тироксин, нмоль/л	$96,2 \pm 4,2$	$92,0 \pm 4,3$
Эстрадиол, пмоль/л	$107,5 \pm 6,4$	$99,22 \pm 5,36$
Прогестерон, нмоль/л	$1,21 \pm 0,1$	$1,16 \pm 0,09$
Пролактин, мЕд/л	$218,7 \pm 22,2$	$221,5 \pm 20,6$
Тестостерон, нмоль/л	$13,5 \pm 1,4$	$18,4 \pm 1^*$
Кортизол, нмоль/л	$314,2 \pm 21,6$	$331,33 \pm 25,5$
Лептин, нг/мл	$14,9 \pm 0,9$	$13,26 \pm 0,89$

* $p < 0,05$ при сравнении данных до и после лечения пациентов подгруппы 1В.

Изменения, которые были получены в виде результатов проведенного лечения, имеют объяснение. При применении ингибиторов ароматазы существенное снижение уровня эстрадиола по принципу обратной отрицательной связи стимулирует синтез гонадотропинов - ЛГ и ФСГ. Кроме того, отсутствующий избыток эстрадиола не блокирует ни гипофиз, ни гипоталамус, что не препятствует нормальному синтезу ЛГ и в последующем тестостерону. Кроме того, нет стимулирующего влияния гиперэстрогенией факторов воспаления, что стимулирует активность ароматазы и формирование на этой почве порочного круга воспаления (гл. ожирение). И конечно же, нет избыточной конвертации тестостерона в эстрадиол.

Результаты спермограммы на фоне лечения. В подгруппе 1А увеличились объем эякулята и концентрация сперматозоидов с $16,7 \pm 4,3$ до $30,1 \pm 5,2$ млн/мл; количество сперматозоидов с нормальным строением - с $15,7 \pm 1,4$ до $24,8 \pm 1,5\%$. Показатели спермограммы до и после проведенной лекарственной терапии в подгруппе 1А - статистически значимо увеличились концентрация сперматозоидов на 80,2%; подвижность сперматозоидов (категория А) - на 75,6%; подвижность сперматозоидов (категория В) - на 70,1%; подвижность сперматозоидов (категория А+В) - на 72,5%; количество нормальных форм сперматозоидов - на 58,0% ($p < 0,05$). В подгруппе 1В - концентрация сперматозоидов - с $18,4 \pm 4,1$ до $27,6 \pm 5,6$ млн/мл; подвижность категории А и В - с $15,2 \pm 0,6$ до $21,3 \pm 0,8$ и с $17,3 \pm 1,4$ до $24,5 \pm 0,6\%$ соответственно; количество сперматозоидов с нормальным строением - с $17,1 \pm 1,3$ до $20,4 \pm 1,4\%$. При сравнении показателей спермограммы до и после проведенной лекарственной терапии в подгруппе 1В статистически значимо увеличились концентрация сперматозоидов - на 50,0%; подвижность сперматозоидов (категория А) - на 40,1%; подвижность сперматозоидов (категория В) - на 41,6%; подвижность сперматозоидов (категория А+В) - на 40,9% ($p < 0,05$). Объем эякулята и количество нормальных форм сперматозоидов увеличились на 14,8 и 19,3%, соответственно ($p > 0,05$).

Отсутствие ожирения у пациентов в группе 2А не привело к существенным изменениям после лечения «Анастрозолом», что можно наблюдать в таблице 26.

Таблица 26

Динамика уровня гормонов у пациентов с идиопатическим бесплодием и нормальным ИМТ при использовании «Анастрозола» (подгруппа 2А) [546].

Изучаемые гормоны	Подгруппа обследованных (n=30)	
	До лечения	После лечения
ЛГ, мЕд/мл	4,7±0,2	5,5±0,3
ФСГ, мЕд/мл	5,4±0,5	6,3±0,4
ТТГ, мЕд/л	2,0±0,2	2,0±0,2
Тироксин, нмоль/л	96,8±5,3	100,1±3,4
Эстрадиол, пмоль/л	89,0±6,2	70,3±3,7
Прогестерон, нмоль/л	1,2±0,1	1,3±0,1
Пролактин, мЕд/л	226,6±24,4	206,9±15,8
Тестостерон, нмоль/л	17,9±1,3	21,8±0,8
Кортизол, нмоль/л	347,6±26,7	349,1±20,3
Лептин, нг/мл	9,8±0,7	10,1±0,6

При сравнении показателей гормонов до и после проведенной лекарственной терапии у пациентов 2В подгруппы статистически значимых различий также выявлено не было (таблица 27).

Таблица 27

Динамика уровня гормонов у пациентов с идиопатическим бесплодием и нормальным ИМТ с использованием «Тамоксифена» (подгруппа 2В) [546].

Изучаемые гормоны	Подгруппа обследованных (n=30)	
	До лечения	После лечения
ЛГ, мЕд/мл	4,7±0,3	5,3±0,3
ФСГ, мЕд/мл	5,2±0,5	5,8±0,5
ТТГ, мЕд/л	2,1±0,2	2,1±0,2
Тироксин, нмоль/л	102,2±5,3	106,7±6,1
Эстрадиол, пмоль/л	92,8±7,3	87,2±6,4
Прогестерон, нмоль/л	1,1±0,1	1,3±0,1
Пролактин, мЕд/л	208,1±20,3	192,3±23,2
Тестостерон, нмоль/л	19,0±1,3	21,5±1,4
Кортизол, нмоль/л	321,1±23,4	309,1±22,7
Лептин, нг/мл	9,4±0,6	9,7±0,7

При сравнении показателей спермограммы до и после проведенной лекарственной терапии в обеих подгруппах 2А и 2В статистически значимых различий обнаружено не было.

Генетические аспекты любых патологий уже давно в топе медицинских дискуссий. В том числе и в этом исследовании, напрямую связанном с нарушением баланса эстрогенов и андрогенов, не могли не затронуть влияние полиморфизма гена ароматазы CYP19A1 на гормональный баланс и качество спермограммы у пациентов, имеющих ожирение. С этой целью было обследовано 85 мужчин с ожирением. В первую группу вошло 50 мужчин с ИМТ>30 кг/м² и идиопатической патозооспермией. Во вторую, контрольную, группу вошло 35 мужчин с ИМТ>30 кг/м², но без патологических изменений сперматогенеза. Было выяснено, что степень нарушения сперматогенеза у мужчин с бесплодием и ожирением зависит от полиморфизмов rs2414096 и rs749292 гена ароматазы CYP19A1. Вероятность развития нарушений сперматогенеза (OR) у мужчин с ожирением при наличии аллеля-А полиморфизма rs2414096 гена ароматазы CYP19A1 в гетеро- или гомозиготной форме составила 2,0 (p<0,05), а при наличии аллеля А полиморфизма rs749292 - 1,92 (p<0,05).

После определения частоты встречаемости полиморфизмов гена ароматазы и их связи с развитием бесплодия у мужчин с ожирением сравнили показатели спермограммы и уровня

гормонов у пациентов основной группы в зависимости от генотипа полиморфизмов rs2414096 и rs749292 гена ароматазы CYP19A1.

Пациенты с полиморфизмом rs749292 гена ароматазы CYP19A1 были разделены на три группы в зависимости от генотипа: генотип AA (n=19), генотип AG (n=21) и генотип GG (n=10). Статистический анализ показал, что у пациентов с генотипом AA уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона были достоверно ниже, чем те же показатели гормонов у пациентов с генотипами AG и GG. Средний уровень эстрадиола оказался выше у пациентов с генотипом AA ($p < 0,05$). Особенности гормонального профиля пациентов в зависимости от генотипа данного полиморфизма гена ароматазы представлены в таблице 28.

Таблица 28

Уровни гормонов в зависимости от генотипа полиморфизма rs749292 гена ароматазы CYP19A1 [546].

Исследуемые гормоны	Генотип AA (n=19)	Генотип AG (n=21)	Генотип GG (n=10)
ЛГ, мЕд/мл	2,8±0,2*	4,0±0,3	4,9±0,5
ФСГ, мЕд/мл	3,1±0,3*	6,1±0,5	6,0±0,7
ТТГ, мЕд/л	2,4±0,2	2,0±0,2	1,9±0,3
Тироксин, нмоль/л	96,1±4,8	103,8±4,3	93,8±6,8
Эстрадиол, пмоль/л	134,9±3,7*	97,2±4,4	86,8±5,2
Прогестерон, нмоль/л	1,4±0,1	1,3±0,1	1,2±0,2
Пролактин, мЕд/л	253,4±25,9	244,7±21,9	222,6±26,5
Тестостерон, нмоль/л	11,1±0,7*	17,2±0,9	20,1±1,0
Кортизол, нмоль/л	305,6±28,2	352,0±30,0	388,5±37,3
Лептин, нг/мл	13,6±1,3	12,6±1,0	10,5±1,2

* $p < 0,05$ при сравнении показателей гормонов у пациентов в зависимости от генотипа полиморфизма rs749292 гена ароматазы CYP19A1.

Данные гормонального профиля у мужчин с идиопатической патозооспермией и ожирением в зависимости от генотипа полиморфизма rs2414096 гена ароматазы CYP19A1 представлены в таблице 29.

Таблица 29

Уровни гормонов в зависимости от генотипа полиморфизма rs2414096 гена ароматазы CYP19A1 [546].

Исследуемые гормоны	Генотип AA (n=19)	Генотип AG (n=22)	Генотип GG (n=9)
ЛГ, мЕд/мл	2,5±0,2*	4,3±0,2	4,7±0,6
ФСГ, мЕд/мл	2,5±0,2*	6,4±0,4	6,1±0,8
ТТГ, мЕд/л	2,3±0,2	2,2±0,2	1,8±0,3
Тироксин, нмоль/л	98,9±4,8	99,6±4,4	96,9±7,0
Эстрадиол, пмоль/л	137,9±2,8*	96,9±3,7	84,8±6,4
Прогестерон, нмоль/л	1,4±0,1	1,4±0,1	1,2±0,2
Пролактин, мЕд/л	255,4±27,5	242,4±20,5	223,3±27,3
Тестостерон, нмоль/л	11,2±0,8*	17,0±0,9	20,1±1,3
Кортизол, нмоль/л	318,5±30,0	342,8±27,3	386,7±42,9
Лептин, нг/мл	14,5±1,3	11,4±0,9	11,7±1,3

* $p < 0,05$ при сравнении генотипов AA с генотипами AG и GG полиморфизма rs2414096 гена ароматазы CYP19A1.

Данные по спермиологическому анализу в виде таблицы я не буду приводить в этой работе. Но приведу сделанные автором выводы в этом аспекте: выраженность патозооспермии у мужчин с нарушением сперматогенеза и ожирением зависит от полиморфизмов rs2414096 и rs749292 гена ароматазы CYP19A1. Наличие генотипа AA полиморфизма rs2414096 гена ароматазы CYP19A1

предрасполагает к более низким показателям концентрации, количества подвижных и морфологически нормальных форм сперматозоидов, чем у мужчин с генотипом GG. При наличии генотипа AA полиморфизма rs749292 гена ароматазы CYP19A1 концентрация и количество морфологически нормальных форм сперматозоидов у бесплодных мужчин с ожирением достоверно ниже, чем при генотипе GG.

Таким образом, наличие генотипа AA полиморфизмов гена ароматазы rs2414096 и rs749292 определяет более выраженную ароматизацию тестостерона в эстрадиол с соответствующими последствиями: снижением уровня общего тестостерона и повышением уровня эстрадиола, а это, соответственно, способствует снижению ЛГ и ФСГ с развитием патозооспермии.

Таким образом, отчетливо определяется существенное влияние на сперматогенез наличия или отсутствия ожирения, и выбор терапии у таких пациентов по продемонстрированным результатам очевиден. В то же время при отсутствии избыточно развитой жировой ткани и полиморфизмов гена ароматазы CYP19A1 назначение ингибиторов ароматазы не оправдано.

Основные выводы, которые сделал автор, и мне важно их привести в полном объеме, так как они важны не только с научной точки зрения, но и имеют огромное значение с прицелом на практическое применение этих знаний:

1. Выявлена высокая распространенность мужчин с бесплодием и избыточным весом - 36,8% и ожирением - 16,6%.
2. Достоверно подтверждено, что у мужчин с идиопатическим бесплодием и ожирением более низкие параметры, такие как концентрация и количество подвижных форм сперматозоидов, чем у тех мужчин, кто имеет нормальный состав тела.
3. Степень патозооспермии у мужчин с ожирением в большей степени зависит от наличия полиморфизмов rs2414096 и rs749292 гена ароматазы CYP19A1. Генотип AA полиморфизма rs2414096 сопровождается сниженными показателями спермограммы: концентрации, количества морфологически нормальных и подвижных сперматозоидов, в сравнении с генотипом GG. Наличие генотипа AA полиморфизма rs749292 также демонстрирует сниженное количество морфологически нормальных сперматозоидов, как и сниженную их концентрацию в сравнении с генотипом GG.
4. Продемонстрирована зависимость эффективности обоих классов препаратов от ИМТ. Важно отметить, что эффективность препарата класса ингибиторов ароматазы достоверно выше, чем антиэстрогенных препаратов.
5. Также автор делает акцент на том, что существует зависимость эффективности ингибиторов ароматазы от соотношения концентрации эстрадиола к концентрации ФСГ (эстрадиол (пмоль/л)/ФСГ (мЕД/мл) и это соотношение должно быть ≥ 53 . При меньшем значении использование препаратов класса ингибиторов ароматазы не даст желаемого результата.

Автор настаивает, что у пациентов с идиопатическим бесплодием и нарушенным составом тела необходимо определять ИМТ, не только гонадотропины и тестостерон, но и эстрадиол. Также проводить определение полиморфизмов гена ароматазы CYP19A1, таких как rs2414096 и rs749292. В качестве стартовой терапии автор предлагает начинать с «Тамоксифена» и при отсутствии эффекта переходить к ингибиторам ароматазы при соотношении эстрадиол/ФСГ ≥ 53 (пмоль/л к мЕД/мл). И последняя практическая рекомендация - у мужчин с ожирением и низким уровнем тестостерона ингибиторы ароматазы не только восстановят правильный баланс стероидных

гормонов, повысив тестостерон и снизив эстрадиол до нормальных значений, но и сохраняют или улучшают репродуктивную функцию.

Таким образом, приведенные в литературе данные свидетельствуют об актуальности, безопасности и эффективности использования ингибиторов ароматазы в коррекции нарушений гормонального баланса, и прежде всего гиперэстрогении, на фоне абсолютного или относительного андрогенного дефицита и нарушений сперматогенеза. Несмотря на то, что данные показания в нашей стране не зарегистрированы, мы разделяем и поддерживаем интерес многих авторов к применению таких групп препаратов ввиду понимания механизма действия данных препаратов и непосредственно рассматриваемых проблем и, конечно же, ввиду накопленного, уже достаточно большого опыта использования перечисленных медикаментов. Кроме того, данные препараты успешно используются за рубежом, в частности, они имеют показания при наличии подростковой гинекомастии. А развитие гинекомастии без гиперэстрогении, даже относительной, как мы понимаем, невозможно, что опять же подтверждает обоснованность использования этих лекарственных средств. Мы понимаем, что предложенные варианты терапии требуют дальнейшего изучения с целью повышения эффективности лечения мужчин с андрогенным дефицитом, развивающимся на фоне ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома, различных других патологий, а также уменьшения сроков восстановления фертильности для пациентов, прибегающих к различным, в том числе и экстракорпоральным, методам оплодотворения. С учетом того факта, что ожирение и избыточная масса тела на 2016 год зарегистрированы более чем у 2 млрд человек, проблема только андрогенного дефицита приобретает повышенную актуальность, а в соответствии с ней и меры воздействия на эту проблему. И конечно же, крайне разумно выглядит перспектива сохранения собственного синтеза тестостерона с использованием средств, таких как ингибиторы ароматазы, способствующих сохранению эндокринной функции. Подробнее об этом классе препаратов.

Ингибиторы ароматазы

Разработка препаратов ингибиторов ароматазы в первую очередь связана с бурным ростом заболеваемости раком молочной железы. Так, на 2012 год 15% от всех смертей женщин произошли из-за данной патологии, что доказывает: это заболевание является самой частой причиной смертности среди женщин по всему миру [547]. К сожалению, факт, что гистохимически ткань молочной и предстательных желез сравнимы, не учитывался, ввиду чего этот класс препаратов не использовался при лечении рака предстательной железы, который в свою очередь является самым распространенным раком среди мужского населения. Встречаемость рака грудной железы является нечастой патологией, поэтому рассчитывать на привлечение внимания ученых с целью проведения широкомасштабных исследований не приходится.

Все ингибиторы ароматазы можно разделить на два больших класса: обратимые и необратимые (рис. 126). Обратимые (конкурентные) делятся на стероидные и нестероидные препараты. А к необратимым или суицидным ингибиторам ароматазы относят только стероидные препараты, такие как «Форместан» или «Экземестан», которые ингибируют ароматазу, имитируя субстрат андростендиона (см. табл. №30 и рис. 127).

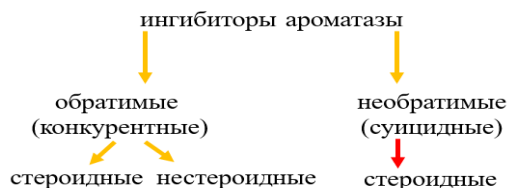


Рис. 126. Классификация ингибиторов ароматазы по механизму действия (авторский рис.).

Таблица 30

Ингибиторы ароматазы [548].

	Стероидные	Нестероидные
Первое поколение	4-гидроксиандростендион	Аминоглутетимид
Второе поколение	Пломестан, Экземестан	Роглетимид, Фадрозол
Третье поколение		Ворозол, Летрозол, Анастрозол



Рис. 127. Виды блокаторов ароматазы в виде схемы [548].

По мнению ряда авторов, ингибирование ароматазы обратимыми нестероидными препаратами не приводит к 100% ее подавлению. Они приводят данные, что будет снижено соотношение эстрадиол/тестостерон в плазме на 77% [484]. Кроме того, было высказано предположение, что в яичке ароматаза подавляется меньше, чем в жировой и мышечной тканях, и именно это объясняет неполное подавление ароматазы у мужчин. А если тестостерон вводится извне и в комбинации с «Летрозолом», то соотношение эстрадиол/тестостерон подавляется на 81%. И это неполное подавление активности ароматазы рассматривается как положительный эффект, препятствующий развитию гипоэстрогении с развитием соответствующих состояний, например, снижением минеральной плотности костной ткани [484].

Особенности строения действующего вещества обуславливают механизм его действия, так, для стероидных препаратов характерен механизм подмены субстрата (1 механизм), а для нестероидных препаратов характерно образование комплекса между атомом вещества ИА (О - кислород, N - азот, S - сера) и гемом цитохрома р450 (2 механизм).

1 механизм ингибирования ароматазы

Андростендион и тестостерон являются производными андростана (C₁₉), у которых заместитель в положении 17β определяет их андрогенную принадлежность, а 3-кето-группа кольца А определяет характер их воздействия [549] (рисунок 128). Структура стероидных ИА также имеет

аналогичный заместитель в 17 β положении, благодаря чему препарат воспринимается ароматазой как естественный субстрат и конвертируется в промежуточное вещество, инактивирующее ароматазу [550].

Первые препараты данной группы отличались низким сродством к ароматазе и низкой биодоступностью при оральном употреблении («Гестолактон», «Форместан»), в связи с чем исследования были направлены на подбор заместителей, устраняющих данные недостатки, так возник препарат 2-го поколения «Экзаместан», чаще всего использующий в качестве терапии при раке молочной железы [551].

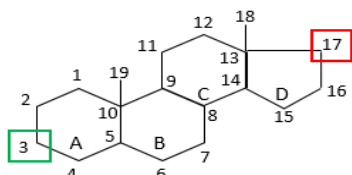


Рис. 128. Структура андростана (C_{19}). Зеленым и красным цветами обозначены места заместителей, ответственных за характер и андрогенную активность соответственно [551].

2 механизм ингибирования ароматазы

«Анастрозол» и «Летрозол» - ингибиторы ароматазы 3-го поколения, получившие одобрение FDA на использование при эстрогензависимых опухолях молочной железы в 1990-х годах. В отличие от их предшественников, данные препараты имеют высокую селективность к ароматазе и малое влияние на другие системы, например, препарат 1-го поколения «Аминоглутетимид», помимо основного эффекта, направленного на ароматазу, ингибировал синтез кортизола, альдостерона и гормонов щитовидной железы так же хорошо, как и синтез эстрогенов [552,553].

В формуле «Анастрозола» и «Летрозола» (рис. 129) можно выделить две ключевые структуры: первая - триазолы, входящие в состав данных веществ, за счет азота связываются с железом в гемовой части цитохрома р450, обуславливая обратимый ингибирующий эффект; а вторая - цианобензильный фрагмент, позволяющий мимикрировать под стероидный скелет натурального субстрата - андростендиона [554].

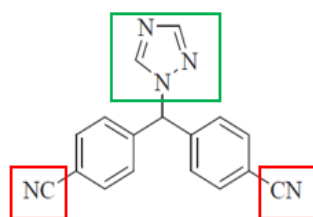


Рис. 129. Структура «Летрозола». Зеленым цветом обозначен триазол, а красным – цианогруппа [554].

Выводы

Принципиальная разница в отношении эстрогенов и андрогенов в мужском и женском организмах не качественная, а количественная - в мужском организме должны доминировать андрогены при обязательном нормальном, но значительно меньшем количестве эстрогенов.

Гормоны требуют баланса, и только тогда в организме все благополучно взаимодействует и сосуществует.

Проблема гиперэстрогении становится, как никогда актуальной с ростом количества мужчин с избыточной массой тела, а значит, с высокой активностью ароматазы и гиперэстрогенией; с увеличением числа мужчин, которые используют тестостеронзаместительную терапию, способствующую повышению активности ароматазы с последующим повышением риска развития гиперэстрогении; с увеличением выраженности и продолжительности воздействия стрессогенных факторов на современных мужчин, а значит, и повышением активности ароматазы; с увеличением потребления алкогольных напитков с целью снижения воздействия факторов стресса, также способствующих увеличению активности ароматазы с понятным следствием.

Исходя из имеющихся результатов исследований, несмотря на их небольшое количество, поиск эффективных и безопасных методов борьбы с гиперэстрогенией демонстрирует альтернативный вариант лечения при помощи препаратов из класса ингибиторов ароматазы, которые значимо снижают уровень эстрогенов в крови у мужчин и благоприятно влияют на уровень тестостерона, существенно его повышая.

Таким образом, прием ингибиторов ароматазы позволяет предотвратить прогрессирование негативных симптомов гиперэстрогении, начиная от нарушения половой функции и репродукции и заканчивая развитием ожирения и всех его коморбидных состояний, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, риск развития новообразований без использования тестостеронзаместительной терапии, призванной поддерживать физиологический уровень тестостерона у мужчин с сохранной функцией ткани яичек.

Глава 6. Результаты собственных данных

6.1. Результаты ретроспективного этапа №1 исследования

Эстрадиол

В историях болезни 301 человека уровень эстрадиола отсутствовал у 5 пациентов. Среди всех 296 пациентов средний уровень эстрадиола составил $36,7 \pm 1,07$ (18,5) пг/мл. По 1-му пороговому уровню - избыток эстрадиола у 107 человек, то есть у 36,14% всей выборки. По 2-му варианту - избыток эстрадиола у 64 человек, то есть у 21,62% всей выборки. И то, и другое значения достаточно высоки и представляют тем больший интерес, чем больше звучит заявлений, что гиперэстрогения - редко встречающееся явление, ввиду чего не заслуживающее внимания. Даже если ориентироваться на значение 21,6%, а не на 36% мужчин с гиперэстрогенией и лишним весом или ожирением, то это практически каждый пятый мужчина, что является не только значимым, но и вызывающим серьезную настороженность результатом в аспекте дальнейших перспектив этих мужчин. Результаты представлены в таблице 31.

Таблица 31

Уровень эстрадиола при сравнении групп, разделенных по степеням ожирения. Значения указаны согласно следующему формату - среднее \pm стандартная ошибка (среднеквадратичное отклонение) и медиана

Индекс массы тела	Среднее пг/мл	Медиана пг/мл	Гиперэстрогения >41,2 пг/мл. Количество пациентов/% от группы	Гиперэстрогения >47 пг/мл. Количество пациентов/% от группы	Всего пациентов
Норма	31,1 \pm 2,7 (16,59)	25,3	10/27%	6/16,2%	37
Избыточная масса тела	35,76 \pm 1,43 (15,4)	35,4	42/36,2%	24/20,7%	116
I степень	36,03 \pm 1,56 (13,7)	32,0	27/35,1%	14/18,2%	77
II степень	39,81 \pm 4,45 (27,8)	35,77	11/28,2%	8/20,5%	39
III степень	45,88 \pm 4,8 (25)	44,13	17/63%	12/44,4%	27
Итого	36,7 \pm 1,07 (18,5)	34,61	107/36,14%	64/21,62%	296

Уровень эстрадиола достоверно отличался в группах, разделенных по степени ожирения $p < 0,05$.

Если посмотреть на таблицу 31 и рисунки 130, 131, 132, то отчетливо видно, что минимальное количество людей с гиперэстрогенией было в группе с нормальной массой тела, а максимальное количество пациентов с гиперэстрогенией - в группе с максимальной степенью ожирения, то есть в III группе. В обоих случаях (>41,2, или 47 пг/мл) в группе избыточной массы тела уровень эстрадиола существенно повышается в сравнении с группой нормы. При этом происходит снижение в I степени ожирения. Объяснения этому явлению мы не нашли, но это является стимулом для дальнейших исследований, но в остальном четко прослеживается закономерность в отношении ароматазы и повышении ее активности с ростом объема жировой ткани.

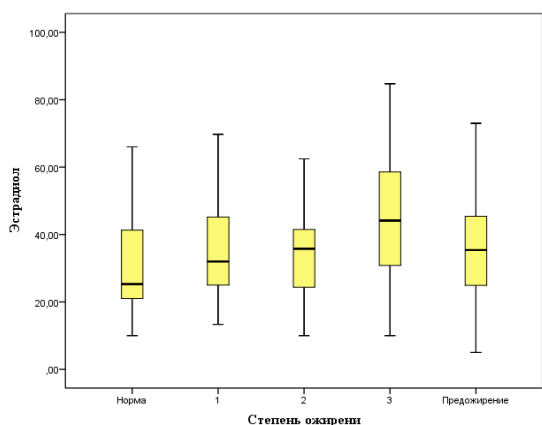


Рис. 130. Диаграмма распределения количества пациентов в зависимости от степени ожирения и от уровня эстрадиола. Эстрадиол в пг/мл

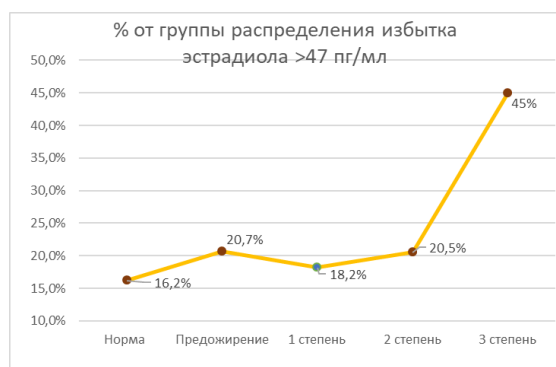
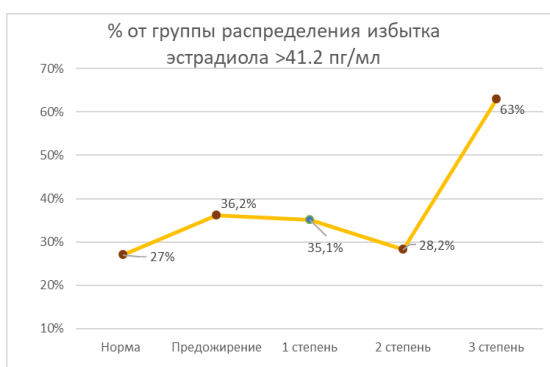


Рис. 131. Диаграмма распределения количества пациентов в % в зависимости от степени ожирения и от уровня эстрадиола >41,2 пг/мл.

Рис. 132. Диаграмма распределения количества пациентов в % в зависимости от степени ожирения и от уровня эстрадиола >47 пг/мл.

Корреляция между ИМТ и наличием гиперэстрогении отдельно в каждой группе по степени ожирения не выявлена. Выявлена положительная корреляционная связь между ИМТ и уровнем эстрадиола $r=0,118$; $p=0,043$ среди всей выборки.

Тестостерон

Данные по тестостерону присутствуют у всех - у 301 пациента. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, дефицитом считается уровень тестостерона $<12,1$ нмоль/л при наличии трех симптомов, характерных для дефицита тестостерона. Средний уровень тестостерона составил $11,92 \pm 0,25$ (4,4) нмоль/л, дефицит - у 173 человек, то есть у 57,5% всей выборки. При этом одновременно дефицит тестостерона и гиперэстрогения присутствовали у 57 человек, то есть у 19,3%, то есть у этих мужчин нет истинного дефицита тестостерона, а есть избыточная активность ароматазы, приводящая к снижению уровня циркулирующего тестостерона при изначально нормальном его синтезе и истинный дефицит, как мы можем предполагать, имеется не у 57,5, а 38,2% всех пациентов.

В таблице 32 приведены данные распределения количества пациентов с дефицитом тестостерона по группам, в зависимости от ИМТ. Отчетливо продемонстрировано, что повышение

количества жировой ткани сопровождается предсказуемым снижением уровня тестостерона и, соответственно, повышением количества пациентов с дефицитом тестостерона.

Таблица 32

Соотношение степени ожирения и уровня тестостерона. Значения указаны согласно следующему формату - среднее \pm стандартная ошибка (среднеквадратичное отклонение) и медиана

Индекс массы тела	Среднее нмоль/л	Медиана нмоль/л	Дефицит тестостерона Тестостерон <12,1 Количество пациентов/% от группы	Всего пациентов
Норма	13,74 \pm 0,76 (4,66)	13,4	12/31,6%	38
Избыточная масса тела	13,2 \pm 0,39 (4,2)	12,67	53/45%	118
I степень	11,14 \pm 0,44 (3,86)	10,27	52/65,8%	79
II степень	10,24 \pm 0,71 (4,4)	9,51	32/82,1%	39
III степень	8,65 \pm 0,53 (2,76)	8,46	24/88,9%	27
Итого	11,92 \pm 0,25 (4,4)	11,4	173/57,5%	301

Уровень тестостерона достоверно отличался в группах, разделенных по степени ожирения $p < 0,01$.

Также уровень тестостерона был рассмотрен в 3 возрастных группах: 18-35 лет (1 группа), 36-50 (2 группа) и 50+ (3 группа). В I степени ожирения средний уровень тестостерона составил 13 нмоль/л, во II степени ожирения - 11,9 нмоль/л и в III степени ожирения - 11 нмоль/л. Эти результаты также не выглядят непредсказуемыми, потому что с возрастом ожидаемо уменьшается синтез андрогенов (см. рис. 133).

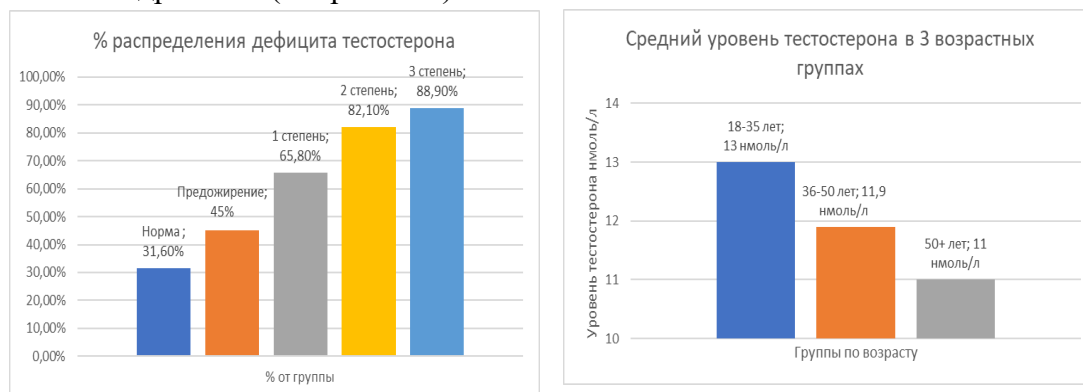


Рис. 133. Диаграмма распределения дефицита тестостерона в каждой группе по степени ожирения и по возрасту.

Взаимосвязь дефицита тестостерона и избытка эстрадиола

Нами была предложена гипотеза о взаимосвязи пониженного уровня тестостерона и повышенного уровня эстрадиола у мужчин с избыточной массой тела ввиду повышения активности фермента ароматазы, конвертирующего тестостерон в эстрадиол. Для проверки данной гипотезы был использован коэффициент корреляции Спирмена (таб. 33).

Таблица 33

Взаимосвязь уровня тестостерона и уровня эстрадиола в зависимости от степени ожирения

Индекс массы тела	Коэффициент корреляции Спирмена	Значимость (P)	Всего пациентов
Норма	0,053	>0,05	37
Избыточная масса тела	0,151	>0,05	116
I степень	0,255*	0,025	77
II степень	0,454*	0,004	39
III степень	0,088	>0,05	27
Все пациенты	0,107	>0,05	296

Из полученных данных в таблице 33 отчетливо видно, что в группах I и II степеней ожирения такая корреляция, средней степени, имеется, что логично. Вызывает вопрос ее отсутствие в группе III степени ожирения. Возможно, это связано с тем, что в этой группе было наименьшее количество мужчин.

В данном пункте работы помимо деления на группы по степени ожирения пациенты были отдельно разделены на 3 группы в зависимости от возраста: 18-35 лет (1 группа), 36-50 (2 группа) и 50+ (3 группа). В I и II группах корреляции между дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией нет, однако она есть в 3-й группе, отрицательная: $r=-0,293$; $p=0,003$, $n=98$.

В группе с нормальным весом тела и избыточной массой тела связь между уровнем тестостерона и эстрадиола не выявлена. Мы предполагаем, что активность фермента ароматазы еще в пределах нормы, так как субклиническое воспаление не выражено, ввиду чего нет высоких уровней цитокинов и высокой активности ароматазы. В группе с избыточной массой тела эта связь еще не достоверная, но она выше, чем в группе с нормальным весом, и в то же время еще не такая высокая, как в группах с I и II степенью ожирения.

Похожая ситуация и с III степенью ожирения, где пациенты помимо ожирения имеют ряд других сопутствующих патологий, свойственных метаболическому синдрому. В мировой литературе активно обсуждается субклиническое воспаление жировой ткани, которое вкупе со всеми коморбидными патологиями ожирения негативно влияет на синтез тестостерона. Кроме того, нельзя сбрасывать со счетов принцип обратной связи, при помощи которого эстрадиол, воздействуя на гипоталамус и гипофиз, подавляет не только синтез гонадропин-рилизинг-гормона, но и ЛГ и ФСГ.

Значительно более интересная ситуация наблюдается у пациентов с I и II степенями ожирения - у них повышение уровня тестостерона происходит одновременно с повышением уровнем эстрадиола: $r=0,255$, $p=0,025$ и $r=0,454$, $p=0,004$, соответственно. Это можно объяснить тем, что нет подавления на уровне гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси и синтез тестостерона еще не снижен до его дефицита. То есть повышенное образование эстрадиола происходит из тестостерона в присутствии повышенной активности ароматазы в жировой ткани, без подавления синтеза на уровне гипофиза и гипоталамуса.

Отдельно было рассмотрено количество людей с одновременным наличием дефицита тестостерона и гиперэстрогенией (эстрадиол $>41,2$ пг/мл), результаты приведены в таблице 34, где показано, что чем выше степень ожирения, тем у большего количества людей одновременно присутствует дефицит тестостерона и гиперэстрогения, у 57 человек из 296, или 19,3% выборки. Также была рассмотрена корреляция одновременного наличия дефицита тестостерона и гиперэстрогении с ИМТ, $r=0,263$, $p=0,000005$, $n=296$, то есть чем больше ИМТ, тем больше шанс встретить дефицит тестостерона и гиперэстрогению одновременно.

Распределение пациентов с наличием дефицита тестостерона и гиперэстрогении в зависимости от степени ожирения

Индекс массы тела	Дефицит тестостерона и гиперэстрогения одновременно	% от группы	Всего пациентов
Норма	3	8,1%	37
Избыточная масса тела	15	12,9%	116
I степень	15	19,5%	77
II степень	9	23,1%	39
III степень	15	55,6%	27
Все пациенты	57	19,3%	296

Это не вызывает диссонанса и воспринимается логичным проявлением влияния ожирения и формирования гормонального дисбаланса.

Рисунок 134 отражает в графическом виде то распределение пациентов с одномоментным наличием гиперэстрогении и андрогенным дефицитом, которое представлено в таблице 34. Четко прослеживается динамика увеличения пациентов с гиперэстрогенией и дефицитом тестостерона, с увеличением количества жировой ткани в теле мужчин.



Рис. 134. Распределение пациентов с дефицитом тестостерона и гиперэстрогении в зависимости от степени ожирения

В таблице 35 и на рисунке 135 пациенты с гиперэстрогенией и дефицитом тестостерона распределены иначе, по возрастному критерию.

Таблица 35

Распределение наличия дефицита тестостерона и гиперэстрогении в зависимости от возраста

Возраст	Дефицит тестостерона и гиперэстрогения одновременно	% от группы	Всего пациентов
18-35 лет	19	24,4%	78
36-50 лет	24	20%	120
51+ лет	14	14,2%	98
Все пациенты	57	19,3%	296

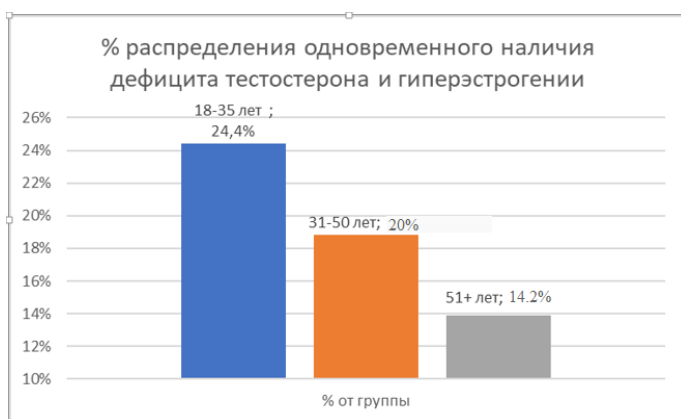


Рис. 135. Распределение наличия дефицита тестостерона и гиперэстрогении в зависимости от возраста. Уровень тестостерона статистически значимо отличался во всех группах ($p < 0,004$) по критерию Краскела - Уоллиса.

Полученные результаты отражают суть патогенеза, и количество пациентов с одномоментным присутствием гиперэстрогении и дефицита тестостерона прогрессивно уменьшается от группы молодых мужчин к группе пожилых. Это происходит и потому, что исходный синтез тестостерона у молодых мужчин выше, что позволяет расти уровню эстрадиола. У таких пациентов длительность процесса незначительная, и еще не наступил этап, когда сначала относительное повышение эстрогенов, а потом уже и абсолютное их увеличение подавили синтез ЛГ и на уровне гипоталамуса (ГнРГ), и на уровне гипофиза, ввиду чего у пожилых мужчин уже не синтезируется такой уровень тестостерона, чтобы высокая активность ароматазы способствовала существенному повышению уровня эстрадиола. Но относительный дисбаланс эстрогенов и андрогенов у таких мужчин все же будет. То есть тестостерон у них, как правило, в дефиците, в том числе и в абсолютных цифрах, а эстрадиол, несмотря на это, находится в нормальных пределах.

Гиперэстрогения и дигидротестостерон

Нормальным уровнем дигидротестостерона является уровень от 250 до 990 нмоль/л. У 252 пациентов были результаты дигидротестостерона. Превышение нормы >990 пг/мл было у 26 человек. Одновременное наличие гиперэстрогении и избытка дигидротестостерона выявлено у 11 из 248, или 4,5% от всей выборки.

Выявлена слабая корреляция ($r=0,143$, $p=0,025$, $n=248$) между уровнем дигидротестостерона и наличием гиперэстрогении во всей выборке, но в каждой отдельной группе по степени ожирения связи нет. Также выявлена слабая связь ($r=0,145$, $p=0,022$, $n=248$) между уровнем эстрадиола и уровнем дигидротестостерона во всей выборке, и тоже по группам связи не обнаружено. Вероятнее всего, данное совпадение носит случайный характер. Уровень дигидротестостерона достоверно не отличался в группах, разделенных по степени ожирения $p > 0,05$.

Гиперэстрогения и инсулинорезистентность

Наличие инсулинорезистентности определяли по индексу НОМА (Индекс НОМА-IR-Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance высчитывается следующим образом: уровень глюкозы (ммоль/л) \times на уровень инсулина (мкМЕ/мл) и / 22,5. Если полученный результат больше,

чем 2,7, констатируется наличие инсулинорезистентности). Его рассчитали у 285 пациентов, среднее по выборке, усеченной на 5%, составило 3,02. Из 285 у 132 выявлена инсулинорезистентность, а наличие инсулинорезистентности и гиперэстрогении одновременно - у 54 человек из 280, или 19,3% от выборки.

Какая-либо корреляция между инсулинорезистентностью и уровнем эстрадиола или наличием гиперэстрогении не выявлена.

Гиперэстрогения и мочевая кислота

Повышенным уровнем мочевой кислоты считали уровень выше 0,42 ммоль/л - гиперурикемия, данный анализ присутствовал у 285 пациентов, средний уровень составил $0,392 \pm 0,005$ (0,091) ммоль/л. Из 285 у 87 выявлена гиперурикемия, или у 30,5% всей выборки. Одновременное наличие гиперурикемии и гиперэстрогении выявлено у 37 человек из 281, или у 13% всей выборки.

Корреляция наличия гиперэстрогении и наличия гиперурикемии выявлена только у пациентов с III степенью ожирения: $r=0,462$, $p=0,018$, $n=26$.

Уровень мочевой кислоты достоверно отличался в группах, разделенных по степени ожирения $p<0,01$.

Гиперэстрогения и окружность талии

Нормальная окружность талии у мужчин составляет ≤ 94 см, эти данные присутствовали у всех пациентов, средняя длина составила $101 \pm 0,85$ (14,8) см. У 196 из 301 выявлено превышение объема талии, или у 65,1% всей выборки. Одновременное наличие гиперэстрогении и превышение величины окружности талии более 94 см выявлено у 71 человека из 296, или у 24% всей выборки. Какая-либо связь между уровнем эстрадиола или наличием гиперэстрогении и превышением величины окружности талии не выявлена.

Величина окружности талии достоверно отличалась в группах, разделенных по степени ожирения $p<0,01$.

Гиперэстрогения и лютеинизирующий гормон

Нормальный уровень ЛГ у мужчин составляет 1,24-8,62 мМЕ/мл, эти данные присутствовали у 219 пациентов, средний уровень составил $4,1 \pm 0,16$ (2,43) мМЕ/мл (см. табл. 36 и рис. 136). У 6 из 219 выявлено превышение уровня ЛГ, или у 2,7% всей выборки.

Таблица 36

Средний уровень ЛГ в зависимости от степени ожирения

Индекс массы тела	Средний уровень ЛГ, мМЕ/мл	Всего пациентов
Норма	$3,6 \pm 0,3$ (1,7)	31
Избыточная масса тела	$4,0 \pm 0,19$ (1,7)	80
1 степень	$4,2 \pm 0,47$ (3,6)	59
2 степень	$4,6 \pm 0,43$ (2,31)	29
3 степень	$4,1 \pm 0,37$ (1,64)	20
Все пациенты	$4,1 \pm 0,16$ (2,43)	219

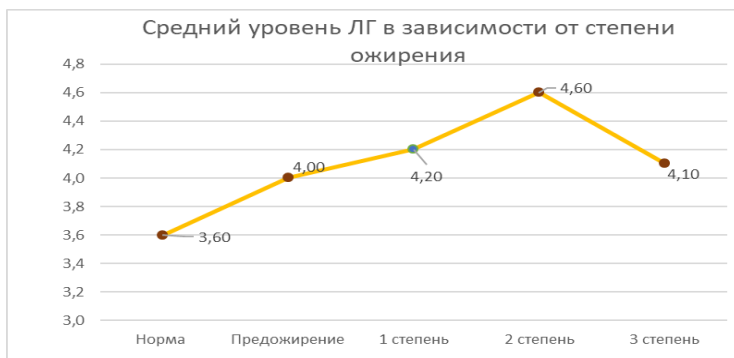


Рис. 136. Средний уровень ЛГ в зависимости от степени ожирения.

Результаты полученных данных не противоречат патофизиологическим принципам, из которых известно, что дефицит тестостерона при ожирении или с возрастом не приводит к повышению ЛГ, иначе называемый нормогонадотропный гипогонадизм. Уровень ЛГ не отличался у мужчин в зависимости от степени ожирения. Критерий Краскела - Уоллиса: хи-квадрат=4,298, $p > 0,05$.

Была выявлена логичная корреляция между уровнем ЛГ и уровнем тестостерона: $r = 0,16$, $p = 0,017$, $n = 219$. Связь между уровнем эстрадиола или наличием гиперэстрогении с ЛГ во всей выборке и по группам по степени ожирения не выявлена.

Гиперэстрогения и фолликулостимулирующий гормон

Нормальный уровень ФСГ у мужчин составляет 1,27-19,26 мМЕ/мл. Результат этого параметра присутствовал у 169 пациентов. Средний уровень ФСГ составил $5,9 \pm 0,4$ (5,22) мМЕ/мл. У 6 из 169 пациентов выявлено превышение уровня ФСГ, что составляет 3% от всей выборки.

Была выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем эстрадиола и уровнем ФСГ во всей выборке ($r = -0,19$, $p = 0,014$, $n = 166$) и такая же, но более выраженная связь у пациентов с I степенью ожирения ($r = -0,357$, $p = 0,014$, $n = 47$). Также во всей выборке выявлена отрицательная корреляционная связь между наличием гиперэстрогении и уровнем ФСГ: $r = -0,174$, $p = 0,028$, $n = 166$. В то же время в группах по степени ожирения корреляции выявлено не было. Уровень ФСГ достоверно не отличался в группах, разделенных по степени ожирения $p > 0,05$.

Гиперэстрогения и ТТГ

Нормальным уровнем ТТГ является значение от 0,4 до 4,0 мкМЕ/мл. Анализ уровня ТТГ присутствовал у 294 человек. Средний уровень ТТГ составил $1,86 \pm 0,14$ (0,85) мкМЕ/мл. У 177 человек из 294, то есть у 60,2% пациентов от всей выборки, уровень гормона был $-1,50 < \text{ТТГ} \leq 4,0$ мкМЕ/мл.

Какая-либо связь между уровнем ТТГ и уровнем эстрадиола или наличием гиперэстрогении не выявлена. Уровень ТТГ достоверно не отличался в группах, разделенных по степени ожирения $p > 0,05$.

Гиперэстрогения и ферменты печени

Нормой АЛТ является уровень < 41 Ед/л, нормой АСТ является уровень < 40 Ед/л. Средний уровень АЛТ составил $35 \pm 1,6$ (27) Ед/л. Средний уровень АСТ составил $28,9 \pm 28$ (17) Ед/л.

Превышение верхней границы АЛТ было обнаружено у 78 человек из 289, то есть у 27% от всей выборки. Превышение верхней границы АСТ было у 35 из 288, то есть у 12,1% от всех пациентов. Какая-либо связь между уровнем АСТ, АЛТ и уровнем эстрадиола или наличием гиперэстрогении не выявлена. Уровень АЛТ и АСТ достоверно отличался в группах, разделенных по степени ожирения $p < 0,01$.

6.1.2. Анализ результатов к ретроспективному этапу № 1 исследования

В данной работе впервые представлены эпидемиологические данные распространенности гиперэстрогении в общей мужской популяции и в соответствии с ИМТ. В зависимости от используемых референсных значений мы получили такие результаты: при верхней границе эстрадиола > 41.2 пг/мл распространенность составила 36.14%, при верхней границе > 47 пг/мл, этот процент составил 21.6%, что говорит о высокой распространенности гиперэстрогении у мужчин и не может не вызывать беспокойства в отношении дальнейших перспектив у этих пациентов. Были подтверждены как общеизвестные положения - в виде снижения уровня тестостерона при избыточно развитой жировой ткани, так и выявлены новые взаимосвязи и факты. Снижение уровня тестостерона в группе с нормальным составом тела и уровнем тестостерона в $13.74 (\pm 4.66)$ нмоль/л происходило прогрессивно до уровня тестостерона в $8.65 (\pm 2.76)$ нмоль/л в группе с III степенью ожирения. Также прогрессивно увеличивалось количество пациентов со сниженным уровнем тестостерона менее 12.1 нмоль/л от 31.6% в группе с нормальным составом тела, до 88.9% в группе с III степенью ожирения. Показано, что при росте ИМТ имеется явная положительная тенденция к росту уровня эстрадиола, одновременно с этим уровень тестостерона демонстрирует обратные эффекты, то есть уменьшается, за счет избыточной конвертации в эстрадиол. В группе с нормальным ИМТ количество пациентов с гиперэстрогенией составило 27% (при верхней границе в 41.2 пг/мл) и 16.2% (при верхней границе в 47 пг/мл), а в III степени ожирения таких пациентов уже было 63% и 44.4%, соответственно, это не оставляет сомнений в прогрессивном росте гиперэстрогении в зависимости от увеличения количества жировой ткани. Несмотря на такие разнонаправленные движения выявлена положительная корреляция уровня тестостерона и уровня эстрадиола у пациентов с I и II степенями ожирения, скорее всего, что связано с избыточной активностью фермента ароматазы, находящегося в жировой ткани.

Также было показано, что шанс сочетанного дефицита тестостерона и избытка эстрадиола имеет положительную корреляцию с ростом ИМТ. В группе с нормальным ИМТ таких пациентов было 8.1%, а в группе III степени ожирения их количество выросло очень значительно до 55.6%. В общей популяции сочетание дефицита тестостерона и гиперэстрогении встречалось в 19.3% и это именно то количество мужчин, которые не нуждаются в ТЗТ. Высокий ИМТ и дефицит тестостерона - уже доказанный факт, однако наличие при этом избытка эстрадиола редко рассматривается врачами и не учитывается при назначении ТЗТ, что еще больше увеличивает уровень эстрадиола. Нами уже было показано, что назначение препаратов группы ингибиторов ароматазы не только эффективно снижает уровень эстрадиола, но и увеличивает уровень тестостерона [537-543]. Было продемонстрировано отсутствие какой-либо связи между наличием гиперэстрогении/уровнем эстрадиола и ферментами печени, инсулинорезистентностью и окружностью талии. Несмотря на то, что печень не имеет непосредственного отношения к синтезу тестостерона и эстрадиола, кроме синтеза ГСПГ и метаболизма стероидных гормонов она может подвергаться стеатозу, что практически всегда наблюдается при обследовании пациентов с ожирением, особенно с его абдоминальной формой. Аналогичная ситуация в отношении

инсулинорезистентности присутствует практически всегда у лиц с ожирением, если речь не идет о метаболически здоровом ожирении. Мы связываем отсутствие некоторых логичных взаимосвязей либо с недостаточностью объема выборки, что вероятнее всего, либо с неточностью самого критерия ИМТ, не отражающего истинного объема жировой ткани в теле.

Связь между уровнем ТТГ, мочевой кислотой и эстрадиолом также не выявлена, лишь у пациентов с III степенью ожирения прослеживается сильная положительная корреляция между наличием гиперэстрогении и гиперурикемией, однако ввиду небольшого объема выборки в 26 человек эти данные требуют дополнительного подтверждения.

Результаты относительно ФСГ полностью согласуются с отрицательной обратной связью в виде подавления синтеза ФСГ избыточным уровнем эстрадиола. Чем выше уровень эстрадиола, тем меньше уровень ФСГ, наличие гиперэстрогении отрицательно коррелирует с уровнем ФСГ.

6.2. Результаты ретроспективного этапа №2 исследования

Углеводный обмен

Глюкоза

Уровень глюкозы в плазме крови до 6,1 ммоль/л является нормальным [310]. Результат анализа крови на глюкозу был у 128 человек. Средний уровень глюкозы плазмы крови составил $5,78 \pm 1,61$ ммоль/л, медиана 5,44. Превышение нормы было выявлено у 25 человек, или у 19,5% пациентов из всей выборки, таблица 37 и рис. 137.

Таблица 37

Распределение по группам в зависимости от уровня глюкозы

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	Глюкоза >6,1 ммоль/л, человек	процент от группы	Всего пациентов
Норма	$5,1 \pm 0,49$	5,03	0	0%	11
Избыточная масса тела	$5,49 \pm 0,96$	5,3	9	18,4%	49
I степень	$6,16 \pm 2,49$	5,5	8	20,5%	39
II + III степень	$5,99 \pm 1,1$	5,77	8	27,6%	29
Итого	$5,78 \pm 1,61$	5,44	25	19,5%	128

Уровень глюкозы статистически значимо отличался во всех группах ($p=0,009$).

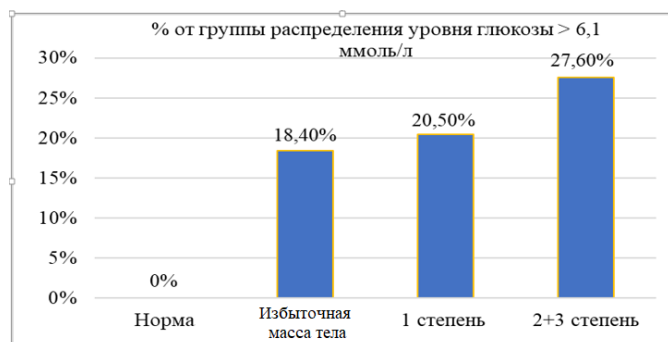


Рис. 137. Распределение повышенного уровня глюкозы по группам.

Какая-либо корреляция между уровнем глюкозы и результатами биоимпедансного анализа у лиц с нормальным весом и у лиц с избыточной массой тела не выявлена, результаты для всех пациентов и лиц с I и II + III степенью ожирения приведены в таблице 38.

Таблица корреляции глюкозы с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		I степень		II+III степень	
	г	р	г	р	г	р
Возраст	0,341**	≤0,01	0,559**	≤0,01	0,251	0,190
Рост (см)	-0,293**	0,001	-0,308	0,056	-0,370*	0,048
Вес (кг)	0,214*	0,015	-0,045	0,785	-0,054	0,782
Окр. талии (см)	0,364**	≤0,010	0,473**	0,002	0,264	0,166
Окр. бедер (см)	0,170	0,054	-0,047	0,778	-0,032	0,870
ОТ/ОБ	0,383**	≤0,01	0,461**	0,003	0,243	0,203
Фаз. угол 50 кГц (град.)	-0,141	0,111	-0,128	0,437	-0,242	0,206
ИМТ (кг/кв.м)	0,329**	≤0,01	0,293	0,071	0,380*	0,042
ЖМ (кг)	0,215*	0,015	-0,039	0,813	-0,053	0,786
Доля ЖМ (%)	0,210*	0,017	-0,030	0,854	0,005	0,981
ТМ (кг)	0,188*	0,034	-0,040	0,807	-0,030	0,878
АКМ (кг)	0,125	0,159	-0,099	0,548	-0,111	0,565
Доля АКМ (%)	-0,153	0,084	-0,121	0,462	-0,248	0,195
СММ (кг)	0,076	0,394	-0,181	0,270	-0,047	0,809
Доля СММ (%)	-0,347**	≤0,01	-,347*	0,030	-0,118	0,542
Осн. обм. (ккал)	0,126	0,158	-0,099	0,547	-0,110	0,571
Уд. обм. (ккал/кв.м)	0,047	0,597	0,104	0,529	0,160	0,407
Вода (кг)	0,188*	0,033	-0,037	0,824	-0,035	0,856
Внекл. вода (кг)	0,177*	0,046	-0,102	0,535	-0,024	0,902
Внутрикл. вода (кг)	0,193*	0,029	0,001	0,997	-0,045	0,817
Общее количество пациентов в группе	128		39		29	

Уровень глюкозы положительно среднекоррелирует с возрастом, с ОТ, с соотношением ОТ/ОБ и ИМТ в общем среди всех пациентов. Высокая положительная корреляция прослеживается в группе I степени ожирения между глюкозой и возрастом, ОТ, соотношением ОТ/ОБ, и отрицательно среднекоррелирует с долей скелетно-мышечной массы в безжировой массе СММ (%). Данный факт можно объяснить тем, что мышцы являются основным потребителем глюкозы, их вклад в количество свободно циркулирующей глюкозы достаточно велик, логично, что чем больше мощность энергопотребителя, тем больше должно быть носителя энергии. Однако у лиц с имеющейся толерантностью к глюкозе данный принцип не работает, а именно у пациентов с имеющимся ожирением. Толерантность к глюкозе не позволяет мышцам усваивать всю поступающую глюкозу, кроме того, у лиц с ожирением не может не быть в анамнезе гиподинамии, соответственно, мышцы не тренируются, их объем и потенциальная площадь для усваивания глюкозы со временем не увеличиваются. Итогом же этого круга является постепенное снижение количества мышечной ткани в процентном соотношении у каждого пациента. Иногда это снижение достигает и абсолютных явлений, и может развиваться пресаркопения или саркопения [103-105]. Такое явление не наблюдается у пациентов с нормальным весом и с избыточной массой тела, вероятно, это связано с еще не сформировавшейся толерантностью к глюкозе, в то же время у лиц со II + III степенью ожирения процентный вклад мышц в уровень глюкозы по сравнению с вкладом в инсулинорезистентность жировой ткани невелик, поэтому корреляции нет.

Наличие высокой корреляции возраста с глюкозой у лиц с I степенью ожирения тоже можно объяснить метаболизмом мышечной ткани. У лиц старшей возрастной группы довольно часто

развивается саркопения, это не что иное, как уменьшение объема мышечной ткани, или ее атрофия, с увеличением объема жировой ткани, а такое нарушение баланса напрямую связано с развитием инсулинорезистентности и повышением степени ее выраженности. Относительную параллель можно провести и с ростом, который с возрастом также имеет тенденцию к уменьшению, однако действительное наличие связи вызывает ряд вопросов.

Несмотря на то, что в этой выборке не найдена связь между жировой тканью и глюкозой, есть средняя положительная корреляция между окружностью талии, индексом ОТ/ОБ и глюкозой у пациентов с I степенью ожирения. У мужчин окружность талии отражает только количество абдоминального жира, в отличие от показателя жировой массы (ЖМ), охватывающего все липиды организма. Чем выше значение ОТ, тем больше абдоминального жира, играющего ключевую роль в развитии инсулинорезистентности и многих других метаболических патологий, включая и рост гликемии. В то же время нет никакой связи между глюкозой и окружностью бедер (ОБ). Этот факт тоже не должен вызывать диссонанса, так как жир в области бедер - это подкожная часть жировой ткани, то есть преимущественно бурый жир, тот, который свойственен людям с метаболически здоровым ожирением, так как в нем в большей степени жиры подвергаются окислению, чем запасанию.

Гликированный гемоглобин (HbA1c)

Гликированный гемоглобин в крови выше 6,0% - это повышенный уровень, который вызывает настороженность и требует воздействия и со стороны врача, и со стороны пациента, прежде всего в модификации образа жизни [310]. Этот параметр был у 70 человек, средний уровень которого составил $5,76 \pm 0,99\%$, медиана 5,5, что отражено в таблице 39. Превышение нормы выявлено у 11 человек, или у 15,7% пациентов из всей выборки. Результаты в графическом варианте приведены на рисунке 138

Таблица 39

Распределение по группам в зависимости от уровня HbA1c

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	HbA1c>6% Количество пациентов	Процент от группы	Всего пациентов
Норма	$5,2 \pm 0,47$	5,2	0	0	5
Избыточная масса тела	$5,54 \pm 0,57$	5,4	2	7,7%	26
I степень	$6,01 \pm 1,39$	5,6	6	25%	24
II + III степень	$5,92 \pm 0,82$	5,8	3	20%	15
Итого	$5,76 \pm 0,99\%$	5,5	11	15,7%	70

Уровень HbA1c статистически значимо не отличался во всех группах ($p > 0,05$). Мы связываем данный результат с малым размером выборки.

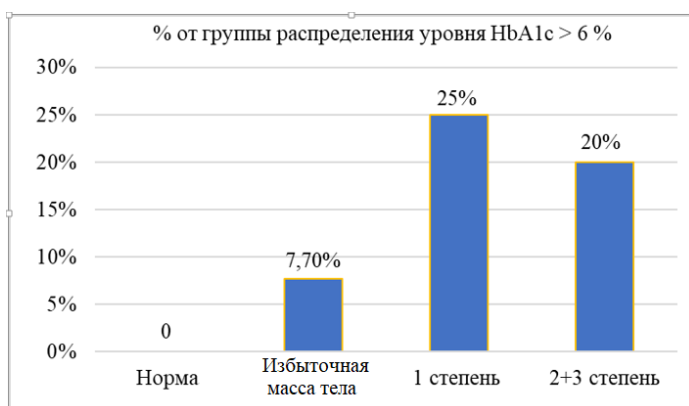


Рис. 138. Распределение повышенного уровня HbA1c по группам.

В группу лиц, имеющих анализ HbA1c и нормальный вес, вошло 5 человек, данная группа не рассматривалась. У пациентов с избыточной массой тела и лиц со II + III степенью ожирения корреляция между HbA1c и результатами биоимпедансного анализа не выявлена. Корреляции найдены только в группе лиц с I степенью ожирения (таблица 40).

Таблица 40

Корреляции HbA1c с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		I степень	
	r	p	r	p
Возраст	0,360**	≤0,01	0,567**	≤0,01
Рост (см)	-0,336**	≤0,01	-0,454*	0,03
Вес (кг)	0,09	0,46	-0,30	0,16
Окр. талии (см)	0,376**	≤0,01	0,638**	≤0,01
Окр. бедер (см)	0,15	0,21	-0,03	0,88
ОТ/ОБ	0,355**	≤0,01	0,611**	≤0,01
Фаз. угол 50 кГц (град.)	-0,22	0,07	-0,16	0,45
ИМТ (кг/кв.м)	0,265*	0,03	0,29	0,17
ЖМ (кг)	0,16	0,18	-0,16	0,46
Доля ЖМ (%)	0,21	0,08	-0,06	0,79
ТМ (кг)	-0,01	0,95	-0,34	0,10
АКМ (кг)	-0,10	0,41	-0,38	0,07
Доля АКМ (%)	-0,22	0,07	-0,16	0,46
СММ (кг)	-0,13	0,28	-0,417*	0,04
Доля СММ (%)	-0,459**	≤0,01	-0,513*	0,01
Основной обмен, (ккал)	-0,10	0,40	-0,38	0,07
Уд. обм, (ккал/кв.м)	-0,07	0,57	0,01	0,95
Вода (кг)	-0,01	0,96	-0,34	0,11
Внеклеточная вода (кг)	-0,01	0,94	-0,36	0,08
Внутриклеточная вода (кг)	0,00	0,97	-0,32	0,12
Общее количество	70,00		24,00	

Уровень HbA1c коррелирует с теми же результатами БИА, что и глюкоза (высокая корреляция HbA1c с возрастом, ОТ, соотношением ОТ/ОБ), большинство из которых приходится на пациентов с I степенью ожирения, и это логично, так как HbA1c отражает усредненный показатель глюкозы за 2-3 месяца. Однако помимо высокой отрицательной корреляции доли СММ здесь появляется средняя отрицательная корреляция самого веса СММ в килограммах. Данный

факт, возможно, связан с большей точностью HbA1c, отражающего длительный срок измерения среднего уровня глюкозы, чем одномоментное измерение глюкозы, более варибельное в зависимости от приема пищи, воды и многих других факторов, как накануне, так и непосредственно в день забора крови.

Инсулин и индекс НОМА

Количество пациентов с повышенным уровнем инсулина отдельно не рассматривалось, вместо этого оценивали распространенность инсулинорезистентности по индексу НОМА.

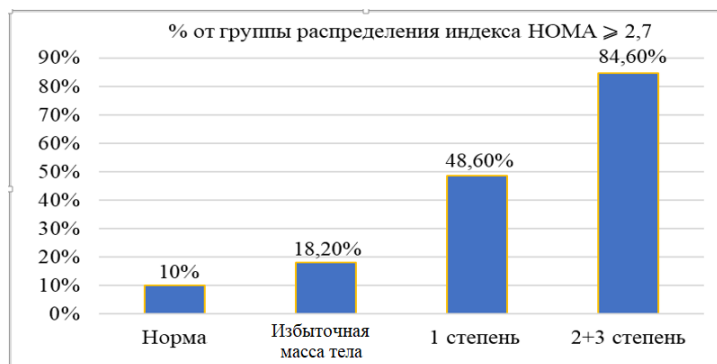
Результат анализа инсулина был у 121 человека. Средний уровень инсулина составил $11,45 \pm 8,4$ мкЕд/мл, среднее по выборке, усеченной на 5%, 10,69, медиана 9,36. Индекс НОМА был рассчитан у 115 человек, критерием инсулинорезистентности было значение $\geq 2,7$ - порог, соответствующий 75-му перцентилю популяционных значений у лиц без диабета [310]. Инсулинорезистентность выявлена у 48 человек, или у 41,7% пациентов всей выборки (см.таблица 41 и рис. 139).

Таблица 41

Распределение по группам в зависимости от индекса НОМА

Индекс массы тела	Среднее НОМА значения	Медиана НОМА значения	Индекс НОМА $\geq 2,7$ Количество пациентов	Процент от группы	Всего пациентов
Норма	$1,37 \pm 1,08$	1,02	1	10%	10
Избыточная масса тела	$1,79 \pm 1,28$	1,48	8	18,2%	44
I степень	$3,3 \pm 2,23$	2,66	17	48,6%	35
II + III степень	$5,61 \pm 3,6$	4,35	22	84,6%	26
Итого	$3,08 \pm 2,71$	2,37	48	41,7%	115

Уровень индекса НОМА статистически значимо отличался во всех группах ($p < 0,01$) по критерию Краскела - Уоллиса.

Рис. 139. Распределение уровня индекса НОМА $\geq 2,7$ по группам.

Результаты по инсулину отличаются от результатов по глюкозе и HbA1c (см. таблица 42). В отличие от глюкозы и гликированного гемоглобина, инсулин положительно сильно коррелирует с весом, ОТ, ОБ, ИМТ, жировой массой, ее долей в общей массе пациентов; сильно коррелирует с ИМТ у пациентов с I степенью ожирения; средне коррелирует с жировой массой (ЖМ) и долей ЖМ у пациентов с I степенью ожирения, более того, доля ЖМ высоко коррелирует с инсулином у

пациентов со II + III степенью ожирения. Данный факт подтверждает известную связь инсулина и жировой ткани, демонстрируя, что чем больше жировая масса, тем больше уровень инсулина.

Таблица 42

Корреляции инсулина с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		I степень		II+III степень	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	-0,06	0,52	0,11	0,52	-0,410*	0,04
Рост (см)	-0,04	0,63	0,09	0,59	-0,16	0,44
Вес (кг)	0,572**	≤0,01	0,343*	0,04	0,10	0,62
Окр. талии (см)	0,607**	≤0,01	0,481**	≤0,01	0,12	0,56
Окр. бедер (см)	0,525**	≤0,01	0,25	0,14	0,01	0,96
ОТ/ОБ	0,448**	≤0,01	0,23	0,17	0,13	0,53
Фаз. угол 50 кГц (град.)	0,13	0,15	0,01	0,97	0,25	0,21
ИМТ (кг/кв.м)	0,634**	≤0,01	0,634**	≤0,01	0,24	0,24
ЖМ (кг)	0,635**	≤0,01	0,400*	0,01	0,34	0,09
Доля ЖМ (%)	0,603**	≤0,01	0,349*	0,03	0,526**	0,01
ТМ (кг)	0,414**	≤0,01	0,14	0,42	-0,14	0,50
АКМ (кг)	0,433**	≤0,01	0,14	0,39	-0,02	0,92
Доля АКМ (%)	0,13	0,15	0,02	0,89	0,26	0,19
СММ (кг)	0,276**	≤0,01	0,01	0,94	-0,16	0,44
Доля СММ (%)	-0,421**	≤0,01	-0,28	0,10	-0,11	0,58
Осн. обм. (ккал)	0,433**	≤0,01	0,14	0,40	-0,02	0,92
Уд. обм. (ккал/кв.м)	-0,181*	0,05	-0,17	0,31	-0,11	0,61
Вода (кг)	0,414**	≤0,01	0,14	0,41	-0,14	0,49
Внекл. вода (кг)	0,417**	≤0,01	0,12	0,47	-0,11	0,61
Внутрикл. вода (кг)	0,409**	≤0,01	0,15	0,39	-0,16	0,42
Общее количество	121,00		37,00		26,00	

В числителе для расчета индекса НОМА находятся глюкоза и инсулин, соответственно, корреляция индекса НОМА будет отражать совместную корреляцию этих показателей. Действительно, в данном исследовании индекс НОМА аналогично глюкозе среднеположительно коррелирует с возрастом, ОТ/ОБ, высокоположительно с ОТ и отрицательно средне коррелирует с долей СММ. От вклада инсулина присутствует высокая положительная корреляция с ИМТ, однако вклада жировой ткани нет. Возможно, эта связь происходит от изначально невысокого $r=0,4$ инсулина и жировой ткани у пациентов с I степенью ожирения, возможно, на большой выборке значений r инсулина и жировой ткани было бы больше, откуда бы и была корреляция между индексом НОМА и жировой тканью, таблица 43.

Таблица 43

Таблица корреляции индекса НОМА с результатами БИА

Индекс массы тела	Все пациенты		I степень		II+III степень	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	0,09	0,36	0,340*	0,05	-0,23	0,26
Рост (см)	-0,13	0,18	-0,15	0,38	-0,18	0,37
Вес (кг)	0,560**	≤0,01	0,19	0,27	0,11	0,58
Окр. талии (см)	0,664**	≤0,01	0,601**	≤0,01	0,18	0,39
Окр. бедер (см)	0,545**	≤0,01	0,18	0,31	0,09	0,66
ОТ/ОБ	0,483**	≤0,01	0,337*	0,05	0,11	0,61

Фаз. угол 50 кГц (град.)	0,12	0,20	-0,03	0,87	0,11	0,58
ИМТ (кг/кв.м)	0,645**	≤0,01	0,602**	≤0,01	0,34	0,09
ЖМ (кг)	0,607**	≤0,01	0,28	0,10	0,33	0,10
Доля ЖМ (%)	0,618**	≤0,01	0,30	0,08	0,531**	0,01
ТМ (кг)	0,406**	≤0,01	-0,07	0,70	-0,13	0,54
АКМ (кг)	0,416**	≤0,01	-0,01	0,94	-0,11	0,59
Доля АКМ (%)	0,12	0,20	-0,01	0,95	0,09	0,67
СММ (кг)	0,239*	0,01	-0,23	0,19	-0,13	0,52
Доля СММ (%)	-0,502**	≤0,01	-0,463**	0,01	-0,19	0,36
Осн. обм. (ккал)	0,416**	≤0,01	-0,01	0,93	-0,11	0,58
Уд. обм. (ккал/кв.м)	-0,13	0,16	-0,16	0,37	-0,06	0,78
Вода (кг)	0,408**	≤0,01	-0,07	0,71	-0,13	0,53
Внекл. вода (кг)	0,399**	≤0,01	-0,11	0,55	-0,08	0,69
Внутрикл. вода (кг)	0,409**	≤0,01	-0,07	0,71	-0,16	0,43
Общее количество	115,00		35,00		26,00	

Несмотря на наличие корреляции между инсулином и жировой тканью, корреляция между инсулинорезистентностью и жировой тканью отсутствует у пациентов с I степенью ожирения, и есть только высокая положительная корреляция между инсулинорезистентностью и ОТ и ИМТ. Но если посмотреть на группу со II+III степенью, появляется корреляция наличия инсулинорезистентности с долей ЖМ (%), вероятно, это связано с большим объемом, а как следствие и большим вкладом жировой ткани в развитие инсулинорезистентности у пациентов со II+III степенью ожирения (см. таблицу 44).

Таблица 44

Таблица корреляции инсулинорезистентности с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		I степень		II+III степень	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	0,11	0,25	0,30	0,08	-0,15	0,47
Рост (см)	-0,06	0,53	-0,14	0,43	0,16	0,44
Вес (кг)	0,513**	≤0,01	0,16	0,37	0,33	0,10
Окр. талии (см)	0,587**	≤0,01	0,545**	≤0,01	0,18	0,37
Окр. бедер (см)	0,523**	≤0,01	0,18	0,29	0,30	0,14
ОТ/ОБ	0,379**	≤0,01	0,28	0,10	-0,11	0,58
Фаз. угол 50 кГц (град.)	0,10	0,27	0,02	0,91	0,04	0,86
ИМТ (кг/кв.м)	0,571**	≤0,01	0,502**	≤0,01	0,32	0,11
ЖМ (кг)	0,522**	≤0,01	0,16	0,35	0,37	0,06
Доля ЖМ (%)	0,504**	≤0,01	0,15	0,38	0,419*	0,03
ТМ (кг)	0,421**	≤0,01	0,07	0,70	0,17	0,40
АКМ (кг)	0,429**	≤0,01	0,09	0,62	0,18	0,37
Доля АКМ (%)	0,10	0,27	0,03	0,85	0,01	0,95
СММ (кг)	0,273**	≤0,01	-0,07	0,67	0,11	0,60
Доля СММ (%)	-0,396**	≤0,01	-0,32	0,06	-0,09	0,65
Осн. обм. (ккал)	0,430**	≤0,01	0,09	0,60	0,18	0,37
Уд. обм. (ккал/кв.м)	-0,10	0,29	-0,02	0,92	-0,07	0,73
Вода (кг)	0,422**	≤0,01	0,07	0,70	0,18	0,39
Внекл. вода (кг)	0,404**	≤0,01	0,01	0,94	0,18	0,38
Внутрикл. вода (кг)	0,423**	≤0,01	0,07	0,67	0,15	0,47

Общее количество	115,00		35,00		26,00	
------------------	--------	--	-------	--	-------	--

Липидный обмен Общий холестерин

Понятие «нормальный уровень холестерина» сегодня заменяется понятием «целевой уровень», а данный целевой уровень зависит от категории риска, к которой относится пациент. В данном исследовании нормальным уровнем холестерина считали цифры менее 5,2 ммоль/л. Анализ общего холестерина (ОХ) присутствовал у 122 человек, средний уровень $5,45 \pm 1,25$, а медиана составила 5,49. Превышение холестерина выше 5,2 ммоль/л - у 68 человек, или у 55,7% всей выборки, рисунок 140. Распределение по группам представлено в таблице 45.

Таблица 45

Распределение по группам в зависимости от уровня общего холестерина

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	Общий холестерин >5,2 ммоль/л Количество пациентов	Процент от группы	Всего пациентов
Норма	$5,03 \pm 1,01$	4,86	5	45,5%	11
Избыточная масса тела	$5,57 \pm 1,12$	5,58	31	60,8%	51
I степень	$5,53 \pm 1,58$	5,18	18	50%	36
II+III степень	$5,3 \pm 1,03$	5,54	14	58,3%	24
Итого	$5,45 \pm 1,25$	5,49	68	55,7%	122

Уровень общего холестерина достоверно не отличался в разных группах $p > 0,05$.

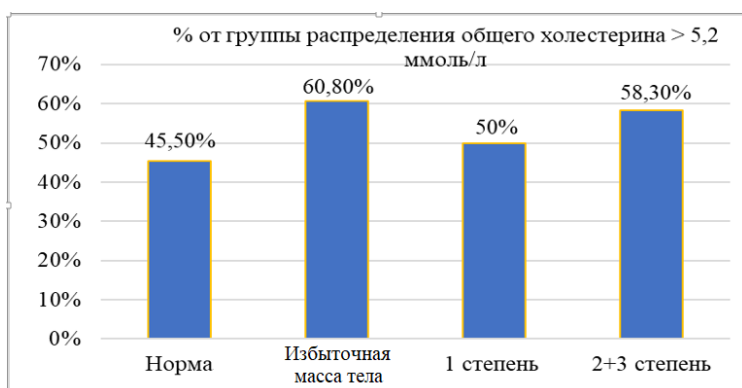


Рис. 140. Распределение повышенного уровня холестерина по группам.

Корреляция между результатами БИА и общим холестерином найдена в группе лиц с избыточной массой тела: $r = -0,328$, $p = 0,019$, $n = 51$, в других группах и всей выборке больше корреляций не было обнаружено. В связи с этим данную корреляцию можно рассматривать как случайную.

ЛПВП

Прогностически негативным уровнем ЛПВП принято считать уровень ≤ 1 ммоль/л [310]. Данный параметр был у 100 человек. Среднее значение $1,18 \pm 0,28$, медиана 1,2. Снижение ЛПВП ниже 1 ммоль/л зафиксировано у 31 из 100 пациентов, то есть у 31% из всей выборки, рисунок 141. Распределение по группам представлено в таблице 46.

Таблица 46

Распределение по группам в зависимости от уровня ЛПВП

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	ЛПВП ≤1 ммоль/л Количество пациентов	Процент от группы	Всего пациентов
Норма	1,4±0,21	1,39	0	0%	8
Избыточная масса тела	1,2±0,3	1,21	14	33,3%	42
I степень	1,17±0,26	1,22	7	23,3%	30
II+III степень	1,02±0,2	1,01	10	50%	20
Итого	1,18± 0,28	1,2	31	31%	100

Уровень ЛПВП достоверно отличался в разных группах $p=0,006$.

Какая-либо корреляция между показателями БИА и ЛПВП в группе лиц с нормальным весом и избыточной массой тела отсутствовала. Результат для других приведен в таблице 47.

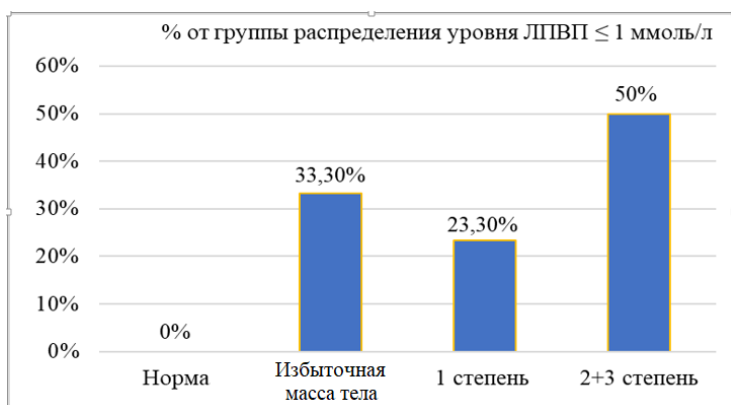


Рис. 141. Распределение уровня ЛПВП <1 ммоль/л по группам.

Таблица 47

Корреляции ЛПВП с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		I степень		II+III степень	
	г	р	г	р	г	р
Возраст	0,04	0,68	-0,17	0,36	0,06	0,81
Рост (см)	0,10	0,33	0,24	0,21	-0,16	0,49
Вес (кг)	-0,212*	0,03	0,33	0,08	-0,12	0,60
Окр. талии (см)	-0,306**	≤0,01	0,11	0,56	0,08	0,75
Окр. бедер (см)	-0,246*	0,01	0,33	0,07	-0,13	0,57
ОТ/ОБ	-0,251*	0,01	-0,19	0,33	0,34	0,14
Фаз. угол 50 кГц (град.)	-0,17	0,08	-0,16	0,40	-0,03	0,91
ИМТ (кг/кв.м)	-0,295**	≤0,01	0,12	0,51	0,04	0,86
ЖМ (кг)	-0,252*	0,01	0,11	0,56	0,17	0,48
Доля ЖМ (%)	-0,249*	0,01	-0,04	0,85	0,504*	0,02
ТМ (кг)	-0,17	0,10	0,422*	0,02	-0,33	0,16
АКМ (кг)	-0,19	0,05	0,29	0,12	-0,36	0,12
Доля АКМ (%)	-0,18	0,08	-0,18	0,35	-0,02	0,95
СММ (кг)	-0,16	0,11	0,425*	0,02	-0,445*	0,05
Доля СММ (%)	0,10	0,34	0,31	0,09	-0,519*	0,02
Осн. обм. (ккал)	-0,19	0,05	0,29	0,12	-0,35	0,13
Уд. обм. (ккал/кв.м)	-0,11	0,29	-0,13	0,48	-0,37	0,11
Вода (кг)	-0,16	0,10	0,425*	0,02	-0,35	0,13
Внекл. вода (кг)	-0,16	0,11	0,453*	0,01	-0,31	0,18

Внутрикл. вода (кг)	-0,16	0,11	0,393*	0,03	-0,35	0,13
Общее количество	100,00		30,00		20,00	

Основная функция ЛПВП - обратный транспорт избытка холестерина от разных органов в печень. Результаты получились противоречивыми: у лиц с I степенью ожирения ЛПВП положительно средне коррелирует с СММ, в то же время у лиц со II+III степенью ожирения эта корреляция отрицательная плюс появляется высокая отрицательная корреляция с долей СММ $r=-0,519$, $p=0,02$. У лиц с I степенью ожирения корреляция доли СММ хоть и не была статистически достоверна $p=0,09$, но также была положительная $r=0,31$. Объяснить патофизиологию данного результата сложно, можно только отметить, что у пациентов с I степенью ожирения % ТМ от веса тела, включающий в себя СММ, больше, чем этот же % у лиц со II+III степенью. Соответственно, % масса органов, от которых транспортируется холестерин, больше, следовательно, должно быть больше % соотношение ЛПВП относительно лиц с большим количеством жировой ткани, но даже эта гипотеза не объясняет, почему корреляция стала отрицательной.

ЛПНП

Результаты анализа крови на ЛПНП были обнаружены у 100 пациентов. Прогностически негативным уровнем ЛПНП считали уровень выше 2,6 ммоль/л [10]. Средний уровень ЛПНП составил $3,71 \pm 1,01$, медиана 3,6. Уровень ЛПНП выше 2,6 ммоль/л у 88 человек, или у 88% пациентов от всей выборки (рис. 142). Распределение по группам представлено в таблице 49.

Таблица 49

Распределение по группам в зависимости от уровня ЛПНП

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	ЛПНП >2,6 ммоль/л Количество пациентов	Процент от группы	Всего пациентов
Норма	$3,28 \pm 0,69$	3,02	8	100%	8
Избыточная масса тела	$3,8 \pm 0,94$	3,78	36	85,7%	42
I степень	$3,79 \pm 1,27$	3,77	27	90%	30
II+III степень	$3,56 \pm 0,82$	3,64	17	85%	20
Итого	$3,71 \pm 1,01$	3,6	88	88%	100

Уровень ЛПНП достоверно не отличался в разных группах $p>0,05$.

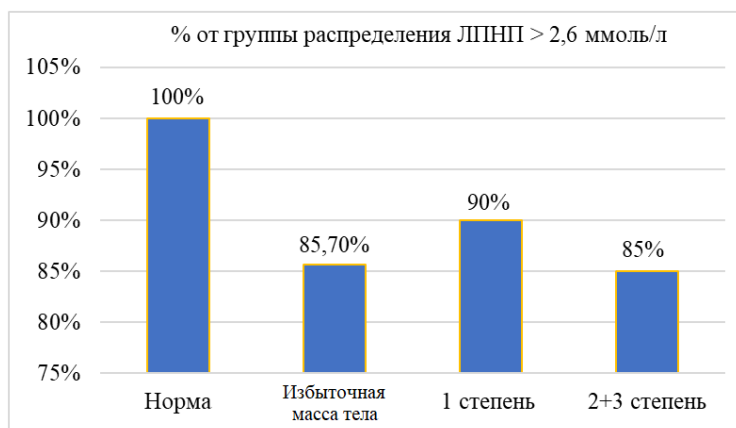


Рис. 142. Распределение уровня ЛПНП выше 2,6 ммоль/л по группам.

Корреляция между ЛПНП присутствовала только в группах с нормальным весом, с избыточной массой тела и I степенью ожирения (см. таблицу 50).

Корреляции ЛПНП с результатами БИА

Параметры	Норма		Избыточная масса тела		I степень	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	0,50	0,20	-0,22	0,17	-0,04	0,83
Рост (см)	-0,46	0,25	-0,09	0,56	0,24	0,19
Вес (кг)	-0,49	0,22	-0,21	0,18	0,392*	0,03
Окр. талии (см)	0,01	0,98	-0,14	0,39	0,22	0,24
Окр. бедер (см)	-0,05	0,91	-0,04	0,81	0,36	0,05
ОТ/ОБ	0,11	0,80	-0,04	0,80	-0,10	0,59
Фаз. угол 50 кГц (град.)	-0,06	0,89	0,20	0,21	-0,20	0,29
ИМТ (кг/кв.м)	-0,33	0,42	-0,307*	0,05	0,390*	0,03
ЖМ (кг)	0,02	0,96	-0,04	0,81	0,402*	0,03
Доля ЖМ (%)	0,19	0,65	0,01	0,96	0,32	0,09
ТМ (кг)	-0,45	0,26	-0,22	0,16	0,14	0,45
АКМ (кг)	-0,743*	0,03	-0,08	0,61	0,14	0,46
Доля АКМ (%)	-0,07	0,87	0,19	0,22	-0,19	0,32
СММ (кг)	-0,738*	0,04	-0,12	0,44	0,13	0,50
Доля СММ (%)	-0,67	0,07	0,13	0,43	0,04	0,82
Осн. обм. (ккал)	-0,762*	0,03	-0,08	0,62	0,14	0,47
Уд. обм. (ккал/кв.м)	-0,45	0,26	0,06	0,71	-0,30	0,10
Вода (кг)	-0,45	0,26	-0,22	0,16	0,14	0,47
Внекл. вода (кг)	-0,55	0,16	-0,21	0,18	0,18	0,35
Внутрикл. вода (кг)	-0,42	0,30	-0,22	0,16	0,11	0,57
Общее количество	8,00		42,00		30,00	

Имеющаяся корреляция между ЛПНП и показателями БИА в группе лиц с нормальным весом показана на 8 пациентах, этого количества недостаточно для полноценного и достоверного результата. В то же время выявлена отрицательная средняя корреляция между ИМТ и ЛПНП в группе лиц с избыточной массой тела и такая же средняя, но отрицательная корреляция в группе лиц с I степенью ожирения. Пациенты с избыточной массой тела по метаболическим параметрам ближе к пациентам с нормальным весом, то есть в их организмах гомеостаз поддерживается в том числе за счет снижения уровня ЛПНП и, соответственно, транспорта холестерина в органы при повышении ИМТ. А в случае данной группы речь идет о пациентах с повышенным ИМТ за счет объема жировой ткани. У пациентов с I степенью ожирения данная компенсация не работает, и рост ИМТ положительно средне коррелирует с ЛПНП, увеличивая при этом риски сердечно-сосудистых заболеваний и не только.

Триглицериды

Этот параметр был в историях болезни 109 пациентов, и его средний уровень составил $1,85 \pm 1,56$, а медиана 1,52. Верхней границей нормы принято значение триглицеридов $>1,7$ ммоль/л. Повышенный уровень триглицеридов, то есть $>1,7$ ммоль, был у 47 человек, или у 43,1% пациентов от всей выборки (рис. 143). Распределение по группам представлено в таблице 51.

Таблица 51

Распределение по группам в зависимости от уровня триглицеридов

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	Триглицериды >1,7 ммоль/л Количество пациентов	Процент от группы	Всего пациентов
Норма	1,01±0,66	0,71	1	11,1%	9
Избыточная масса тела	1,89±1,23	1,65	21	45,7%	46
I степень	1,77±1,06	1,42	11	34,4%	32
II+III степень	2,2±1,19	2,01	14	63,6%	22
Итого	1,85±1,56	1,52	47	43,1	109

Уровень триглицеридов достоверно отличался в разных группах $p=0,007$.

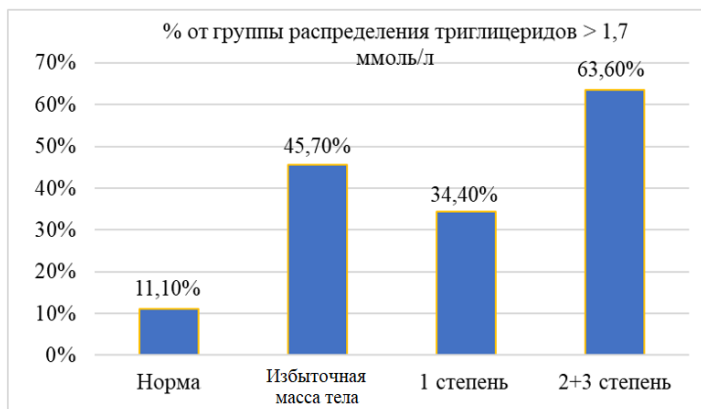


Рис. 143. Распределение повышенного уровня триглицеридов по группам.

Корреляция между триглицеридами и результатами БИА отсутствовала только в группе пациентов с II+III степенью ожирения, для остальных групп результаты приведены в таблице 52.

Таблица 52

Корреляции триглицеридов с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		Норма		Избыточная масса тела		I степень	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст	0,16	0,10	0,22	0,57	-0,16	0,29	0,483**	0,01
Рост (см)	-0,07	0,46	-0,672*	0,05	≤0,01	0,98	-0,23	0,20
Вес (кг)	0,244*	0,01	0,31	0,42	0,05	0,74	-0,06	0,75
Окр. талии (см)	0,390**	≤0,01	0,34	0,36	0,28	0,06	0,606**	≤0,01
Окр. бедер (см)	0,246**	0,01	0,36	0,34	0,09	0,57	0,09	0,62
ОТ/ОБ	0,398**	≤0,01	0,32	0,39	0,312*	0,03	0,416*	0,02
Фаз. угол 50 кГц (град.)	0,01	0,93	0,42	0,26	0,13	0,40	-0,24	0,18
ИМТ (кг/кв.м)	0,285**	≤0,01	0,47	0,21	0,14	0,35	0,25	0,17
ЖМ (кг)	0,303**	≤0,01	0,717*	0,03	0,26	0,08	0,01	0,97
Доля ЖМ (%)	0,323**	≤0,01	0,783*	0,01	0,340*	0,02	0,05	0,81
ТМ (кг)	0,15	0,13	-0,07	0,86	-0,08	0,61	-0,13	0,48
АКМ (кг)	0,13	0,17	0,11	0,78	-0,05	0,76	-0,19	0,31
Доля АКМ (%)	0,02	0,84	0,48	0,19	0,13	0,37	-0,22	0,23
СММ (кг)	0,06	0,50	-0,45	0,22	-0,09	0,57	-0,23	0,20
Доля СММ (%)	-0,301**	≤0,01	-0,65	0,06	-0,05	0,74	-0,389*	0,03
Осн. обм. (ккал)	0,13	0,17	0,13	0,73	-0,05	0,75	-0,18	0,32
Уд. обм. (ккал/кв.м)	-0,11	0,24	0,08	0,83	-0,12	0,42	-0,08	0,66
Вода (кг)	0,14	0,14	-0,07	0,86	-0,08	0,61	-0,13	0,46

Внекл. вода (кг)	0,15	0,13	-0,18	0,64	-0,07	0,66	-0,16	0,38
Внутрикл. вода (кг)	0,15	0,13	0,01	0,98	-0,09	0,57	-0,13	0,48
Общее количество	109,00		9,00		46,00		32,00	

Триглицериды - это основная форма хранения жиров (эфир глицерола и высших жирных кислот) в жировой ткани, также они являются энергетическим субстратом для мышечной ткани. У пациентов с избыточной массой тела доля ЖМ положительно средне коррелирует с триглицеридами, это можно объяснить тем, что данные пациенты еще не обладают большим запасом жировой ткани, где могло бы быть депонировано большое количество триглицеридов, однако избыточный вес за счет жировой ткани в данном случае уже имеется, при этом доля свободно циркулирующих триглицеридов остается довольно большой и может коррелировать с жировой тканью. У пациентов с I и II+III степенью ожирения данная корреляция отсутствует.

Для пациентов с I степенью ожирения найдена отрицательная средняя корреляция доли СММ и триглицеридов. У пациентов с I степенью ожирения доля СММ меньше, чем доля СММ у лиц с нормальным весом и чем у лиц с избыточной массой тела, следовательно, относительное содержание мышечной ткани в теле меньше, значит, необходимо меньше энергетического субстрата для их питания, в данном случае триглицеридов. Ситуация очень похожа на глюкозу, где она также средне коррелировала с долей СММ ($p=-0,347$, $p=0,03$), у пациентов с I степенью ожирения, только связь не с инсулинорезистентностью, а с долей СММ у каждого отдельного пациента.

Гормоны Тестостерон

Результаты общего тестостерона крови были у 130 пациентов. Средний уровень тестостерона у этих пациентов составил $12,76 \pm 5,03$ нмоль/л, медиана 11,89 (рис. 144).

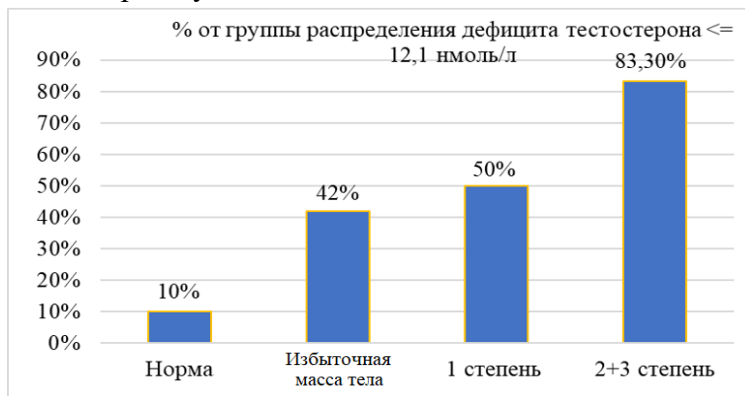


Рис. 144. Распределение дефицита тестостерона по группам.

Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов дефицитом считается уровень тестостерона $<12,1$ нмоль/л [310]. Тестостерон ниже 12,1 нмоль/л выявлен у 67 человек, или у 51,54% пациентов от всей выборки. Распределение по группам представлено в таблице 53. Отчетливо видно, как растет количество пациентов с дефицитом тестостерона вместе с ИМТ, то есть с ожирением.

Таблица 53

Распределение по группам в зависимости от уровня тестостерона

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	Тестостерон $\leq 12,1$ нмоль/л Количество пациентов	Процент от группы	Всего пациентов
Норма	16,7 \pm 3,67	17,34	1	10%	10
Избыточная масса тела	14,1 \pm 4,87	13,75	21	42%	50
I степень	12,79 \pm 4,69	12,6	20	50%	40
II+III степень	9,14 \pm 4,08	8,34	25	83,3%	30
Итого	12,76 \pm 5,03	11,89	67	51,54%	130

Уровень тестостерона достоверно отличался в разных группах $p < 0,001$.

Ни в какой из групп по степени ожирения не было обнаружено корреляции между тестостероном и результатами БИА (табл. 54).

Таблица 54

Корреляции тестостерона с результатами БИА

Параметры	Все пациенты	
	r	p
Возраст	-0,04	0,67
Рост (см)	0,04	0,65
Вес (кг)	-0,453**	$\leq 0,01$
Окружность талии (см)	-0,482**	$\leq 0,01$
Окружность бедер (см)	-0,417**	$\leq 0,01$
ОТ/ОБ	-0,317**	$\leq 0,01$
Фазовый угол 50 кГц (град.)	-0,04	0,66
ИМТ (кг/кв.м)	-0,490**	$\leq 0,01$
ЖМ (кг)	-0,466**	$\leq 0,01$
Доля ЖМ (%)	-0,432**	$\leq 0,01$
ТМ (кг)	-0,381**	$\leq 0,01$
АКМ (кг)	-0,389**	$\leq 0,01$
Доля АКМ (%)	-0,04	0,69
СММ (кг)	-0,303**	$\leq 0,01$
Доля СММ (%)	0,315**	$\leq 0,01$
Основной обмен (ккал)	-0,389**	$\leq 0,01$
Удельный обмен (ккал/кв.м)	0,08	0,35
Вода (кг)	-0,382**	$\leq 0,01$
Внеклеточная вода (кг)	-0,370**	$\leq 0,01$
Внутриклеточная вода (кг)	-0,388**	$\leq 0,01$
Общее количество	130,00	

При корреляционном анализе тестостерона и результатов БИА какая-либо корреляция отсутствовала во всех группах по степени ожирения, но найдено большое количество корреляций во всей выборке, однако анализ всей выборки не имеет смысла ввиду того, что такие пациенты разнообразны по степени ожирения, а у лиц с повышенным весом уровень тестостерона должен быть изначально ниже, чем у лиц с нормальным весом, из-за повышенной ароматизации и превращения его в эстрадиол и в дальнейшем - подавления эстрадиолом синтеза ГнРГ и ЛГ, соответственно, и синтеза тестостерона. В данной выборке уровень тестостерона действительно статистически значимо $p < 0,001$ отличался в разных группах, разделенных по степени ожирения.

Эстрадиол

В результатах анализов уровень эстрадиола присутствовал у 123 человек, а средний уровень составил $35,57 \pm 17,35$, медиана 31,87. Мы взяли за нормальный уровень эстрадиола уровень до 41,2 пг/мл. Избыток эстрадиола был выявлен у 41 человека, или у 33,3% всей выборки (рис. 145). Распределение по группам представлено в таблице 55

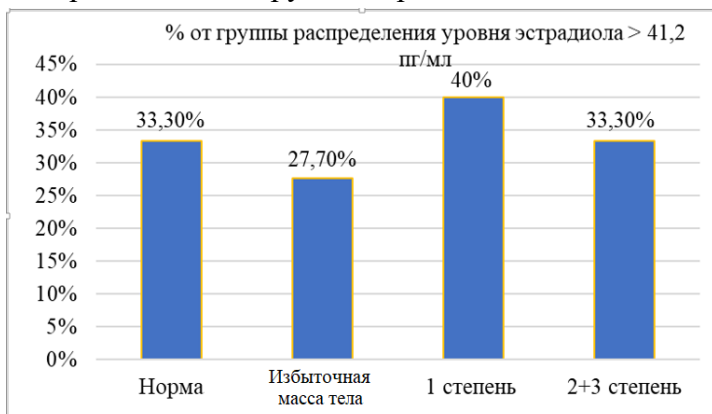


Рис. 145. Распределение избытка эстрадиола по группам.

Таблица 55

Распределение по группам в зависимости от уровня эстрадиола

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	Эстрадиол > 41,2 пг/мл Количество пациентов	Процент от группы	Всего пациентов
Норма	$38,24 \pm 20,7$	27,51	3	33,3%	9
Избыточная масса тела	$33,09 \pm 15,42$	30,78	13	27,7%	47
I степень	$38,79 \pm 19,6$	36,08	16	40%	40
II+III степень	$34,23 \pm 15,89$	30,5	9	33,3%	27
Итого	$35,57 \pm 17,35$	31,87	41	33,3%	123

Уровень эстрадиола статистически значимо не отличался в группах в зависимости от степени ожирения $p > 0,05$.

Корреляция между эстрадиолом и результатами БИА отсутствовала в группе лиц с избыточной массой тела и I степенью ожирения, для других групп результаты приведены в таблице 56.

Таблица 56

Корреляции эстрадиола с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		Норма		II+III степень	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	-0,08	0,35	0,13	0,75	-0,32	0,10
Рост (см)	0,178*	0,05	0,26	0,51	0,36	0,07
Вес (кг)	0,08	0,39	0,30	0,43	0,471*	0,01
Окружность талии (см)	0,02	0,79	0,40	0,28	0,30	0,13
Окружность бедер (см)	0,07	0,44	0,30	0,43	0,27	0,17
ОТ/ОБ	0,00	0,99	0,10	0,80	-0,04	0,86
Фазовый угол 50 кГц (град.)	-0,07	0,43	0,18	0,65	-0,07	0,71
ИМТ (кг/кв.м)	0,03	0,72	0,05	0,90	0,29	0,14
ЖМ (кг)	0,04	0,67	-0,28	0,47	0,31	0,12
Доля ЖМ (%)	0,03	0,78	-0,27	0,49	0,12	0,56
ТМ (кг)	0,15	0,10	0,820**	0,01	0,536**	$\leq 0,01$
АКМ (кг)	0,08	0,41	0,60	0,09	0,508**	0,01

Доля АКМ (%)	-0,07	0,43	0,19	0,62	-0,07	0,71
СММ (кг)	0,222*	0,01	0,733*	0,02	0,580**	≤0,01
Доля СММ (%)	0,07	0,42	0,07	0,86	0,22	0,27
Осн,Обм, (ккал)	0,08	0,41	0,60	0,09	0,519**	0,01
Уд,Обм, (ккал/кв.м)	-0,02	0,81	0,62	0,08	0,04	0,84
Вода (кг)	0,15	0,10	0,820**	0,01	0,537**	≤0,01
Внеклеточная вода (кг)	0,16	0,07	0,700*	0,04	0,546**	≤0,01
Внутриклеточная вода (кг)	0,15	0,11	0,728*	0,03	0,468*	0,01
Общее количество	123,00		9,00		27,00	

Эстрадиол физиологически образуется у всех мужчин, однако у лиц с ожирением образование эстрадиола становится выше нормальных значений за счет повышенной активности фермента ароматазы в избыточно развитой жировой ткани, в совокупности со стимулирующим на ароматазу действием системного воспаления в жировой ткани. На нашей выборке этого эффекта не было продемонстрировано, уровень эстрадиола статистически значимо не отличался во всех группах по степени ожирения $p > 0,05$. Более того, одной из проверяемых гипотез данной работы была связь жировой массы с уровнем эстрадиола, предполагалась высокая положительная корреляция у лиц с I, II+III степенью ожирения, но полученные результаты полностью опровергли эту связь, корреляции нет. При этом у лиц со II+III степенью ожирения наблюдается высокая положительная корреляция эстрадиола с АКМ, СММ и основным обменом, что также противоречит гипотезе. Данные результаты требуют дополнительного исследования для их подтверждения или опровержения.

Дигидротестостерон

Данный параметр был определен у 98 человек. Средний уровень дигидротестостерона составил $631,85 \pm 285,99$, медиана 537,5. Верхним уровнем нормы для дигидротестостерона принято значение >990 пг/мл. Превышение нормы выявлено у 8 человек, или у 8,2% пациентов. В связи с низким числом повышенных значений распределение повышенного уровня дигидротестостерона по группам не рассматривалось, оценивали только средние значения и медиану, таблица 57.

Таблица 57

Распределение по группам в зависимости от уровня дигидротестостерона

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	Всего пациентов
Норма	$758,59 \pm 256,38$	614,3	7
Избыточная масса тела	$657,47 \pm 311,42$	566	39
I степень	$602,53 \pm 295,28$	491,46	30
II+III степень	$586,09 \pm 230,48$	482,31	22
Итого	$631,85 \pm 285,99$	537,5	98

Уровень дигидротестостерона статистически значимо не отличался среди групп $p = 0,14$.

Какая-либо корреляция между дигидротестостероном и результатами БИА отсутствовала только в группе лиц с нормальным весом, для остальных групп результаты приведены в таблице 58.

Таблица 58

Корреляции дигидротестостерона с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		Избыточная масса тела		I степень		II+III степень	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст	-0,320**	≤0,01	-0,15	0,35	-0,364*	0,05	-0,528*	0,01
Рост (см)	0,19	0,06	0,08	0,65	0,11	0,58	0,28	0,21
Вес (кг)	-0,17	0,08	-0,01	0,93	0,06	0,76	0,12	0,60
Окр. талии (см)	-0,16	0,11	0,23	0,15	-0,16	0,41	-0,07	0,75
Окр. бедер (см)	-0,18	0,07	-0,25	0,13	0,17	0,38	-0,17	0,46
ОТ/ОБ	-0,07	0,51	0,392*	0,01	-0,31	0,10	0,05	0,82
Фаз. угол 50 кГц (град.)	0,221*	0,03	0,13	0,42	0,28	0,14	0,546**	0,01
ИМТ (кг/кв.м)	-0,242*	0,02	-0,21	0,20	-0,10	0,59	-0,04	0,85
ЖМ (кг)	-0,12	0,25	0,10	0,54	0,08	0,67	0,12	0,58
Доля ЖМ (%)	-0,07	0,51	0,18	0,28	0,22	0,24	0,08	0,73
ТМ (кг)	-0,200*	0,05	-0,13	0,42	-0,03	0,89	0,13	0,57
АКМ (кг)	-0,11	0,29	-0,13	0,44	0,05	0,81	0,42	0,05
Доля АКМ (%)	0,227*	0,02	0,14	0,39	0,26	0,16	0,558**	0,01
СММ (кг)	-0,13	0,20	-0,15	0,36	0,01	0,97	0,23	0,29
Доля СММ (%)	0,19	0,06	-0,03	0,87	0,12	0,53	0,35	0,11
Осн. обм. (ккал)	-0,11	0,29	-0,12	0,45	0,05	0,80	0,41	0,06
Уд. обм. (ккал/кв.м)	0,03	0,74	-0,11	0,50	0,00	0,99	0,456*	0,03
Вода (кг)	-0,20	0,05	-0,13	0,43	-0,03	0,89	0,13	0,56
Внекл. вода (кг)	-0,18	0,08	-0,13	0,45	0,06	0,74	0,10	0,66
Внутрикл. вода (кг)	-0,217*	0,03	-0,16	0,33	-0,07	0,71	0,14	0,54
Общее количество	98,00		39,00		30,00		22,00	

Дигидротестостерон, так же как и тестостерон, является анаболическим гормоном, при этом он обладает большей андрогенной активностью, однако его свободно циркулирующий уровень меньше, чем таковой для тестостерона, а основные эффекты проявляются в местах его образования посредством 5 α -редуктазы, в первую очередь в предстательной железе, как, впрочем, во всех органах и тканях.

Дигидротестостерон высокоположительно коррелирует с фазовым углом, долей АКМ и среднеположительно с удельным основным обменом (УОО) у пациентов со II+III степенью ожирения. Данные результаты логичны - мужчины с высоким уровнем анаболических гормонов эндогенного и/или экзогенного происхождения обладают лучшими показателями в наборе мышечной массы при силовых тренировках, соответственно, большим ее количеством. Сложнее с результатами удельного основного обмена, высокие его показатели характерны для бодибилдеров, у которых много мышечной ткани под поверхностью кожи - мышечный рельеф, данная мышечная ткань и обеспечивает высокий УОО. А у лиц с II+III степенью ожирения большая площадь кожи обусловлена жировой тканью, практически не вносящей вклад в основной обмен.

Дигидротестостерон высоко отрицательно коррелирует с возрастом $r=-0,528$, $p=0,01$, данный факт есть проявление «возрастного андрогенного дефицита», уже хорошо изученной проблемы.

Пролактин

Результат анализа крови на уровень пролактина присутствовал у 102 человек. Средний уровень пролактина составил $191,26 \pm 117,36$, медиана 162. Нормальный уровень пролактина - это

уровень до 20 в нг/мл, или 426 в мкМЕ/мл. Превышение нормы 426 мкМЕ/мл выявлено у 5 человек, или у 5% всей выборки. В связи с низким числом повышенных значений распределение повышенного уровня пролактина по группам не рассматривалось, оценивали только средние значения и медиану, таблица 59.

Таблица 59

Распределение по группам в зависимости от уровня пролактина

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	Всего пациентов
Норма	202,29±189,94	142,82	8
Избыточная масса тела	186,95±91,32	177,53	40
I степень	180,27±98,13	147,76	32
II+III степень	211,05±154,4	168,87	22
Итого	191,26±117,36	162	102

Уровень пролактина статистически значимо не отличался среди групп $p=0,61$.

Какая-либо корреляция между пролактином и результатами БИА отсутствовала во всех группах, за исключением лиц с I степенью ожирения. Результаты приведены в таблице 60.

Таблица 60

Корреляции пролактина с результатами БИА

Параметры	I степень	
	r	p
Возраст	-0,32	0,07
Рост (см)	0,365*	0,04
Вес (кг)	0,454**	0,01
Окружность талии (см)	0,17	0,34
Окружность бедер (см)	0,447*	0,01
ОТ/ОБ	-0,27	0,13
Фазовый угол 50 кГц (град.)	0,13	0,47
ИМТ (кг/кв.м)	0,30	0,10
ЖМ (кг)	0,31	0,08
Доля ЖМ (%)	0,16	0,38
ТМ (кг)	0,425*	0,02
АКМ (кг)	0,412*	0,02
Доля АКМ (%)	0,13	0,48
СММ (кг)	0,34	0,05
Доля СММ (%)	0,18	0,33
Осн. обм. (ккал)	0,407*	0,02
Уд. обм. (ккал/кв.м)	-0,17	0,35
Вода (кг)	0,425*	0,02
Внеклеточная вода (кг)	0,454**	0,01
Внутриклеточная вода (кг)	0,382*	0,03
Общее количество	32,00	

Пролактин - ключевой гормон женской половой системы. У мужчин его повышенный уровень может способствовать развитию не только гинекомастии, но и лактации при наличии грудной железы. Более того, пролактин может ингибировать синтез гонадотропин-рилизинг

гормона, активность клеток Сертоли и Лейдига, то есть угнетать всю гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось [310]. По нашим данным, корреляция между пролактином и результатами БИА была выявлена только в группе лиц с I степенью ожирения, средней степени. Мы предполагаем, что пролактин не имеет прямой связи с показателями БИА, а полученные корреляции зависят от других факторов, которые невозможно учесть в данном исследовании.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ)

Результат анализа крови на уровень ЛГ присутствовал у 72 человек. Средний уровень этого показателя составил $3,97 \pm 2,16$, медиана 3,6. Нормальный диапазон для ЛГ является уровень от 1,2 до 9,6 мМЕ/мл [310]. Значения ЛГ выше 9,6 мМЕ/мл выявлены у 1 человека, ниже 1,2 мМЕ/мл - у 4 человек. В связи с низким числом сниженных/повышенных значений распределение уровня ЛГ не в пределах референсных значений по группам не рассматривалось, оценивали только средние значения и медиану, таблица 61.

Таблица 61

Распределение по группам в зависимости от уровня ЛГ

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	Всего пациентов
Норма	$3,19 \pm 1,72$	3,52	8
Избыточная масса тела	$4,53 \pm 2,07$	4,54	25
I степень	$4,02 \pm 2,49$	3,77	21
II+III степень	$3,48 \pm 1,99$	2,66	18
Итого	$3,97 \pm 2,16$	3,6	72

Уровень ЛГ статистически значимо не отличался среди групп $p=0,178$.

Корреляция между ЛГ и результатами БИА отсутствовала в группе пациентов с I степенью ожирения, для других групп результаты приведены в таблице 62.

Таблица 62

Корреляции ЛГ с результатами БИА

Параметры	Норма		Избыточная масса тела		II+III степень	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	-0,01	0,98	0,464*	0,02	0,16	0,51
Рост (см)	-0,11	0,80	-0,15	0,48	-0,651**	$\leq 0,01$
Вес (кг)	-0,64	0,09	-0,03	0,90	-0,34	0,17
Окр. талии (см)	-0,32	0,44	0,20	0,34	0,01	0,97
Окр. бедер (см)	-0,34	0,40	-0,23	0,28	-0,05	0,86
ОТ/ОБ	-0,01	0,98	0,31	0,13	0,04	0,86
Фаз. угол 50 кГц (град.)	-0,47	0,24	-0,396*	0,05	0,00	0,99
ИМТ (кг/кв.м)	-0,17	0,69	0,08	0,70	0,10	0,70
ЖМ (кг)	0,06	0,89	0,01	0,97	-0,18	0,47
Доля ЖМ (%)	0,12	0,78	0,02	0,92	-0,02	0,94
ТМ (кг)	-0,68	0,06	-0,04	0,84	-0,32	0,20
АКМ (кг)	-0,61	0,11	-0,26	0,21	-0,39	0,11
Доля АКМ (%)	-0,48	0,23	-0,400*	0,05	0,01	0,97
СММ (кг)	-0,62	0,10	-0,21	0,32	-0,31	0,21
Доля СММ (%)	-0,26	0,53	-0,39	0,06	-0,16	0,52
Осн. обм. (ккал)	-0,61	0,11	-0,26	0,22	-0,41	0,09
Уд. обм. (ккал/кв.м)	-0,40	0,32	-0,09	0,66	0,08	0,74
Вода (кг)	-0,68	0,06	-0,04	0,83	-0,33	0,18
Внекл. вода (кг)	-0,64	0,09	-0,06	0,77	-0,31	0,21

Внутрикл. вода (кг)	-0,714*	0,05	-0,04	0,84	-0,30	0,23
Общее количество	8,00		25,00		18,00	

Найденные нами корреляции у пациентов с избыточной массой тела и II+III степенью ожирения ЛГ с ростом и возрастом не могут отражать действительное наличие прямой связи ввиду отсутствия известных на сегодняшний день принципов взаимодействия между ними. Предполагается, что данные связи носят случайный характер либо обусловлены влиянием другого фактора, пока неизвестного.

Относительно средней отрицательной корреляции ЛГ с долей АКМ данная связь может быть опосредована влиянием тестостерона. ЛГ стимулирует клетки Лейдига, что запускает синтез тестостерона, а тестостерон увеличивает количество мышечной ткани. Соответственно, уменьшение синтеза тестостерона вызывает уменьшение формирования мышечной ткани, а низкий тестостерон вызывает увеличение синтеза ЛГ. При этом данное явление не наблюдается у лиц с ожирением, что подтверждается нашими данными - у лиц с I, II+III степенью ожирения данный механизм не работает, корреляция между долей СММ и ЛГ в данных группах отсутствует.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)

Результат анализа на уровень ФСГ был у 62 пациентов. Средний уровень составил $5,1 \pm 2,85$, медиана 4,27. Нормальным уровнем ФСГ приняты значения в пределах 1,2-15,8 мМЕ/мл [310]. Значения ФСГ выше 15,8 мМЕ/мл отсутствовали, ниже 1,2 мМЕ/мл выявлены у 2 человек. В связи с низким числом сниженных/повышенных значений распределение уровня ФСГ не в пределах референсных значений по группам не рассматривалось, оценивали только средние значения и медиану, таблица 63.

Таблица 63

Распределение по группам в зависимости от уровня ФСГ

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	Всего пациентов
Норма	$6,79 \pm 2,7$	7,41	7
Избыточная масса тела	$5,98 \pm 2,78$	5,3	20
I степень	$4,36 \pm 2,7$	3,49	18
II+III степень	$4,15 \pm 2,71$	3,42	17
Итого	$5,1 \pm 2,85$	4,27	62

Уровень ФСГ статистически значимо отличался среди групп $p=0,03$.

Корреляция между ФСГ и результатами БИА была найдена только в группе пациентов со II+III степенью ожирения и среди всей выборки без деления на группы, результаты приведены в таблице 64.

Таблица 64

Корреляции ФСГ с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		II+III степень	
	r	p	r	p
Возраст	0,299*	0,02	0,704**	$\leq 0,01$
Рост (см)	0,01	0,97	-0,18	0,49
Вес (кг)	-0,349**	0,01	-0,14	0,60
Окружность талии (см)	-0,285*	0,03	0,13	0,61
Окружность бедер (см)	-0,24	0,06	0,26	0,32

ОТ/ОБ	-0,21	0,11	-0,13	0,63
Фазовый угол 50 кГц (град.)	-0,289*	0,02	-0,34	0,18
ИМТ (кг/кв.м)	-0,323*	0,01	0,12	0,65
ЖМ (кг)	-0,302*	0,02	-0,20	0,44
Доля ЖМ (%)	-0,280*	0,03	-0,20	0,45
ТМ (кг)	-0,297*	0,02	-0,05	0,86
АКМ (кг)	-0,373**	≤0,01	-0,24	0,35
Доля АКМ (%)	-0,301*	0,02	-0,34	0,19
СММ (кг)	-0,311*	0,01	-0,14	0,59
Доля СММ (%)	0,00	0,99	-0,29	0,26
Основной обмен (ккал)	-0,372**	≤0,01	-0,22	0,39
Уд. обм. (ккал/кв.м)	-0,05	0,67	-0,21	0,41
Вода (кг)	-0,299*	0,02	-0,04	0,87
Внеклеточная вода (кг)	-0,310*	0,01	-0,07	0,78
Внутриклеточная вода (кг)	-0,292*	0,02	-0,02	0,94
Общее количество	62,00		17,00	

Относительно ФСГ найдена всего 1 корреляция с возрастом, у пациентов со II+III степенью ожирения, предполагаем аналогично ЛГ, что она носит случайный характер или обусловлена влиянием неизвестного нам фактора.

Витамин D

Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, сниженным уровнем витамина D3 считали значения ниже 30 нг/мл, оптимальным уровнем - значения от 30 до 100 нг/мл [310]. Уровень витамина D присутствовал у 117 человек, а средний уровень составил $31,46 \pm 22,71$, медиана 24,16. Значения витамина D менее 30 нг/мл выявлены у 77 человек, или у 66,8% всей выборки, превышение 100 нг/мл у 2 человек, рисунок 146. Распределение уровня витамина D по группам представлено в таблице 65.

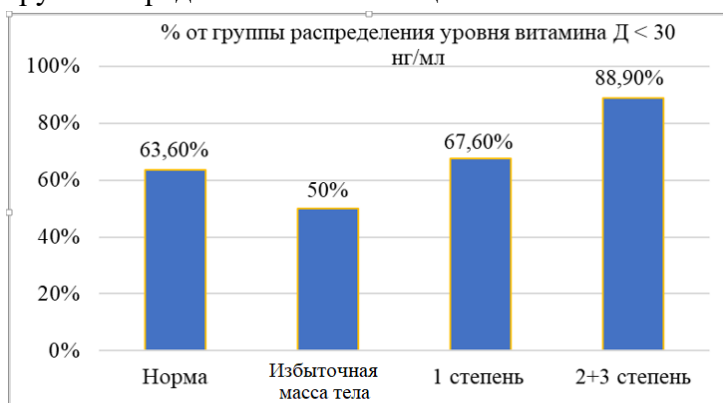


Рис. 146. Распределение сниженного уровня витамина D относительно нормы.

Таблица 65

Распределение по группам в зависимости от уровня витамина D

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	Витамин D < 30 нг/мл/ Количество пациентов	Процент от группы	Всего пациентов
Норма	$28,28 \pm 19,8$	22,37	7	63,6%	11
Избыточная масса тела	$38,15 \pm 26,62$	29,85	21	50%	42

I степень	32,49±21,18	25	25	67,6%	37
II+III степень	20,92±14,79	15,8	24	88,9%	27
Итого	31,46±22,71	24,16	77	66,8%	117

Уровень витамина D статистически значимо отличался в группах в зависимости от степени ожирения $p = 0,03$.

Корреляция между витамином D и результатами БИА присутствовала во всех группах за исключением лиц с I степенью ожирения, результаты приведены в таблице 66.

Таблица 66

Корреляции витамина D с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		Норма		Избыточная масса тела		II+III степень	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст	0,079	0,400	-0,078	0,821	-0,104	,514	0,384*	,048
Рост (см)	-0,026	0,781	0,157	0,645	-0,151	,339	-0,195	0,329
Вес (кг)	-0,251**	0,006	0,091	0,790	-0,241	,124	-0,077	0,701
Окр. талии (см)	-0,271**	0,003	-0,128	0,707	-0,232	,139	0,121	0,549
Окр. бедер (см)	-0,300**	0,001	-0,125	0,714	-0,261	,095	-0,103	0,608
ОТ/ОБ	-0,103	0,271	-0,023	0,947	-0,027	,867	0,215	0,282
Фаз. угол 50 кГц (град.)	0,005	0,956	0,696*	0,017	-0,067	0,674	-0,119	0,553
ИМТ (кг/кв.м)	-0,279**	0,002	-0,091	0,790	-0,315*	0,042	0,125	0,536
ЖМ (кг)	-0,282**	0,002	0,068	0,842	-0,216	0,169	-0,079	0,694
Доля ЖМ (%)	-0,294**	0,001	0,036	0,915	-0,145	0,359	-0,144	0,475
ТМ (кг)	-0,171	0,065	-0,228	0,501	-0,119	0,452	-0,024	0,904
АКМ (кг)	-0,184*	0,047	0,082	0,811	-0,147	0,352	-0,091	0,650
Доля АКМ (%)	0,005	0,959	0,665*	0,026	-0,066	0,680	-0,102	0,611
СММ (кг)	-0,120	0,199	-0,227	0,502	-0,072	0,649	-0,052	0,795
Доля СММ (%)	0,157	0,091	0,118	0,729	0,100	0,529	-0,046	0,822
Осн. обм. (ккал)	-0,184*	0,047	0,082	0,811	-0,146	0,357	-0,097	0,631
Уд. обм. (ккал/кв.м)	0,206*	0,026	0,164	0,631	0,095	0,550	0,154	0,442
Вода (кг)	-0,171	0,066	-0,228	0,501	-0,115	0,469	-0,027	0,894
Внекл. вода (кг)	-0,169	0,068	-0,327	0,326	-0,097	0,543	-0,027	0,895
Внутрикл. вода (кг)	-0,161	0,082	-0,109	0,749	-0,116	0,465	-0,009	0,966
Общее количество	117		11		42		27	

Витамин D играет одну из ключевых ролей в обмене кальция и фосфора. Его метаболизм и эффекты хорошо изучены, в том числе и в почках. Особенно его взаимосвязь с кальций-чувствительным рецептором. Также большое значение придается роли витамина D в иммунной и костной системе. Показано, что он играет важную роль в метаболических процессах в мышцах. Так, снижение его уровня ниже 10 нг/мл приводит к увеличению частоты развития саркопении в 1,5 раза в течение следующих 5 лет [555].

По нашим данным, витамин D положительно высоко коррелирует с долей АКМ и фазовым углом у лиц с нормальным весом. Фазовый угол отражает интенсивность обмена веществ и общую работоспособность, чем он выше, тем более метаболически активным является организм. В то же время сниженный уровень витамина D часто связывают с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, сахарным диабетом, болезнью Крона и язвенным колитом, однако

подтверждения того, что прием витамина D улучшает прогноз, нет. Совокупно - связь повышенного фазового угла и высоких значений витамина D логична, чем выше оба показателя, тем лучше метаболизм организма, в случае если человек не принимает витамин D извне.

Доля АКМ отражает процентный состав метаболически активных тканей от веса всего тела, то есть напрямую связана с фазовым углом, поэтому γ фазового угла и γ доли АКМ довольно близки - 0,696 и 0,665, соответственно.

Мочевая кислота

Результат анализа на уровень мочевой кислоты присутствовал у 113 пациентов, а средний уровень составил $0,386 \pm 0,085$, медиана 0,38. Оптимальным значением мочевой кислоты принято значение $< 0,42$ ммоль/л [310]. Повышенный уровень мочевой кислоты выявлен у 29 человек, или у 25,7% пациентов от всей выборки, рисунок 147.

Распределение уровня мочевой кислоты по группам приведено в таблице 67.

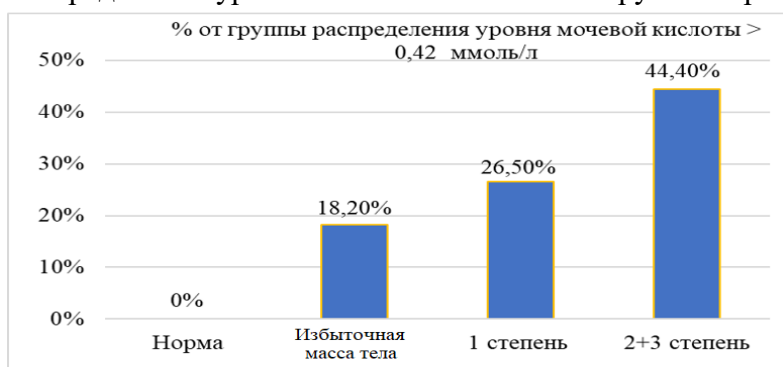


Рис. 147. Распределение повышенного уровня мочевой кислоты более 0,42 ммоль/л по группам.

Таблица 67

Распределение по группам в зависимости от уровня мочевой кислоты

Индекс массы тела	Среднее	Медиана	Мочевая кислота $> 0,42$ ммоль/л Количество пациентов	Процент от группы	Всего пациентов
Норма	$0,32 \pm 0,045$	0,29	0	0%	8
Избыточная масса тела	$0,37 \pm 0,07$	0,38	8	18,2%	44
I степень	$0,39 \pm 0,08$	0,38	9	26,5%	34
II+III степень	$0,44 \pm 0,1$	0,41	12	44,4%	27
Итого	$0,386 \pm 0,085$	0,38	29	25,7%	113

Уровень мочевой кислоты статистически значимо отличался в группах в зависимости от степени ожирения $p=0,002$.

Корреляция между мочевой кислотой и результатами БИА отсутствовала в группе лиц с нормальным весом и I степенью ожирения, для других групп результаты приведены в таблице 68.

Таблица 68

Корреляции мочевой кислоты с результатами БИА

Параметры	Все пациенты		Избыточная масса тела		II+III степень	
	r	P	r	p	r	p
Возраст	0,06	0,54	0,28	0,06	-0,05	0,80

Рост (см)	0,09	0,33	0,05	0,77	0,32	0,10
Вес (кг)	0,411**	≤0,01	0,17	0,28	0,37	0,06
Окр. талии (см)	0,406**	≤0,01	0,420**	≤0,01	0,06	0,76
Окр. бедер (см)	0,435**	≤0,01	0,344*	0,02	0,34	0,08
Т/Б	0,197*	0,04	0,20	0,18	-0,27	0,17
Фаз. угол 50 кГц (град.)	0,12	0,20	0,02	0,90	0,10	0,62
ИМТ (кг/кв.м)	0,383**	≤0,01	0,29	0,06	0,29	0,14
ЖМ (кг)	0,465**	≤0,01	0,370*	0,01	0,395*	0,04
Доля ЖМ (%)	0,452**	≤0,01	0,404**	0,01	0,23	0,25
ТМ (кг)	0,296**	≤0,01	-0,06	0,72	0,28	0,15
АКМ (кг)	0,319**	≤0,01	-0,06	0,71	0,35	0,08
Доля АКМ (%)	0,12	0,19	0,03	0,85	0,09	0,64
СММ (кг)	0,17	0,06	-0,17	0,26	0,23	0,26
Доля СММ (%)	-0,337**	≤0,01	-0,355*	0,02	-0,12	0,57
Осн. обм. (ккал)	0,318**	≤0,01	-0,06	0,71	0,35	0,07
Уд. обм. (ккал/кв.м)	-0,18	0,06	-0,17	0,27	-0,10	0,61
Вода (кг)	,297**	≤0,01	-0,06	0,72	0,30	0,13
Внекл. вода (кг)	0,285**	≤0,01	-0,09	0,56	0,33	0,10
Внутрикл. вода (кг)	0,302**	≤0,01	-0,03	0,82	0,29	0,14
Общее количество	113,00		44,00		27,00	

Урат - естественный метаболит пуринов. Его уровень значительно выше, чем у большинства животных, за счет того, что в эволюционном развитии человек и высшие приматы утратили печеночный фермент уриказу, продлевающий метаболизм мочевой кислоты до аллантаина. Повышение уровня мочевой кислоты часто сопровождается людей с ожирением, нарушениями углеводного обмена - инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, дислипидемией, артропатиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, неалкогольной жировой болезнью печени [72,556]. Данный факт связи мочевой кислоты с ожирением подтвердился в нашей работе: мочевая кислота среднеположительно коррелирует с ЖМ у лиц с избыточной массой тела и II+III степенью ожирения, а доля ЖМ также коррелирует с мочевой кислотой, но только в группе лиц с избыточной массой тела. Отрицательная средняя корреляция доли СММ была найдена в группе с избыточной массой тела.

6.2.1. Анализ результатов к ретроспективному этапу № 2 исследования

Одной из приоритетных задач данной научной работы было определение распространенности гиперэстрогении у мужчин с ожирением. С учетом отсутствия единых референсных значений по эстрадиолу у мужчин мы ориентировались на два варианта верхних границ: 1. Выше 41,2 пг/мл (принятые значения в странах Юго-Восточной Азии и Индии); 2. Выше 47 пг/мл (в РФ). При значении 41,2 пг/мл количество мужчин с гиперэстрогенией составило 36,14%. При превышении верхнего значения в 47 пг/мл количество мужчин с гиперэстрогенией составило 21,62%. Если бы мы взяли американские референсные значения, где верхний уровень эстрадиола составляет 40 пг/мл, то полученные значения были бы еще выше. Количество мужчин с избыточной массой тела/ожирением и сочетанием гиперэстрогении с гипогонадизмом составило 19,3%, то есть это не истинный дефицит тестостерона, а его избыточная конвертация в эстрадиол за счет повышенной активности фермента ароматазы. Дефицит тестостерона составил в целом

57,5%, за вычетом сочетанного с гиперэстрогенией процента остается 38,2% от всех проанализированных историй болезни 301 пациента.

Лабораторная диагностика, как один из признанных диагностических методов, демонстрирует значимую статистическую связь с параметрами биоимпедансного анализа состава тела. Какие-то параметры очевидно взаимосвязаны, как инсулин и жировая ткань. Какие-то гипотезы по взаимосвязи не подтверждаются, как, например, эстрадиол и жировая ткань, что не означает, что эта связь действительно отсутствует. Возможно, мы не учли каких то важных условий или выборка была недостаточной. Какие-то взаимосвязи являются неожиданными находками. Так или иначе, биоимпедансный анализ состава тела является одним из перспективных методов, долго использовавшихся только в определенных областях медицины, таких как космическая или спортивная, и только последнее время начинает завоевывать заслуженную популярность во всех остальных отраслях медицины.

1. Глюкоза, HbA1c и инсулин имеют достаточно большое количество корреляций с результатами биоимпедансного анализа. Уровень глюкозы связан с мышечной тканью, так же как и Hb1Ac, отражающий 2-3-месячный уровень глюкозы и выраженность гликации в организме. Инсулин связан с жировой тканью, что согласуется с теорией инсулинорезистентности. Иначе говоря, не имея возможности провести лабораторную диагностику у пациента, можно предполагать наличие или отсутствие изменений уровней глюкозы или инсулина по данным биоимпедансного исследования.

2. Уровень общего холестерина не коррелирует с результатами биоимпедансного анализа. Уровень ЛПВП коррелирует со скелетно-мышечной массой в группах с I и II+III степенью ожирения, уровень ЛПНП коррелирует с жировой массой у лиц с I степенью ожирения. Уровень триглицеридов коррелирует и с жировой, и со скелетно-мышечной тканью.

3. Уровень тестостерона не коррелирует с результатами биоимпедансного анализа. Уровень эстрадиола положительно коррелирует с тощей массой, активной клеточной массой, скелетно-мышечной массой (кг), основным обменом у мужчин со II степенью ожирения. Уровень дигидротестостерона высокоположительно коррелирует с фазовым углом, долей активной клеточной массы, среднеположительно - с удельным основным обменом у мужчин со II степенью ожирения. Пролактин коррелирует только средне с результатами биоимпедансного анализа у мужчин с I степенью ожирения. Найденные корреляции ЛГ носят, вероятнее всего, случайный характер. ФСГ не коррелирует с результатами биоимпедансного анализа.

4. Уровень витамина D высокоположительно коррелирует с фазовым углом, долей активной клеточной массы у мужчин с нормальным весом. Уровень мочевой кислоты среднеположительно коррелирует с окружностью талии, жировой массой и ее долей у лиц с избыточной массой тела и среднеположительно с жировой массой у мужчин со II степенью ожирения.

6.3. Результаты ретроспективного этапа № 3 исследования

Данные по участникам и формам ТЗТ представлены в таблице 69. В графическом изображении все полученные результаты представлены на рисунках 148-154.

Таблица 69

Клинико-антропометрические данные пациентов, вошедших в ретроспективный анализ исследования. Значения указаны согласно следующему формату - среднее \pm стандартная ошибка

(стандартное отклонение) для параметров, распределенных нормально, или медиана и 25% и 75% перцентиль для параметров, распределенных ненормально.

Параметры/Группа	Тестостерона ундеcanoат 25%-1000 мг в 4 мл (18 человек)	Гель с тестостероном 50 мг (24 человека)	ХГЧ (18 человек)	Вся выборка (всего 60 человек)
Возраст (лет)	52±2,3 (10)	51±2,6 (13)	47±3 (12)	49±1,5 (11,8)
Рост (см)	179±1,3 (5,4)	177±1,3 (6,3)	183±1,5 (6,5)	179,3±0,8 (6,5)
Вес 1 (до терапии) (кг)	95,1±1,3 (5,4)	102,8±4,2 (20,7)	96,5±3,2 (13,6)	98,6±2,3 (18)
Вес 2 (после терапии) (кг)	95,2±4,4 (19)	99,5±3,6 (18)*	95,7±3 (13)	97,1±2,1 (16,6)
ИМТ 1 (до терапии) (кг/м ²)	28,35 (25,38;32,5)	32,6 (27;39,5)	28,85 (26,5;32,1)	28,9 (26,65;32,8)
ИМТ2(после терапии) (кг/м ²)	28,1 (26;31,5)	31,9(27,1;37,85)*	28,4(26,8;31,33)	29,55(26,9;32,8)
ОТ 1 (до терапии) (см)	99,6±2,8 (12)	107,5±3 (14,6)	95,7±2,2 (9,3)	101,6±1,7 (13,3)
ОТ 2 (после терапии) (см)	99,4±3,1 (13)	103±2,5 (12,4)*	94,5±2 (8,4)	99,4±1,5 (12)
ОБ 1 (до терапии) (см)	101,8±2,2 (9,3)	108,4±2,2 (11)	103,9±1,8 (7,5)	105±1,3 (9,8)
ОБ 2 (после терапии) (см)	101,8±2 (8,5)	106±1,5 (7,6)*	102,3±1,5 (6,1)	103,9±1 (7,6)
Т1 (исходный уровень тестостерона) (нмоль/л)	9,5±0,72 (3)	8,7±0,5 (2,5)	9,96±0,5 (2,1)	9,4±0,3 (2,6)
Т 2 (уровень тестостерона на фоне ТЗТ) (нмоль/л)	24,9±2,7 (11,62)*	16±2 (10)*	19,5±2,5 (11)*	19,7±1,4 (11,2)
Э1 (исходный уровень эстрадиола) (пг/мл)	23,05 (20,03;29,1)	26,4 (20;34,93)	26 (20,78;31,6)	24 (20,33;32)
Э2 (уровень эстрадиола на фоне ТЗТ) (пг/мл)	51,58 (45,48;66,05)*	54,27(43,65;65,93)*	50 (44,6;65,3)*	51,2(44,8;65,23)
ГСПГ 1 (исходный уровень ГСПГ) (нмоль/л)	28±2,7 (11,5)	26,4±2,3 (11)	29,5±3,7 (15,6)	27,8±1,6 (12,6)
ГСПГ 2 (уровень ГСПГ на фоне ТЗТ) (нмоль/л)	36,4±3,7 (15,8)*	30,7±2,8 (14)*	31,4±3,6 (15,4)	32,6±2 (15)

ХГЧ-хорионический гонадотропин человек, ИМТ-индекс массы тела; ТЗТ- тестостеронзаместительная терапия; ОТ1- величина окружности талии до ТЗТ; ОТ2-величина окружности талии после ТЗТ; ОБ1-величина окружности бедер до ТЗТ; ОБ2-величина окружности бедер после ТЗТ; Т1-уровень общего тестостерона до ТЗТ; Т2-уровень общего тестостерона после ТЗТ; Е1-уровень общего эстрадиола до ТЗТ; Е2-уровень общего эстрадиола после ТЗТ; ГСПГ1-уровень глобулина, связывающий половые гормоны до ТЗТ; ГСПГ2-уровень глобулина, связывающий половые гормоны после ТЗТ. * разница достоверна, p<0,05. Значения указаны согласно следующему формату-среднее ±стандартная ошибка (стандартное отклонение) (для параметров, распределенных нормально) или медианы и 25% и 75% перцентиль (для параметров, распределенных ненормально).

В каждой группе повышения уровней тестостерона и эстрадиола были достоверными. Минимально уровень тестостерона повысился в группе 1% геля с тестостероном. Максимальные подъемы тестостерона, как и эстрадиола, были отмечены в группе тестостерона ундеcanoата, притом что минимальное значение исходного уровня эстрадиола было именно в этой группе.

Повышение уровней тестостерона и эстрадиола на фоне ТЗТ в общей выборке составило 109,6% и 111,3% соответственно.

Интересными оказались и другие результаты этого исследования. Например, снижение веса на ТЗТ достоверным оказалось только в группе 1% геля с тестостероном, причем по всем параметрам - весу, ИМТ, ОТ и ОБ. Также произошло повышение уровня ГСПГ, но достоверным оно оказалось только в группах тестостерона ундеcanoата и 1% геля с тестостероном.

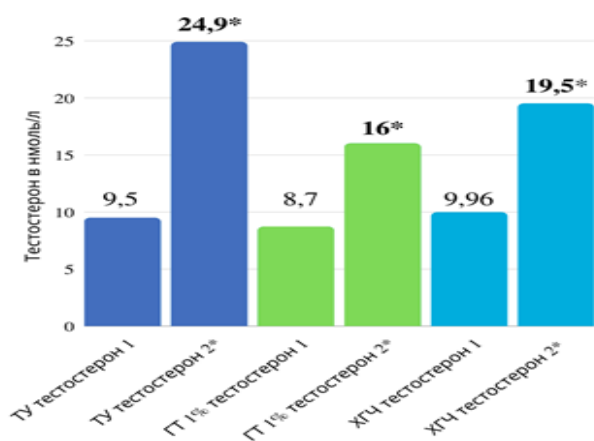


Рис. 148. Уровень тестостерона до и на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеcanoата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). * $p < 0,05$.

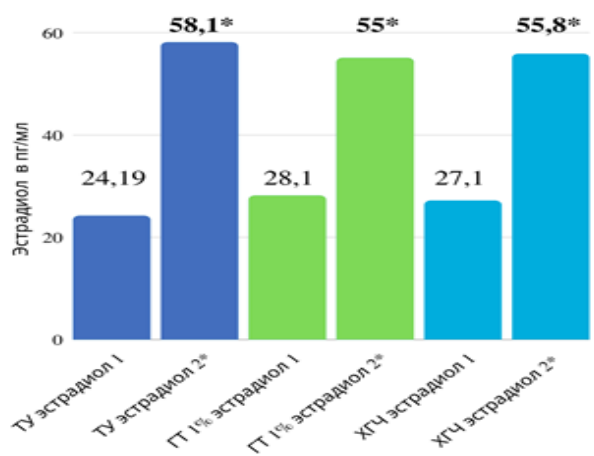


Рис. 149. Уровень эстрадиола до и на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеcanoата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). * $p < 0,05$.

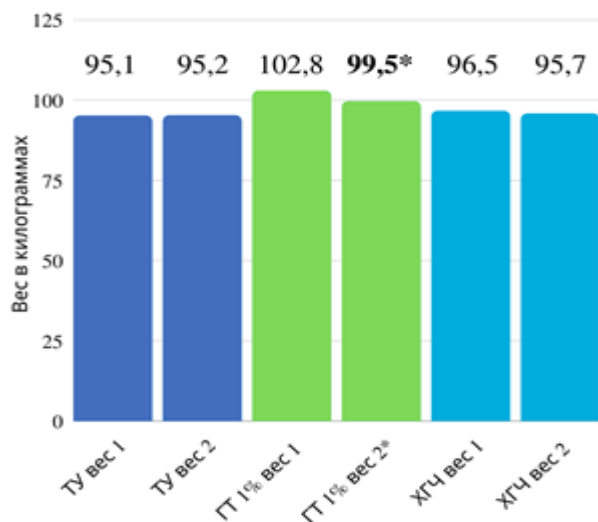


Рис. 150. Изменение веса в кг на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеcanoата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). * $p < 0,05$.

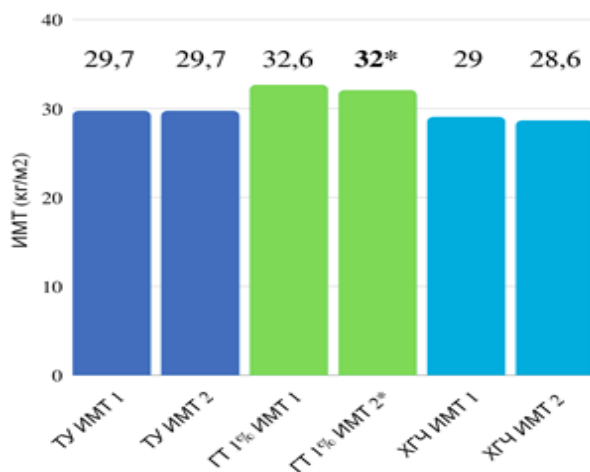


Рис. 151. Изменение ИМТ в кг на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеcanoата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). * $p < 0,05$; ИМТ - индекс массы тела (значение, полученное при делении веса на рост в m^2).

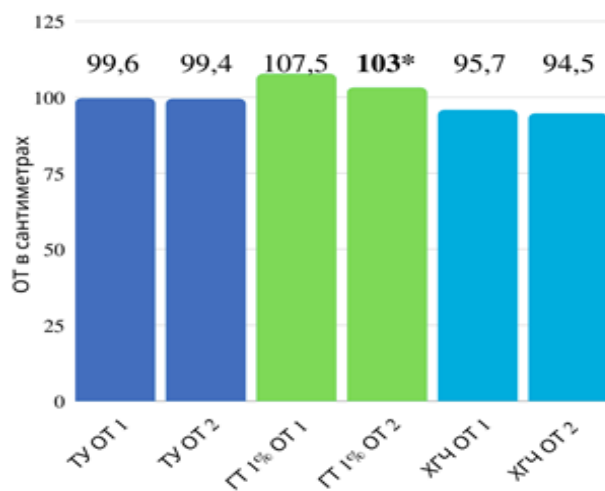


Рис. 152. Изменение ОТ в см на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеcanoата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). * $p < 0,05$.

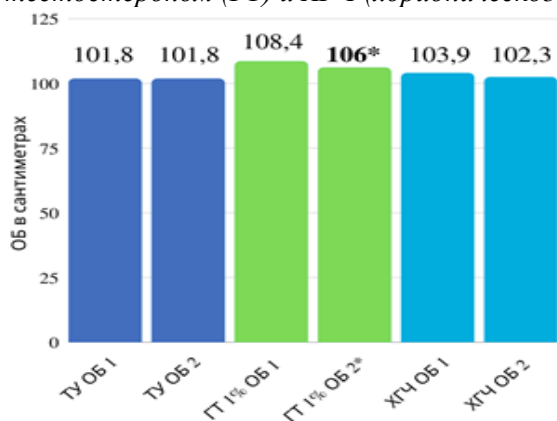


Рис. 153. Изменение ОБ в см на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеcanoата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). * $p < 0,05$.

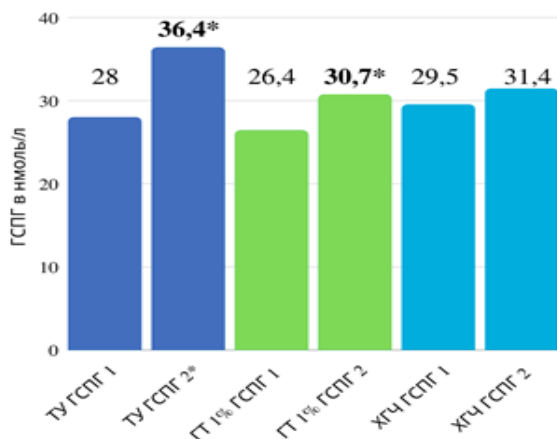


Рис. 154. Изменение уровней ТСПГ на фоне ТЗТ, с использованием тестостерона ундеканоата (ТУ), 1% геля с тестостероном (ГТ) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). * $p < 0,05$.

6.3.1. Анализ результатов к ретроспективному этапу № 3 исследования

Из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. ТЗТ ожидаемо повышает уровни тестостерона, причем в зависимости от используемых форм и доз препарата эти уровни будут существенно различаться: максимально уровень тестостерона повысился в группе тестостерона ундеканоата, и минимальное повышение было отмечено в группе геля с тестостероном.
2. Супрафизиологические уровни тестостерона способствуют повышению активности ароматазы и, как следствие этого, повышению уровня эстрадиола, что и было продемонстрировано во всех группах ТЗТ.
3. Максимально выраженно уровень эстрадиола ожидаемо повышался в группе тестостерона ундеканоата, так как именно в этой группе были достигнуты максимальные уровни супрафизиологических значений тестостерона.
4. Бытующее мнение о том, что более высокие уровни тестостерона способствуют более выраженному улучшению состава тела, не нашло подтверждения в нашем исследовании. Достоверным улучшение состава тела оказалось только в группе геля с тестостероном, причем по всем контролируемым параметрам, а именно: весу, ИМТ, ОТ и ОБ. В группе ХГЧ также незначительно уменьшился ИМТ, ОТ и ОБ. В группе тестостерона ундеканоата вес незначительно, но увеличился, при этом ИМТ не изменился, как и ОБ, а ОТ незначительно уменьшилась.

Таким образом, проведенное исследование показало, что ТЗТ в любых ее формах достоверно повышает уровень эстрадиола, способствуя развитию гиперэстрогении. Несмотря на то, что сформировалось стойкое убеждение, что ТЗТ приводит к значительному снижению веса, наше исследование подтвердило это заявление только в группе геля с тестостероном.

Мы не можем оценить долгосрочные эффекты гиперэстрогении у этих пациентов, так как это ретроспективный анализ. Но полученные данные демонстрируют достоверное развитие гиперэстрогении и должны подстегнуть интерес ученых и клиницистов к изучению этой темы. Будем надеяться, что в ближайшем будущем данная информация будет дополнена дальнейшими полномасштабными исследованиями.

6.4. Результаты проспективного этапа № 4 исследования

Таблица 70

Клинико-антропометрические и лабораторные данные пациентов, вошедших в анализ исследования с разделением данных на до и после лечения. Значения указаны согласно следующему формату – среднее (M)±стандартная ошибка (среднее кв. отклонение- σ) и Me(max-min).

Параметры	Группа 1		Группа 2	
	26	σ (max-min)	23	σ (max-min)
Число пациентов (всего 49)				
Возраст, лет	44,77 ±2,63 (13,42)	44,0 (18±78)	43,52±1,85 (8,88)	42,0 (24,0±66,0)
Рост, см	178,15±1,41 (7,16)	178 (165±191)	176,1±4,3 (20,64)	179,0(168,5±196)
Вес 1, кг	97,2±3,2 (16,13)	99 (72±135,9)	108,1±3,6 (17,2)	106,0(82,5±152,5)
Вес 2, кг	92,2±2,8 (14,1) *	90,5 (70,6±125,4)	106,1±3,5 (16,7)	104,0 (80±152)
ОТ 1, см	99,4±2,1 (10,6)	99,5 (78±119)	105,6±2,62 (12,6)	108 (84±132)
ОТ 2, см	95,04±1,8 (9,3) *	97,5 (78±114)	104,6±2,42 (11,6)	105 (84±133)
ОБ 1, см	106,2±1,7 (8,43)	104 (94±129)	109,5±1,75 (8,39)	109 (95±128)
ОБ 2, см	101,9±1,35 (6,9) *	101 (89±122)	108,9±1,53 (7,35)	108 (98±127)
ОТ/ОБ 1	0,94±0,01 (0,06)	0,94 (0,78±1,04)	0,96±0,01 (0,07)	0,96 (0,85±1,09)
ОТ/ОБ 2	0,93±0,01 (0,07)	0,94 (0,78±1,06)	0,96±0,02 (0,07)	0,95 (0,84±1,09)
ИМТ 1, кг/м ²	30,5±0,99 (4,59)	30,1 (25,4±45,4)	33,3±1,37 (6,1)	33,1(23,6±47,6)
ИМТ 2, кг/м ²	29,02±0,78 (3,99) *	28,3 (24,5±42,4)	32,9±1,22 (5,9)	30,7 (22,9±47,4)
Тестостерон 1, нмоль/л	10,62±0,86 (4,38)	10,3 (3,62±23,06)	9,28±0,48 (2,29)	9,1 (5,5±14,6)
Тестостерон 2, нмоль/л	22,2±1,17 (5,95) *	20,9 (11,1±35,8)	11,02±0,79 (3,79)	9,6 (7,1±22,7)
Эстрадиол 1, пг/мл	51,35±2,64 (13,45)	49,9 (23,4±88,5)	45,14±1,24 (5,97)	44,2 (31,3±62,5)
Эстрадиол 2, пг/мл	24,3±1,8 (9,05) *	23,7 (10±48,2)	44,37±2,2 (10,6)	42,9 (23,7±64,5)
ГСПГ 1, нмоль/л	33,57±3,64 (18,58)	29,4 (11,2±99,7)	22,62±2,63 (12,59)	19,5 (10,2±62)
ГСПГ 2, нмоль/л	30,9±3,1 (15,7)	26,3 (8,5±72,9)	26,8±3,12 (15,3)	21,0 (10,8±72) *
Глюкоза 1, ммоль/л	5,39±0,15 (0,77)	5,3 (3,5±6,63)	5,79±0,28 (1,35)	5,6 (3,7±11)
Глюкоза 2, ммоль/л	5,26±0,09 (0,48)	5,1 (4,38±6,1)	5,5±0,15 (0,75)	5,4 (4,6±8,6)
Инсулин 1, мкМЕ/мл	10,61±1,29 (6,59)	8,79 (2,1±29,3)	15,37±2,18 (10,45)	12,2 (2,0±40,1)
Инсулин 2, мкМЕ/мл	6,6±0,58 (2,96) *	6,2 (3,0±13,9)	13,7±1,98 (9,5)	10,9 (3,29±37,2) *
МК 1, ммоль/л	0,41±0,02 (0,99)	0,39 (0,2±0,79)	0,40±0,018 (0,09)	0,42 (0,25±0,56)
МК 2, ммоль/л	0,35±0,01 (0,07) *	0,35 (0,20±0,57)	0,36±0,02 (0,08)	0,34 (0,22±0,52) *
МИЭФ-5 1, баллы	15,81±0,99 (5,08)	16 (5±25)	18,52±1,08 (5,19)	20,0 (6±25)
МИЭФ-5 2, баллы	21,35±0,47 (2,42) *	21 (16±25)	19,7±1,03 (4,91)	20,0 (7±25) *
AMS 1, баллы	40,27±2,32 (11,83)	42 (18±68)	40,17±2,16 (10,38)	36,0 (18±61)
AMS 2, баллы	28,42±1,49 (7,59) *	27 (17±48)	36,3±1,7 (7,96)	36,0 (18±50) *

ОТ- окружность талии; ОБ-окружность бедер; ОТ/ОБ-соотношение окружности талии к окружности бедер; ИМТ- индекс массы тела; ГСПГ- глобулин, связывающий половые гормоны; АЛТ-аланинаминотрансфераза; АСТ-аспарагинаминотрансфераза; МК-мочевая кислота; * разница достоверна $p<0,05$.

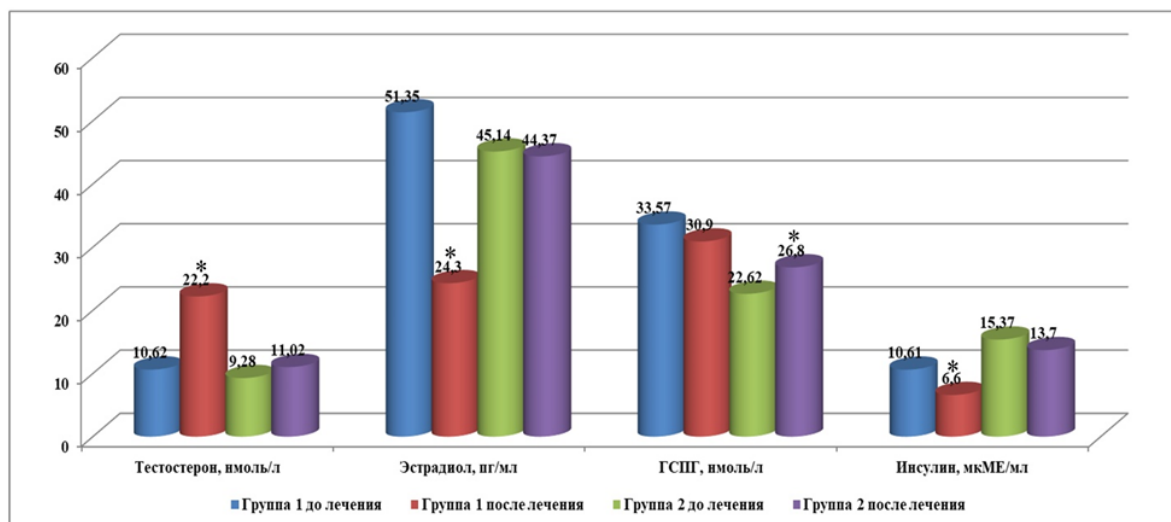


Рис.155. Изменение лабораторных результатов в группе 1 с использованием летрозола и в группе 2 с использованием стандартной терапии метформином. * $p < 0.05$. ГСПГ-глобулин связывающий половые гормоны.

Как отчетливо видно из полученных данных, уровень тестостерона значимо и достоверно повысился только в группе вмешательства, то есть там, где использовался Летрозол-группа 1. Он вырос в 2 раза, с 10.6 до 22.2 нмоль/л. В группе стандартной терапии тестостерон тоже увеличился, но статистически незначимо, с 9.28 до 11.02 нмоль/л. Также выражено и статистически значимо различие и изменения эстрадиола: в группе 1, где использовался Летрозол, эстрадиол уменьшился с 51.4 до 24.3 пг/мл, то есть в 2.1 раза и было достигнуто его физиологическое значение, в отличие от группы 2, где проводилась стандартная терапия и эстрадиол снизился с 45.1 до 44.4 пг/мл, то есть не существенно и оставался в супрафизиологических значениях. Значимые изменения ГСПГ были только в группе 2 стандартной терапии и уровень ГСПГ там увеличивался, что объяснимо, так как эстрадиол имеет большее сродство к ГСПГ и уровень его снижения в первой группе связан с уменьшением уровня эстрадиола, а роста в группе-2 с несущественным снижением уровня эстрадиола и небольшим, но увеличением уровня тестостерона. Инсулин также значимо изменился в группе 1. Он снизился с 10.6 до 6.6 мкМЕ/мл, то есть в 1.6 раз, что статистически значимо и что выражалось в снижении или нивелировании инсулинорезистентности при пересчете индекса НОМА. В группе 2 стандартной терапии инсулин также снизился, но менее выражено и статистически не значимо и в пересчете индекса НОМА оставался в спектре инсулинорезистентности. Но положительная динамика также важна и ее нельзя сбрасывать со счетов. Мы также оценили изменения биохимических показателей, таких как: глюкоза и мочевая кислота. Глюкоза не изменилась значимо в обеих группах, а мочевая кислота, наоборот, значимо изменилась в обеих группах (см.таблицу 70). На изменение уровня мочевой кислоты, прежде всего, влияет снижение объема жировой ткани на фоне стандартной терапии метформином и ведении здорового образа жизни, так как рост мочевой кислоты во многом связан с избыточным накоплением жировой ткани, формированием в ней субклинического воспаления, развитием метаболического синдрома, гепатоза и НАЖБП [72].

Кроме биохимических и антропометрических изменений фиксировались результаты опросников. Также отчетливо видна положительная и достоверная динамика показателей опросников МИЭФ и AMS (см.таблицу 70 и рисунки 156-157): МИЭФ-5 с 15.81 до 21.35 в группе-

1 и с 18.52 до 19.65 в группе-2) (21-25 баллов-нет эректильной дисфункции; 16-20-легкой степени; 11-15 баллов-умеренной степени; 5-10 баллов-выраженная эректильная дисфункция); AMS с 40.3 до 28.4 в группе-1 и 40.2 до 36.3 в группе-2, достоверно изменились в обеих группах, но более существенными эти изменения также были выражены в группе-1, как и в отношении изменений гормонов (17-26 баллов-не выражены симптомы; 27-36 баллов-слабо выражены; 37-49 баллов - средней выраженности; >50 баллов- резко выражены симптомы).

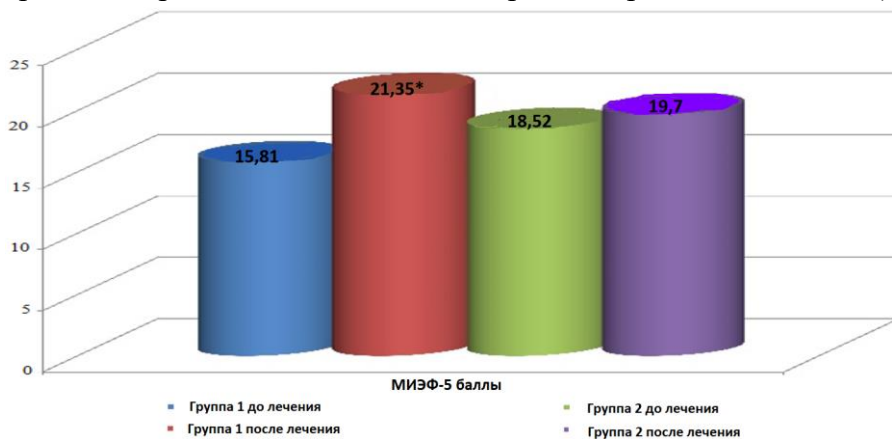


Рис.156. Изменение результатов опросника МИЭФ-5 в группе-1 с использованием летрозола и в группе-2 с использованием стандартной терапии метформином. * $p < 0.05$.

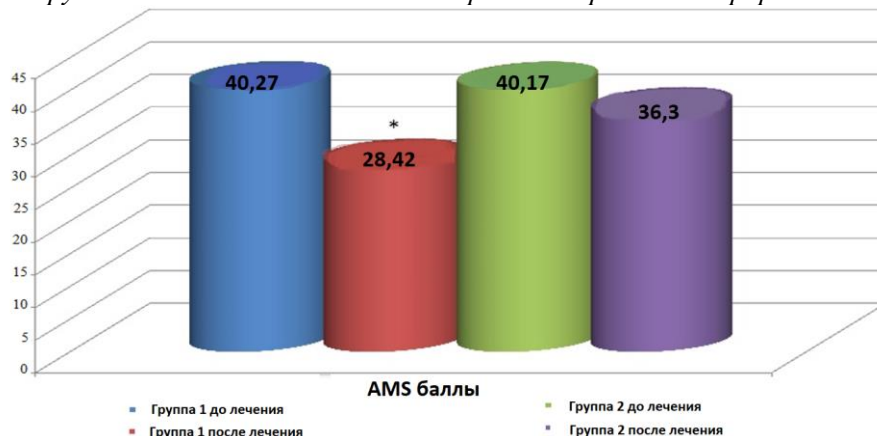


Рис.157. Изменение результатов опросника AMS в группе-1 с использованием летрозола и в группе-2 с использованием стандартной терапии метформином. * $p < 0.05$.

Таким образом, сочетание модификации образа жизни, применение метформина и ингибиторов ароматазы дает наиболее существенные и положительные изменения не только в аспекте улучшения соотношения гормонов, но и в отношении сексуальной функции, что существенно улучшает качество жизни пациентов и прогностически более благоприятно в отношении других систем и функций организма.

6.4.1. Анализ результатов к проспективному этапу № 4 исследования

1. Уровень общего тестостерона значимо и достоверно увеличился только в группе-1, с 10.6 до 22.2 нмоль/л.
2. В группе-2, увеличение тестостерона, с 9.28 до 11.02, статистически незначимо.
3. Снижение уровня эстрадиола достигло статистически значимых и физиологических значений только в группе-1 с 51.4 до 24.3 пг/мл.

4. В группе-2, эстрадиол снизился с 45.1 до 44.4 пг/мл, то есть не существенно и оставался в супрафизиологических значениях.
5. Изменения ГСПГ, инсулина, мочевой кислоты были ожидаемы, прежде всего на фоне модификации образа жизни, снижения объема жировой ткани (не обсуждалось в этой статье) и использования метформина.
6. Изменения результатов по опроснику МИЭФ-5 в обеих группах были значимыми. В группе-1 они были более существенными: повышение с 15.81 до 21.35 балла; в группе-2 повышение баллов с 18.52 до 19.65.
7. Изменения результатов по опроснику AMS, также в обеих группах были значимыми. В группе-1 они были более существенными: снижение с 40.3 до 28.4 балла; в группе-2 снижение с 40.2 до 36.3 баллов.
8. Изменения антропометрических параметров, таких как: вес, ИМТ, величины ОТ и ОБ и их соотношение произошли в обеих группах, но только в группе 1 они были статистически значимыми: вес в группе 1- с $97,2 \pm 3,2$ до $92,2 \pm 2,8$ кг, в группе 2- со $108,1 \pm 3,6$ до $106,1 \pm 3,5$ кг; ИМТ в группе 1- с $30,5 \pm 0,99$ до $29,02 \pm 0,78$ кг/м², в группе 2- с $33,3 \pm 1,37$ до $32,9 \pm 1,22$ кг/м²; ОТ в группе 1- с $99,4 \pm 2,1$ до $95,04 \pm 1,8$, во 2-й группе-со $105,6 \pm 2,62$ до $104,6 \pm 2,42$ см; ОБ в 1-й группе- со $106,2 \pm 1,7$ до $101,9 \pm 1,35$ см, во 2-й группе со $109,5 \pm 1,75$ до $108,9 \pm 1,53$ см; соотношение ОТ/ОБ в 1-й группе с $0,94 \pm 0,01$ до $0,93 \pm 0,01$ см, а во 2-й группе с $0,96 \pm 0,01$ до $0,96 \pm 0,02$, то есть не изменилась.
9. Возможно, более выраженные и положительные изменения в группе-1 связаны с существенными и достоверными изменениями уровня гормонов, именно в этой группе: в группе-1 повышение тестостерона с 10.62 до 22.2 нмоль/л, а в группе-2 с 9.28 до 11.02 нмоль/л; снижение эстрадиола в группе-1 с 51.35 до 24.29 пг/мл, а в группе-2 с 45.14 до 44.37 пг/мл

Заключение

В МНОЦ МГУ на Факультете Фундаментальной Медицины (ФФМ) в течение всех лет работы проводятся многочисленные исследования и научные изыскания, целью которых является поиск причин, в том числе и гормонального дисбаланса у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, максимально объективных, технически простых и материально доступных диагностических методов, например, анализа состава тела человека, наиболее эффективных методов лечения таких пациентов и способов предотвращения развития негативных последствий гиперэстрогении, андрогенного дефицита, их сочетания и коморбидных ожирению патологий, как и последствий самого ожирения. Настоящая работа проводилась автором в период с 2015 по 2021 годы на базе МНОЦ МГУ им.М.В.Ломоносова и стала возможной благодаря тесному сотрудничеству коллектива ФФМ и МНОЦ МГУ и коллег из других медицинских и научно-образовательных учреждений.

Проведенный анализ течения ожирения у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением с дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, впервые в РФ и не только, на существенной по величине когорте пациентов, позволил выявить особенности гормонального дисбаланса, а также определить частоту встречаемости гиперэстрогении у таких мужчин и что особенно важно, частоту сочетания дефицита тестостерона и избытка эстрадиола. До сих пор во всем мире распространенность гиперэстрогении оценивается по распространенности гинекомастии, что не может быть объективным, так как не всегда гиперэстрогения сопровождается гинекомастией. Кроме того, было продемонстрировано насколько часто и в каком масштабе развивается гиперэстрогения на фоне ТЗТ. Об этом явлении или закономерном побочном эффекте информации, практически нет в научной литературе. Несмотря на то, что количество работ, посвященных негативным последствиям гиперэстрогении с каждым годом становится все больше. Но, о таком важнейшем источнике гиперэстрогении, как тестостеронзаместительная терапия не говорится, хотя этот вид терапии андрогенного дефицита становится популярнее год от года. Проспективное исследование продемонстрировало эффективность использования ингибиторов ароматазы в отношении повышения уровня тестостерона при исходном дефиците тестостерона и снижении уровня эстрадиола при исходной гиперэстрогении. Также были представлены данные о влиянии тех или иных форм тестостерона на состав тела мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением. В поисках наиболее информативных инструментальных методов диагностики нарушений состава тела и взаимосвязи результатов инструментальных и лабораторных данных, представлены данные биоимпедансного метода определения состава тела и статистически подтвержденной взаимосвязи или отсутствия таких связей с лабораторными результатами гормонального и биохимического скрининга, что еще не демонстрировалось в мировой литературе. Эти данные объективно обосновывают диагностические подходы у таких пациентов.

В работе содержатся данные 4-х этапов клинического исследования, три из которых ретроспективные. Всесторонне были изучены особенности изменений состава тела мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, взаимосвязь этих изменений с лабораторными данными, влияние тех или иных вариантов терапии на состав тела и гормональные изменения у таких мужчин. Произведен анализ взаимосвязей сниженного уровня общего тестостерона и нарушенных углеводного и пуринового обменов. Кроме того, оценены изменения сексуальной функции в исходе и на фоне терапии. Данная работа базируется на результатах комплексного обследования 548 пациентов, с избыточной массой тела и/или ожирением в рамках 4-х этапов

представленного клинического исследования: 301 пациент в 1-м этапе исследования, 138 пациентов во втором этапе, 60 человек в 3-м и 49 пациент в 4-м этапах. Всего 548 пациентов. Нами было пройдено два локальных этических комитета 20.07.2020 года в отношении проспективного этапа исследования «Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин при гиперэстрогении с использованием препарата ингибиторов ароматазы-Летрозол» и получено соответствующее разрешение на проведение данного исследования и в 2021 году 20 сентября по поводу ретроспективного этапа исследования «Изменение антропометрических характеристик, уровня андрогенов и эстрогенов при коррекция мужского гипогонадизма препаратами тестостерона или ХГ: результаты ретроспективного сравнительного исследования», где также была получена выписка о соблюдении этических правил при проведении данного исследования и об отсутствии необходимости рассмотрения на этическом комитете данного архивного исследования, т.к. само исследование не подразумевает проведения каких-либо вмешательств, изменения принятой тактики обследования и ведения пациентов со стороны исследователя, а запись получаемой информации ведется таким образом, что испытуемых невозможно идентифицировать напрямую, или при помощи косвенных признаков.

В ретроспективном этапе № 1 исследования «Распространенность гиперэстрогении и дефицита тестостерона у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом», целью которого было определение распространенности гиперэстрогении и выявление взаимосвязи гиперэстрогении и различных факторов метаболического синдрома, вошли истории болезней 301 пациента с дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией и нарушенным за счет избыточно развитой жировой ткани или нормальным составом тела, в качестве контрольной группы.

В данной работе впервые представлены эпидемиологические данные распространенности гиперэстрогении в общей мужской популяции и в соответствии с ИМТ, включая ИМТ от 25кг/м². В зависимости от используемых референсных значений >41.2 пг/мл или >47 пг/мл, распространенность гиперэстрогении составила 36.14% или 21.6%, соответственно. Были подтверждены данные в виде снижения уровня тестостерона при избыточном накоплении жировой ткани и выявлены новые взаимосвязи и факты. Снижение уровня тестостерона происходило прогрессивно от группы с нормальным составом тела и уровнем тестостерона в 13.74 (±4.66) нмоль/л до уровня тестостерона в 8.65 (±2.76) нмоль/л в группе с III степенью ожирения. Дефицит тестостерона составил в целом 57.5% в общей выборке, за вычетом сочетанного с гиперэстрогенией процента остается 38,2% от всех проанализированных историй болезни 301 пациента. Также прогрессивно увеличивалось количество пациентов со сниженным уровнем тестостерона менее 12.1 нмоль/л от 31.6% в группе с нормальным составом тела, до 88.9% в группе с III степенью ожирения. Кроме того, уровень тестостерона оценивали в соответствии с возрастом, разделив пациентов на 3 группы: 1 группа- 18-35 лет, 2 группа -36-50 лет и 3-я группа 50+ лет и получили снижение уровня тестостерона в соответствии с возрастом, а именно: 13 нмоль/л, 11.9 нмоль/л и 11 нмоль/л, соответственно. Показано, что при росте ИМТ имеется явная положительная тенденция к росту уровня эстрадиола, одновременно с этим уровень тестостерона демонстрирует обратные эффекты, то есть уменьшается, за счет избыточной конвертации в тестостерон. В группе с нормальным ИМТ количество пациентов с гиперэстрогенией составило 27% (при верхнем пороговом значении в 41.2 пг/мл) и 16.2% (при верхнем пороговом значении в 47 пг/мл), а в группе с III степенью ожирения таких пациентов уже было 63% и 44.4%, соответственно, что не оставляет сомнений в прогрессивном росте гиперэстрогении в зависимости от роста количества жировой ткани. Выявлена положительная корреляция уровня тестостерона и уровня эстрадиола у пациентов

с I и II степенью ожирения, что связано, вероятно, с избыточной активностью фермента ароматазы, находящегося в жировой ткани.

Также было показано, что шанс сочетанного дефицита тестостерона и избытка эстрадиола имеет положительную корреляцию с ростом ИМТ. В группе с нормальным ИМТ таких пациентов было 8.1%, а в группе с III степенью ожирения их количество выросло очень значительно до 55.6%. В общей популяции сочетание дефицита тестостерона и гиперэстрогении встречалось в 19.3% и это именно то количество мужчин, которые, вероятно, не нуждаются в ТЗТ. Высокий ИМТ и дефицит тестостерона – это зачастую взаимосвязанные явления и уже многократно продемонстрированы данные исследований, доказывающие этот факт. Однако наличие при этом сочетанном явлении избытка эстрадиола редко рассматривается врачами и не учитывается при назначении ТЗТ, что может еще больше увеличивать уровень эстрадиола. Было показано отсутствие какой-либо связи между наличием гиперэстрогении/уровнем эстрадиола и ферментами печени, инсулинорезистентностью и окружностью талии. Аналогичная ситуация в отношении инсулинорезистентности присутствует практически всегда у лиц с ожирением, если речь не идет о метаболически здоровом ожирении. Мы связываем отсутствие некоторых логичных взаимосвязей либо с недостаточностью объема выборки, что вероятнее всего, либо с неточностью самого критерия ИМТ, не отражающего истинного объема жировой ткани в теле. Возможно, если бы мы опирались на точные данные о содержании жира в теле по результатам биоимпедансного анализа состава тела, результатов было бы значительно больше.

Связь между уровнем ТТГ, мочевой кислотой и эстрадиолом также не выявлена, лишь у пациентов с III степенью ожирения прослеживается сильная положительная корреляция между наличием гиперэстрогении и гиперурикемией, однако ввиду небольшого объема выборки в 26 человек эти данные требуют дополнительного подтверждения. Эта взаимосвязь ожидаема и логична, так как избыточно развитая жировая ткань особенно при выраженном ее количестве, как у пациентов с III степенью ожирения-это основа для субклинического воспаления жировой ткани, а значит повышение активности ароматазы и, как следствие, гиперурикемия. Также, как и основа для производства избыточного количества мочевой кислоты, изначально, в качестве антиоксиданта, но в условиях субклинического воспаления жировой ткани, изменение антиоксидантного статуса мочевой кислоты, на оксидантный, с последующим развитием явлений, свойственных гиперурикемии.

Результаты относительно ФСГ полностью согласуются с отрицательной обратной связью в виде подавления синтеза ФСГ избыточным уровнем эстрадиола, но сохранения его уровня на нижних границах нормы. Чем выше уровень эстрадиола, тем меньше уровень ФСГ, наличие гиперэстрогении отрицательно коррелирует с уровнем ФСГ.

В ретроспективном этапе № 2 исследования «Взаимосвязь результатов биоимпедансного анализа и лабораторными результатами у мужчин с нормальным или нарушенным составом тела за счет жировой ткани», целью которого было выявление наличия или отсутствия связи между параметрами состава тела и гормонами, маркерами углеводного, жирового и белкового обменов у мужчин в зависимости от степени ожирения и возможности прогнозирования биохимических изменений по результатам биоимпедансного анализа, вошло 250 историй болезни пациентов, с избыточной массой тела и/или ожирением и с нормальным составом тела в качестве группы контроля. Биоимпедансный анализ является на сегодняшний день одним из объективных, технически простых и материально доступных средств диагностики состава тела, хотя достаточно долго он использовался только в космической и спортивной отраслях медицины. Этот анализ

можно провести при первичном осмотре пациента и при выявлении нарушений состава тела и знании о взаимосвязи этих нарушений с лабораторными изменениями врач может назначить более обоснованное обследование.

Лабораторная диагностика, как один из признанных диагностических методов, демонстрирует значимую статистическую связь с параметрами биоимпедансного анализа композитного состава тела. В нашем исследовании мы получили подтверждение взаимосвязи между уровнем инсулина и объемом жировой ткани. В тот же момент, очевидно кажущейся взаимосвязи, не было ее выявлено между высоким уровнем эстрадиола и большим объемом жировой ткани, что не означает действительное отсутствие такой взаимосвязи. Такие показатели углеводного обмена, как глюкоза, гликированный гемоглобин и инсулин имеют достаточно большое количество корреляций с результатами биоимпедансного анализа. Например, уровень глюкозы связан с мышечной тканью, так же, как и гликированный гемоглобин, отражающий не только 2-3-месячный средний уровень глюкозы, но и выраженность гликации в организме, а с учетом огромного количества продуктов конечного гликирования в рационе современного человека, нам необходимы какие-то объективные маркеры, которые можно использовать в рутинной практике и демонстрировать пациентам влияние той пищи, которую они потребляют ежедневно, на организм. Отмечена высокая отрицательная корреляция доли СММ и гликированного гемоглобина и средняя отрицательная корреляция самого веса СММ в килограммах. Вероятно, это связано с большей точностью гликированного гемоглобина, отражающего длительный срок измерения среднего уровня глюкозы, чем одномоментное измерение глюкозы. Также, уровень гликированного гемоглобина коррелирует с теми же результатами БИА, что и глюкоза (высокая его корреляция с возрастом, ОТ, соотношением ОТ/ОБ), большинство из которых приходится на пациентов с I степенью ожирения. Инсулин, в отличие от глюкозы и гликированного гемоглобина, положительно сильно связан с весом, ОТ, ОБ, ИМТ, жировой тканью, ее долей в общей массе пациентов, что согласуется с теорией инсулинорезистентности. Кроме того, сильно коррелирует с ИМТ у пациентов с I степенью ожирения; средне коррелирует с жировой массой (ЖМ) и долей ЖМ у пациентов с I степенью ожирения, более того, доля ЖМ высоко коррелирует с инсулином у пациентов со II + III степенью ожирения. Данный факт подтверждает известную связь инсулина и жировой ткани, демонстрируя, что чем больше жировая масса, тем больше уровень инсулина. Индекс НОМА отражает совместную корреляцию инсулина и глюкозы и это частично нашло отражение в результатах, а именно: индекс НОМА аналогично глюкозе среднеположительно коррелирует с возрастом, ОТ/ОБ, высокоположительно с ОТ и отрицательно средне коррелирует с долей СММ. А вклад инсулина заключается в высокой положительной корреляции с ИМТ. Иначе говоря, не имея возможности провести лабораторную диагностику у пациента, можно предполагать наличие или отсутствие изменений уровней глюкозы или инсулина по данным биоимпедансного исследования.

Изменения параметров жирового обмена и их взаимосвязь с параметрами тела также разнообразны и противоречивы. Например, уровень ЛПВП коррелирует со скелетно-мышечной массой в группах с I и II+ III степенью ожирения и в тот же момент, появляется высокая отрицательная корреляция с долей скелетно-мышечной массы у пациентов со II+ III степенью ожирения. Уровень ЛПНП коррелирует с жировой массой у лиц с I степенью ожирения. Выявлена отрицательная средняя корреляция между ИМТ и ЛПНП в группе лиц с предожирением и такая же средняя, но отрицательная корреляция в группе лиц с I степенью ожирения. У пациентов с избыточной массой тела доля ЖМ положительно средне коррелирует с триглицеридами. У

пациентов с I и II+ III степенью ожирения данная корреляция отсутствует. Для пациентов с I степенью ожирения найдена отрицательная средняя корреляция доли СММ и триглицеридов. Уровень общего холестерина не коррелирует с результатами биоимпедансного анализа.

Уровень тестостерона по группам, в соответствии с ИМТ, не коррелирует с результатами биоимпедансного анализа, о множество корреляций в общей выборке.

Эти данные не представляют интереса, так как уровень тестостерона достоверно различался в разных группах и оценивать корреляции в общей выборке при таких различиях тестостерона по группам, не представляет интереса. Уровень эстрадиола, который у мужчин с избытком жировой ткани часто повышается, вызывал у нас пристальный интерес, так как предполагалась выявление высокого уровня взаимосвязей между ним и жировой тканью. Мы не выявили статистических различий его уровня во всех группах и не выявили роста выраженности корреляций с ростом ИМТ. Выявили, что он положительно коррелирует с тощей массой, активной клеточной массой, скелетно-мышечной массой (кг), основным обменом у мужчин со II степенью ожирения. Иначе говоря, выводы противоречивы и не всегда ожидаемы. Уровень дигидротестостерона высокоположительно коррелирует с фазовым углом, долей активной клеточной массы, среднеположительно - с удельным основным обменом у мужчин со II+III степенями ожирения. Данные результаты логичны - мужчины с высоким уровнем анаболических гормонов эндогенного и/или экзогенного происхождения обладают лучшими показателями в наборе мышечной массы при силовых тренировках, соответственно, большим ее количеством. Пролактин коррелирует только средне с результатами биоимпедансного анализа у мужчин с I степенью ожирения. Мы предполагаем, что пролактин не имеет прямой связи с показателями БИА, а полученные корреляции зависят от других факторов, которые невозможно учесть в данном исследовании. Средняя отрицательная корреляция ЛГ с долей АКМ может быть опосредована влиянием тестостерона. ЛГ стимулирует клетки Лейдига, что запускает синтез тестостерона, а тестостерон увеличивает количество мышечной ткани. Соответственно, уменьшение синтеза тестостерона вызывает уменьшение формирования мышечной ткани, а низкий тестостерон вызывает увеличение синтеза ЛГ. При этом данное явление не наблюдается у лиц с ожирением, что подтверждается нашими данными - у лиц с I, II+ III степенью ожирения данный механизм не работает, корреляция между долей СММ и ЛГ в данных группах отсутствует.

Найденные корреляции ЛГ носят, вероятнее всего, случайный характер. ФСГ не коррелирует с результатами биоимпедансного анализа.

Уровень витамина D высокоположительно коррелирует с фазовым углом, долей активной клеточной массы у мужчин с нормальным весом. Фазовый угол отражает интенсивность обмена веществ и общую работоспособность, чем он выше, тем более метаболически активным является организм. В то же время сниженный уровень витамина D часто связывают с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, сахарным диабетом, болезнью Крона и язвенным колитом, однако подтверждения того, что прием витамина D улучшает прогноз, нет. Совокупно - связь повышенного фазового угла и высоких значений витамина D логична, чем выше оба показателя, тем лучше метаболизм организма, в случае если человек не принимает витамин D извне. Доля АКМ отражает процентный состав метаболически активных тканей от веса всего тела, то есть напрямую связана с фазовым углом, поэтому r фазового угла и r доли АКМ довольно близки - 0,696 и 0,665, соответственно. Корреляция между мочево́й кислотой и результатами БИА отсутствовала в группе лиц с нормальным весом и I степенью ожирения. Уровень мочево́й кислоты среднеположительно коррелирует с окружностью талии, жировой массой и ее долей у лиц с избыточной массой тела и

среднеположительно с жировой массой у мужчин со II+ III степенями ожирения. Отрицательная средняя корреляция доли СММ была найдена в группе с избыточной массой тела. Иначе говоря, факт наличия связи мочевой кислоты с ожирением подтвердился в нашей работе.

Таким образом, подтверждается эффективность и объективность каждого из представленных методов диагностики- биоимпедансного и лабораторного и максимально разумно использовать оба этих метода при работе с мужчинами, имеющими нарушенный состав тела за счет избыточно развитой жировой ткани и метаболические нарушения, так как при многофакторности и системности самой проблемы ожирения, диагностика и лечение требуют такой же системности в подходах при работе с пациентами, имеющими избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром или его отдельные компоненты.

В ретроспективном этапе № 3 исследования «Изменение антропометрических характеристик, уровня андрогенов и эстрогенов при коррекции мужского гипогонадизма препаратами тестостерона или ХГ: результаты ретроспективного сравнительного исследования», целью которого было изучение достоверности и масштаба повышения уровня эстрадиола и снижения веса на фоне ТЗТ в зависимости от ее вида. Использовались две формы тестостерона и ХГЧ: 1 группа- тестостерон ундеканат 25%-4 мл-1000 мг в виде инъекций 1 раз в 8-10 недель- 18 человек, 2 группа- 1% гель тестостерона для ежедневного нанесения- 24 человека и 3-я группа - инъекции хорионического гонадотропина человека 2 раза в неделю в дозе 2000МЕ-18 человек. То есть, всего в исследование были отобраны истории болезней 60 пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением, с исходным дефицитом тестостерона и нормальным уровнем эстрадиола. В каждой группе повышение уровней тестостерона и эстрадиола были достоверными и составили: в 1 группе- тестостерон повысился с 9,5 ($\pm 0,72$) до 24,9 ($\pm 2,7$); в 2 группе- тестостерон повысился с 8,7 ($\pm 0,5$) до 16 ($\pm 2,0$); в 3 группе- тестостерон повысился с 9,96 ($\pm 0,5$) до 19,5 ($\pm 2,5$); в 1 группе- эстрадиол повысился с 24,19 ($\pm 2,0$) до 58,1 ($\pm 4,07$); в 2 группе- эстрадиол повысился с 28,1 ($\pm 2,3$) до 55,0 ($\pm 4,0$); в 3 группе- эстрадиол повысился с 27,1 ($\pm 2,5$) до 55,8 ($\pm 4,6$). Минимально уровни тестостерона и эстрадиола повысились во 2-й группе 1% геля с тестостероном. Максимальные подъемы тестостерона, как и эстрадиола, были отмечены в группе тестостерона ундеканата, притом, что минимальное значение исходного уровня эстрадиола было именно в этой группе.

Повышение уровней тестостерона и эстрадиола на фоне ТЗТ в общей выборке составило 109,6% и 111,3% соответственно, что впервые продемонстрировано и должно привлечь внимание специалистов, памятуя о том, что рекомендаций всех школ мирового научного сообщества активно призывает избегать супрафизиологических уровней тестостерона.

Кроме того, представлены и другие, не менее интересные результаты этого исследования. Например, снижение веса на ТЗТ достоверным оказалось только в группе 1% геля с тестостероном, причем по всем параметрам - весу, ИМТ, ОТ и ОБ. Также произошло повышение уровня ГСПГ, но достоверным оно оказалось только в группах тестостерона ундеканата и 1% геля с тестостероном.

Таким образом, проведенное исследование показало, что ТЗТ в любых ее формах достоверно повышает уровень эстрадиола, способствуя развитию гиперэстрогении. Несмотря на то, что сформировалось стойкое убеждение, что ТЗТ приводит к значительному снижению веса, наше исследование подтвердило это заявление только в группе 1% геля с тестостероном.

Полученные данные могут вызвать интерес у ученых и клиницистов для наблюдения за пациентами с исходной гиперэстрогенией или у пациентов с ТЗТ, на фоне которой развивается гиперэстрогения, для оценки дальнейших событий и разработки профилактических действий, направленных на предотвращение негативных последствий гиперэстрогении у мужчин.

В проспективном этапе № 4 исследования «Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин при гиперэстрогении с использованием препарата ингибиторов ароматазы-Летрозол», рандомизированное открытое интервенционное сравнительное клиническое исследование, утвержденное этическим комитетом ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова 8 июля 2020 года, в которое вошли 71 человек. На подготовительном этапе 22 человека были исключены из исследования и 49 человек прошли рандомизацию- 26 человек в группу с использованием Летрозола 2.5 мг 2 раза в неделю и 23 человека в группу, где использовалась стандартная терапия метформином 1000 мг 1 раз в день и рекомендациями по модификации образа жизни в течение двух месяцев. Оценивались такие параметры как: изменение веса, ИМТ, ОТ, ОБ, объема жировой и мышечной масс в кг и в %, уровни общего тестостерона, эстрадиола, ГСПГ, мочевой кислоты, АЛТ, АСТ, инсулина, глюкозы. ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин, билирубин оценивались однократно. Проводилось анкетирование по опросникам AMS (опросник симптомов старения мужчин) и МИЭФ-5 (опросник оценки эректильной функции).

Нами уже было показано, на приеме работ других специалистов, что назначение препаратов группы ингибиторов ароматазы не только эффективно снижает уровень эстрадиола, но и увеличивает уровень тестостерона [15-17]. То же самое было продемонстрировано и в нашем исследовании. Уровень тестостерона в 1-й группе повысился с 10.62 ± 0.86 (4,38) до 22.21 ± 1.17 (5.95) нмоль/л (значения указаны согласно следующему формату – среднее \pm стандартная ошибка (среднее кв. отклонение). Во 2-й группе уровень тестостерона изменился незначительно: с 9.28 ± 0.48 (2.29) до 11.02 ± 0.79 (3.79) нмоль/л. Уровень эстрадиола в 1-й группе уменьшился с 51.35 ± 2.64 (13.45) до 24.29 ± 1.77 (9.05) пг/мл. Во 2-й группе уровень эстрадиола тоже снизился, но крайне незначительно: с 45.14 ± 1.24 (5,97) до 44.37 ± 2.20 (10.55) пг/мл. Не все параметры изменялись закономерно или объяснимо, но они также представляют собой интерес. В 1-й группе произошло статистически незначимое снижение ГСПГ с 33.57 ± 3.64 (18,58) до 30.9 ± 3.08 (15.69) нмоль/л. Во 2-й группе ГСПГ вырос: с 22.62 ± 2.63 (12,59) до 26.77 ± 3.19 (15.31) нмоль/л. Возможно, снижение уровня ГСПГ в 1-й группе связано именно со снижением уровня эстрадиола, как имеющего большее сродство с ГСПГ. Уровни глюкоза в 1-й и во 2-й группах не имели существенных колебаний: 5.39 ± 0.15 (0.77) и 5.26 ± 0.09 (0.48) и 5.79 ± 0.28 (1.35) и 5.48 ± 0.16 (0.75). Значения инсулина изменялись достоверно в обеих группах. В 1-й группе снижение уровня инсулина с 10.61 ± 1.29 (6.59) до 6.56 ± 0.58 (2.97) мкМЕ/мл. Во 2-й группе: с 15.37 ± 2.18 (10.45) до 13.67 ± 1.98 (9.49) мкМЕ/мл. Также значимо изменились уровни мочевой кислоты в обеих группах. В 1-й группе снижение произошло с 0.41 ± 0.02 (0.99) до 0.35 ± 0.01 (0.07). Во 2-й группе: с 0.40 ± 0.018 (0.09) до 0.36 ± 0.018 (0.09). Не менее интересны изменения состава тела в этом исследовании. В 1-й группе общий вес уменьшился с $97,2 \pm 3,2$ до $92,2 \pm 2,8$ кг, во 2-й группе общий вес уменьшился с $108,1 \pm 3,6$ до $106,1 \pm 3,5$ кг. ИМТ в 1-й группе уменьшился с $30,5 \pm 0,99$ до $29,02 \pm 0,78$ кг/м², а во 2-й группе с $33,3 \pm 1,37$ до $32,9 \pm 1,22$ кг/м². Величина ОТ в 1-й группе уменьшилась с $99,4 \pm 2,1$ до $95,04 \pm 1,8$, а во 2-й группе величина ОТ уменьшилась с $105,6 \pm 2,62$ до $104,6 \pm 2,42$ см. Величина ОБ в 1-й группе уменьшилась с $106,2 \pm 1,7$ до $101,9 \pm 1,35$ см, а во 2-й группе величина ОБ уменьшилась с $109,5 \pm 1,75$ до $108,9 \pm 1,53$ см. Соотношение ОТ/ОБ в 1-й группе уменьшилось с $0,94 \pm 0,01$ до $0,93 \pm 0,01$, а во 2-й группе с $0,96 \pm 0,01$ до $0,96 \pm 0,02$, то есть не изменилась. Также заслуживают внимания результаты опросников AMS и МИЭФ-5 до и после курса лечения, которые оказались неожиданными и значимыми в обеих группах. Изменения по опроснику AMS были таковыми: в 1-й группе снижение с 40.27 ± 2.32 (11.83) до 28.42 ± 1.49 (7.59). Во 2-й группе: с 40.17 ± 2.16 (10.38) до

36.26±1.66 (7.96). По опроснику МИЭФ-5 в 1-й группе произошло повышение баллов: с 15.81±0.99 (5.08) до 21.35±0.47 (2.42), а во 2-й группе: с 18.52±1.08 (5.19) до 19.65±1.03 (4.91).

Очевидна высокая эффективность терапии препаратом из класса ингибитора ароматазы и в частности, Летрозолом, который способствует нормализации баланса половых стероидов, у мужчин с избыточной массой тела или ожирением с исходной гиперэстрогенией в сочетании с дефицитом тестостерона, уменьшая уровень эстрадиола до нормальных значений и увеличивая уровень тестостерона. Побочных явлений у пациентов, участвовавших в исследовании зафиксировано не было.

Таким образом, анализ полученных данных, выполненных исследований, сопоставление клинических и инструментальных результатов, позволил сформулировать научную концепцию, сутью которой явилась разработка способа управления метаболическим здоровьем мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением, и предложен алгоритм диагностики и лечения мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, которые предполагают обязательный лабораторный контроль уровня не только тестостерона, но и эстрадиола. Основными патогенетическими мишенями при лечении таких пациентов являются избыточно развитая жировая ткань и повышенная активность фермента ароматазы.

Алгоритм диагностики и лечения мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением

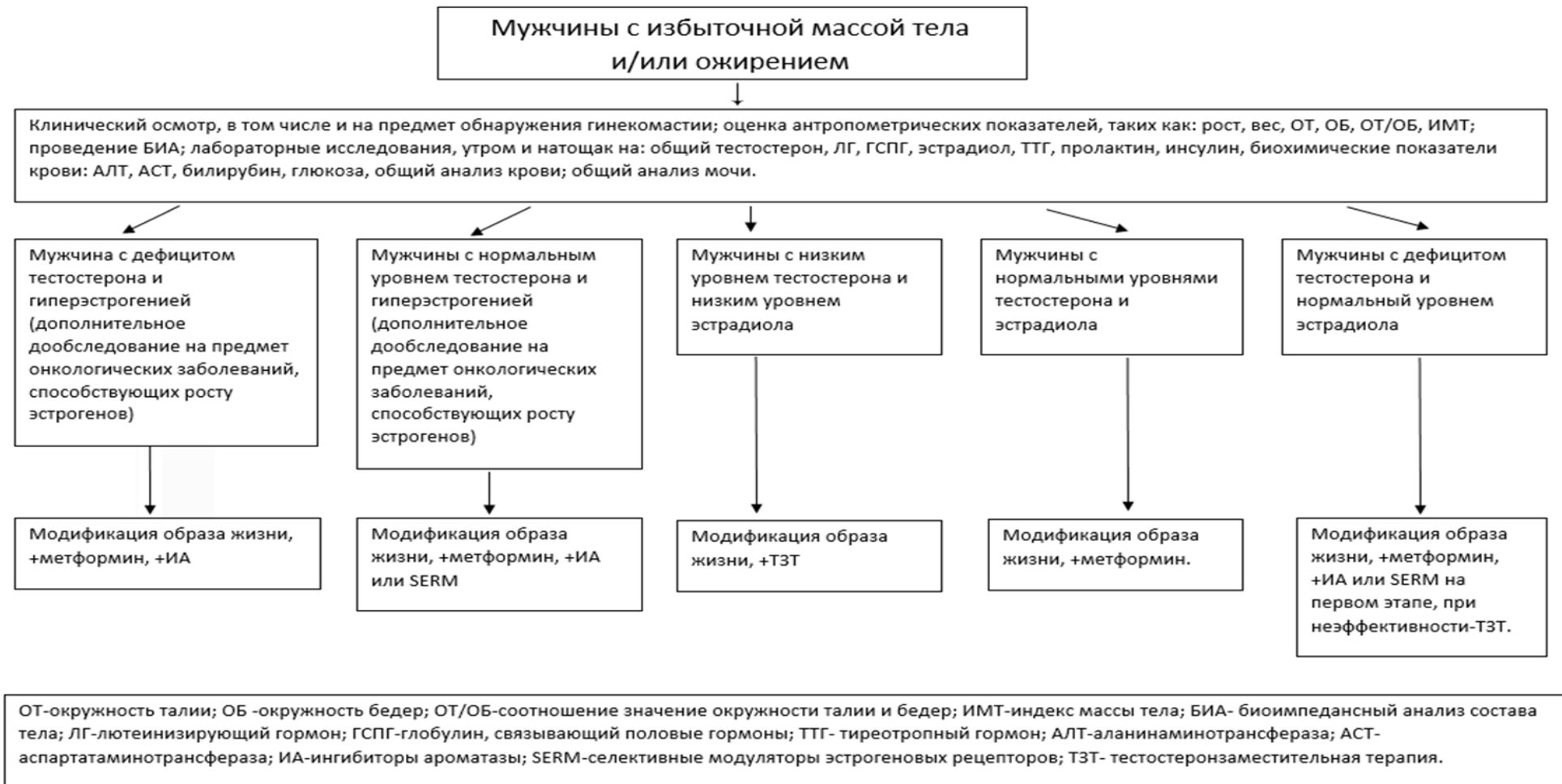


Рис. 158. Алгоритм диагностики и лечения мужчин с избыточной массой тела и /или ожирением

Выводы

1. Распространенность дефицита тестостерона в общей выборке составила 57.5%. Доля пациентов с дефицитом тестостерона значимо увеличивалась по мере нарастания индекса массы тела, составив в группе с нормальным индексом массы тела - 31,6%, при избыточной массе тела – 45%, при I степени ожирения – 65.8%, при II степени ожирения – 82.1%, и при III степени ожирения - 88.9%.
2. Распространенность гиперэстрогении составляет в общей выборке 36.14% (при пороговом значении > 41.2 пг/мл) или 21.62% (при пороговом значении в > 47 пг/мл). Доля мужчин с гиперэстрогенией была значимо выше в группе с ожирением III степени по сравнению с группой с нормальным индексом массы тела – при пороговом значении > 41.2 пг/мл от 27% у мужчин с нормальным составом тела и до 63% с III степенью ожирения; при пороговом значении > 47 пг/мл от 16.2% у лиц с нормальным индексом массы тела и до 44.4% с III степенью ожирения.
3. Сочетание дефицита тестостерона и гиперэстрогении значимо связано с индексом массы тела: 8.1% мужчин имели сочетание дефицита тестостерона и гиперэстрогении при нормальном индексе массы тела и 55.6 % - при III степени ожирения. Распространенность сочетанного дефицита тестостерона и гиперэстрогении в общей выборке составила 19.3%.
4. Параметры биоимпедансного анализа состава тела значимо не ассоциированы с уровнями тестостерона, эстрадиола и общим холестерином. Уровень триглицеридов коррелирует и с жировой, и со скелетно-мышечной тканью. Мочевая кислота средне-положительно ассоциирована с величинами окружностей талии и бедер, жировой массой и ее долей и увеличивается с ростом индекса массы тела, а также средне-отрицательно со скелетно-мышечной массой. Уровни глюкозы, инсулина и гликированного гемоглобина имеют множество значимых положительных и отрицательных ассоциаций с параметрами биоимпедансного анализа состава тела, но эти данные не позволяют сделать однозначного вывода о нарушениях углеводного, жирового или других видах метаболических нарушений. Соответственно, только совокупность объективных методов обследования дает необходимый объем информации и сокращает вероятность ошибок при постановке диагноза и лечении.
5. Доказано, что максимально уровень общего тестостерона, до супрафизиологических значений (выше 17.5 нмоль/л), повышается при использовании инъекционной депо-формы тестостерона ундеcanoата 1000 мг в 4 мл раствора с $9.5 \pm 0,72$ до $24.9 \pm 2,7$ нмоль/л и минимально, в группе трансдермального геля 50 мг с $8.7 \pm 0,5$ до 16 ± 2 нмоль/л. В общей выборке исследования повышение исходно низкого уровня общего тестостерона до супрафизиологического значения составило +109% с $9,4 \pm 0,3$ (2,6) до $19,7 \pm 1,4$ (11,2) нмоль/л.
6. Тестостерон-заместительная терапия и терапия хорионическим гонадотропином повышает уровни исходно нормального эстрадиола до супрафизиологических уровней (выше 41.2 или 47 пг/мл) даже при повышении общего тестостерона до физиологических значений на фоне тестостеронзаместительной терапии и в общей выборке составило от 24,0 (20,33;32) до 51,2 (44,8;65,23) пг/мл, то есть +113%. Выявлена прямая взаимосвязь: чем выше достигаемый уровень тестостерона, тем выше уровень эстрадиола.
7. Применение препарата Летрозол в сочетании с метформином не только достоверно повышает уровень общего тестостерона, но и значимо снижает уровень эстрадиола, что способствует положительным изменениям антропометрических параметров, таких как: вес, величины окружности талии и бедер и, индекс массы тела.

8. Установлено положительное и достоверное изменение сексуальной функции, которую оценивали по баллам опросников МИЭФ-5 (международный индекс эректильной функции) и AMS (Aging male symptoms- опросник признаков старения и снижения уровня тестостерона) на фоне терапии препаратом Летрозол в сочетании с метформинном и модификацией образа жизни.

9. Разработан алгоритм диагностики и лечения мужчин с ожирением, дефицитом тестостерона и гиперэстрогенией, сутью которого является диагностическое обследование, направленное на выявление пациентов с лабораторно подтвержденной гиперэстрогенией, позволяющий повысить точность дифференциальной диагностики и выработать персонифицированный подход в обследовании и лечении таких пациентов.

Практические рекомендации

При обследовании мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением необходимо не только оценивать ОТ, ОБ, их соотношение, ИМТ, но и проводить биоимпедансный анализ состава тела на предмет выявления нарушений в нем за счет избыточно развитой жировой ткани, которые невозможно определить другим способом, кроме биоимпедансного анализа, МРТ или рентгеновской денситометрии, что не сопоставимо по затратам и побочным действиям.

При проведении клинического осмотра пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением необходимо осматривать и область грудных желез на предмет наличия гинекомастии.

При комплексном обследовании мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением следует определять не только уровни гонадотропных гормонов, общего тестостерона, ГСПГ, но и концентрацию эстрадиола в сыворотке крови.

Первой линией терапии у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением является модификация образа жизни с формированием у пациента мотивации к снижению массы тела и пониманию того, что нужно вести здоровый образ жизни, а именно сбалансированно по макронутриентам, умеренно по калориям и объемам питаться, соблюдать суточные ритмы и быть физически активным каждый день.

В качестве стартовой терапии гиперэстрогении на фоне андрогенного дефицита у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением рекомендуется применение ингибиторов ароматазы (летрозола) по схеме, не вызывающей тотальное подавление активности ароматазы и развитие гипоестрогении. Препараты следует принимать 2 раза в неделю с учетом фармакокинетики и T_{1/2} 48 часов, что и определяет ненужность ежедневного их приема.

При необходимости сохранить фертильную функцию у мужчин с избыточной массой тела и/или ожирением в сочетании с андрогенным дефицитом можно рекомендовать ингибиторы ароматазы как средство, способствующее повышению уровня тестостерона за счет синтеза собственных желез, а значит, и сохранению фертильности, и ингибирующее избыточную активность ароматазы, что приводит к снижению избыточных уровней эстрогенов.

У пациентов с ожирением, дефицитом тестостерона и избытком эстрадиола использование тестостеронзаместительной терапии будет способствовать еще большему повышению активности ароматазы, формировать тестостерон-эстрадиоловый шунт и усугублять имеющийся дефицит тестостерона и гиперэстрогению, что обосновывает отказ от тестостеронзаместительной терапии у таких пациентов.

Приложение

Таблица 71

Опросник МИЭФ-5.

Вопрос	Почти никогда или никогда	Редко (менее, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (более, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
В течение последних 4 недель, как часто Вы могли достигать эрекции при сексуальной активности?	1	2	3	4	5
В течение последних 4 недель, когда Вы достигали эрекции во время сексуального возбуждения, как часто Ваша эрекция была достаточна для введения полового члена во влагалище?	1	2	3	4	5
В течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как часто Вы были в состоянии сохранить эрекцию после введения полового члена во влагалище?	1	2	3	4	5
Течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как трудно Вам было сохранить эрекцию до конца полового акта?	1	2	3	4	5
В течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, насколько часто Вы испытывали удовлетворение от полового акта?	1	2	3	4	5

Чтобы оценить наличие, степень выраженности эректильной дисфункции или ее отсутствие, необходимо произвести подсчет баллов. Норма- от 21 до 25 баллов. Легкая степень эректильной дисфункции от 16 до 20 баллов; умеренная от 11 до 15 баллов и тяжелая эректильная дисфункция в пределах от 5 до 10 баллов.

Таблица 72

Опросник IPSS- международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы в баллах (ВОЗ, 1992г).

Вопросы	0 никогда	1 реже, чем 1 раз в неделю	2 реже, чем в половине случаев	3 примерно в половине случаев	4 чаще, чем в половине случаев	5 почти никогда
1.Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?						
2.Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через два часа после последнего мочеиспускания?						
3.Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание?						
4.Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?						
5.Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи?						
6.Как часто в течение последнего месяца у Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?						

7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?					
8. Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?	Прекрасно	0	Неудовлетворительно	4	
	Хорошо	1	Плохо	5	
	Удовлетворительно	2	Очень плохо	6	
	Смешанное чувство	3			

Результат представляет собой сумму баллов, полученных при ответе на все вопросы анкеты.

Интерпретация результатов: от 0 до 7 баллов (легкая симптоматика) – пациенту показано дальнейшее наблюдение, возможно назначение симптоматической терапии. От 8 до 19 баллов (умеренная степень тяжести) – пациенту показано дообследование с целью подбора препаратов для консервативного лечения. Более 20 баллов (тяжелая степень нарушений) – пациенту показано комплексное урологическое обследование, рекомендуется оперативное лечение.

Таблица 73

Опросник по симптомам старения у мужчин (AMS)

Какие из нижеперечисленных симптомов Вы испытываете в данный момент? Пожалуйста, напротив каждого симптома отметьте тот вариант ответа, который относится к Вам в наибольшей степени. Если Вы не испытываете симптом, отметьте вариант «нет».					
Симптомы:					
	нет	слабые	средние	сильные	чрезвычайно сильные
баллы =	1	2	3	4	5
1. Ухудшение общего самочувствия (состояние здоровья, субъективное восприятие здоровья).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Жалобы на суставы и мышцы (боли в пояснице, суставах, конечностях, спине)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Сильное потоотделение (неожиданное/внезапное потоотделение, ощущение жара независимо от напряжения)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Нарушения сна (нарушение засыпания, нарушение процесса сна, слишком раннее пробуждение с чувством усталости, плохой сон, бессонница)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Повышенная потребность во сне, частая усталость	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Раздражительность (Вы агрессивны, легко сердитесь по мелочам, находитесь в плохом настроении)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Нервозность (внутреннее напряжение, внутреннее беспокойство, невозможность усидеть на месте)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Тревожность (паника).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Физическое истощение / снижение энергии (общее снижение способности заниматься делами и достигать целей, спад активности, отсутствие желания что-либо предпринимать, ощущение, что меньше сделано и достигнуто, необходимость заставлять себя что-либо предпринимать)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Снижение мышечной силы (чувство слабости).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Депрессивное настроение (уныние, грусть, плаксивость, нехватка мотивации, перепады настроения, ощущение бессмысленности)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ощущение, что вершина жизненного пути позади	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Чувство физического опустошения, достигнут нижний предел	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Замедление роста волос на лице.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Снижение потенции.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Сниженное число утренних эрекций	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ослабление полового влечения (удовольствие в сексе, желание заниматься сексом)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Есть ли у Вас другие существенные симптомы?	Да.....	<input type="checkbox"/>	Нет	<input type="checkbox"/>	
Если «да», пожалуйста, укажите их: _____					

Интерпретация результатов: 17-26 баллов - симптомы не выражены; 27-36- симптомы слабо выражены; 37-49- симптомы средней выраженности; более 50- симптомы резко выражены.

Таблица 74

Тест для диагностики дефицита тестостерона ADAM

№	Вопрос	Нет	Да
1	Имеется ли у вас снижение полового влечения?		
2	Чувствуете ли вы недостаток энергии?		
3	Ощущаете ли вы снижение силы и выносливости?		
4	Уменьшился ли ваш рост?		
5	Отмечаете ли вы снижение "наслаждения жизнью"?		
6	Подвержены ли вы чувству грусти и раздражительности?		
7	Стала ли у вас эрекция менее сильной?		
8	Заметили ли вы снижение своих спортивных показателей?		
9	Ощущаете ли вы потребность в послеобеденном сне?		
10	Заметили ли вы снижение работоспособности в последнее время?		

Опросник **ADAM** содержит всего 10 вопросов, позволяющих выявить признаки **недостатка тестостерона**. Вам необходимо последовательно ответить на поставленные вопросы, подобрав к каждому из них наиболее подходящий вариант.

Если вы ответили «Да» на вопросы под номером 1 или 7 или ответили «Да» на более, чем 3 вопроса, у вас может быть низкий уровень тестостерона.

Таблица 75

Голландский опросник пищевого поведения DEBQ

ФИО _____

ВОЗРАСТ _____ ДАТА _____

Инструкция. Перед Вами ряд вопросов, касающихся Вашего поведения, связанного с приемом пищи. Ответьте на них одним из пяти возможных ответов: «никогда», «редко», «иногда», «часто» и «очень часто», поставив галочку на соответствующем столбце на бланке теста.

№	Вопросы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1	Если Ваш вес начинает нарастать, едите ли Вы меньше обычного?					
2	Стараетесь ли Вы есть меньше, чем Вам хотелось бы, во время обычного приема пищи (завтрак, обед, ужин)?					
3	Часто ли Вы отказываетесь от еды и питья из-за того, что беспокоитесь о Вашем весе?					
4	Аккуратно ли Вы контролируете количество съеденного?					
5	Выбираете ли Вы пищу преднамеренно, чтобы похудеть?					
6	Если Вы переели, будете ли Вы на следующий день есть меньше?					
7	Стараетесь ли Вы есть меньше, чтобы не поправиться?					
8	Часто ли Вы стараетесь не есть между обычными приемами пищи из-за того, что следите за своим весом?					
9	Часто ли Вы стараетесь не есть вечерами, потому что следите за своим весом?					
10	Имеет ли значение Ваш вес, когда Вы что-либо едите?					

№	Вопросы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
11	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы раздражены?					
12	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вам нечего делать?					
13	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы подавлены или обескуражены?					
14	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вам одиноко?					
15	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вас кто-то подвел?					
16	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вам что-либо препятствует, встает на Вашем пути, или нарушаются Ваши планы, либо что-то не удастся?					
17	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы предчувствуете какую-нибудь неприятность?					
18	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы встревожены, озабочены или напряжены?					
19	Возникает ли у Вас желание есть, когда «все не так», «все валится из рук»?					
20	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы испуганы?					
21	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы разочарованы, когда разрушены Ваши надежды?					
22	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы взволнованы, расстроены?					
23	Возникает ли у Вас желание есть, когда Вы скучаете, утомлены, беспокойны?					
24	Едите ли Вы больше, чем обычно, когда еда вкусная?					
25	Если еда хорошо выглядит и хорошо пахнет, едите ли Вы больше обычного?					
26	Если Вы видите вкусную пищу и чувствуете ее запах, появляется ли у Вас желание есть?					
27	Если у Вас есть что-то вкусненькое, съедите ли Вы это немедленно?					
28	Если вы проходите мимо булочной (кондитерской), хочется ли Вам купить что-то вкусное?					
29	Если Вы проходите мимо закусочной или кафе хочется ли Вам купить что-то вкусное?					
30	Когда Вы видите как едят другие, появляется ли у Вас желание есть?					
31	Можете ли Вы остановиться, если едите что-то вкусное?					
32	Едите ли больше, чем обычно, в компании (когда едят другие)?					
33	Когда Вы готовите пищу, часто ли пробуете ее?					

Опросник разработан для выявления ограничительного, эмоциогенного и экстерального пищевого поведения. В опросник входят 33 вопроса, каждый из которых имеет 5 вариантов ответа: «никогда», «редко», «иногда», «часто» и «очень часто», которые впоследствии оцениваются по шкале от 1 до 5, за исключением 31-го пункта, имеющего обратные значения.

Для подсчета баллов по каждой шкале нужно сложить значения ответов по каждому пункту и разделить получившуюся сумму на количество вопросов по данной шкале.

Вопросы 1-10 представляют шкалу *ограничительного пищевого поведения*, которое характеризуется преднамеренными усилиями, направленными на достижение или поддержание желаемого веса посредством самоограничения в питании.

Вопросы 11- 23 – шкала *эмоционального пищевого поведения*, при котором желание поесть возникает в ответ на негативные эмоциональные состояния.

Вопросы 24-33 – шкала экстернального пищевого поведения, при котором желание поесть стимулирует нереальное чувство голода, а внешний вид еды, ее запах, текстура либо вид других людей, принимающих пищу.

Средние показатели ограничительного, эмоциогенного и экстернального пищевого поведения для людей с нормальным весом составляют 2,4, -1,8 и 2,7 балла соответственно.

Если по какой-либо из шкал набрано баллов больше среднего значения, то можно диагностировать нарушения в пищевом поведении.

Таблица 76

Анкета экстернального пищевого поведения

ФИО _____

		Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1	Едите ли Вы больше, чем обычно, когда еда вкусная?					
2	Если еда хорошо выглядит и хорошо пахнет, едите ли Вы больше обычного?					
3	Если Вы видите вкусную пищу и чувствуете ее запах, появляется ли у Вас желание съесть ее?					
4	Если у Вас есть что-либо вкусное, съедите ли Вы это немедленно?					
5	Делая плановые покупки в универсаме, упустите ли Вы возможность купить себе что-либо вкусенькое?					
6	Сможете ли Вы равнодушно пройти мимо уютного кафе, не заглянув внутрь?					
7	Когда Вы видите, как едят другие, появляется ли у Вас желание есть?					
8	Можете ли Вы остановиться, если едите что-то очень вкусное?					
9	Едите ли Вы в компании больше, чем обычно?					
10	Когда Вы готовите пищу, часто ли пробуете ее?					

Таблица 77

Анкета ограничительного пищевого поведения

		Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1	Если Ваш вес начинает нарастать, едите ли Вы меньше обычного?					
2	Стараетесь ли Вы есть меньше во время обычного приема пищи (завтрак, обед, ужин), чем хотелось бы?					
3	Часто ли Вы отказываетесь от еды и питья из-за беспокойства о собственном весе?					
4	Аккуратно ли Вы следите за количеством съеденного?					
5	Выбираете ли Вы пищу преднамеренно, чтобы похудеть?					
6	Если Вы переели, будете ли на следующий день есть меньше?					
7	Если Вы едите меньше, чем обычно, сознательно ли Вы это делаете?					
8	Часто ли Вы стараетесь не есть между обычными приемами пищи в связи с тем, что следите за своим весом?					

9	Часто ли Вы стараетесь не есть вечерами, так как следите за весом?					
10	Имеет ли значение Ваш вес, когда Вы что-либо едите?					

Анкета эмоциогенного пищевого поведения

Таблица 78

		Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы раздражены?					
2	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вам нечего делать?					
3	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы подавлены и обескуражены?					
4	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы чувствуете себя одиноко?					
5	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вас кто-то подвел?					
6	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вам что-то препятствует, встает на Вашем пути, или нарушаются Ваши планы, либо что-то не удастся?					
7	Возникает ли у Вас желание поесть, когда у Вас есть предчувствие какой-либо неприятности?					
8	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы встревожены, озабочены, напряжены?					
9	Возникает ли у Вас желание поесть, когда все «не так», все «валится из рук»?					
10	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы испуганы?					
11	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы разочарованы, разрушены Ваши надежды?					
12	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы взволнованы, расстроены?					
13	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы скучаете, утомлены, беспокойны?					

Определение типов пищевого поведения с помощью голландского вопросника Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ).

Анкета включает в себя 10 вопросов, характеризующих ограничительное пищевое поведение, 10 вопросов – экстернальное пищевое поведение и 13 вопросов – эмоциогенное пищевое поведение.

На каждый вопрос внесите ответ в одну из пяти граф в зависимости от частоты, с которой наблюдаете у себя тот или иной феномен (от «никогда» - 1 балл, до «очень часто» – 5 баллов). Степень нарушения пищевого поведения оценивается по коэффициенту, который высчитывается путем деления суммы баллов на количество вопросов.

Нормативными баллами считались следующие баллы: Для ОГР – 2,4; для ЭКС - 2,7; для ЭМ – 1,8

Таблица 79

Хирургические методы лечения ожирения [1].

Эндоскопическая установка внутрижелудочных баллонов	Целесообразна при умеренно выраженном ожирении (ИМТ 30-40 кг/м ²), а также с целью предоперационной подготовки пациентов с морбидным ожирением.
Регулируемое бандажирование желудка (РБЖ)	Подразумевает разделение при помощи специальных манжет желудка на две части (по типу «песочных часов») с формированием в субкардии малой, верхней части желудка объемом 10-15 мл.
Гастропликация (Gastric Plication)	Операция связана с уменьшением объема желудка пациента за счет инвагинации в его просвет части стенки желудка (как правило, в области большой кривизны).
Продольная (вертикальная, рукавная) резекция желудка (ПРЖ)	Удаление значительной части желудка, включая большую кривизну и фундальный отдел с сохранением кардиального сфинктера и привратника. В результате желудок приобретает форму узкой трубки с объемом 100 мл.
Гастрошунтирование (ГШ)	Предусматривает полную изоляцию в субкардии при помощи шовителей малой части желудка объемом до 20-30 мл, анастомозируемой непосредственно с тонкой кишкой. Мальабсорбтивный компонент ГШ обусловлен исключением из пассажа пищи большей части желудка, 12-перстной и начального отдела тонкой кишки, а также ускорением транзита химуса.
Минигастрошунтирование (МГШ)	Предусматривает формирование узкой желудочной трубки от угла желудка до субкардии, располагающейся вдоль малой кривизны желудка, объемом до 100 мл, которая анастомозируется с тонкой кишкой в 250 см от связки Трейца.
Билиопанкреатическое шунтирование (БПШ)	Включает в себя дистальную или продольную резекцию желудка, а также реконструкцию тонкой кишки с целью селективной мальабсорбции жиров и сложных углеводов. В результате тонкая кишка разделяется на 3 сегмента (алиментарную, билиопанкреатическую и общую петлю).
Билиопанкреатическое шунтирование (отведение) с единственным дуодено-илеоанастомозом (модификация SADI)	Модификация билиопанкреатического отведения с исключением 12-перстной кишки. Операция предусматривает наложение дуоденоилеоанастомоза между начальным отделом 12-перстной кишки и подвздошной кишкой в 250-300 см от илеоцекального угла.

Таблица 80

Механизм действия и функциональная обратимость бариатрических операций [1].

Тип операций	Основной механизм действия	Функциональная обратимость
Эндоскопическая установка внутрижелудочных баллонов		Имеется
Регулируемое бандажирование желудка	<u>Рестриктивный</u> : разделение желудка на две части при помощи специальных манжет, с формированием малой и верхней части желудка объемом 10-15 мл.	Имеется
Гастропликация (Gastric Plication)	<u>Рестриктивный</u> : формирование с узкой желудочной трубкой объемом 70-100 мл.	Имеется
Продольная (вертикальная, рукавная) резекция желудка (ПРЖ)	<u>Рестриктивный</u> : формирование узкой желудочной трубкой объемом 100 мл.	Отсутствует
Гастрошунтирование (ГШ), минигастрошунтирование (МГШ)	<u>Комбинированный: рестриктивный</u> (формирование малой части желудка в субкардиальном отделе) и <u>мальабсорбтивный</u> (гастроеюноанастомоз).	В функциональном отношении-имеется
Билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) (модификации Scapiano, Hess-Marseau, SADI)	<u>Рестриктивный и мальабсорбтивный</u> : резекция желудка +гастроилеостомия (либо дуоденоилеостомия). Тонкая кишка разделяется на 3 сегмента (алиментарную, билиопанкреатическую и общую петли).	В отношении тонкой кишки-имеется, в отношении желудка-отсутствует

Таблица 81

Эффективность и безопасность бариатрических операций [1].

Вид операции	% потери избыточной массы тела	Допустимая частота периопераци-	Допустимая операционная летальность	Основные осложнения

		онных осложнений		
Бандажирование желудка (БЖ)	50%	5%	0.1%	Отдаленные- пролапс желудка, обструкция соустья, дилатация пищевода или малого желудочка, эрозивно-язвенные изменения желудка, техногенные осложнения в месте, связанные с применением импланта (смещение порта, смещение манжеты бандажа, протечка системы).
Гастропликация (Gastric Plication)	50-60%	5%	0.1%	Рвота, увеличение объема желудочной трубки, рецидив ожирения в отдаленные сроки.
Гастрошунтирование (ГШ), минигастрошунтирование (МГШ)	70%	5%	1%	Острые-тромбоэмболия легочной артерии, несостоятельность анастомоза, раневая инфекция, кровотечение; отдаленные- демпинг-синдром, стеноз желудка, язвы, внутренние грыжи.
Билиопанкреатическое шунтирование (БПШ), SADI.	75-90%	5;	1.1%	Острые-как при гастрошунтировании, отдаленные-диарея, метеоризм, витаминная, минеральная и белковая недостаточность (встречаются чаще при несоблюдении пациентами необходимых рекомендаций).

Таблица 82

Основные виды витаминной и микроэлементной недостаточности после бариатрических операций и способы их профилактики и лечения [1].

Вещество	Симптомы дефицита	Профилактика и терапия
Всем пациентам пожизненно назначаются поливитамины с минералами ежедневно (1-2 приема) плюс:		
Кальций Витамин D	Гипокальциемия, остеопороз, вторичный гиперпаратиреоз, остеомалация, переломы, нефролитиаз	1500-1800 мг элементарного Са в сутки Витамин D 1000-1300 МЕ в сутки
По показаниям (при выявлении клинических и лабораторных симптомов) назначаются:		
Тиамин (витамин В1)	Болезнь бери-бери: тошнота, рвота, запоры, кардиомиопатия с сердечной недостаточностью, энцефалопатия Вернике-Корсакова.	Парентерально в дозе 100мг/сутки в течении 7-14 дней, далее или ежедневно внутрь по 10 мг.
Цианокобаламин-Витамин В12	Анемия, полинейропатия	≥350 мкг/сутки внутрь или 1000 мкг/месяц в/м или 3000 мкг каждые 6 месяцев в/м
Фолиевая кислота-Витамин В9	Анемия, врожденные пороки развития	Женщинам детородного возраста внутрь ежедневно 400-1000 мкг/сутки
Железо	Анемия	Внутрь ежедневно (65-80 мг/сутки) или в/м по схеме
Цинк	Изменений кожи и ногтей, алопеция	Внутрь ежедневно или через день в составе поливитаминовых комплексов
Медь	Анемия, нейтропения, нейропатия	
Селен	Кардиомиопатия	
Витамины А, Е, К.	Нарушение зрения, свертывания крови	Внутрь ежедневно или в/м по схеме
Белок	Выпадение волос, отеки	60-120 гр в сутки с пищей*

Примечание- *после рестриктивных операций обеспечить такое суточное поступление белка с пищей непросто, что требует активного консультирования диетолога.

Таблица 83

Дополнительные и безрецептурные вещества и продукты, используемые для снижения веса [76]

Ингредиент	Предлагаемый механизм действия	Доказательство эффективности	Соображения безопасности
------------	--------------------------------	------------------------------	--------------------------

хром	Увеличивает мышечную массу; способствует потере жира; и уменьшает потребление пищи, уровень голода и тягу к жирной пище	Несколько клинических испытаний различного методологического качества. Результаты исследований: минимальное влияние на массу тела и жировые отложения.	При рекомендуемых дозах не сообщалось о проблемах безопасности (25-45 мкг/сутки для взрослых). Отмеченные побочные эффекты: головная боль, водянистый стул, запоры, слабость, головокружение, тошнота, рвота и крапивница (крапивница)
β - гидроксид - метилбутират	Метаболит лейцина, вырабатывается в 0,3 г/сутки, но принимается в дозах 30–60 г/сутки.	Используется в условиях истощения мышц и для увеличения мышц у спортсменов. Прием β - гидроксид - метилбутирата может сохранить мышечную массу у пожилых людей (согласно метаанализу 2015 г.)	У людей нет сообщений о неблагоприятных эффектах, как для молодых, так и пожилых людей, когда β - гидроксид - метилбутират принимается в дозах 3 г/сутки в течение до 1 года
пируват	Увеличивает липолиз и расход энергии	Несколько клинических испытаний слабого методологического качества. Результаты исследований: возможное минимальное влияние на массу тела и жировые отложения	Сообщается о проблемах безопасности. Отмеченные побочные эффекты: диарея, метеоризм и (возможно) снижение уровня ЛПВП.
Конъюгированная линолевая кислота	Способствует апоптозу клеток жировой ткани	Несколько клинических испытаний. Результаты исследований: минимальное влияние на массу тела и жировые отложения.	Сообщается о проблемах безопасности. Отмеченные побочные эффекты: дискомфорт в животе и боль, запоры, диарея, диспепсия и (возможно) неблагоприятные воздействия на липидный профиль крови
кальций	Увеличивает липолиз и накопление жира, уменьшает всасывание жира	Несколько крупных клинических испытаний. Результаты исследований: не влияет на массу тела, потерю веса или предотвращение увеличения веса на основании клинических испытаний	При рекомендуемых дозах не сообщалось о проблемах безопасности (1000-1200 мг/сутки для взрослых). Отмеченные побочные эффекты: запоры, камни в почках и влияние на всасывание цинка и железа при приеме > 2000–2500 мг для взрослых
Зеленый чай (Camellia sinensis) и экстракт зеленого чая	Увеличивает расход энергии и окисление жиров. Уменьшает липогенез и абсорбцию жира	В нескольких клинических испытаниях хорошего методологического качества изучались катехины зеленого чая с кофеином и без него. Результаты исследований: возможно скромное влияние на массу тела	При использовании в качестве напитка проблем безопасности нет. Содержит кофеин. Сообщалось о некоторых проблемах безопасности, связанных с экстрактом зеленого чая. Отмеченные побочные эффекты: запор, дискомфорт в животе, тошнота, повышение АД, повреждение печени
Экстракт зеленого кофе в зернах (Coffea arabica, Coffea canephora, Coffea robusta)	Тормозит накопление жира. Модулирует метаболизм глюкозы	Немногочисленные клинические испытания, все низкого методологического качества. Результаты исследований: возможно скромное влияние на массу тела	Несколько сообщений о безопасности, но они не изучены. Содержит кофеин. Отмеченные побочные эффекты: головная боль и инфекции мочевыводящих путей.

Кофеин (как добавленный кофеин из гуараны, ореха колы, мате или других трав)	Стимулирует центральную нервную систему. Увеличивает термогенез и окисление жиров	Краткосрочные клинические испытания комбинированных препаратов. Результаты исследований: возможное умеренное влияние на массу тела или снижение прибавки в весе с течением времени	Проблемы безопасности, обычно не сообщаемые при дозах <400 мг/сутки для взрослых, значительные проблемы безопасности при более высоких дозах. Отмеченные побочные эффекты: нервозность, нервозность, рвота и тахикардия
Форсколин (Plectranthus barbatus)	Активирует фермент аденилатциклазу. Увеличивает внутриклеточный уровень циклического аденозинмонофосфата	Одно клиническое испытание. Результаты исследования: было показано, что пероральный прием форсколина (250 мг 10% экстракта форсколина два раза в день) в течение 12 недель благоприятно меняет состав тела, одновременно увеличивая костную массу и уровень свободного тестостерона в сыворотке у мужчин с избыточным весом и ожирением.	Форсколин следует использовать с осторожностью или вообще избегать у беременных женщин
Fucoxanthin	Увеличивает расход энергии и окисление жирных кислот. Подавляет дифференцировку адипоцитов и накопление липидов	Изучено только в сочетании с маслом семян граната в одном испытании на людях. Результаты исследований: недостаточно исследований, чтобы сделать твердые выводы	О проблемах безопасности не сообщалось, но не было тщательно изучено. Отмеченные побочные эффекты: не известны
Гидроксицитриновая кислота (Garcinia cambogia)	Подавляет липогенез	Несколько краткосрочных клинических испытаний различного методологического качества. Результаты исследований: мало или совсем не влияет на массу тела	Сообщается о нескольких проблемах безопасности. Отмеченные побочные эффекты: головная боль, тошнота, симптомы со стороны верхних дыхательных путей и желудочно-кишечные симптомы
Йохимбе (Pausinystalia Йохимбе, Йохимбин)	Обладает гиперadrenergическим эффектом.	Очень мало исследований йохимбе для похудения. Результаты исследований: не влияет на массу тела; недостаточно исследований, чтобы сделать твердые выводы	Сообщается о серьезных проблемах безопасности. Отмеченные побочные эффекты: головная боль, беспокойство, возбуждение, гипертония и тахикардия
Худия (Hoodia Gordonii)	Подавляет аппетит. Уменьшает потребление пищи	Очень мало опубликованных исследований на людях. Результаты исследований: не влияет на потребление энергии или массу тела на основании результатов одного исследования	Сообщается о некоторых проблемах безопасности, увеличивает частоту сердечных сокращений и АД. Отмеченные побочные эффекты: головная боль, головокружение, тошнота и рвота
Малиновый кетон	Изменяет липидный обмен	Изучается только в сочетании с другими ингредиентами. Результаты исследований: недостаточно исследований, чтобы сделать твердые выводы	О проблемах безопасности не сообщалось, но не было тщательно изучено
Гуаровая камедь	Действует как наполнитель в кишечнике, задерживает опорожнение желудка	Несколько клинических испытаний хорошего методологического качества	Немного проблем безопасности, о которых сообщают, в

	Увеличивает чувство сытости	Результаты исследований: не влияет на массу тела	настоящее время доступные составы Отмеченные побочные эффекты: боль в животе, метеоризм, диарея, тошнота и судороги
Горький апельсин (синефрин)	Увеличивает расход энергии и липолиз. Действует как мягкий подавитель аппетита	Небольшие клинические испытания низкого методологического качества Результаты исследований: возможное влияние на скорость метаболизма в покое и расход энергии; неубедительные эффекты на потерю веса	Сообщается о некоторых проблемах безопасности. Отмеченные побочные эффекты: боль в груди, беспокойство и повышение АД и частоты сердечных сокращений
Хитозан	Связывает жир в пищеварительном тракте	Небольшие клинические испытания, в основном низкого методологического качества. Результаты исследований: минимальное влияние на массу тела	Сообщается о нескольких проблемах безопасности, может вызвать аллергические реакции. Отмеченные побочные эффекты: метеоризм, вздутие живота, запор, расстройство желудка, тошнота и изжога
Glucomanan	Увеличивает чувство сытости и сытости Продлевает время опорожнения желудка	Несколько клинических испытаний различного методологического качества, в основном сфокусированных на влиянии на уровень липидов и глюкозы в крови Результаты исследований: мало или совсем не влияет на массу тела	Значительные проблемы безопасности, о которых сообщают, с формами таблетки, которые могли бы вызвать обструкции пищевода, но немного проблем безопасности с другими формами Отмеченные побочные эффекты: жидкий стул, метеоризм, диарея, запоры и дискомфорт в животе
Белая фасоль (Phaseolus vulgaris)	Препятствует расщеплению и поглощению углеводов, выступая в качестве «блокатора крахмала»	Несколько клинических испытаний различного методологического качества	Сообщается о нескольких проблемах безопасности

Таблица 84

Содержание КПП в пищевых продуктах на основе содержания карбоксиметиллизина [65]

ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ	AGE kU/100	Размер порции г
Говядина сырая	707	90
Говядина салями кошерная	628	90
Говядина, стейк жареный	7479	90
Говядина, стейк, приготовленный на гриле 4 мин	7416	90
Говядина, стейк, жареная на оливковом масле	10058	90
Говядина, стейк, микроволновая печь, 6 мин	2687	90
Свинина отбивная, сырая, маринованная с бальзамическим уксусом	1188	90
Бэкон, приготовленный в микроволновой печи, 3 мин, 2 ломтика	9023	13
Бэкон, обжаренный, 5 мин, без добавления масла	91577	13
Куриная грудка, без кожи, сырая	769	90
Куриная грудка, пропаренная в фольге, при ср.температуре, 15 мин	1058	90
Цыпленок, грудка, обжаренная с маслом канолы, 7 мин	1058	90
Цыпленок, грудка, обжаренная без масла, 7 мин.	4140	90
Куриная грудка, с кожей, при температуре 232 С, 15 мин	3554	90
Курытина, вареная в воде при температуре 100 С, 60 мин	8244	90

Сыр сливочный Филадельфия, мягкий	1123	90
Сыр Памезан, тертый	10883	30
Маргарин	16900	15
Яйцо жареное	17520	5
Яйцо пашот	2749	45
Хлеб, греческий, крепкий, с коркой	90	30
Хлеб лаваш	607	30
Макаронны с сыром	53	30
Макаронны с сыром, запеченные	2728	100
Масло оливковое	11900	100
Масло кунжутное	21680	5

Таблица 85

Обзор основных классов пребиотических волокон [80]

Описание пребиотика	Свойства	Диетические источники	Ссылки
Фруктаны <u>Инулин</u> Фруктоолигосахарид (FOS) или олигофруктосахарид (OFS)	<u>DP=2-60 единиц линейной цепи фруктозы с β (2→1) связями</u> DP<10 единиц линейной цепи фруктоза с β (2→1)	Спаржа, сахарная свекла, чеснок, цикорий, лук, топинамбур, пшеница, мед, банан, ячмень, помидоры, рожь, голубая агава, корень якона, лук-порей	Murari, 2014 [93]; Singh et al., 2017 [94].
Галактоолигосахариды (GOS)	DP=2-9 единиц. Цепочка галактозильных остатков и концевой глюкозы, связанной β (1-2), β (1-3), β (1-4) или β (1-6) гликозидными связями	Грудное молоко, коровье молоко, полученное в промышленных масштабах из лактозы β -галактозидазой	Contesini et al., 2019 [95]; Fischer and Kleinschmidt., 2018 [96].
Полидекстроза (PDX)	Среднее значение DP 12 (в диапазоне 2-120). Высокоразветвленный полимерглюкозы с различными видами гликозидных связей, преимущественно B (1→6)	Синтетический пребиотик, синтезированный поликонденсацией глюкозы и сорбита	DeCarmo et al., 2016 [97]; de Sousa, 2011 [98].
Ксилоолигосахариды (XOS)	DP=2-10 ед. Ксилозных остатков связанных β (1→4) гликозидными связями	Побеги бамбука, фрукты, овощи, молоко, мед, пшеничные отруби, коммерчески производимые из ксилансодержащих лигноцеллюлозных материалов	Aachary and Prapulla, 2011 [99]; Jain and Kumar 2015 [100].
Циклодекстрины	Циклические олигосахариды D-глюкопиранозных звеньев, связанных (α-1,4) гликозидными связями	Водорастворимые глюканы, ферментативное расщепление крахмала	Jansook, Ogawa and Loftsson, 2018 [101]; Singh et al., 2002 [102].
Лактулоза	Дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы	Синтез из изомеризации лактозы	Alsheraji et al., 2013 [103]; Sitanggang, 2016 [104].
Трифала	Различные полифенольные соединения и сложные углеводы	Препарат полихербала Terminalla bellerica, Terminalla chebula Emblica officinalis	Westfall 2018 [105]; Tarasiuk et al., 2018 [106]

Примечание: * оканчивается одним глюкозным остатком

Приложение №86 Сравнение минеральной плотности костной ткани и риска переломов, связанных со стероидными гормонами и ГСПГ [334].

Исследование	Характеристика	Риск переломов									Минеральная плотность костной ткани								
		T	T	T	E	E	E	Г	Г	Г	T	T	T	E	E	E	Г	Г	Г
		H	V	O	H	V	O	H	V	O	H	V	O	H	V	O	H	V	O
CHAMP	Обсервационное исследование 958 Австралийских мужчин, старше 70 лет, период наблюдения 5 лет	N	-	N	N	-	N	Y	-	Y	Y	-	-	Y	-	-	Y	-	-
Dubbo	Обсервационное исследование 609 австралийских мужчин, старше 60 лет, период наблюдения 5.8 лет	Y	N	N	N	N	N	-	-	-	-	N*	N*	-	Y*	Y*	-	Y*	Y*
LASA	Обсервационное исследование 623 немецких мужчин старше 55 лет, период наблюдения 3-6 лет	-	-	N	-	-	Y	-	-	-	Y	-	-	Y	-	-	-	-	-
Tromso	Обсервационное исследование 3564 норвежских мужчин и женщин в возрасте от 25 до 84 лет (средний возраст 60), период наблюдения 6.5 лет	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Y*	-	-	Y*	-	-	Y
Framingham	Проспективное когортное исследование 405 мужчин, в возрасте от 68 до 96 лет, гипогонадные мужчины против нормогонадных	-	N	N	-	Y	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
mROSSweden	Обсервационное исследование 3014 шведских мужчин в возрасте от 69 до 80 лет, период наблюдения 3.32 года	N	N	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-
mROSUS	Обсервационное исследование 1234 мужчин старше 65 лет, период наблюдения 4.6 лет.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	-	-	Y	-	-	Y	-	-
mROSUS	Обсервационное исследование 1436 мужчин из США, старше 65 лет, период наблюдения 4.7 лет.	N	-	N	N	-	Y	Y	-	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-
mROSHongKong	Обсервационное исследование 1498 мужчин, старше 65 лет из Гонконга, период наблюдения 4 года	N	-	N	N	-	Y	N	-	N	N	-	N	Y	-	Y	N	-	N
Rotterdam	Проспективное исследование случай-контроль, 179 мужчин, старше 55 лет из Роттердама, период наблюдения 6.5 лет	-	-	-	-	N	-	-	N	-	-	-	-	-	Y*	-	-	N*	-
EPIC-Oxford	Проспективное когортное исследование 155 мужчин, средний возраст -51 год, период наблюдения 6 лет	-	-	N	-	-	Y	-	-	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Y –означает статистически значимую ассоциацию; N- нет взаимосвязи; «-»-указывает на то, что это вопрос не изучен; H-бедро; V- позвоночник; O- другие места, за исключением бедер и позвоночника; * репрезентативный анализ был не многомерным, а одномерным; T- тестостерон; E- эстроген; МПКТ-минеральная плотность костной ткани; Г-глобулин, связывающий половые стероиды.

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Морбидное ожирение у взрослых. - 2016.
2. Basu A. Evaluating estradiol levels in male patients with colorectal carcinoma / A. Basu, Sh. Seth, Arora K., Verma M. // *J. Clin Diagn Res.* - 2015. - №9(1). - p. BC08-BC10.
3. Jankowska E.A. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure./ Jankowska E.A., Rozentryt P., Ponikowska B., Hartmann O., Kustrzycka-Kratochwil D., Reczuch K., Nowak J., Borodulin-Nadzieja L., Polonski L., Banasiak W., Poole-Wilson P.A., Anker S.D., Ponikowski P. // *J. Jama.* - 2009. - №301(18). - p. 1892-1901.
4. Kanakis G.A. A clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management / G.A. Kanakis, Nordkap L., Bang A.K., Calogero A.E., Bártfai G., Corona G., Forti G., Toppari J., Goulis D.G., Jorgensen N. E // *Andrology.* - 2019. - №7(6). - p. 778-793.
5. Traish A.M. Testosterone and weight loss: the evidence / A.M. Traish // *J. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* - 2014. - №21(5). - p. 313-322.
6. Jenkins L.C. How dangerous is testosterone supplementation? / Jenkins L.C., Mulhall J.P. // *J. International Braz J Urol.* - 2015. - №41. - p. 195-198.
7. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. // - М., 2012. - С. 14-39.
8. Романцова Т.И. Молекулярные механизмы регуляции массы тела как мишени патогенетической терапии ожирения / Романцова Т.И. // *Ж. Терапия.* - 2015. - №4(4). - С. 71-78/
9. 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 / Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graet N. // *J. Lancet.* - 2014. - №384(9945). - p. 766-781.
10. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения - путь борьбы с эпидемией diabetes mellitus [Электронный ресурс] / А.С. Аметов // *Медицинский Совет.* - 2013 (2-2). - С. 78-83. - Режим доступа: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-2-2-78-83>.
11. Hammond R.A. The economic impact of obesity in the United States / Hammond R.A., Levine R. // *J. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* - 2010. - №3. - p. 285-295.
12. Аметов А.С. Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения / А.С. Аметов // *Ж. Рус. мед.* - 2003. - Т. 11, № 27. - С. 1477-1480.
13. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. – 2005.
14. Barros R.P. Oestrogen receptors and the metabolic network / Barros R.P., Gustafsson J.A // *J. Cell Metab.* - 2011. - №14. - p. 289-299.
15. Павлова З.Ш. Роль фруктозы в генезе нефролитиаза. / Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А., Низов А.Н. // *Ж. Урология.* – 2019. - № 1, с. 114-118.
16. Zarotsky V. Systematic literature review of the epidemiology of nongenetic forms of hypogonadism in adult males / Zarotsky V., Huang M-Y., Carman W. // *J. of hormones.* - 2014 - №214. - p. 1-17.
17. Ефремов Е.А. Современный взгляд на физиологические эффекты тестостерона у мужчин / Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Бутов А.О., Хизриев Х.З., Кастрикин Ю.В., Толстов И.С. // *Ж. Экспериментальная и клиническая урология.* - 2017. - №3. - С. 64-69.
18. Tajar A. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study / Tajar A., Forti G., O'Neill T.W., Lee D.M., Silman A.J., Finn J.D., Bartfai G., Boonen S., Casanueva F.F., Giwercman A., Han T.S., Kula K., Labrie F., Lean M.E.,

- Pendleton N., Punab M., Vanderschueren D., Huhtaniemi I.T., Wu F.C. EMAS Group. // *J. Clin Endocrinol Metab.* - 2010. - №95(4). - p. 1810-1818.
19. Распространенность ожирения. Социальная значимость проблемы [Электронный ресурс]. - Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет. - Режим доступа: <http://bariatric.1spbgmu.ru/dannye-po-zabolevaemosti-ozhireniem/29-rasprostranennost-ozhireniya-sotsialnaya-znachimost-problemy.html>
20. Morgentaler A. Male impotence / Morgentaler A. // *J. Lancet.* - 1999. - №354(9191). - p. 1713-1718.
21. Nieschlag E. Testosterone: action, deficiency, substitution. Cambridge / Nieschlag E., Behre H., Nieschlag S. // *J. Cambridge University Press.* - 2004.
22. Jain P. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of meta-analysis / Jain P., Rademaker A.W., McVary K.T. // *J. of Urology.* - 2000. - №164(2). - p. 371-375.
23. Phillips G.B. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men / Phillips G.B., Pinkernell B.H., Jing T.Y. // *J. Arterioscler Thromb.* - 1994. - №14. - p. 701-706.
24. Bross B. Anabolic interventions for aging-associated sarcopenia / Bross B., Javanbakhit M., Bhasin S. // *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 1999. - №84(10). - p. 3420-3430.
25. Woo J. Sex steroids and bone health in older Chinese men / Woo J., Kwok T., Leung J.C., Ohlsson C., Vandenput L., Leung P.C. // *J. Osteoporosis International.* - 2012. - №23(5). - p. 1553-1562.
26. Cauley J. A. Sex steroid hormones in older men: longitudinal associations with 4,5 year change in hip bone mineral density - the osteoporotic fractures in men study / Cauley J. A., Ewing S. K., Taylor B.C. // *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 2010. - №95(9). - p. 4314-4323.
27. Kanis J.A. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. / Kanis J.A. // *Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre University of Sheffield.* - 2007.
28. Svartberg J. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study / Svartberg J., von Mühlen D., Sundsfjord J., Jorde R. // *J. Eur Epidemiol.* - 2004. - №19(7). - p. 657-663.
29. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions / Grossmann M. // *J. Clin Endocrinol (Oxf).* 2018. - №89(1). - p. 11-21.
30. Lopez D.S. Double trouble: co-occurrence of testosterone deficiency and body fatness associated with all-cause mortality in US men / Lopez D.S., Qiu X., Advani S. // *J. Clin Endocrinol (Oxf).* - 2018. - №88. - p. 58-65.
31. Laouali N. Testosterone and all-cause mortality in older men: the role of metabolic syndrome / Laouali N., Brailly-Tabard S., Helmer C. // *J. Endocr Soc.* - 2018. - №2. - p. 322-335.
32. Jayaraman A. Diet-induced obesity and low testosterone increase neuroinflammation and impair neural function / Jayaraman A., Lent-Schochet D., Pike C.J. // *J. Neuroinflammation.* - 2014. - №16. - p. 11-162.
33. Corona G. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies / Corona G., Rastrelli G., Di Pasquale G., Sforza A., Mannucci E., Maggi M. // *J. Sex Med.* - 2018. - №15(9). - p. 1260-1271. - doi: 10.1016/j.jsxm.2018.06.012. Epub 2018 Aug 23.
34. Singer F. Subnormal serum testosterone levels in male internal medicine residents / Singer F., Zumoff B. // *J. Steroids.* - 1992. - № 57(2). - p. 86-89.
35. Kim G.W. Anti-Obesity Pharmacotherapy: New Drugs and Emerging Targets / Kim G.W., Lin J.E., Blomain E.S., Waldman S.A. // *J. Clin Pharmacol Ther.* - 2014. - №95(1). - p. 53-66.

36. Finkelstein J.S. Gonadal steroids and body composition, strength and sexual function in men / J.S. Finkelstein, Lee H., Burnett-Bowie S.A., Pallais J.C., Yu E.W., Borges L.F., Jones B.F., Barry C.V., Wulczyn K.E., Thomas B.J. // *J. N. Engl. Med.* - 2013. - №369. - p. 1011-1022.
37. Камалов А.А. Метаболиты эстрогенов и их патогенетическая роль при раке предстательной железы (обзор) / Камалов А.А., Павлова З.Ш., Охоботов Д.А., Василевский Р.П., Гострый А.В. // *Ж. Радиотехника.* - 2016. - №3(1). - С. 1-9.
38. Johansen Taber K.A. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review) / K.A. Johansen Taber, Morisy L.R., Osbahr A.J. 3rd, Dickinson B.D. // *J. Oncol Rep.* - 2010. - №24 (5). - p. 1115-1120.
39. Fentiman I.S. Male breast cancer / Fentiman I.S., Fourquet A., Hortobagyi G.N. // *J. Lancet.* - 2006. - №367. - p. 595-604.
40. Giordano S.H. Breast carcinoma in men: a population-based study / S.H. Giordano, Cohen D.S., Buzdar A.U., Perkins G., Hortobagyi G.N. // *J. Cancer.* - 2004. - №101. - p. 51-57.
41. Contractor K.B. Male breast cancer: is the scenario changing / K.B. Contractor, Kaur K., Rodrigues G.S., Kulkarni D.M., Singhal H. // *J. World Surg Oncol.* - 2008. - №6. - p. 58.
42. Cutolo M. Estrogen Metabolites: Increasing Evidence for Their Role in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus / Cutolo M. // *J. of Rheumatology.* - 2004. - №31. - p. 419-421.
43. Дедов И.И. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин: проект. Федеральные клинические рекомендации. / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. // 2016.
44. Morselli L.L. Sleep and metabolic function / Morselli L.L., Guyon A., Spiegel K. // *J. Pflugers Arch.* - 2012. - №463(1) - p. 139-160.
45. Kim G.W. New advances in models and strategies for developing anti-obesity drugs / Kim G.W., Lin J.E., Blomain E.S., Waldman S.A. // *J. Opin Drug Discov.* - 2013. - №8(6). - p. 655-667. - doi: 10.1517/17460441.2013.792804.
46. Xavier Pi-Sunyer F. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity / Xavier Pi-Sunyer F. // *J. Obes Res.* - 2002. - №10. - p. 97-104.
47. Richard D. Cognitive and autonomic determinants of energy homeostasis in obesity / Richard D. // *J. Nat. Rev. Endocrinol.* - 2015. - №11(8). - p. 489-501.
48. Begg D.P. The endocrinology of food intake / Begg D.P., Woods S.C. // *J. Nat. Rev. Endocrinol.* - 2013. - №9(10). - p. 584-597.
49. Hussain S.S. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity / Hussain S.S., Bloom S.R. // *J. Int. Obes. (Lond).* - 2013. - №37(5). - p. 625-633.
50. Хвостова О.И. К вопросу коррекции эмоциогенного пищевого поведения / Хвостова О.И. // *Ж. Вестник ВолГМУ.* - 2005. - №15.
51. Дедов И.И. Ожирение. Руководство для врачей. / Дедов И.И., Мельниченко Г.А. // М.: Миа, 2004. - 456 с.
52. Khoury M.J. The Human Genome Epidemiology Network / Khoury M.J., Dorman J.S. // *J. Am Epidemiol.* - 1998. - №148(1). - p. 1-3. - doi: 10.1093/aje/148.1.1.
53. Свиридова С.Т. Лишний вес: в новый год налегке // Свиридова С.Т. // *Ж. Фармацевтический вестник.* - 2009. - № 38. - С. 16-17.
54. Di Baise J.K. Gut microbiota and its possible relationship with obesity / Di Baise J.K., [et al.] // *Mayo Clin.Proc.* - 2008. - № 83(4). - p. 28-32.

55. Donahoo W.T. Plasma alpha-melanocyte-stimulating hormone: sex differences and correlations with obesity / Donahoo W.T., et al. // *J. Metabolism*. - 2009. - №58(1). - p. 16-21.
56. Витебская А.В. Влияние перинатальных факторов на развитие ожирения во взрослом возрасте / Витебская А.В. // *Ж. Ожирение и метаболизм*. - 2010. - № 1. - С. 11-13.
57. Яглова Н.В. Эндокринные дизрапторы - новое направление исследований в эндокринологии / Яглова Н.В., Яглов В.В. // *Вестник РАМН*. - 2012. - №3.
58. Ottoboni A. Effect of DDT on the reproductive lifespan in the female rat. / Ottoboni A. // *J. Toxicol. Appl. Pharmacol.* - 1972. - №22. - p. 497-502.
59. Бардымова Т.П. Современный взгляд на проблему ожирения / Бардымова Т.П., Михалева О.Г., Березина М.В. // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. - 2011. - № 5 (81).
60. Мартиросов Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. / Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В. // - М.: Наука, 2006.
61. Santamaria J.D. Reversible reproductive dysfunction in men with obstructive sleep apnoea / Santamaria J.D., Prior J.C., Fleetham J.A // *J. Clinical Endocrinology*. - 1988, №28(5). - p. 461-470.
62. Goldberg T. Advanced glycoxidation and products in commonly consumed foods / Goldberg T., Cai W., Peppas M., Dardaine V., Baliga B.S., Uribarri J., Vlassara H // *J. Am Diet Assoc.* - 2004. - №104(8). - p. 1287-1291.
63. Nedić O. Molecular effects of advanced glycation products on cell signaling pathways, ageing and pathophysiology / Nedić O., Rattan S.I., Grune T., Trougakos I.P. // *Free Radic Res.* - 2013. - №47 (1). - p. 28-38.
64. Cai W. Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotxin diet: association with increased AGER1 expression / Cai W., He J.C., Zhu L., Chen X., Wallenstein S., Striker G.E., Vlassara H. // *J. Am. Pathol.* - 2007. - №170(6). - p. 1893-1902.
65. Uribarri J. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet / Uribarri J., Woodruff S., Goodman S., Cai W., Chen X., Pyzik R., Yong A., Striker G.E., Vlassara H. // *J. Am Diet Assoc.* - 2010. - №110(6). - p. 911-916.
66. Abate G. Advanced Glycation End Products (AGEs) in Food: Focusing on Mediterranean Pasta / Abate G., Delbarba A., Marziano M., Memo M., Uberti D. // *J. Nutr Food Sci.* - 2015. - №5. - p. 6.
67. Zitzmann M. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men / Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E. // *J. Clin Endocr Metab.* - 2006. - №91(11). - p. 4335-4343.
68. Moore C. The aging males' symptoms Scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency / Moore C., Huebler D., Zimmermann T. // *J. Eur Urol.* - 2004. - №46(1). - p. 80-87.
69. Zengerling F. The «aging males' symptoms» Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens / Zengerling F., Schrader A.J., Cronauer M.V. // *Aging Male.* - 2012. - №15(4). - p. 253-257.
70. Lee C-P. The «aging males symptoms» (AMS) Scale assesses depression and anxiety / Lee C-P., Jiang J-R., Chen Y // *The Aging Male.* - 2015. - №16(3). - p. 97-101.
71. Николаев Д.В. Биоимпедансный анализ состава тела человека. / Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. // М.: Наука, 2009.
72. Павлова З.Ш. Биохимические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени под воздействием фруктозы / Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А. // *Технологии живых систем.* - 2018. - №4. - с. 18-27.

73. Diver M.J. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of shbg in middle-aged men compared with those in young men / Diver M.J., Imtiaz K.E., Ahmad A.M // *J. Clin Endocrinol (Oxf)*. - 2003. - №58(6). - p. 710-717.
74. Vesper H.W. High variability in serum estradiol measurements in men and women / Vesper H.W., Botelho J.C., Vidal M.L., Rahmani Y., Thienpont L.M., Caudill S.P.// *J. Steroids*. - 2014. - №82. - p. 7-13.
75. Ших Е.В. Взаимодействие железа и кальция / Ших Е.В. // *PMЖ*. - 2006. - №4. - С. 274.
76. Bray G.A. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement / Bray G.A., Heisel W.E., Afshin A., Jensen M.D., Dietz W.H., Long M., Kushner R.F., Daniels S.R., Wadden T.A., Tsai A.G., Hu F.B., Jakicic J.M., Ryan D.H., Wolfe B.M., Inge T.H. // *J. Endocr Rev*. - 2018. - №39(2). - p. 79-132.
77. Salvia M.G. The Look AHEAD Trial: Translating Lessons Learned Into Clinical Practice and Further Study / Salvia M.G. // *J. Diabetes Spectrum*. - 2017. - №30(3). - p. 166-170.
78. Кайдашев И.П. NF-κB сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, СД 2 типа и атеросклероза / Кайдашев И.П. // *Оригинальные исследования*. - 2011. - №3. - С. 35-47.
79. Ejtahed H.-S. Probiotics supplementation for the obesity management; A systematic review of animal studies and clinical trials / Ejtahed H.-S., Angoorani P., Soroush A.-R., Atlasi R., Hasani-Ranjbar S., Mortazavian A.M., Larijani B.// *J. Funct. Foods*. - 2019. - №52. - p. 228-242.
80. Green M. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome / Green M., Arora K., Prakash S. // *J. Int. Mol. Sci*. - 2020. - №21(8). - p. 2890.
81. Cerdó T. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity / Cerdó T., García-Santos J.A., GBermúdez M., Campoy C. // *J. Nutrients*. - 2019. - №11. - p. 635.
82. Alisi A. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis / Alisi A., Bedogni G., Baviera G., Giorgio V., Porro E., Paris C., Giammaria P., Reali L., Anania F., Nobili V.// *J. Aliment. Pharmacol. Ther*. - 2014. - №39. - p. 1276-1285.
83. Hadi A. Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial. / Hadi A., Sepandi M., Marx W., Moradi S., Parastouei K. // *J. Complementary Ther. Med*. - 2019. - №47. – 102216. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102216.
84. Окорочков П.Л. Бариатрическая хирургия в лечении морбидного ожирения у подростков (обзор литературы) / Окорочков П.Л., Васюкова О.В., Дедов И. И. // *Проблемы эндокринологии*. - 2016. - №62(3). - С. 25-32.
85. Safer D.J. Diet, behavior modification, and exercise: a review of obesity treatments from a long-term perspective / Safer D.J. // *J. South Med* - 1991. - №84. - p. 1470-1474.
86. Дедов И.И. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. - Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В., Терехова А.Л., Зилов А.В., Ладыгина Д.О., Курбатов Д.Г.// *Ж. Ожирение и метаболизм*. - 2017. - №4 (50). - С. 89.
87. Morales A. Canadian Men's Health Foundation Multidisciplinary Guidelines Task Force on Testosterone Deficiency. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline / Morales A., Bebb R.A., Manjoo P., Assimakopoulos P., Axler J., Collier C., Elliott S., Goldenberg L., Gottesman I., Grober E.D., Guyatt G.H., Holmes D.T., Lee J.C. // *CMAJ*. - 2015. - №187(18). - p. 1369-1377.

88. Bhasin S. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline / Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S., Montori V.M. // *J. Clin Endocr Metab.* - 2010. - №95(6). - p. 2536-2559.
89. Haider K.S. Remission of type 2 diabetes following long-term treatment with injectable testosterone undecanoate in patients with hypogonadism and type 2 diabetes: 11-year data from a real-world registry study / Haider K.S., Haider A., Saad F., Doros G., Hanefeld M., Dhindsa S., Dandona P., Traish A. // *J. Diabetes Obes Metab.* - 2020. - p. 1-14.
90. Isidori A.M. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis / Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A. // *J. Clin Endocrinol (Oxf).* - 2005. - №63(3). - p. 280-293.
91. Пашкова Е.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение / Пашкова Е.Ю., Рождественская О.А. // *Ж. Андрология и генитальная хирургия.* - 2015. - №1. - С. 95-101.
92. Kapoor D. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes / Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H. // *J. Eur Endocrinol.* - 2006. - №154(6). - p. 899-906.
93. Ringe J. Osteoporose bei Mannern / Ringe J., Dorst A. // *J. Dtsch Med Wochenschr.* - 1994. - №119. - p. 943-947.
94. Lakshman K.M. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism / Lakshman K.M., Basaria S. // *J. Clin Interv Aging.* - 2009. - №4. - p. 397-412.
95. Kaplan A.L. Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer / Kaplan A.L., Hu J.C., Morgentaler A., Mulhall J.P., Schulman C.C., Montorsi F. // *J. Eur Urol.* - 2016. - №69(5). - p. 894-903.
96. Morgentaler A. Safety of testosterone therapy in men with prostate cancer / Morgentaler A., Caliber M. // *J. Expert Opin Drug Saf.* - 2019. - №18(11). - p. 1065-1076.
97. Stattin P. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study / Stattin P., Lumme S., Tenkanen L. // *J. Int Cancer.* - 2004. - №108(3). - p. 418-424.
98. Naseer M. Interventions to improve sarcopenia in cirrhosis: A systematic review / Naseer M., Turse E.P., Syed A., Dailey F.E., Zatreh M., Tahan V. // *J. World Clin Cases.* - 2019. - №7(2). - p. 156-170.
99. Morales A. Androgens and sexual function: a placebo-controlled, randomized, double-blind study of testosterone vs. dehydroepiandrosterone in men with sexual dysfunction and androgen deficiency / Morales A., Black A., Emerson L., Barkin J., Kuzmarov I., Day A. // *Aging Male.* - 2009. - №12(4). - p. 104-112.
100. Corona G. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis / Corona G., Rastrelli G., Monami M., Saad F., Luconi M., Lucchese M., Facchiano E., Sforza A., Forti G., Mannucci E., Maggi M. // *J. E J Endocrinology.* - 2013. - №168(6). - p. 829-843.
101. Kumagai H. Vigorous Physical Activity is Associated with Regular Aerobic Exercise-Induced Increased Serum Testosterone Levels in Overweight/Obese Men / Kumagai H., Yoshikawa T., Zempo-Miyaki A., Myoenzono K., Tsujimoto T., Tanaka K., Maeda S. // *J. Horm Metab Res.* - 2018. - №50(1). - p. 73-79.

102. Jeong Kyun Yeo, Which Exercise Is Better for Increasing Serum Testosterone Levels in Patients with Erectile Dysfunction? / Jeong Kyun Yeo, Seung I.K., Cho Sun Park, Seok Jo. // *World J Mens Health*. - 2018. - №36(2). - p. 147-152.
103. Шостак Н.А. Саркопения и перекрестные синдромы. Значение в клинической практике / Шостак Н.А., Мурадянц А.А., Кондрашов А.А. // *Ж. Клиницист*. - 2016. - Т. 10. - № 3. - С. 10-14.
104. Baumgartner R.N. Epidemiology of sarcopenia among the elderly / Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D. // *J. Am Epidemiol.* - 1998. - 147(8). - p. 755-763. - doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520.
105. Yurci A. Effects of testosterone gel treatment in hypogonadal men with liver cirrhosis s / Yurci A., Yucesoy M., Unluhizarci K., Torun E., Gursoy S., Baskol M., Guven K., Ozbakir O.// *J. Clin Res Hepatol Gastroenterol.* - 2011. - №35. - p. 845-854.
106. Sinclair M. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial / Sinclair M., Grossmann M., Hoermann R., Angus P.W., Gow P.J. // *J. Hepatol.* - 2016. - №65. - p. 906-913.
107. Traish A.M. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study / Traish A.M., Haider A., Doros G., Saad F. // *J. Int Clin Pract.* - 2013. - №68. - p. 314-329.
108. Corona G. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes / Corona G., Rastrelli G., Maggi M. // *J. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* - 2013. - №27. - p. 557-579.
109. Corona G. Hypogonadism and metabolic syndrome / Corona G., Rastrelli G., Morelli A., Vignozzi L., Mannucci E., Maggi M.// *J. Endocrinol Invest.* - 2011. - №34. - p. 557-567.
110. Sattler F. Testosterone threshold levels and lean tissue mass targets needed to enhance skeletal muscle strength and function: the HORMA trial / Sattler F., Bhasin S., He J., Chou C.P., Castaneda-Sceppa C., Yarasheski K.// *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* - 2011. - №66. - p. 122-129.
111. Almeahadi Y. Testosterone replacement therapy improves the health-related quality of life of men diagnosed with late-onset hypogonadism / Almeahadi Y., Yassin A.A., Nettleship J.E., Saad F // *J. Arab Urology.* - 2015. - №14(1). - p. 31-36.
112. Emmelot-Vonk M.H. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial / Emmelot-Vonk M.H., Verhaar H.J., Nakhai Pour H.R., Aleman A., Lock T.M., Bosch J.L.// *J. Am Med Assoc.* - 2008. - №299. - p. 39-52.
113. Shores M.M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of testosterone treatment in hypogonadal older men with subthreshold depression (dysthymia or minor depression) / Shores M.M., Kivlahan D.R., Sadak T.I., Li E.J., Matsumoto A.M. // *J. Clin Psychiatry.* - 2009. - №70. - p. 1009-1016.
114. Haider A. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study / Haider A., Yassin A., Haider K.S., Doros G., Saad F., Rosano G. MC.// *Vascular Health and Risk Management.* - 2016. - №12. - p. 251-261.
115. Butaney M. Treatment of Estrogen Levels in the Management of Hypogonadism: An Anonymous Survey of ISSM Members / Butaney M., Thirumavalavan N., Thirumavalavan N., Balasubramanian A., McBride J.A., Gondokusumo J., Pastuszak A.W., Lipshultz L.I.// *J. Urology.* - 2020. – p.104-109. doi: 10.1016/j.urology.2020.01.032.

116. Goyal A. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients / Goyal A., Horgan K., Kissin M., Yiangou C., Sibbering M., Lansdown M., Newcombe R.G., Mansel R.E., Chetty U., Ell P., Fallowfield L., Kissin M. // *J. Eur Surg Oncol.* - 2004. - №30. - p. 480-483.
117. Kumar R. Medical management of non-obstructive azoospermia / Kumar R. // *J. Clinics (Sao Paulo).* - 2013. - №68(1). - p. 75-79.
118. Ribeiro M.A. Aromatase inhibitors in the treatment of oligozoospermic or azoospermic men: a systematic review of randomized controlled trials / Ribeiro M.A., Ribeiro M.A., Gameiro L.F.O., Scarano W.R., Briton-Jones C., Kapoor A., Rosa M.B., Dib R.E. // *JBRA Assist Reprod.* - 2016. - №20(2). - p. 82-88.
119. Helo S. A Randomized Prospective Double-Blind Comparison Trial of Clomiphene Citrate and Anastrozole in Raising Testosterone in Hypogonadal Infertile Men / Helo S. // *J. Sex Med.* - 2015. - №12(8). - p. 1761-1769.
120. Телетаева Г.М. Основные принципы системной терапии при люминальном раке молочной железы (предоперационная, адъювантная и паллиативная) / Телетаева Г.М. // *Практическая онкология.* - 2010. - №11(4). - С. 228-238.
121. Baum M., Buzdar A.U., Cuzick J. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial / Baum M., Buzdar A.U., Cuzick J. // *Lancet.* - 2002. - №359(9324). - p. 2131-2139.
122. Coates A.S. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98 / Coates A.S. // *J. Clin Oncol.* - 2007. - №25(5). - p. 486-492.
123. O'Malley C.D., Racial/ethnic differences in survival rates in a population-based series of men with breast carcinoma / O'Malley C.D., Prehn A.W., Shema S.J., Glaser S.L. // *J. Cancer.* - 2002. - №94. - p. 2836-2843.
124. Krause W. Male breast cancer - an andrological disease: risk factors and diagnosis Review article. / Krause W. // *J. Andrologia.* - 2004. - №36(6). - p. 346-354
125. Ballerini P. Hormones in male breast cancer / Ballerini P., Recchione C., Cavalleri A., Moneta R., Saccozzi R., Secreto G. // *J. Tumori.* - 1990. - №76. - p. 26-28.
126. Casagrande J.T. A case-control study of male breast cancer / Casagrande J.T. // *J. Cancer Res.* - 1988. - №48(5). - p. 1326-1330.
127. Christoforou P. The role of estrogen receptor β in prostate cancer. / Christoforou P., Christopoulos P.F., Koutsilieris M. // *J. Molecular Medicine/* - 2014. - 2014. - №20(1). - p.427-434. doi: 10.2119/molmed.2014.00105.
128. Castagnetta L. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the SF of patients with rheumatoid arthritis / Castagnetta L., Carruba G., Granata O.M. // *J. Rheumatol.* - 2003. - №30. - p. 2597-2605.
129. Hall S.A. Treatment of Symptomatic Androgen Deficiency Results From the Boston Area Community Health Survey / Hall S.A. // *J. Arch Intern Med.* - 2008. - №168(10). - p. 1070.
130. Turner R.J. A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept / Turner R.J., Kerber I.J. // *J. Menopause (New York, N.Y.).* - 2017. - Vol. 24,9. - p. 1086-1097.
131. Mayo Clinic Laboratories. [Electronic resource]. - URL: www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/81816. Accessed 21. August 2019.

132. Chadid S. Age-Specific Serum Total and Free Estradiol Concentrations in Healthy Men in US Nationally Representative Samples / Chadid S., Barber J.R., Rohrmann S., Nelson W.G., Yager J.D., Kanarek N.F., Bradwin G., Dobs A.S., McGlynn K.A., Platz E.A. // *J. Endocr Soc.* - 2019/ - 3(10). - p. 1825-1836.
133. Мартиросов Э.Г. Применение антропологических методов в спорте, спортивной медицине и фитнесе. / Мартиросов Э.Г., Руднев С.Г., Николаев Д.В. // М.: Физическая культура. – 2010.
134. Статистические данные ВОЗ относительно сахарного диабета. - 2021 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1.
135. Шестакова М.В. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. // *Ж. Терапевтический архив.* - 2019. - №10. - С. 4-13.
136. Салихова А.Ф. Ожирение - эпидемия XXI века. История исследования и современный взгляд на проблему / Салихова А.Ф., Фархутдинова Л.М., Аллабердина Д.У. // *Ж. Вестник Академии наук РБ.* - 2012. - Т. 17. - №1. - С. 32-38.
137. Aune D. Body mass index and the risk of gout: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / Aune D., Norat T., Vatten L.J. // *J. Eur Nutr.* - 2014. - №53(8). - p. 1591-1601.
138. Felson D.T. Obesity and knee osteoarthritis / Felson D.T., Anderson J.J., Naimark A., Walker A.M., Meenan R.F.// *The Framingham Study. J. Ann Intern Med.* - 1988. - №109(1). - p. 18-24.
139. Wolfgang M.J. Regulation of hypothalamic malonyl-CoA by central glucose and leptin / Wolfgang M.J., Cha S.H., Sidhaye A. // *J. Proc Natl Acad Sci USA.* - 2007. - №104. - p. 19285-19290.
140. Miller C.C. Intracerebroventricular injection of fructose stimulates feeding in rats / Miller C.C., Martin R.J., Whitney M.L., Edwards G.L.// *J. Nutr Neurosci.* - 2002. - №5. - p. 359-362.
141. Михайлов С.С., Чукбар А.В., Цыбулькин А.Г. Анатомия человека: в 2 т. - М.: ГЕОТАР, 2011.
142. Johansson K. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Johansson K., Neovius M., Hemmingsson E. // *J. Am Clin Nutr.* - 2014. - №99(1). - p. 14-23.
143. Мартинчик А.Н. Питание человека (основы нутрициологии). / Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. // М.: - 2002.
144. Helms E.R. A Systematic Review of Dietary Protein During Caloric Restriction in Resistance Trained Lean Athletes: A Case for Higher Intakes / Helms E.R., Zinn C., Rowlands D.S., Brown S.R. // *J. Int Sport Nutr Exerc Metab.* - 2014. - №24(2). p. 127-138.
145. Drummen M. Dietary Protein and Energy Balance in Relation to Obesity and Co-morbidities / Drummen M., Tischmann L., Gatta-Cherifi B., Adam T., Westerterp-Plantenga M. // *J. Front Endocrinol (Lausanne).* - 2018. - №9. - p. 443.
146. Gripeteg L. Weight Loss Studies in Obese Patients Aspects of very-low-energy diet treatment and effects of obesity surgery on disability pension / Gripeteg L.// - 2010. Abstract and summary sections of this thesis are available online [Electronic resource]. - URL: <http://hdl.handle.net/2077/21690>.
147. Ilich J.Z. Chronic Stress Contributes to Osteosarcopenic Adiposity via Inflammation and Immune Modulation: The Case for More Precise Nutritional Investigation / Ilich J.Z., Gilman J.C., Cvijetic S., Boschiero D. // *J. Nutrients.* -2020. - №12(4). - p. 989.
148. Sang-Jin Chung. Breakfast skipping and breakfast type are associated with daily nutrient intakes and metabolic syndrome in Korean adults / Sang-Jin Chung, Yoonna Lee, Seokhwa Lee, Kyungran Choi.// *J. Nutrition Research and Practice.* - 2015. - №9(3). - p. 288-295.

149. Kim J. A rice-based traditional dietary pattern is associated with obesity in Korean adults / Kim J., Jo I., Joung H. // *J. Acad Nutr Diet.* - 2012. - №112. - p. 246-253.
150. Wennberg M. Irregular eating of meals in adolescence and the metabolic syndrome in adulthood: results from a 27-year prospective cohort. / Wennberg M., Gustafsson P.E., Wennberg P., Hammarstrom A. // *J. Public Health Nutr.* - 2015. - p. 1-7.
151. Bi H. Breakfast skipping and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies / Bi H., Gan Y., Yang C., Chen Y., Tong X., Lu Z. // *J. Public Health Nutr.* - 2015. - №18(16). - p. 3013-3019.
152. Rong S. Association of Skipping Breakfast With Cardiovascular and All-Cause Mortality / Rong S., Snetelaar L.G., Xu G., Sun Y., Liu B., Wallace R.B., Bao W. // *J. Am Coll Cardiol.* - 2019. - №73(16). - p. 2025-2032.
153. Bray G.A. Energy and fructose from beverage sweetened with sugar or high-fructose corn pose a health risk for some people / Bray G.A. // *J. Adv Nutr.* - 2013. - №4(2). - p. 220-225.
154. Sørensen L.B. Effect of sucrose on inflammatory markers in overweight humans / Sørensen L.B., Raben A., Stender S., Astrup A. // *J. Am Clin Nutr.* - 2005. - №82. - p. 421-427.
155. Raben A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects / Raben A., Vasilaras T.H., Møller A.C., Astrup A.A. // *J. Am Clin Nutr.* - 2002. - №76. - p. 721-927.
156. Maersk M. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study / Maersk M., Belza A., Stødkilde-Jørgensen H., Ringgaard S., Chabanova E., Thomsen H., Pedersen S.B., Astrup A., Richelsen B. // *J. Am Clin Nutr.* - 2012. - №95. - p. 283-289.
157. Vos M.B. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease / Vos M.B., Lavine J.E. // *J. Hepatology.* - 2013. - №57(6). - p. 2525-2531.
158. Iizuka K. The Role of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Intestinal and Hepatic Fructose Metabolism / Iizuka K. // *J. Nutrients.* - 2017. - № 9(2). – p.181.
159. Sun S.Z. Fructose metabolism in humans - what isotopic tracer studies tell us / Sun S.Z., Empie M.W. // *J. Nutr Metab (Lond).* - 2012. - №9. - p. 89.
160. Das M. Interaction of physical activity level and metabolic syndrome among the adult Asian Indians living in Calcutta, India / Das M., Pal S., Ghosh A. // *J. Nutrition, health & aging.* - 2012. - №16. - p. 39-543.
161. Zouhal H. Effects of physical training on anthropometrics, physical and physiological capacities in individuals with obesity: A systematic review / Zouhal H., Abderrahman A.B., Khodamoradi A., Saeidi A., Jayavel A., Hackney A.C., Laher I., Algotar A.M., Jabbour G. // *J. Obes Rev.* – 2020. - doi.org/10.1111/obr.13039.
162. Markwald R.R. Circadian Misalignment and Sleep Disruption in Shift Work: Implications for Fatigue and Risk of Weight Gain and Obesity. Sleep Loss and Obesity. / Wright K.P. Jr. // *J. Psychology-Biology.* – 2012. – p. 101-118.
163. Junghyun Noh. The Effect of Circadian and Sleep Disruptions on Obesity Risk / Junghyun Noh // *J. Obesity & Metabolic Syndrome.* - 2018. - №27. - p. 78-83.
164. Ballesta A. Systems Chronotherapeutics / Ballesta A., Innominato P.F., Dallmann R., Rand D.A., Lévi F.A., Watts S.W. // *J. Pharmacol Rev.* - 2017. - №69(2). - p. 161-199. - doi: 10.1124/pr.116.013441.

165. Anothaisintawee T. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis / Anothaisintawee T., S. Reutrakul, Van Cauter E., Thakkinstian A. // *J. Sleep Medicine Reviews*. - 2016. - №30. - p. 11-24.
166. Nai-Li Wei. Chronic stress increases susceptibility to food addiction by increasing the levels of DR2 and MOR in the nucleus accumbens / Nai-Li Wei, Zi-Fang Quan, Tong Zhao, Xu-Dong Yu, Qiang Xie, Jun Zeng, Fu-Kai Ma, Fan Wang, Qi-Sheng Tang, Heng Wu, Jian-Hong Zhu. // *J. Neuropsychiatr Dis Treat*. - 2019. - №15 - p. 1211-1229.
167. Eaton S.B. Physical inactivity, obesity, and type 2 diabetes: An evolutionary perspective / Eaton S.B. // *J. Res. Q. Exerc. Sport*. - 2017. - №88. - p. 1-8.
168. Freese J. The sedentary revolution: Have we lost our metabolic flexibility? [version 2; peer review: 2 approved, 1 approved with reservations] / Freese J., Klement R., Ruiz-Núñez B., Schwarz S., Lötzerich H. // *F1000Research*. - 2017. - №6. - p. 1787.
169. Straub R.H. The origin of chronic inflammatory systemic diseases and their sequelae. / Straub R.H. // Academic Press. - San Diego, CA, USA. - 2015. - p. 173-235.
170. Березина М.В. Ожирение: механизмы развития / Березина М.В., Михалева О.Г., Бардымова Т.П. // *Ж. Сибирский медицинский журнал*. - 2012. - №7. - С. 15-18.
171. Дедов И.И. Трошина Е.А., Галиева М.О. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении / Дедов И.И., Трошина Е.А., Галиева М.О. // *Ж. Ожирение и метаболизм*. - 2016 - №1. - С. 9-15.
172. Абатуров А.Е. Особенности метаболического синдрома у детей / Абатуров А.Е. // *Ж. Дитячий лікар*. - 2011 - №4. - С. 54-61.
173. Бородина С.В. Генетические предикторы развития ожирения / Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. // *Ж. Ожирение и метаболизм*. - 2016 - №13(2). - С. 7-13.
174. Inoue Y. Methylglyoxal and regulation of its metabolism in microorganisms / Inoue Y., Kimura A. // *J. Adv. Microb. Physiol*. 1995. - №37. - p. 177-227.
175. Thornalley P.J. Glyoxalase I structure, function and a critical role in the enzymatic defense against glycation / Thornalley P.J. // *J. Biochem. Soc. Trans*. - 2003. - №31(6). - p. 1343-1348.
176. Vander Jagt D.L. Glyoxalase II: molecular characteristics, kinetics and mechanism / Vander Jagt D.L. // *J. Biochem. Soc. Trans*. - 1993. - №21(2). - p. 522-527.
177. Dearlove R.P. Inhibition of Protein Glycation by Extracts of Culinary Herbs and Spices / Dearlove R.P., Greenspan P., Hartle D.K., Swanson R.B., Hargrove J.L. // *J. Med Food*. - 2008. - №11(2). - 275-278.
178. Шварц В.Я. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа / Шварц В.Я. // *Ж. Тер. арх*. - 2009. - № 10. - С. 74-80.
179. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани / Шварц В.Я. // *Проблемы эндокринологии*. - 2009. - №55(4, 5, 6). - С. 44-49, 43-48, 40-45.
180. Datis Kharrazian, D.C., M.S., C.N.S., C.C.N., C.S.C.S., C.C.S.P. Заболевания желудочно-кишечного тракта: результаты последних исследований и комментарии / Kharrazian Datis. - 2011 [Electronic resource]. - URL: <https://ikpk.su/publications.html>
181. Патопфизиология воспаления: презентация. - ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. – 2016.
182. Шварц В.Я. Жировая ткань как эндокринный орган / Шварц В.Я. // *Проблемы эндокринологии*. - 2009. - Т. 55. - №1. - С. 38-43. <https://doi.org/10.14341/probl200955138-43>.

183. Шварцбург П.М. Разные лица инсулиновой резистентности / Шварцбург П.М. // *Химия и жизнь*. - 2013. - №7.
184. Kintscher U. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance / Kintscher U., Hartge M., Hess K. // *J. Artheroscler Thromb Vasc Biol*. - 2008. - №28. - p. 1304-1310.
185. Canello R. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss / Canello R., Henegar C., Viguier N. // *J. Diabetes*. - 2005. - №54. - p. 2277-2286.
186. Huber J. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity / Huber J., Kiefer F.W., Zeyda M. // *J. Clin Endocrinol Metab*. - 2008. - №93(8). p. 3215-3221.
187. Weisberg S.P. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / Weisberg S.P., McCann D., Desai M. // *J. Clin Invest*. - 2003. - №112. - p. 1796-1808.
188. Canello R. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue / Canello R., Clement K. // *J. BJOG*. - 2006. - №113. - p. 1141-1147.
189. Sell H. The adipocyte-myocyte axis in insulin resistance / Sell H., Dietze-Schroeder D., Eckel J. // *J. Trends Endocrinol. Metab*. - 2006. - №17. - p. 416-422.
190. Nishimura S. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue / S. Nishimura, Manabe I., Nagasaki M. // *J. Clin Invest*. - 2008. - №118. - p. 710-721.
191. Clement K. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects / Clement K., Viguier N., Poitou C. // *J. FASEB* - 2004. - №18. - p. 1657-1669.
192. Canello R. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity / Canello R., Tordjman J., Poitou C. // *J. Diabetes*. - 2006. - №55. - p. 1554-1561.
193. Murano I. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice / Murano I., Barbatelli G., Parisani V. // *J. Lipid Res*. - 2008. - №49. - p. 1562-1568.
194. Cinti S. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans / Cinti S. // *J. Lipid Res*. - 2005. - №46. - p. 2347-2355.
195. Bourlier V. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages / Bourlier V., Zakaroff-Girard A., Miranville A. // *J. Circulation*. - 2008. - №117. - p. 806-815.
196. Lumeng C.N. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization / Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. // *J. Clin. Invest*. - 2007. - №117. - p. 175-184.
197. Constant V.A. The antiadipogenic effect of macrophage-conditioned medium depends on ERK1/2 activation / Constant V.A., Gagnon A., Yarmo M. // *J. Metabolism*. - 2008. - №57. - p. 465-472.
198. Pang C. Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity / C. Pang, Gao Z., Yin J. // *J. Am Physiol Endocrinol Metab*. - 2008. - №295(2). - p. E313-322. doi: 10.1152/ajpendo.90296.2008.
199. Hatoum O.A. The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel disease / O.A. Hatoum, Heidemann J., Bnion D.G. // *J. Ann N Y Acad*. - 2006. - №1072. - p. 78-89.
200. Blankenburg S. Adhesion molecules and atherosclerosis / Blankenburg S., Barbaux S., Tiret L. // *J. Atherosclerosis*. - 2003. - №170. - p. 191-203.

201. Miller M.A. Cellular adhesion molecules and their relationship with measures of obesity and metabolic syndrome in a multiethnic population / Miller M.A., Cappuccio F.P. // *J. Int Obes (Lond.)*. - 2006. - №30. - p. 1176-1182.
202. Kanda H. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity / Kanda H., Tateya S., Tamori Y. // *J. Clin Invest.* - 2006. - p. 1494-1505.
203. Arenas M. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy / Arenas M. // *J. Strahlentherapie / Onkologie*. - 2012. - №188(11). p. 975-81. doi: 10.1007/s00066-012-0170-8.
204. Kampf C. Marked increase in white adipose tissue blood perfusion in the type 2 diabetic GK rat / Kampf C., Bodin B., Kallskog O., Carlsson C., Jansson L. // *J. Diabetes*. - 2005. - №54. - p. 2620-2627.
205. Simonsen L. Determination of adipose tissue blood flow with local ¹³³Xe clearance. Evaluation of a new labelling technique / L. Simonsen, Enevoldsen L.H., Bulow J. // *J. Clin. Physiol. Funct. Imaging*. - 2003. - №23. - p. 320-323.
206. Summers L.K. Impaired postprandial tissue regulation of blood flow in insulin resistance: a determinant of cardiovascular risk? / Summers L.K., Samra J.S., Frayn K.N. // *J. Atherosclerosis*. - 1999. - №147. - p. 11-15.
207. Trayhurn P., Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? / Trayhurn P., Wang B., Wood I.S. // *J. Br Nutr.* - 2008. - №96. - p. 1-9.
208. Kita T. Role of oxidized LDL in atherosclerosis / Kita T., Kume N., Minami M. // *J. Ann NY Acad Scie.* - 2001. - №947. - p. 199-206.
209. Matsuoka H. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human / Matsuoka H. // *J. Diabetes Res Clin Practice*. - 2001. - №54(Suppl). - p. 65-72.
210. McIntyre M. Endothelial function hypertension: the role of superoxide anion / McIntyre M., Bohr D.F., Dominiczak A.F. // *J. Hypertension*. - 1999. - №34. - p. 539-545.
211. Steinberg H.O. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation / Steinberg H.O., Tarshoby M., Monestel R. // *J. Clin Invest.* - 1997. - №100. - p. 1230-1239.
212. Hoch M. LPS induces interleukin-6 and interleukin-8 but not tumor necrosis factor- α in human adipocytes / Hoch M., Eberle A.N., Peterli R. // *J. Cytokine*. - 2008. - №41. - p. 29-37.
213. De Alvaro C. Tumor necrosis factor α produced insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor κ B kinase in a p38 MARK-dependent manner / De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M. // *J. Biol Chem*. - 2004. - №279. - p. 17070-17078.
214. Granner D.K. Molecular physiology and genetics of NIDDM / Granner D.K., O'Brien R.M. // *J. Diabetes Care*. - 1992. - №15. - p. 369-395.
215. Ruan H. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor / Ruan H., Lodisch H.F. // *J. Cytokine Growth Faktor Rew.* - 2003. - №14. - p. 447-455.
216. Ruan H. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance / Ruan H., Miles P.D., Ladd C.M. // *J. Diabetes*. - 2002. - №51. - p. 3176-3188.
217. Zhu J. Anti-inflammatory effect of resveratrol on TNF- α -induced MCP-1 expression in adipocytes / J. Zhu, Yong W., Wu X. // *J. Biochem Biophys Res Commun*. - 2008. - №369. - p. 471-477.
218. Hattori Y. High molecular weight adiponectin activates AMPK and suppressed cytokine-induced NF- κ B activation in vascular endothelial cells / Hattori Y., Nakano Y., Hattori S. // *J. FEBS*. - 2008. - №582. - p. 1719-1724.

219. Ouchi N. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signalling through a cAMP-dependent pathway / Ouchi N., Kihara S., Arita Y. // *J. Circulation*. - 2006. - №120. - p. 1296-1301.
220. Staiger H. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans / Staiger H., Tschritter O., Machann J. // *J. Obes Res*. - 2003. - №11. - p. 368-372.
221. Cnop M. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex / Cnop M., Havel P. J., Utzschneider K. M. // *J. Diabetologia*. - 2003. - №46. - p. 459-469.
222. Cheng K.H. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease / Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T. // *J. Int Obes (Lond)*. - 2008. - №32. - p. 268-274.
223. Engeli S. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women / Engeli S., Feldpausch M., Gorzelnik K. // *J. Diabetes*. - 2003. - №52. - p. 942-947.
224. Weyer C. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia / Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. // *J. Clin Endocrinol Metab*. - 2001. - №86. - p. 1930-1935.
225. Lindsay R.S. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population / Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L. // *J. Lancet*. - 2002. - №360. - p. 57-58.
226. Spanger J. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus / Spanger J., Kroke A., Mohlig M. // *J. Lancet*. - 2003. - №361. - p. 226-228.
227. De Benedetti F. Interleukin-6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation / De Benedetti F., Alonzi T., Morretta A. // *J. Clin Invest*. - 1997. - №99. - p. 643-650.
228. Lee M.D. Effect of endotoxin-induced monokines on glucose metabolism in the muscle cell line L6 / Lee M.D., Zentella A., Vine W. // *J. Proc Natl Acad Sci USA*. - 1987. - №84. - p. 2590-2594.
229. Ostrowski K. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans // Ostrowski K., Rohde T., Asp S. // *J. Physiol*. - 1999. - №515 (Pt 1). - p. 287-291.
230. Febbraio M.A. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles / Febbraio M.A., Pedersen B.K. // *J. FASEB*. - 2002. - №16. - p. 1335-1347.
231. Steensberg A. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content / A. Steensberg, Febbraio M.A., Osada T. // *J. Physiol*. - 2001. - №537. - p. 633-639.
232. Febbraio M.A. Glucose ingestion attenuates interleukin-6 release from contracting skeletal muscle in humans / Febbraio M.A., Steensberg A., Keller C. // *J. Physiol*. - 2003. - №549. - p. 607-612.
233. Hiscock N. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity / Hiscock N., Chan M.H., Bisucci T. // *J. FASEB*. - 2004. - №18. - p. 992-994.
234. Fantuzzi G. Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection / Fantuzzi G., Mazzone T. // *J. Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2007. - №27. - p. 996-1003.
235. Griendling K.K. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease / Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. // *J. Circ Res*. - 2000. - №17. - p. 86.
236. Allott E.H. Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence / Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. // *J. Eur Urol*. - 2013. - №63(5). - p. 800-809.

237. Bäckhed F. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage / Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.I. // *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2004. - №101. – p. 15718.
238. Turnbaugh P.J. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. // *J. Nature.* - 2006. - №444. - p. 1027-1031.
239. Syze M.A. Looking for a Signal in the Noise: Revisiting Obesity and the Microbiome / Syze M.A., Schloss P.D. // *J. MBio.* - 2016. - №7. - e01018-16.
240. Nehra V. Gut Microbiota: Modulation of Host Physiology in Obesity / Nehra V., Allen J.M., Mailing L.J., Kashyap P.C., Woods J.A. // *J. Physiology.* - 2016. - №31. - p. 327-335.
241. Khan M.J. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature / Khan M.J., Gerasimidis K., Edwards C.A., Shaikh M.G. // *J. Obes.* - 2016. – p. 7353642. doi: 10.1155/2016/7353642.
242. Agustí A. Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function / Agustí A., García-Pardo M.P., López-Almela I., Campillo I., Maes M., Romani-Pérez M., Sanz Y. // *J. Front. Neurosci.* - 2018. - №12. - p. 155.
243. Vallianou N. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives / Vallianou N., Stratigou T., Christodoulatos G.S., Dalamaga M. // *J. Curr. Obes. Rep.* - 2019. - №8. - p. 317-332.
244. Ma H. Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome / Ma H., Patti M.E. // *J. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* - 2014. - №28. - p. 573-583.
245. Islam K.B. Bile Acid Is a Host Factor That Regulates the Composition of the Cecal Microbiota in Rats / Islam K.B., Fukiya S., Hagio M., Fujii N., Ishizuka S., Ooka T., Ogura Y., Hayashi T., Yokota A. // *J. Gastroenterology.* - 2011. - №141 - p. 1773-1781.
246. Tremaroli V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / Tremaroli V., Bäckhed F. // *J. Nature.* - 2012. - №489. - p. 242-249.
247. Turnbaugh P.J. Diet-Induced Obesity Is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome / Turnbaugh P.J., Bäckhed F., Fulton, L., Gordon J.I. // *J. Cell Host Microbe.* - 2008. - №3. - p. 213-223.
248. Thaiss C.A. Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain / Thaiss C.A., Itav S., Rothschild D., Meijer M.T., Levy M., Moresi C., Dohnalová L., Braverman S., Rozin S., Malitsky S. // *J. Nature.* - 2016. - №540. - p. 544-551.
249. Sonnenburg E.D. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations / Sonnenburg E.D., Smits, S.A., Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen N.S., Sonnenburg J.L. // *J. Nature.* - 2016. - №529. - p. 212-215.
250. Khalil S.F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases / Khalil S.F., Mokhtar M.S., Ibrahim F. // *J. Sensors (Basel).* - 2014. - Vol. 14. - № 6. - p. 10895-10928.
251. Kyle U.G. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods / Kyle U.G., Bosaeus I., De Lorenzo A.D. // *J. Clin Nutr.* - 2004. - Vol. 23. - № 5. - p. 1226-1243.
252. Руднев С.Г. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. / Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В., Старунова О. А., Черных С.П., Ерюкова Т.А., Колесников В.А., Мельниченко О.А., Пономарёва Е.Г. – 2014. 494 с. ISBN 5-94116-018-6.

253. Faes T. J. The electric resistivity of human tissues (100 Hz-10 MHz): a meta-analysis of review studies / Faes T. J., van der Meij H.A., de Munck J.C. // *J. Physiol Meas.* - 1999. - V. 20, № 4. - p. R1-10.
254. Okorodudu D.O. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis / Okorodudu D.O., Jumean M.F., Montori V.M. // *J. Int J Obes (Lond)*. - 2010. - №34(5). - p. 791-799.
255. William T. Advances in the science, treatment, and prevention of the disease of obesity: reflections from a diabetes care editors' expert forum / William T., Cefalu W.T., Bray G.A. // *J. Diabetes Care.* - 2015. - №38. - p. 1567-1582.
256. Gautron L. Neural control of energy balance: translating circuits to therapies / Gautron L., Elmquist J.K., Williams K.W. // *J. Cell.* - 2015. - №161(1). - p. 133-145.
257. Campbell J.E. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action / Campbell J.E., D.J. Drucker // *J. Cell Metab.* - 2013. - №17. - p. 819-837.
258. Marso S.P. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. // *J. N Engl Med.* - 2016. - №375. - p. 311-322.
259. Ryan D. GLP-1 receptor agonists: nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond / Ryan D., Acosta A. // *J. Obesity.* - 2015. - №23. - p. 1119-1129.
260. Hogan A.E. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus / Hogan A.E., Gaoatswe G., Lynch L., Corrigan M.A. // *J. Diabetologia.* - 2014. - №57. - p. 781-784.
261. Baggio L.L. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight / Baggio L.L., Drucker D.J. // *J. Clin Invest.* - 2014. - №124. - p. 4223-4226.
262. Bagger J.I. Effect of Oxyntomodulin, Glucagon, GLP-1, and Combined Glucagon +GLP-1 Infusion on Food Intake, Appetite, and Resting Energy Expenditure / Bagger J.I., Holst J.J., Hartmann B. // *J. Clin Endocrinol Metab.* - 2015. - №100(12). - p. 4541-4552.
263. Tong J. Give the Receptor a Brake: Slowing Gastric Emptying by GLP-1 / Tong J., Alessio D.D. // *J. Diabetes.* - 2014. - №63(2). - p. 407-409.
264. Armstrong M.J. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis / Armstrong M.J., Hull D., Guo K., Barton D., Hazlehurst J.M., Gathercole L.L. // *J. Hepatol.* - 2016. - №64. - p. 399-408.
265. Armstrong M.J. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study / Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P. // *J. Lancet.* - 2016. - №387. - p. 679-90. (Recent small randomized clinical trial showing a significant beneficial effect of the GLP-1 analogue liraglutide on the resolution of NASH.).
266. Flint A. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans / Flint A., Raben A., Astrup A. // *J. Clin Invest.* - 1998. - №101. - p. 515-520.
267. Blundell J. // Представлено на 76-м научном заседании Американской диабетической ассоциации, 10-14 июня 2016 г., Новый Орлеан, Луизиана, США: устный доклад 23-OR.
268. Knudsen L.B. Long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists have direct access to and effects on pro-opiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-stimulated transcript neurons in the mouse hypothalamus / Knudsen L.B., Secher A., Hecksher-Sørensen J. // *J. Diabetes Investig.* - 2016. - №1(4). - p. 56-63.
269. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists / Madsbad S. // *J. Diabetes Obes Metab.* - 2016. - №18(4). - p. 317-332.

270. Wick A. Incretin-based therapies: therapeutic rationale and pharmacological promise for type 2 diabetes / Wick A., Newlin K. // *J. Am Acad Nurse Pract.* - 2009. - №21. - p. 623-630.
271. White J. Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data / White J. // *J. Am Pharm Assoc* (2003). - 2009. - №49(1). - p. 30-40.
272. Madsbad S. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists: available efficacy and safety data and perspectives for the future / Madsbad S., Kielgast U., Asmar M., Deacon C.F., Torekov S.S., Holst J.J. // *J. Diabetes Obes Metab.* - 2011. - №13(5). - p. 394-407.
273. Sorli C. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. / Sorli C., Harashima S.I., Tsoukas G.M. // *J. Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2017. - №5. - p. 251-260.
274. Ahrén B. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial s / Ahrén B., Masmiquel L., Kumar H. // *J. Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2017. - №5. - p. 3419-54.
275. Ahmann A.J. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial / Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingway I. // *J. Diabetes Care.* - 2018. - №41. - p. 258-66.
276. Pratley R.E. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial / Pratley R.E., Aroda V.R., Lingway I. // *J. Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2018. - №6. - p. 275-286.
277. Aroda V.R. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial / Aroda V.R., Bain S.C., Cariou B. // *J. Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2017. - №5. - p. 355-366.
278. Rodbard H.W. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial / Rodbard H.W., Lingway I., Reed J. // *J. Clin Endocrinol Metab.* - 2018. - №103(6). - p. 2291-2301.
279. Аметов А.С. Эволюция тестостеронозаместительной терапии. Новые формы - новые возможности / Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. // *Ж. Эндокринология: новости, мнения, обучение.* - 2017. - №2. - С. 55-65.
280. Medix. Тестостерон и старение: состояние проблемы и перспективы развития // *Лекции, обзоры, новости.* - №4(120). - 2008.
281. Kaufman J.M. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications / Kaufman J.M., Vermeulen A. // *J. Endocr rev.* - 2005 - №26(6). - p. 833-876.
282. Wu F. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the european male aging study / Wu F., Tajar A., Pye S.R. // *J. Clin endocrinolmetab.* - 2008. - №93(7). - p. 2737-2745.
283. Feldman H.A. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the massachusetts male aging study / H.A. Feldman, Longcope C., Derby C.A. // *J. Clin Endocr Metab.* - 2002. - №87(2). - p. 589-598.
284. Bhasin S. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come / Bhasin S., Buckwater J.G. // *J. Andrology.* - 2001. - №22(5). - p. 718-731.

285. Harman S.M. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging / Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2001. - №86(2). - p. 724-731.
286. Mitchell R. Age related changes in the pituitary-testicular axis in normal men; lower serum testosterone results from decreased bioactive LH drive / Mitchell R., Hollis S., Rothwell C., Robertson W.R. // *J. Clin Endocrinol (Oxf)*. - 1995. - №42(5). - p. 501-507.
287. Wang C. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU and ASA recommendations / Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. // *J. Eur urol*. - 2009. - №55(1). - p. 121-130.
288. Савельева Л.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением / Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. // *Ж. Ожирение и метаболизм*. - 2009. - №6(3). - С. 39-42.
289. Laaksonen D.E. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men / Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen T. // *J. Diabetes Care*. - 2004. - №27(5). - p. 1036-1041.
290. Antonio L. Associations Between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men / Antonio L., Wu F.C., O'Neill T.W. // *J. Clin Endocrinol Metab*. - 2015. - №100(4). - p. 1396-1404.
291. Ohlsson C. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden / Ohlsson C., Barrett-Connor E., Bhasin S., Orwoll E., Labrie F., Karlsson M.K., Ljunggren O., Vandenput L., Mellström D., Tivesten A. // *J. Am Coll Cardiol*. - 2011. - №58(16). - p. 1674-1681.
292. Traish A.M. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance / Traish A.M., Saad F., Guay A. // *J. Andrology*. - 2009. - №30. - p. 23-32.
293. Grossmann M. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes / Grossmann M., Thomas M.C., Panagiotopoulos S., Sharpe K., Macisaac R.J., Clarke S., Zajac J.D., Jerums G. // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2008. - №93(5). - p. 1834-1840.
294. Rhoden E.L. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men / Rhoden E.L., Ribeiro E.P., Teloken C., Souto C.F. // *J. BJU Int*. - 2005. - №96. - p. 867-870.
295. Dhindsa S. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes / Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M., Bandyopadhyay A., Chaudhuri A., Dandona P. // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2004. - №89. - p. 5462-5468.
296. Ding E.L. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S. // *J. American Medical Association*. - 2006. - №295. - p. 1288-1299.
297. Carruthers M. Are the adverse effects of glitazones linked to induced testosterone deficiency? / Carruthers M., Trinick T.R., Jankowska E., Traish A.M. // *J. Cardiovascular Diabetology*. - 2008. - №7. - p. 7-30. doi: 10.1186/1475-2840-7-30.
298. Guay A.T. Hypogonadism in men with erectile dysfunction may be related to a host of chronic illnesses / A. Guay, Sefté A.D., Traish A. // *J. Int. Impot Res*. - 2010. - №22. - p. 9-19.
299. Guay A.T. Characterization of patients in a medical endocrine-based center for male sexual dysfunction / Guay A.T., Velasquez E., Perez J.B. // *J. Endocr Pract*. - 1999. - №5. - p. 314-321.

300. Maseroli E. Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: a comparative study / Maseroli E., Corona G., Rastrelli G., Lotti F., Cipriani S., Forti G., Mannucci E., Maggi M. // *J. Sex Med.* - 2015. - №12(4). - p. 956-965.
301. Corona G. Characteristics of compensated hypogonadism in patients with sexual dysfunction / G. Corona, Maseroli E., Rastrelli G., Maggi M. // *J. Sex Med.* - 2014. - №11. - p. 1823-1830.
302. Mulligan T. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study / Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C., Stemhagen A., Mcwhirter C. // *J. International journal of clinical practice.* - 2006. - №60(7). - p. 762-769.
303. Khera M. Adult-Onset Hypogonadism / M. Khera, Broderick G.A., Carson C.C., Dobs A.S., Faraday M.M., Goldstein I., Hakim L.S., Hellstrom W.J.G., Kacker R., Köhler T.S., Mills J.N., Miner M., Sadeghi-Nejad H., Seftel A.D., Sharlip I.D., Winters S.J., Burnett A.L. // *J. Mayo Clinic proceedings.* - 2016. - №91(7). - p. 908-926.
304. Camacho E.M. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study / Camacho E.M., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W., Finn J.D., Pye S.R., Lee D.M., Tajar A., Bartfai G., Boonen S., Casanueva F.F., Forti G., Giwercman A., Han T.S., Kula K., Keevil B., Lean M.E., Pendleton N., Punab M., Vanderschueren D., Wu F.C.; EMAS Group. // *J. Eur Endocrinol.* - 2013. - №168(3). - p. 445-455.
305. Corona G. Perspective: Regulatory Agencies' Changes to Testosterone Product Labeling / Corona G., Maggi M. // *J. Sex Med.* - 2015. - №12(8). - p. 1690-1693.
306. Нишлаг Э. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: монография / Нишлаг Э., Бере Г.М. // М.: Миа, 2005. - 554 с.
307. Trinick T.R. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men / Trinick T.R., Feneley M.R., Welford H., Carruthers M. // *J. The aging male.* - 2015. - №14(1). - p. 10-15.
308. Basaria S. Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men / Basaria S., Dobs A.S. // *J. Am Med.* - 2001. - №110. - p. 563-572.
309. Nieschlag E. Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. / Nieschlag E., Finkelstein J. // М.: Springer Verlag. - Berlin, 1998. - p. 187-207. 597 p.
310. Дедов И.И. Эндокринология. / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 432 с.
311. Dhindsa S. Low Estradiol Concentrations in Men With Subnormal Testosterone Concentrations and Type 2 Diabetes / Dhindsa S., Furlanetto R., Vora M., Ghanim H., Chaudhuri A., Dandona P. // *J. Diabetes Care.* - 2011. - №34(8). - p. 1854-1859.
312. Бец Л.В. Гормональные аспекты старения человека (антропологические и экологические подходы) / Бец Л.В. // *Ж. Антропология.* - 2013. - №3. - с. 15-27.
313. Carruthers M. Testosterone deficiency syndrome: cellular and molecular mechanism of action / Carruthers M. // *J. Curr Aging Sci.* - 2013. - №6(1). - p. 115-124.
314. Nieschlag E. Andrology / Nieschlag E., Behre H.M. // 2nd Edition Male Reproductive Health and Dysfunction. – М.: 2001. – 454 p.
315. Carruthers M. The Paradox Dividing Testosterone Deficiency Symptoms and Androgen Assays: A Closer Look at the Cellular and Molecular Mechanisms of Androgen Action / Carruthers M., Path F.R.C. // *J. Sexual Medicine.* - 2008. - p. 998-1012.

316. Nussey S. *Endocrinology: An Integrated Approach* / Nussey S., Whitehead S. // Oxford: BIOS Scientific Publishers. M.: – 2001.
317. Марри Р. Биохимия человека: Пер. с англ. В 2 т. / Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. // - М.: Мир, 1993. - Т. 2. - с. 234.
318. Behre H.M. Diseases of the hypothalamus and the pituitary gland. / Behre H.M., Nieschlag E., Partsch C-J. // *J. Medicine, Biology*- 2010. - p. 169-192. DOI:10.1007/978-3-540-78355-8_12.
319. Pitteloud N. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / Pitteloud N., Durrani S., Raivio T., Sykiotis G.P. // *J. Front horm res.* - 2010. - №39. - p. 142-153.
320. Tuttelmann F. Novel genetic aspects of klinefelter's syndrome / Tuttelmann F., Gromoll J. // *J. Molhum reprod.* - 2010. - №16(6). - p. 386-395.
321. Puhse G. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment / Puhse G., Secker A., Kemper S. // *J. Intj androl.* - 2011. -№34(5pt2). - 351-357.
322. Buchter D. Pulsatile gnrh or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases / Buchter D., Behre H., Kliesch S., Nieschlag E. // *J. European of Endocrinology.* - 1998. - №139(3). - p. 298-303.
323. Sykiotis G.P. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes / Sykiotis G.P., Hoang X-H., Avbelj M. // *J. Clin Endocrinol Metab.* - 2010. - №95(6). - p. 3019-3027.
324. Araujo A.B. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men / Araujo A.B., Esche G.R., Kupelian V. // *J. Clin Endocrinol Metab.* - 2007. - №92(11). - p. 4241-4247.
325. Huhtaniemi I. Gonadotrophin resistance / Huhtaniemi I., Alevizaki M. // *J. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 2006. - №20(4). - p. 561-576.
326. Singh R. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene / Singh R., Singh L., Thangaraj K. // *J. Asian of Andrology.* - 2007. - №9(2). - p. 147-179.
327. Dohle G.R. Eau 2014 guideline on male hypogonadism. / Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. // *European association of urology.* – 2014. ISBN: 978-90-79754-83-0.
328. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis // Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Report Series. – 1994. 843:1-129.
329. Kenneth Faulkner E.O. Implications in the use of T-scores for the diagnosis of osteoporosis in men / Kenneth Faulkner E.O. // *J. Clinical Densitometry.* - 2002. - №5(1). - p. 87-93.
330. Looker A.C. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III / Looker A.C., Orwoll E.S., Johnston C.C., Jr. // *J. Bone and Mineral Research.* - 1997. - №12(11). - p. 1761-1768.
331. Berger C. Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis / Berger C., Goltzman D., Langsetmo L. // *J. Bone and Mineral Research.* - 2010. - №25(9). - p. 1948-1957.
332. Cosman F. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis / Cosman F., de Beur S. J., LeBoff M. S. // *J. Osteoporosis International.* - 2014. - №25(10). - p. 2359-2381.
333. International Society of Clinical Densitometry. 2015 ISCD official positions-adult. - 2015. [Electronic resource]. - URL: <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult>.
334. Golds G., Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health / Golds G., Houdek D., Arnason T. // *J. International Endocrinology.* - 2017. – 4602129.

335. Sinnesael M. Novel insights in the regulation and mechanism of androgen action on bone / Sinnesael M., Claessens F., Boonen S., Vanderschueren D. // *J. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. - 2013. - №20(3). - p. 240-244.
336. Noble B. Androgen receptors in bone-forming tissue / Noble B., Routledge J., Stevens H., Hughes I., Jacobson W. // *J. Hormone Research*. - 1999. - №51(1). - p. 31-36.
337. Amin S. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study / Amin S., Zhang Y., Sawin C. T. // *J. Annals of Internal Medicine*. - 2000. - №133(12). - p. 951-963.
338. Meier C. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study / Meier C., Nguyen T. V., Handelsman D. J. // *J. Archives of Internal Medicine*. - 2008. - №168(1). - p. 47-54.
339. Bjornerem A. Circulating sex steroids, sex hormone-binding globulin, and longitudinal changes in forearm bone mineral density in postmenopausal women and men: the Tromsø study / Bjornerem A., Emaus N., Berntsen G. K. // *J. Calcified Tissue International*. - 2007. - №81(2). - p. 65-72.
340. Auyeung T. W. Testosterone but not estradiol level is positively related to muscle strength and physical performance independent of muscle mass: a cross-sectional study in 1489 older men / Auyeung T. W., Lee J. S., Kwok T. // *J. European Journal of Endocrinology*. - 2011. - №164(5). - p. 811-817.
341. Drake M.T. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis / Drake M.T., Murad M.H., Mauck K.F. // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2012. - №97(6). - p. 1861-1870.
342. Kaufman J. M. Treatment of osteoporosis in men / Kaufman J. M., Reginster J. Y., Boonen S. // *J. Bone*. - 2013. - №53(1). - p. 134-144.
343. Ryan C.S. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing / Ryan C.S., Petkov V.I., Adler R.A. // *J. Osteoporosis International*. - 2011. - №22(6). - p. 1845-1853.
344. Baillie S.P. Pathogenesis of vertebral crush fractures in men / Baillie S.P., Davison C.E., Johnson F.J., Francis R.M. // *J. Age and Ageing*. - 1992. - №21(2). - p. 139-141.
345. Kelepouris N. Severe osteoporosis in men / Kelepouris N., Harper K.D., Gannon F., Kaplan F.S., Haddad J.G. // *J. Annals of Internal Medicine*. - 1995. - №123(6). - p. 452-460.
346. Kamel H. K. Male osteoporosis: new trends in diagnosis and therapy / Kamel H. K. // *J. Drugs & Aging*. - 2005. - №22(9). - p. 741-748.
347. Jackson J.A. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology, and prevention / Jackson J.A., Kleerekoper M. // *J. Medicine (Baltimore)*. - 1990. - №69(3). - p. 137-152.
348. Tran T.S. Relationship between serum testosterone and fracture risk in men: a comparison of RIA and LC-MS/MS / Tran T.S., Center J.R., Seibel M.J. // *J. Clinical Chemistry*. - 2015. - №61(9). - p. 1182-1190.
349. Stanley H.L. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? / Stanley H.L., Schmitt B.P., Poses R.M., Deiss W.P. // *J. American Geriatrics Society*. - 1991. - №39(8). - p. 766-771.
350. Torremadé-Barreda J. Testosterone-deficiency as a risk factor for hip fracture in elderly men / Torremadé-Barreda J., Rodríguez-Tolrà J., Román-Romera I., Padró-Miquel A., Rius-Moreno J., Franco-Miranda E. // *J. Actas Urológicas Españolas*. - 2013. - №37(3). - p. 142-146.
351. Risto O. Elderly men with a history of distal radius fracture have significantly lower calcaneal bone density and free androgen index than age-matched controls / Risto O., Hammar E., Hammar K., Fredrikson M., Hammar M., Wahlström O. // *J. Aging Male*. - 2012. - №15(1). - p. 59-62.

352. Tuck S.P. Sex steroids and bone turnover markers in men with symptomatic vertebral fractures / S.P. Tuck, Scane A.C., Fraser W.D., Diver M.J., Eastell R., Francis R.M. // *J. Bone*. - 2008. - №43(6). - p. 999-1005.
353. Orwoll E. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men / Orwoll E., Lambert L.C., Marshall L.M. // *J. Archives of Internal Medicine*. - 2006. - №166(19). - p. 2124-2131.
354. Kuchuk N.O. The association of sex hormone levels with quantitative ultrasound, bone mineral density, bone turnover and osteoporotic fractures in older men and women / Kuchuk N.O., van Schoor N.M., Pluijm S.M., Smit J.H., de Ronde W., Lips P. // *J. Clinical Endocrinology*. - 2007. - №67(2). - p. 295-303.
355. Roddam A.W. Association between endogenous plasma hormone concentrations and fracture risk in men and women: the EPIC-Oxford prospective cohort study / Roddam A.W., Appleby P., Neale R. // *J. Bone and Mineral Metabolism*. - 2009. - №27(4). - p. 485-493.
356. Hsu B. Progressive temporal change in serum SHBG, but not in serum testosterone or estradiol, is associated with bone loss and incident fractures in older men: the Concord Health and Ageing in Men Project / Hsu B., Seibel M. J., Cumming R.G. // *J. Bone and Mineral Research*. - 2016. - №31(12). - p. 2115-2122.
357. Wang A. Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand / Wang A., Obertová Z., Brown C. // *J. BMC Cancer*. - 2015. - №15 (1, Article no. 837).
358. Smith M.R. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer / Smith M.R., Lee W.C., Brandman J., Wang Q., Botteman M., Pashos C.L. // *J. Clinical Oncology*. - 2005. - №23(31). - p. 7897-7903.
359. Smith M.R. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer / Smith M.R., Boyce S.P., Moyneur E., Duh M.S., Raut M.K., Brandman J. // *J. Urology*. - 2006. - №175(1). - p. 136-139.
360. Sanchez-Garrido M.A. Intergenerational influence of paternal obesity on metabolic and reproductive health parameters of the offspring: male-preferential impact and involvement of kiss1-mediated pathways / Sanchez-Garrido M.A., Ruiz-Pino F., Velasco I. // *J. Endocrinology*. - 2018. - №159. - p. 1005-1018.
361. Zhao Y.T. Advanced glycation end products inhibit testosterone secretion by rat Leydig cells by inducing oxidative stress and endoplasmic reticulum stress / Zhao Y.T., Qi Y.W., Hu C.Y., Chen S.H., Liu Y. // *J. Int. Mol. Med*. - 2016. - №38. - p. 659-665.
362. Mallidis C. Distribution of the receptor for advanced glycation end products in the human male reproductive tract: Prevalence in men with diabetes mellitus / Mallidis C., Agbaje I., Rogers D., Glenn J., McCullough S., Atkinson A.B., Steger K., Stitt A., McClure N. // *J. Hum. Reprod*. - 2007. - №22. - p. 2169-2177.
363. Zhu Y. Complexity of Advanced Glycation End Products in Foods: Where Are We Now? / Zhu Y., Snooks H., Sang S. // *J. Agric. Food Chem*. - 2018. - №66. - p. 1325-1329.
364. Garcia M.M. Intake of Maillard reaction products reduces iron bioavailability in male adolescents / Garcia M.M., Seiquer I., Delgado-Andrade C., Galdo G., Navarro M.P. // *J. Mol. Nutr. Food Res*. - 2009. - №53. - p. 1551-1560.

365. Ruiz-Roca B. Antioxidant properties and metal chelating activity of glucose-lysine heated mixtures: Relationships with mineral absorption across Caco-2 cell monolayers / Ruiz-Roca B., Navarro M.P., Seiquer I. // *J. Agric. Food Chem.* - 2008. - №56. - p. 9056-9063.
366. Reed M.J. Dietary lipids: An additional regulator of plasma levels of sex hormone binding globulin / Reed M.J., Cheng R.W., Simmonds M., Richmond W., James V.H. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1987. - №64. - p. 1083-1085.
367. Volek J.S. Effects of a high-fat diet on postabsorptive and postprandial testosterone responses to a fat-rich meal / Volek J.S., Gomez A.L., Love D.M., Avery N.G., Sharman M.J., Kraemer W.J. // *J. Metab. Clin. Exp.* - 2001. - №50. - p. 1351-1355.
368. Chen S.H. Iron and Advanced Glycation End Products: Emerging Role of Iron in Androgen Deficiency in Obesity / Chen S.H., Yuan K.C., Lee Y.C., Shih C.K., Tseng S.H., Tinkov A.A., Skalny A.V., Chang J.S. // *Antioxidants (Basel)*. - 2020. - №9(3). - p. E261.
369. Gao J. The Change in the Percent of Android and Gynoid Fat Mass Correlated with Increased Testosterone After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Chinese Obese Men: A 6-Month Follow-Up / Gao J., Zhang M., Zhu C., Zhang Y., Liu Q., Wang X., Li L., Zhou D., Qu S. // *J. Obes. Surg.* - 2018. - 28 (7). p. 1960-1965.
370. Zhang K.S. Effects of testosterone supplementation therapy on lipid metabolism in hypogonadal men with T2DM: A meta-analysis of randomized controlled trials / Zhang K.S., Zhao M.J., An Q., Jia Y.F., Fu L.L., Xu J.F., Gu Y.Q. // *J. Andrology*. - 2018. - №6. - p. 37-46.
371. Liu C.C. The prevalence of and risk factors for androgen deficiency in aging Taiwanese men / Liu C.C., Wu W.J., Lee Y.C., Wang C.J., Ke H.L., Li W.M., Hsiao H.L., Yeh H.C., Li C.C., Chou Y.H. // *J. Sex. Med.* - 2009. - №6. - p. 936-946.
372. Chang J.S. Serum ferritin contributes to racial or geographic disparities in metabolic syndrome in Taiwan / Chang J.S., Lin S.M., Chao J.C., Chen Y.C., Wang C.M., Chou N.H., Pan W.H., Bai C.H. // *J. Public Health Nutr.* - 2014. №17. - p. 1498-1506.
373. Chang J.S. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome: A population-based study. Asia Pac. / Chang J.S., Lin S.M., Huang T.C., Chao J.C., Chen Y.C., Pan W.H., Bai C.H. // *J. Clin. Nutr.* - 2013. - №22. - p. 400-407.
374. Hawkins W.W. Variation of the hemoglobin level with age and sex / Hawkins W.W., Speck E., Leonard V.G. // *J. Blood*. - 1954. - №9. - p. 999-1007.
375. Tajar A. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS) / Tajar A., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W., Finn J.D., Pye S.R., Lee D.M., Bartfai G., Boonen S., Casanueva F.F., Forti G. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2012. - №97. - p. 1508-1516.
376. Bhatia V. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes / Bhatia V., Chaudhuri A., Tomar R., Dhindsa S., Ghanim H., Dandona P. // *J. Diabetes Care*. - 2006. - №29. - p. 2289-2294.
377. Bachman E. Testosterone suppresses hepcidin in men: A potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis / Bachman E., Feng R., Trivison T., Li M., Olbina G., Ostland V., Ulloor J., Zhang A., Basaria S., Ganz T. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2010. - №95. - p. 4743-4747.
378. Beggs L.A. Testosterone alters iron metabolism and stimulates red blood cell production independently of dihydrotestosterone / Beggs L.A., Yarrow J.F., Conover C.F., Meuleman J.R., Beck D.T., Morrow M., Zou B., Shuster J.J., Borst S.E. // *J. Am. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2014. - №307. - p. E456-E461.

379. Bachman E. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: Evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point / Bachman E., Trivison T.G., Basaria S., Davda M.N., Guo W., Li M., Connor Westfall J., Bae H., Gordeuk V., Bhasin S. // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* - 2014. - №69. - p. 725-735.
380. Pak M. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity / Pak M., Lopez M.A., Gabayan V., Ganz T., Rivera S. // *J. Blood.* - 2006. - №108. - p. 3730-3735.
381. De Sanctis V. Hypogonadism in male thalassemia major patients: Pathophysiology, diagnosis and treatment / De Sanctis V., Soliman A.T., Yassin M.A., Di Maio S., Daar S., Elsedfy H., Soliman N., Kattamis C. // *J. Acta Bio-Med. Atenei Parm.* - 2018. - №89. - p. 6-15.
382. Liu Z. The association between the levels of serum ferritin and sex hormones in a large scale of Chinese male population / Liu Z., Ye F., Zhang H., Gao Y., Tan A., Zhang S., Xiao Q., Zhang B., Huang L., Ye B. // *J. PLoS ONE.* - 2013. - №8. - e75908.
383. Chao K.C. Serum Ferritin Is Inversely Correlated with Testosterone in Boys and Young Male Adolescents: A Cross-Sectional Study in Taiwan / Chao K.C., Chang C.C., Chiou H.Y., Chang J.S. // *J. PLoS ONE.* - 2015. - №10. - p. e0144238.
384. Soliman A. Intravenous iron replacement therapy in eugonadal males with iron-deficiency anemia: Effects on pituitary gonadal axis and sperm parameters; A pilot study / Soliman A., Yassin M., De Sanctis V. // *J. Indian Endocrinol. Metab.* - 2014. - №18. - p. 310-316.
385. Paduch D.A. The laboratory diagnosis of testosterone deficiency / Paduch D.A., Brannigan R.E., Fuchs E.F., Kim E.D., Marmar J.L., Sandlow J.I. // *J. Urology.* - 2014. - №83(5). - p. 980-988.
386. Awasthi S. Advanced Glycation-Modified Human Serum Albumin Evokes Alterations in Membrane and Eryptosis in Erythrocytes / Awasthi S., Gayathiri S.K., Ramya R., Duraichelvan R., Dhason A., Saraswathi N.T. // *J. Appl. Biochem. Biotechnol.* - 2015. - №177. - p. 1013-1024.
387. Aldini G. Molecular strategies to prevent, inhibit, and degrade advanced glycoxidation and advanced lipoxidation end products / Aldini G., Vistoli G., Stefek M., Chondrogianni N., Grune T., Sereikaite J., Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. // *J. Free Radic. Res.* - 2013. - №47. - p. 93-137.
388. Phillips G.B. The association of hyperestrogenemia with coronary thrombosis in men / Phillips G.B., Pinkernell B.H., Jing T.Y. // *J. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 1996. - №16(11). - p. 1383-1387.
389. Yassin D.J. Lower urinary tract symptoms improve with testosterone replacement therapy in men with late-onset hypogonadism: 5-year prospective, observational and longitudinal registry study / Yassin D.J., El Douaihy Y., Yassin A.A., Kashanian J., Shabsigh R., Hammerer P.G. // *J. World Urol.* - 2014. - №32. - p. 1049-1054.
390. Haddad R.M. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. / Haddad R.M., Kennedy C.C., Caples S.M. // *J. Mayo Clin Proc.* - 2007. - №82(1). - p. 29-39.
391. Finkle W.D. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men / Finkle W.D., Greenland S., Ridgeway G.K., Adams J.L., Frasco M.A., Cook M.B., Fraumeni J.F., Hoover R.N. // *J. PLoS ONE.* - 2014. - №9(1). - e85805.
392. Li L. Directing differentiation of human induced pluripotent stem cells toward androgen-producing Leydig cells rather than adrenal cells / Li L., Li Y., Sottas C., Culty M., Fan J., Hu Y., Cheung G., Chemes H.E., Papadopoulos V. // *J. Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2019. - №116(46). - p. 23274-23283.
393. Leproult R. Effect of 1 Week of Sleep Restriction on Testosterone Levels in Young Healthy Men. / Leproult R., E. Causer // *J. JAMA.* - 2011. - №305(21). - p. 2173-2174.

394. Molitch M.E. Drugs and prolactin / Molitch M.E. // *J. Pituitary*. - 2008. - №11(2). - p. 209-218. - doi: 10.1007/s11102-008-0106-6.
395. Wu F.C. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men / Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M. // *J. N. Engl Med*. - 2010. - №363(2). - p. 123-135.
396. Lejeune H. Diminution du désir sexuel et déficit en testostérone chez l'homme / H. Lejeune, Huyghe E., Droupy S. // *J. Prog Urol*. - 2013. - №23(9). - p. 621-628.
397. Lunenfeld B. How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care / B. Lunenfeld, Arver S., Moncada I. // *J. The Aging Male*. - 2015. - №15(4). - p. 187-197.
398. Barata B.C. Affective disorders and sexual function: from neuroscience to clinic / Barata B.C. // *J. Curr Opin Psychiatry*. - 2017. - №30(6). - p. 396-401.
399. Meldrum D.R. Aging and erectile function / Meldrum D.R., Morris M.A., Gambone J.C., Esposito K. // *J. The Aging Male*. - 2019. - №14. - p. 1-10.
400. Khera M. The effect of testosterone supplementation on depression symptoms in hypogonadal men from the testim registry in the us (trius) / Khera M., Bhattacharya R.K., Blick G. // *J. The Aging Male*. - 2015. - №15(1). - p. 14-21.
401. Bremner A.P. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort / Bremner A.P., Feddema P., Leedman P.J. // *J. Clin Endocr Metab*. - 2012. - №97(5). - p. 1554-1562.
402. Boucai L. An approach for development of age-gender, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits / Boucai L., Hollowell J.G., Surks M.I. // *J. Thyroid*. - 2011. - №21(1). - p. 5-11.
403. Reddy R.G. Opioid induced hypogonadism / Reddy R.G., Aung T., Karavitaki N., Wass J. // *BMJ*. - 2010. - №341(aug31 1). - p. 4462.
404. Rey R.A. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development / Rey R.A., Grinspon R.P. // *J. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2011. - №25(2). - p. 221-238.
405. Knegtering H. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? / Knegtering H., van der Moolen AEGM, Castelein S. // *Psychoneuroendocrinology*. - 2003. - №28. - p. 109-123.
406. Buvat J. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment / Buvat J., Maggi M., Guay A., Torres L.O. // *J. Sex Med*. - 2013. - №10. - p. 245-284.
407. Rosen R.C. The NERI Hypogonadism Screener: psychometric validation in male patients and controls / Rosen R.C., Araujo A.B., Connor, M.K. // *J. Clin Endocrinol (Oxf)*. - 2011. - №74. - p. 248-256.
408. Hall S.A. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample / Hall S.A., Esche G.R., Araujo A.B. // *J. Clin Endocrinol Metab*. - 2008. - №93(10). - p. 3870-3877.
409. Rosner W. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an endocrine society position statement / W. Rosner, Auchus R.J., Azziz R. // *J. Clin Endocr Metab*. - 2007. - №92(2). - p. 405-413.
410. Bhasin S. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the framingham heart study and applied to three geographically distinct cohorts / Bhasin S., Pencina M., Jasuja G.K. // *J. Clin Endocr Metab*. - 2011. - №96(8). - p. 2430-2439.

411. Isidori A.M. Risk factors for androgen decline in older males: lifestyle, chronic diseases and drugs / Isidori A.M., Lenzi A. // *J. Endocrinol Invest.* - 2005. - №28 (3 suppl). - p. 14-22.
412. Vermeulen A. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum / Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. // *J. Clin Endocr Metab.* - 1999. - №84(10). - p. 3666-3672.
413. Araujo A.B. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the massachusetts male aging study / Araujo A.B., O'Donnell A.B., Brambilla D.J. // *J. Clin Endocr Metab.* - 2004. - №89(12). - p. 5920-5926.
414. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays / Vermeulen A. // *J. Endocrinol Invest.* - 2005. - №28 (3). - p. 28-31.
415. Vigen R. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels / Vigen R. // *J. JAMA.* - 2013. - №310 (17). - p. 1829.
416. FDA - Testosterone products: drug safety communication - FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke / Available at: 2015. Published 2015. Accessed September 16, 2017 [Electronic resource]. - URL: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm436280.htm>
417. Nguyen C.P. Testosterone and “Age-related hypogonadism”- FDA Concerns / Nguyen C.P., Hirsch M.S., Money D., Kaul S., Mohamoud M., Joffe H.V. // *J. N Engl Med.* - 2015. - №373(8). - p. 689-691.
418. PRAC review does not confirm increase in heart problems with testosterone medicines: committee recommends medicines can continue to be given for their authorized uses (press release). - European Medicines Agency [Electronic resource]. - URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500175207.pdf
419. Snyder P.J. Effects of Testosterone Treatment in Older Men / Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. // *J. N Engl Med.* - 2016. - №374(7). - p. 611-624.
420. Moskovic D.J. The 20-Year Public Health Impact and Direct Cost of Testosterone Deficiency in U.S. Men / Moskovic D.J., Araujo A.B., Lipshultz L.I., Khera M. // *J. Sexual Medicine.* - 2013. - №10(2). - p. 562-569.
421. Lautz H.U. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis / Lautz H.U., Selberg O., Körber J., Bürger M., Müller M.J. // *J. Clin Investig.* - 1992. - №70. - p. 478-486.
422. Yassin D.J. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life / Yassin D.J., Doros G., Hammerer P.G., Yassin A.A. // *J. Sex Med.* - 2014. - №11. - p. 1567-1576.
423. Hackett G. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes / Hackett G., Cole N., Bhartia M., Kennedy D., Raju J., Wilkinson P. // *J. Sex Med.* - 2013. - №10. - p. 1612-1627.
424. Tong S.F. Effect of long-lasting testosterone undecanoate treatment on quality of life in men with testosterone deficiency syndrome: a double blind randomized controlled trial / Tong S.F., Ng C.J., Lee B.C., Lee V.K., Khoo E.M., Lee E.G. // *J. Asian Androl.* - 2012. - №14. - p. 604-611.

425. Yassin A.A. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case reports / Yassin A.A., Saad F., Traish A. // *J. Sex Med.* - 2006. - №3(4). - p. 727-735.
426. Zitzmann M. Ipass: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. / Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. // *J. Sex Med.* - 2013. - №10(2). - p. 579-588.
427. Parsons J.K. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol* / Parsons J.K., Carter H.B., Platz E.A. // *J. Biomarkers Prev.* - 2005. - №14(9). - p. 2257-2260.
428. Bhasin S. Testosterone dose-response relationships in healthy young men / Bhasin S., Woodhouse L., Casaburi R. // *J. Am Physiol Endocrinol Metab.* - 2001. - №281(6). - p. e1172-e1181.
429. Caminiti G. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure / Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F. // *J. Am Coll Cardiol.* - 2009. - №54(10). - p. 919-927.
430. Storer T.W. Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men / Storer T.W., Woodhouse L., Magliano L. // *J. Am Geriatr Soc.* - 2008. - №56(11). - p. 1991-1999.
431. Ng Tang Fui M. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial / Ng Tang Fui M., Prendergast L.A., Dupuis P. // *J. BMC Med.* - 2016. - p. 14-153.
432. Singh R. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway / Singh R., Artaza J.N., Taylor W.E., Gonzalez-Cadavid N.F., Bhasin S. // *J. Endocrinology.* - 2003. - №144. - p. 5081-5088.
433. Saad F. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome / Saad F., Gooren L., Haider A., Yassin A. // *J. Syst Biol Reprod Med.* - 2007. - №53(6). - p. 353-357.
434. Haider A. Effects of long-term testosterone therapy on patients with “diabetes”: results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes / Haider A., Yassin A., Doros G., Saad F. // *J. Int Endocrinol.* - 2014. - 683515.
435. Moon Du G. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (nebido in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study / Moon Du G., Park M.G., Lee S.W. // *J. sex med.* - 2010. - №7(6). - p. 2253-2260.
436. Saad F. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved / Saad F., Aversa A., Isidori A.M. // *J. European Journal of Endocrinology.* - 2011. - №165(5). - p. 675-685.
437. Tracz M.J. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials / Tracz M.J., Sideras K., Boloña E.R. // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 2006. - №91(6). - p. 2011-2016.
438. Juster R.P. Sex and Gender Roles in Relation to Mental Health and Allostatic Load / Juster R.P., Pruessner J.C., Desrochers A.B., Bourdon O., Durand N., Wan N., Tourjman V., Kouassi E., Lesage A., Lupien S.J. // *J. Psychosom Med.* - 2016. - №78(7). - p. 788-804.
439. Zarrouf F.A. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis / Zarrouf F.A., Artz S., Griffith J. // *J. Psychiatr Pract.* - 2009. - №15(4). - p. 289-305.

440. Ghanim H. Diminished androgen and estrogen receptors and aromatase levels in hypogonadal diabetic men: reversal with testosterone / Ghanim H., Dhindsa S., Abuaysheh S., Batra M., Kuhadiya N.D., Makdissi A., Chaudhuri A., Dandona P. // *J. Eur Endocrinol.* - 2018. - №178(3). - p. 277-283.
441. Lo E. M. Alternatives to Testosterone Therapy: A Review / E. M. Lo, Rodriguez K.M., Pastuszak A.W., Khera M. // *J. Sex Med Rev.* - 2018. - №6(1). - p. 106-113.
442. Krzastek S.C. Non-testosterone management of male hypogonadism: an examination of the existing literature / Krzastek S.C., Smith R.P. // *J. Transl Androl Urol.* - 2020. - №9(Suppl 2). - S160-S170.
443. Vicari E. Therapy with human chorionic gonadotrophin alone induces spermatogenesis in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism-long-term follow-up / Vicari E., Mongioi A., Calogero A.E. // *J. Int Androl.* - 1992. - №15. - p. 320-329.
444. Kim S.O. Penile growth in response to human chorionic gonadotropin (HCG) treatment in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / S.O. Kim, Ryu K.H., Hwang I.S. // *J. Chonnam Med* - 2011. - №47. - p. 39-42.
445. Finkel D.M. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism / Finkel D.M., Phillips J.L., Snyder P.J. // *J. N Engl Med.* - 1985. - №313. - p. 651-655.
446. Wenker E.P. The Use of HCG-based combination therapy for recovery of spermatogenesis after testosterone use / Wenker E.P., Dupree J.M., Langille G.M. // *J. Sex Med.* - 2015. - №12. - p. 1334-1337.
447. Kohn T.P. Age and duration of testosterone therapy predict time to return of sperm count after human chorionic gonadotropin therapy / T.P. Kohn, Louis M.R., Pickett S.M. // *J. Fertil.Steril.* - 2017. - №107. - p. 351-357.
448. Haider A. Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate / Haider A., Gooren L.J.G., Padungtod P., Saad F. // *J. Exp Clin Endocrinol Diabetes.* - 2009. - №118(03). - p. 167-171.
449. Моргенталер А. Фундаментальные концепции, относящиеся к вопросам дефицита тестостерона и его лечения: консенсусные рекомендации группы международных экспертов / Моргенталер А., Цицман М., Трэйф А.М., Фокс А.В., Джонс Т.Х., Магги М., Арвер С., Аверса А., Чан Дж.К.Н., Добс А.С., Хакетт Дж., Хеллстром В.Дж., Лим П., Люненфелд Б., Мсхалая Г.Ж., Шульман К.К., Торрес Л.О. // *Ж. Ожирение и метаболизм.* - 2016. - №13(3). - С. 615-631.
450. Williams V.L. African-American men and prostate cancer-specific mortality: a competing risk analysis of a large institutional cohort, 1989-2015. / Williams V.L., Awasthi S., Fink A.K., Pow-Sang J.M., Park J.Y., Gerke T., Yamoah. // *J. Cancer Med.* - 2018. - №7(5). - p. 2160-2171.
451. Rohrmann S. Serum estrogen, but not testosterone, levels differ between black and white men in a nationally representative sample of Americans / Rohrmann S., Nelson W.G., Rifai N., Brown T.R., Dobs A., Kanarek N., Yager J.D., Platz E.A. // *J. Clin Endocrinol Metab.* - 2007. - №92(7). - p. 2519-2525.
452. Montgomery R.B. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth / Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R., Hess D.L., Kalthorn T.F., Higano C.S., True L.D., Nelson P.S. // *J. Cancer Res.* -2008. - №68(11). - p. 4447-4454.
453. Hines S.L. Evaluation of breast masses in older men / Hines S.L., Tan W., Larson J.M., Thompson K.M., Jorn H.K. and Files J.A. // *J. Geriatrics.* - 2008. - №63. - p. 19-24.
454. Lanitis S. Diagnosis and management of male breast cancer / Lanitis S., Rice A.J., Vaughan A., Cathcart P., Filippakis G., Al Mufti R. // *J. World Surg.* - 2008. - №32. - p. 2471-2476.

455. Czene K. How to treat male breast cancer / Czene K., Bergqvist J., Hall P., Bergh J. // *J. Breast.* - 2007. - №16. - S147-S154.
456. Buzdar A.U. Breast cancer in men. / Buzdar A.U. // *J. Oncology.* – 2003.- 17(10). – p.1361-1364.
457. Williams W. L. Cancer of the male breast: a review. / Williams W. L., Powers M., Wagman L. // *J. National Medical Association.* – 1996. - 88 (7). –p. 439–43.
458. Calabresi E. Plasma estrogens and androgens in male breast cancer / Calabresi E., Giuli G.De, Becciolini A., Giannotti P., Lombardi G., Serio M. // *J. Steroid Biochemistry.* – 1976. - № 7(8). – p. 605-609 [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(76\)90084-4](https://doi.org/10.1016/0022-4731(76)90084-4).
459. Rosenblatt K.A. Breast cancer in men: aspects of familial aggregation / Rosenblatt K.A., Thomas D.B., McTiernan A., Austin M.A., Stalsberg H., Stemhagen A., Thompson W.D., Curnen M.G., Satariano W., Austin D.F., Isacson P., Greenberg R.S., Key C., Kolonel L., West D. // *J. Natl Cancer Inst.* - 1991. - №83. - p. 849-854. - doi: 10.1093/jnci/83.12.849.
460. Anderson D.E. Breast cancer risks in relatives of male breast cancer patients / Anderson D.E., Badzioch M.D. // *J. Natl Cancer Inst.* - 1992. - №84. - p. 1114-1117. - doi: 10.1093/jnci/84.14.1114.
461. Demeter J.G. Familial male breast carcinoma / Demeter J.G., Waterman N.G., Verdi G.D. // *J. Cancer.* - 1990. - №65. - p. 2342-2343. - doi: 10.1002/1097-0142 (19900515)65:10<2342::AID-CNCR2820651029>3.0.CO;2-Y.
462. Everson R.B. Familial male breast cancer / Everson R.B., Li F.P., Fraumeni J.F., Jr, Fishman J., Wilson R.E., Stout D., Norris H.J. // *J. Lancet.* - 1976. - №1. p. 9-12. - doi: 10.1016/S0140-6736(76)92907-X.
463. Marger D. Breast cancer in brothers: case reports and a review of 30 cases of male breast cancer / Marger D., Urdaneta N., Fischer J.J. // *J. Cancer.* - 1975. - №36. - p. 458-461. - doi: 10.1002/1097-0142(197508)36:2<458::AID-CNCR 2820360222 >3.0.CO;2-V.
464. Goss P.E. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years; 1955-1996 / Goss P.E., Reid C., Pintilie M., Lim R., Miller N. // *J. Cancer.* - 1999. - №85. - p. 629-639. - doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990201)85:3<629::AID-CNCR13>3.0.CO;2-V.
465. Hultborn R. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients / Hultborn R., Hanson C., Kopf I., Verbiene I., Warnhammar E., Weimarck A. // *J. Anticancer Res.* - 1997. - №17. - p. 293-297.
466. Symmers W.S. Carcinoma of the breast in transsexual individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary sexual characteristics / Symmers W.S. // *J. Br Med* -1968. - №2. - p. 83-87.
467. Pritchard T.J. Breast cancer in male-to-female transsexual: A case report / Pritchard T.J., Pankowsky D.A., Crowe J.P., Abdul-Karim F.W. // *J. JAMA.* - 1988. - №259. - p. 2278-2280.
468. O'Grady W.P. Breast cancer in a man treated with ethyl stilbesterol / O'Grady W.P., McPivin R.W. // *J. Arch Path.* - 1969. - №88. - p. 162-165.
469. Schlappack O.K. Report of two cases of male breast cancer after prolonged estrogen treatment for prostatic carcinoma / Schlappack O.K., Braun O., Maier U. // *J. Cancer Detect Prev.* - 1986. - №9. - p. 319-322.
470. Thomas D.B. Breast cancer in men, risk factors with hormonal implications / Thomas D.B., Jimenez L.M., McTiernan A., Rosenblatt K., Stalsberg H., Stemhagen A., Thompson W.D., Curnen M.G., Satariano W., Austin D.F., Greenberg R.S., Key C., Kolonel L.N., West D.W. // *J. Am Epidemiol.* - 1992. - №135. - p. 734-748.

471. Mabuchi K. Risk factors for male breast cancer / Mabuchi K., Bross D.S., Kessler I.I. // *J. Natl Cancer Inst.* - 1985. - №74. - p. 371-375.
472. Stenlund C. Occupational exposure to magnetic fields in relation to male breast cancer and testicular cancer: a Swedish case-control study / Stenlund C., Floderus B. // *J. Cancer Causes Control.* - 1997. - №8. - p. 184-191. - doi: 10.1023/A:1018468112964.
473. Rosenbaum P.F. Occupational exposures associated with male breast cancer / Rosenbaum P.F., Vena J.E., Zielezny M.A., Michalek A.M. // *J. Am Epidemiol.* - 1994. - №139. - p. 30-36.
474. The Coronary Drug Project. - *JAMA*, 1970. - №214. - p. 1303-1313.
475. Small M. Serum oestradiol and ischaemic heart disease: relationship with myocardial infarction but not coronary atheroma or haemostasis / Small M., Lowe G.D.O., Beastall G.H., Beattie J.M., McEachern M., Hutton I., Lorimer A.R., Forbes C.D. // *J. Q Med.* - 1985. - №223. - p. 775-782.
476. Yang X.C. Relation of hemostatic risk factors to other risk factors for coronary heart disease and to sex hormones in men / Yang X.C., Jing T.Y., Resnick L.M., Phillips G.B. // *J. Arterioscler Thromb.* - 1993. - №13. - p. 467-471.
477. Jaffe M.D. Effect of oestrogens on postexercise electrocardiogram / Jaffe M.D. // *J. Brit Heart J.* - 1977. - №38. - p. 1299-1303.
478. Klaiber E.L. Serum estrogen levels in men with acute myocardial infarction / Klaiber E.L., Broverman D.M., Haffajee C.I., Hochman J.S., Sacks G.M., Dalen J.E. // *J. Am Med.* - 1982. - №73. - p. 872-880.
479. Maseri A. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction / Maseri A., L'Abbate A., Baroldi G., Chierchia S., Marzilli M., Ballestra A.M., Severi S., Parodi O., Biagini A., Distante A., Pesola A. // *J. N Engl Med.* - 1978. - №299. - p. 1271-1277.
480. Davies M.J. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death / Davies M.J., Thomas A. // *J. N Engl Med.* - 1984. - №310. - p. 1137-1140.
481. Narula H.S. Gynaecomastia-pathophysiology, diagnosis and treatment / Narula H.S., Carlson H.E. // *J. Nat Rev Endocrinol.* - 2014. - №10. - p. 684-698.
482. Mieritz M.G. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings / Mieritz M.G., Christiansen P., Jensen M.B., Joensen U.N., Nordkap L., Olesen I.A., Bang A.K., Juul A., Jørgensen N. // *J. Eur Endocrinol.* - 2017. - №176. - p. 555-566.
483. Wu F.C.V. Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse / Wu F.C.V. // *J. Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* - 1992. - Vol. 6. - p. 373-403.
484. de Ronde W. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options / de Ronde W., de Jong F.H. // *J. Reprod Biol Endocrinol.* - 2011. - №9. - p. 93.
485. Smith E.P. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man / Smith E.P., Boyd J., Frank G.R. // *J. N Engl Med.* - 1994. - №331. - p. 1056-1060.
486. Hess R.A. The role of estrogen in testis and the male reproductive tract: a review and species comparison. / Hess R.A., Carnes K. // *J. Reprod.* - 2004. - №1(1).
487. Jegou B. The Sertoli cell / Jegou B. // *J. Baillieres Clin Endocrinol Metab.* - 1992. - №6(2). - p. 273-311.
488. Kretser D.M. Control of spermatogenesis by follicle stimulating hormone and testosterone / de Kretser D.M. // *J. Baillieres Clin Endocrinol Metab.* - 1992. - №6(2). - p. 335-354.
489. Phillips D.J. Inhibin: actions and signalling / Phillips D.J., Woodruff T.K. // *J. Growth Factors.* - 2004. - №22(1). - p. 13-18.

490. Rachdaoui N. Pathophysiology of the Effects of Alcohol Abuse on the Endocrine System / Rachdaoui N., Sarkar D.K. // *J. Alcohol Res.* - 2017. - №38(2). - p. 255-276.
491. Purohit V. Can alcohol promote aromatization of androgens to estrogens? A review. / Purohit V. // *J. Alcohol.* - 2000. - №22(3). - p. 123-127.
492. Ismail A.A. Endocrinology of gynaecomastia / Ismail A.A., Barth J.H. // *J. Ann Clin Biochem.* - 2001. №38. - p. 5969-607.
493. Weigel N.L. Cyclins, cyclin dependent kinases, and regulation of steroid receptor action / Weigel N.L., Moore N.L. // *J. Mol Cell Endocrinol.* - 2007. - №265. - p. 157-161.
494. Kong E.H. Structure and mechanism of the oestrogen receptor / Kong E.H., Pike A.C., Hubbard R.E. // *J. Biochem Soc Trans.* - 2003. - №31(Pt 1). - p. 56-59.
495. Risbridge G.P. Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signaling / Risbridge G.P., Ellem S.J., McPherson S.J. // *J. Mol Endocrinol.* - 2007. - №39(3). - p. 183-188.
496. Paruthiyil S. Estrogen receptor beta inhibits human breast cancer cell proliferation and tumor formation by causing a G2 cell cycle arrest / Paruthiyil S. // *J. Cancer Res.* - 2004. - №64(1). - p. 423-428.
497. Hartman J. Estrogen receptor beta inhibits angiogenesis and growth of T47D breast cancer xenografts / Hartman J. // *J. Cancer Res.* - 2006. - №66(23). - p. 11207-11213.
498. Ашрафян Л.А. Опухоли репродуктивных органов. Этиология и патогенез. / Ашрафян Л.А., Киселев В.И. // М.: - 2007. 291с.
499. Federman D.D. Life without estrogen / Federman D.D. // *J. N Engl Med.* - 1994. - №331(16). - p. 1088-1089. doi: 10.1056/NEJM199410203311611.
500. Nelson W.G. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer / Nelson W.G. // *J. Urol.* - 2004. - №172(5 Pt 2). - p. S6-11; discussion S11-2.
501. Prins G.S. Estrogen imprinting of the developing prostate gland is mediated through stromal estrogen receptor alpha: studies with alphaERKO and betaERKO mice / Prins G.S. // *J. Cancer Res.* - 2001. - №61(16). - p. 6089-6097.
502. Rogan E.G. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer / Rogan E.G., Badawi A.F., Devanesan P.D., Meza J.L., Edney J.A., West W.W., Higginbotham S.M., Cavalieri E.L. // *J. Carcinogenesis (England).* - 2003. - №24(4). - p. 697-702.
503. Liehr J.G. 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors / Liehr J.G., Ricci M.J. // *J. Proc Natl Acad Sci U S A.* - 1996. - №93(8). - p. 3294-3296.
504. Utsunomiya H. Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma / Utsunomiya H., Ito K., Suzuki T., Kitamura T., Kaneko C., Nakata T., Niikura H., Okamura K., Yaegashi N., Sasano H. // *J. Clin Cancer Res.* - 2004. - №10(17). - p. 5850-5656.
505. Guillemette C. Metabolic inactivation of estrogens in breast tissue by UDP-glucuronosyltransferase enzymes: an overview / Guillemette C., Belanger A., Lepine J. // *J. Breast Cancer Res.* - 2004. - №6(6). - p. 246-254.
506. Bradlow H.L. Effects of pesticides on the ratio of 16/2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk / Bradlow H.L., Davis D.L., Davis D.L., Lin G., Sepkovich D., Tiwari R. // *J. Environ Health Perspect.* - 1995. - №103 (suppl. 7) - p. 147-150.
507. Teas J. Urinary estrogen metabolites, prostate specific antigen, and body mass index among African-American men in South Carolina / Teas J., Cunningham J.E., Fowke J.H., Nitcheva D., Kanwat

- C.P., Boulware R.J., Sepkovic D.W., Hurley T.G., Hebert J.R. // *J. Cancer Detect Prev.* - 2005. - №29(6). - p. 494-500.
508. Muti P. Urinary estrogen metabolites and prostate cancer: a case-control study in the United States / Muti P., Westerlind K., Wu T., Grimaldi T., De Berry J. 3rd, Schünemann H., Freudenheim J.L., Hill H., Carruba G., Bradlow L. // *J. Cancer Causes Control.* - 2002. - №13(10). - p. 947-955.
509. Barba M.L. Urinary estrogen metabolites and prostate cancer: a case-control study and meta-analysis / Barba M. L., Yang L., Schünemann H.J., Sperati F., Grioni S., Stranges S., Westerlind K.C., Blandino G., Gallucci M., Lauria R., Malorni L., Muti P. // *J. Exp Clin Cancer Res.* - 2009. - №28. - p. 135. - doi: 10.1186/1756-9966-28-135.
510. Colleluori G. Adipocytes ESR1 Expression, Body Fat and Response to Testosterone Therapy in Hypogonadal Men Vary According to Estradiol Levels / Colleluori G., Aguirre L.E., Qualls C., Chen R., Napoli N., Villareal D.T., Armamento-Villareal R. // *J. Nutrients.* - 2018. - №10(9). - p. 1226.
511. Finkelstein J.W. Estrogen or Testosterone Increases Self-Reported Aggressive Behaviors in Hypogonadal Adolescents / Finkelstein J.W., Susman E.J., Chinchilli V.M., Kunselman S.J., D'Arcangelo M.R., Schwab J., Demers L.M., Liben L.S., Lookingbill G., Kulin H.E. // *J. Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 1997. - Vol. 82, Issue 8. - p. 2433-2438.
512. Udry J.R. Androgenic hormones motivate sexual behavior in adolescent boys. / Udry J.R., Billy O.G., Morris N., Groff T.R. // *J. Fertil Steril.* - 1985. - №43. - p. 90-101.
513. Udry J.R. Biosocial foundations for adolescent female sexuality / Udry J.R., Talbert L.M., Morris N. // *J. Demography.* - 1986. - №23. - p. 217-230.
514. Brooks-Gunn J. Biological contribution to affective expression in young adolescent girls / Brooks-Gunn J. // *J. Child Dev.* - 1989. - №60. - p. 40-45.
515. Nottelmann E.D. Developmental processes in early adolescence: relations between adolescent adjustment problems and chronological age, pubertal stage, and puberty-related serum hormone levels / Nottelmann E.D., Susman E.J., Inoff-Germain G., Cutler G. // *J. Pediatr.* - 1987. - №110. - p. 473-478.
516. Susman E.J. The relation of relative hormonal levels and physical development and social-emotional behavior in young adolescents / Susman E.J., Nottelmann E.D., Inoff-Germain G. // *J. Youth Adolesc.* - 1985. - №14. - p. 245-249.
517. Susman E.J. Hormones, emotional dispositions, and aggressive attributes in early adolescents / Susman E.J., Inoff-Germain G., Nottelmann E.D. // *J. Child Dev.* - 1987. - №58. - p. 1114-1134.
518. Susman E.J. Hormonal influences on aspects of physiological development during adolescence / Susman E.J., Nottelmann E.D., Inoff-Germain G.E. // *J. Adolesc Health Care.* - 1987. - №8. - p. 492-503.
519. Olweus D. Circulating testosterone levels and aggression in adolescent males: a causal analysis / Olweus D., Mattsson A., Schalling D., Low H. // *J. Psychosom Med.* - 1988. - №50. - p. 261-269.
520. Inoff-Germain G. Relations between hormone levels and observational measures of aggressive behavior of young adolescents in family interactions / Inoff-Germain G., Arnold G.S., Nottelmann E.D. // *J. Dev Psychol.* - 1988. - №24. - p. 129-139.
521. Udry JR. Initiation of coitus in early adolescence. / Udry JR, Billy OG. // *J. Am Sociol Rev.* 1987, 52:841–852.
522. Paikoff R.L. Association between pubertal hormones and behavioral and affective expression. / Paikoff R.L., Brooks-Gunn J. // Holmes CS (ed). - New York, 1990. - Springer-Verlag; 205. *Psychoneuroendocrinology.*

523. Finkelstein J.W. The relationship between aggressive behavior and puberty in normal adolescents: a longitudinal study / Finkelstein J.W., Von Eye A., Preece M.A. // *J. Adolesc Health.* - 1994. - №15. - p. 319-326.
524. Warren M.P. Mood and behavior at adolescence: evidence for hormonal factors / Warren M.P., Brooks-Gunn J. // *J. Clin Endocrinol Metab.* - 1989. - №69. - p. 77-83.
525. Brooks-Gunn J. Predictive effect of hormonal change on affective expression in adolescent females over the course of one year / Paikoff R.L., Warren M.P. Paikoff R.L. // *J. Youth Adolesc.* - 1991. - №20. - p. 191-214.
526. Udry J.R. Biological predispositions and social control in adolescent sexual behavior / Udry J.R. // *J. Am Sociol Rev.* - 1988. - №53. - p. 709-717.
527. Slap G.B. Evolving self-image, pubertal manifestations, and pubertal hormones: a longitudinal study / Slap G.B., Khalid N., Paikoff R.L., Brooks-Gunn J., Warren M.P. // *J. Adolesc Health.* - 1994. - №15. - p. 327-333.
528. Schneider G. Increased estrogen production in obese men / Schneider G., Kirschner M.A., Berkowitz R., Ertel N.H. // *J. Clin Endocrinol Metab.* - 1979. - №48(4). - p. 633-638.
529. Phillips GB. The variability of the serum estradiol level in men: effect of stress (college examinations), cigarette smoking, and coffee drinking on the serum sex hormone and other hormone levels. / Phillips GB. // *J. Steroids.* - 1992. - №57(3). - p. 135-141.
530. Mendoza S.G. Effect of physical training on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, lipases, and endogenous sex hormones in men with premature myocardial infarction / Mendoza S.G., Carrasco H., Zerpa A., Briceno Y., Rodriguez F., Speirs J., Glueck C.J. // *J. Metabolism.* - 1991. - №40(4). - p. 368-377.
531. Key T. Endogenous hormones and breast cancer collaborative group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies / Key T., Appleby P., Barnes I., Reeves G. // *J. Natl Cancer Inst.* - 2002. - №94. - p. 606-16.
532. Kaaks R. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition / Kaaks R., Rinaldi S., Key T.J., Berrino F., Peeters P.H., Biessy C. // *J. Enocr Rlat Cancer.* - 2005. - №12. - p. 1071-1082.
533. Missmer S.A. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women / Missmer S.A., Eliassen A.H., Barbieri R.L., Hankinson S.E. // *J. Natl Cancer Inst.* - 2004. - №96. - p. 1856-1865.
534. Key T.J. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies / Key T.J., Appleby P.N., Reeves G.K., Roddam A.W., Helzlsouer K.J., Alberg A.J. // *J. Br Cancer.* - 2011. - №105. - p. 709-722.
535. Zhang X. Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up / Zhang X., Tworoger S.S., Eliassen A.H., Hankinson S.E. // *J. Breast Cancer Res Treat.* - 2013. - №137. - p. 883-892.
536. Krug R. Distinct and Convergent Beneficial Effects of Estrogen and Insulin on Cognitive Function in Healthy Young Men / Krug R., Beier L., Lämmerhofer M., Hallschmid M. // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 2022. - №107(2). - p.582-593. doi.org/10.1210/clinem/dgab689.
537. Loves S. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism / Loves S., Ruinemans-Koerts J., de Boer H. // *J. Eur Endocrinol.* - 2008. - №158(5). - p. 741-747.

538. Cavallini G. Preliminary study of letrozole use for improving spermatogenesis in non-obstructive azoospermia patients with normal serum FSH / Cavallini G., Beretta G., Biagiotti G. // *J. Asian Androl.* - 2011. - №13(6). - p. 895-897.
539. Shoshany O. Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypoandrogenic subfertile men / Shoshany O. // *J. Fertil Steril.* - 2017. - №107(3). - p. 589-594.
540. Saylam B. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men / Saylam B., Efesoy O., Cayan S. // *J. Fertil Steril.* - 2011. - №95(2). - p. 809-811.
541. Leder B.Z. Effects of aromatase inhibition in elderly men with low or borderline-low serum testosterone levels / Leder B.Z., Rohrer J.L., Rubin S.D. // *J. Clin Endocrinol Metab.* - 2004. - №89. - p. 1174-1180.
542. T'Sjoen G.G. Comparative assessment in young and elderly men of the gonadotropin response to aromatase inhibition / T'Sjoen G.G., Giagulli V.A., Delva H., Crabbe P., De Bacquer D., Kaufman J.M. // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 2005. - №90(10). - p. 5717-5722.
543. Dias J.P. Effects of aromatase inhibition vs. testosterone in older men with low testosterone: randomized-controlled trial / Dias J.P., Melvin D., Simonsick E.M., Carlson O., Shardell M.D., Ferrucci L., Chia C.W., Basaria S., Egan J.M. // *J. Andrology.* - 2016. - №4(1). - p. 33-40.
544. Dawson-Hughes B. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older / Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., Dallal G.E. // *J. N Engl Med.* - 1997. - №337. - p. 670-676.
545. Burnett-Bowie S.A. Effects of aromatase inhibition on bone mineral density and bone turnover in older men with low testosterone levels / Burnett-Bowie S.A., McKay E.A., Lee H., Leder B.Z. // *J. Clin Endocrinol Metab.* - 2009. - №94. - p. 4785-4792.
546. Тажетдинов О.Х. Особенности диагностики и лечения бесплодия у мужчин с ожирением: дис. канд. мед. наук: 14.01.23 / Тажетдинов Олег Халитович. // - М., 2012. -133 с.
547. Ferlay J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. / Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Maxwell Parkin D., Forman D., Bray F. // *J. Int Cancer.* - 2015. - №136(5). - p. 359-386.
548. Стенина М.Б. Ингибиторы ароматазы в терапии рака молочной железы у больных в менопаузе / Стенина М.Б. // Тезисы докл. IV Российской онкологической конференции. – 2011.
549. Fragkaki A.G. Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. Applied modifications in the steroidal structure. / Fragkaki A.G., Angelis Y.S., Koupparis M., Tsantili-Kakoulidou A., Kokotos G., Georgakopoulos C. // *J. Steroids.* - 2009. - №74(2). - p. 172-197.
550. Covey D.F. A new hypothesis based on suicide substrate inhibitor studies for the mechanism of action of aromatase / Covey D.F., Hood W.F. // *J. Cancer Res.* - 1982. - №42 (8 Suppl). - p. 3327s-3333s.
551. Van Asten K. Aromatase inhibitors in the breast cancer clinic: focus on exemestane / Van Asten K., Neven P., Lintermans A., Wildiers H., Paridaens R. // *J. Endocr Relat Cancer.* - 2014. - №21(1). - p. R31-49.
552. Santen R.J. Aminoglutethimide inhibits extraglandular estrogen production in postmenopausal women with breast carcinoma / Santen R.J., Santen R.J., Santner S., Davis B., Veldhuis J., Samojlik E., Ruby E. // *J. Clin Endocrinol Metab.* - 1978. - №47(6). - p. 1257-1265.

553. Santen R.J. Kinetic, hormonal and clinical studies with aminoglutethimide in breast cancer / Santen R.J., Samojlik E., Lipton A., Harvey H., Ruby E.B., Wells S.A., Kendall J. // J. Cancer. - 1977. - №39(6 Suppl). - p. 2948-2958.
554. Smith I.E. Fadzole and letrozole in advanced breast cancer: clinical and biochemical effects / Smith I.E., Norton A. // J. Breast Cancer Res Treat. - 1998. - №49 Suppl 1. - p. 67-71; discussion S73-7.
555. Мокрышева Н.Г. Саркопения глазами эндокринолога / Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. // Ж. Ожирение и метаболизм. - 2018. - №15(3) - С. 21-27. - Режим доступа: <https://doi.org/10.14341/omet9792>.
556. Павлова З.Ш. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? / Павлова З.Ш., Голодников И.И. // Ж. Медицинский вестник юга России. - 2020. - Т. 11. - № 4. - С. 6-23.

Список сокращений

АД –	артериальное давление;
АКМ -	активная клеточная масса;
АКТГ -	адренокортикотропный гормон;
АПБ -	агути-подобный белок;
БАД -	биологически активная добавка;
БИА -	биоимпедансный анализ;
БМТ -	безжировая масса тела;
ЖМ -	жировая масса;
ЖМТ -	жировая масса тела;
ИМТ -	индекс массы тела;
ИФР-1 -	инсулиноподобный фактор -1;
КАРТ -	кокаин–амфетамин-регулирующий транскрипт;
ЛГ -	лютеинизирующий гормон;
ЛПВП -	липопротеиды высокой плотности;
ЛПЛ -	липопротеиновая липаза;
ЛПНП -	липопротеиды низкой плотности;
МТ –	масса тела;
МПКТ -	минеральная плотность костной ткани;
ОБ -	объем бедер;
ОТ -	объем талии;
ОТ/ОБ -	отношение объем бедер/объем талии;
ОХ -	общий холестерин;
ПКБ -	почечно-каменная болезнь;
ПОМК -	проопиомеланокортин;
ПРИ -	пальцевое ректальное исследование;
ПСА -	простатспецифический антиген;
РПЖ -	рак предстательной железы;
СММ -	скелетно-мышечная масса;
СМЭР -	селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов;
ТГ -	триглицериды;
ТЗТ -	тестостерон-заместительная терапия;
ТМ -	тощая масса;
ТТГ -	тиреотропный гормон;
ФСГ -	фолликулостимулирующий гормон;
ФУ -	фазовый угол;
АОН -	adult onset hypogonadism;
ASP -	Acylation – stimulating protein-протеин стимулирующий ацилирование;
DEXA -	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия;
FIAF -	Fasting Induced Adipocyte Factor;
GLUT-4 -	glucose transporter 4;
HbA1c -	гликированный гемоглобин;

NAFLD -	Non-alcoholic fatty liver disease;
PPAR γ -	Peroxisome proliferator-activated receptor, пероксисомальный пролифератор активированных рецепторов типа γ ;
R -	активное сопротивление;
TLR -	Toll-like receptor, толл подобные рецепторы;
Xc -	реактивное сопротивление;