

TOM 70 N°5 2024  
2024 VOL. 70 ISS. 5

ISSN 0375-9660 (PRINT)  
ISSN 2308-1430 (ONLINE)

Problems of Endocrinology

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический  
рецензируемый журнал



Эндокринологический  
научный центр



Российская  
ассоциация эндокринологов



[WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU](http://WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU)

**УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России  
ОО «Российская ассоциация эндокринологов»

**«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»**

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал  
Выходит 6 раз в год  
Основан в 1955 году

**ИНДЕКСАЦИЯ:**

РИНЦ  
(Российский индекс научного цитирования),  
Web of Science  
(Russian Science Citation Index – RSCI, BIOSIS Previews),  
SCOPUS,  
Chemical Abstracts,  
EBSCOhost,  
Ulrich's Periodicals Directory,  
Google Scholar,  
PubMed

ISSN 0375-9660 (Print)  
ISSN 2308-1430 (Online)

# Проблемы Эндокринологии

Том 70, №5

Сентябрь-Октябрь

2024

## ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

**0,937**

**КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

**Адрес:** 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11  
ЭФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ  
**E-mail:** probl@endojournals.ru  
**WEB:** <https://probl-endojournals.ru/>  
**Телефон:** 8 (495) 668-2079, доб. 5308

Отпечатано в типографии:  
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»  
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

Верстка А.И. Тюрина  
Оформление А.И. Тюрина  
Корректор Н.П. Тарасова  
Дизайн обложки А.Н. Чулин

Сдано в набор 18.09.2024 г.  
Подписано в печать 30.10.2024 г.  
Формат 60X90/8  
Печать офсетная  
Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.  
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ  
Рег. № 018338 от 17.12.98 г.  
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

**ПОДПИСКА:**

По каталогу «Роспечать»  
в любом отделении Почты России  
**71462** – для индивидуальных подписчиков  
**71463** – для предприятий и организаций

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

ДЕДОВ И.И., академик РАН (Москва, РФ)

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., академик РАН (Москва, РФ)

**НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ**

РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва, РФ)  
ТРОШИНА Е.А., член-корр. РАН (Москва, РФ)  
БЕЗЛЕПКИНА О.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ПИГАРОВА Е.А., д.м.н. (Москва, РФ)

**ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ**

ШЕРЕМЕТЬЕВА Е.В., к.м.н. (Москва, РФ)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
АНДРЕЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
БОНДАРЬ И.А., д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)  
БАРКАН Ариэль, проф. (Мичиган, США)  
БЕЛОВАЛОВА И.М., к.м.н. (Москва, РФ)  
БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва, РФ)  
ВАКС В.В., проф. (Суиндон, Уилтшир, Англия, Великобритания)  
ВАЛЕЕВА Ф.В., д.м.н., проф. (Казань, РФ)  
ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва, РФ)  
ВОЛЧКОВ П.Ю., к.б.н. (Москва, РФ)  
ВОРОХОБИНА Н.В., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)  
ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., проф. (США)  
ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)  
ГУСЕВ О.А., к.б.н., доцент (Япония)  
ДЕМИДОВА Т.Ю., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ДОГАДИН С.А., д.м.н., проф. (Красноярск, РФ)  
КИСЕЛЕВА Т.П., д.м.н., проф. (Екатеринбург, РФ)  
КУЗНЕЦОВ Н.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
МАЙОРОВ А.Ю., д.м.н. (Москва, РФ)  
МОКРЫШЕВА Н.Г., член-корр. РАН (Москва, РФ)  
МОРУГОВА Т.В., д.м.н., проф. (Уфа, РФ)  
МКРТУМЯН А.М., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ПЕТЕРКОВА В.А., академик РАН (Москва, РФ)  
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
РОЖИНСКАЯ Л.Я., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
САЕНКО В.А., к.б.н., проф. (Нагасаки, Япония)  
САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
СТРОНГИН Л.Г., д.м.н., проф. (Нижний Новгород, РФ)  
СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)  
СУРКОВА Е.В., д.м.н. (Москва, РФ)  
ТЮЛЬПАКОВ А.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ШЕСТАКОВА М.В., академик РАН (Москва, РФ)  
УГРЮМОВ М.В., академик РАН (Москва, РФ)  
ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ХАДАРЦЕВА Е.Л. (Республика Северная Осетия-Алания, РФ)  
ШЕПЕЛЬКЕВИЧ А.П., д.м.н., проф. (Минск, Республика Беларусь)  
NEUMANN H.P.H., проф. (Германия)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Проблемы эндокринологии» включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.

## FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre  
(Moscow, Russia)  
Russian Association of Endocrinologists

## INDEXATION

Journal indexed in:  
RSCI (Russian Science Citation Index),  
Web of Science  
(Russian Science Citation Index – RSCI,  
BIOSIS Previews),  
SCOPUS,  
Chemical Abstracts,  
EBSCOhost,  
Ulrich's Periodicals Directory,  
Google Scholar,  
PubMed

SCOPUS metrics	CiteScore 2021	<b>0.6</b>
	SJR 2021	<b>0.135</b>
	SNIP 2021	<b>0.365</b>

## EDITORIAL CONTACT

**Address:** 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,  
Russia, 117036  
**E-mail:** [probl@endojournals.ru](mailto:probl@endojournals.ru)  
**WEB:** <https://probl-endojournals.ru/>  
**Phone:** +7 (495) 668 2079 ad. 5308

## PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"  
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,  
Moscow, Russia, 109518

## SUBSCRIPTION

Online access via <https://probl-endojournals.ru/>  
Print version should be subscribe via "Russian  
Post" service with index  
**71462** – for individuals  
**71463** – for organizations

## PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:  
**ICMJE** – International Committee of Medical Journal Editors  
**WAME** – World association of medical editors  
**COPE** – Committee on publication ethics  
**ORI** – The office of research integrity  
**CSE** – Council of science editors  
**EASE** – European Association of Science Editors  
See journal's code of conduct:  
<https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

# Problems of Endocrinology

Vol. 70 Issue 5

September-October

2024

## BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

### EDITOR-IN-CHIEF

Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Fellow of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Galina A. Melnichenko, MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

### SCIENCE EDITORS

Pavel O. Rummyantsev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)  
Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
Olga B. Bezlepikina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

### RESPONSIBLE SECRETARY

Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

### EDITORIAL BOARD

AMETOV A.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
ANDREEVA E.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
BARKAN A., Prof. (Michigan, USA)  
BELTSEVICH D.G., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)  
BELOVALOVA I.M., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)  
BONDAR I.A., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russian Federation)  
GERASIMOV G.A., MD, Prof. (USA)  
GRINEVA E.N., MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)  
GUSEV O.A., MD, PhD, Associate Professor (Yokohama City, Kanagawa, Japan)  
DEMIDIVA T.Y., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
DOGADIN S.A., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russian Federation)  
FADEYEV V.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
KISELEVA T.P., MD, PhD, Prof. (Ekaterinburg, Russian Federation)  
KHADARTSEVA E.L., (Republic of North Ossetia-Alania, Russian Federation)  
KUZNETSOV N.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
MAYOROV A.Yu., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)  
MOKRYSHEVA N.G., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
MORUGOVA T.V., MD, PhD, Prof. (Ufa, Russian Federation)  
MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
NEUMANN H.P.H., prof. (Freiburg, Germany)  
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
PETUNINA N.A., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
ROZHINSKAYA L.Y., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)  
SAENKO V.A., MD, PhD, Prof. (Nagasaki, Japan)  
SAMSONOVA L.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
STRONGIN L.G., MD, PhD, Prof. (Nizhny Novgorod, Russian Federation)  
SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Prof. (Tyumen, Russian Federation)  
SURKOVA E.V., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)  
TYULPAKOV A.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
UGRYUMOV M.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
VAKS V.V., PhD (Swindon, Wiltshire, England, UK)  
VALEEVA F.V., MD, PhD, Prof. (Kazan, Russian Federation)  
VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)  
VOLCHKOV P.Y., PhD (Moscow, Russian Federation)  
VOROKHOBINA N.V., MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)  
SHEPELKEVICH A.P., MD, PhD, Prof. (Minsk, Republic of Belarus)

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website <https://probl-endojournals.ru/>

# СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ	EDITORIAL
<p>А.С. Назарова, С.С. Приказчикова, В.Ю. Калашников, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева</p> <p><b>АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»</b></p> <p style="text-align: right;"><b>4</b></p>	<p>Nazarova A.S., Prikazchikova S.S., Kalashnikov V.Y., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G.</p> <p><b>ANALYSIS OF THE PROVISION OF MEDICAL CARE USING TELEMEDICINE TECHNOLOGIES AT THE ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTRE</b></p>
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ	CLINICAL ENDOCRINOLOGY
<p>Г.М. Нуруллина, И.Н. Пушкарев, Е.Г. Пржиялковская</p> <p><b>ЦЕФАЛГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ</b></p> <p style="text-align: right;"><b>14</b></p>	<p>Nurullina G.M., Pushkarev I.N., Przhialkovskaya E.G.</p> <p><b>CERHALGIC SYNDROME IN PATIENTS WITH ACROMEGALY</b></p>
<p>С.А. Гронская, Н.В. Русяева, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко</p> <p><b>НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ГОРМОНЫ ИЗ СЕМЕЙСТВА ФАКТОРОВ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ</b></p> <p style="text-align: right;"><b>23</b></p>	<p>Gronskaia S.A., Rusaeva N.V., Belaya Z.E., Melnichenko G.A.</p> <p><b>NON-CLASSICAL HORMONES FROM THE FIBROBLAST GROWTH FACTOR FAMILY</b></p>
<p>Д.В. Сазонова, М.А. Перепелова, А.С. Шутова, Л.В. Никанкина, Г.С. Колесникова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова</p> <p><b>СОЧЕТАНИЕ ФЕНОМЕНОВ МАКРО-ТТГ И МАКРОПРОЛАКТИНЕМИИ У ПАЦИЕНТА С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ И ВИТИЛИГО</b></p> <p style="text-align: right;"><b>34</b></p>	<p>Sazonova D.V., Perepelova M.A., Shutova A.S., Nikankina L.V., Kolesnikova G.S., Pigarova E.A., Dzeranova L.K.</p> <p><b>COMBINATION OF MACRO-TSH AND MACROPROLACTINEMIA PHENOMENA IN A PATIENT WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND VITILIGO</b></p>
ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ	ONCOENDOCRINOLOGY
<p>Л.И. Астафьева, П.Л. Калинин, Ю.Ю. Трунин, Г.Л. Кобяков, Ю.Г. Сиднева</p> <p><b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩЕЙ КАРЦИНОМЫ ГИПОФИЗА</b></p> <p style="text-align: right;"><b>40</b></p>	<p>Astafyeva L.I., Kalinin P.L., Trunin Y.Y., Kobaykov G.L., Sidneva Y.G.</p> <p><b>EFFICACY OF STANDARD METHODS IN THE TREATMENT OF PROLACTIN-SECRETING PITUITARY CARCINOMA</b></p>
<p>А.М. Лапшина, Е.А. Базарова, Е.Г. Пржиялковская, П.М. Хандаева, В.Н. Азизян, А.Ю. Григорьев, О.В. Иващенко, Н.В. Тарбаева, Ж.Е. Белая</p> <p><b>МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГИПОФИЗА</b></p> <p style="text-align: right;"><b>46</b></p>	<p>Lapshina A.M., Bazarova E.A., Przhialkovskaya E.G., Khandaeva P.M., Azizyan V.N., Grigoriev A.Y., Ivashchenko O.V., Tarbaeva N.V., Belaya Z.E.</p> <p><b>METASTATIC PITUITARY LESION</b></p>
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES
<p>А.В. Стрелкова, Ф.А. Бичкаева, О.С. Власова, Е.В. Нестерова, Б.А. Шенгоф, Т.Б. Грецькая</p> <p><b>УРОВНИ ИНСУЛИНА, ГЛИКЕМИИ, РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В-КЛЕТКИ ПРИ РАЗЛИЧНОМ ОБРАЗЕ ЖИЗНИ КОРЕННОГО ЖИТЕЛЯ АРКТИКИ. ЕСТЬ ЛИ ПРЕДПОСЫЛКИ К РАЗВИТИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА И КАКОГО?</b></p> <p style="text-align: right;"><b>54</b></p>	<p>Strelkova A.V., Bichkaeva F.A., Vlasova O.S., Nesterova E.V., Shengof B.A., Gretskaia T.B.</p> <p><b>INSULIN LEVEL, GLYCEMIA, INSULIN RESISTANCE AND B-CELL FUNCTION IN RELATION TO THE LIFESTYLE OF ARCTIC INDIGENOUS PEOPLE. ARE THERE CONDITIONS FOR DIABETES AND WHICH TYPE?</b></p>
<p>И.А. Барсуков, А.А. Демина</p> <p><b>ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПЫ TRUCARE III У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА</b></p> <p style="text-align: right;"><b>70</b></p>	<p>Barsukov I.A., Demina A.A.</p> <p><b>THE USE OF TRUCARE III INSULIN PUMP IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS</b></p>
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ	PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
<p>Д.Н. Лаптев, О.Б. Безлепкина, Е.Л. Шешко, Г.А. Александрова, О.В. Чумакова, Н.М. Крестовская, А.Ш. Кулаев, В.А. Петеркова</p> <p><b>ОСНОВНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА 2014–2023 ГОДЫ</b></p> <p style="text-align: right;"><b>76</b></p>	<p>Laptev D.N., Bezlepkina O.B., Sheshko E.L., Aleksandrova G.A., Chumakova O.V., Krestovskaya N.M., Kulaev A.S., Peterkova V.A.</p> <p><b>MAIN EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN IN THE RUSSIAN FEDERATION FOR 2014–2023</b></p>
<p>Э.Б. Бричева, Е.В. Нагаева, Д.Н. Бровин, М.С. Шеремета, Е.В. Бондаренко, О.Б. Безлепкина, Т.С. Олина, Т.В. Коваленко</p> <p><b>РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ КОУДЕНА</b></p> <p style="text-align: right;"><b>84</b></p>	<p>Bricheva E.B., Nagaeva E.V., Brovin D.N., Bondarenko E.V., Sheremeta M.S., Bezlepkina O.B., Olina T.S., Kovalenko T.V.</p> <p><b>THYROID CANCER IN A CHILD WITH COWDEN SYNDROME</b></p>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ	EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY
<p>Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс</p> <p><b>МЕТААНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВЛИЯНИЯ МОНОТЕРАПИИ МЕЛАТОНИНОМ НА УРОВЕНЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ У КРЫС, СОДЕРЖАЩИХСЯ В СТАНДАРТНЫХ УСЛОВИЯХ</b></p> <p style="text-align: right;"><b>91</b></p>	<p>Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G.</p> <p><b>META-ANALYSIS OF EXPERIMENTAL STUDIES OF THE EFFECT OF MELATONIN MONOTHERAPY ON THE LEVELS OF THYROID HORMONES AND GLUCOCORTICOIDS IN RATS KEPT UNDER STANDARD CONDITION</b></p>
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ	REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY
<p>К.Д. Иевлева, И.Н. Данусевич, Л.В. Сутурина</p> <p><b>РОЛЬ ЛЕПТИНА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР</b></p> <p style="text-align: right;"><b>106</b></p>	<p>Ievleva K.D., Danusevich I.N., Suturina L.V.</p> <p><b>THE ROLE OF LEPTIN IN ENDOMETRIUM DISORDERS: LITERATURE REVIEW</b></p>

## АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»



© А.С. Назарова\*, С.С. Приказчикова, В.Ю. Калашников, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** В первые месяцы после пандемии новой коронавирусной инфекции оказание медицинской помощи посредством телемедицинских технологий занимало лидирующие позиции, в частности по поводу эндокринных нозологий. Между тем в настоящее время всеобъемлющей информации о телекоммуникационном взаимодействии между врачами различных медицинских организаций субъектов Российской Федерации и сотрудников федеральных центров недостаточно, что обуславливает актуальность изучения данной темы.

**ЦЕЛЬ.** Анализ оказания медицинской помощи при дистанционном взаимодействии медицинских работников с применением телемедицинских технологий («врач-врач») между ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и субъектами Российской Федерации в 2019–2023 гг.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Было проведено одноцентровое наблюдательное одномоментное одновыборочное исследование. В исследование включали завершённые плановые и неотложные телемедицинские консультации (ТМК) формата «врач-врач» по профилям «эндокринология» и «детская эндокринология», проведенные через телемедицинскую систему дистанционных консультаций федерального и регионального уровней с 2019–2023 гг. Анализировались данные обращаемости медицинских сотрудников субъектов Российской Федерации (РФ) за ТМК в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (ежегодная динамика обращаемости, частота запросов каждого региона РФ, нозологическая структура запросов, число госпитализированных в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» пациентов по итогам проведенных телемедицинских консультаций, анализ межинститутского взаимодействия ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с другими федеральными центрами).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В период с 2019–2023 гг. было проведено 14 475 телемедицинских консультаций «врач-врач». В 2019 г. в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» обратились медицинские работники из 78 субъектов Российской Федерации. К 2023 г. данный показатель возрос до 88 (включая вновь присоединенные территории). Регионами-лидерами по обращаемости врачей в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» являлись Ямало-Ненецкий автономный округ, Тамбовская область и Астраханская область. В нозологической структуре наибольшее количество консультаций у взрослых пациентов было проведено по поводу акромегалии и первичного гиперпаратиреоза, у детей — по поводу низкорослости и сахарного диабета 1 типа. В период с 2019–2023 гг. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» направил суммарно 300 «исходящих» запросов в 17 медицинских организаций.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Консультирование с применением телемедицинских технологий стало удобным и многофункциональным способом оказания медицинской помощи. Дальнейший анализ места телемедицины в практическом здравоохранении позволит расширить ее возможности, в том числе рассмотреть вопрос внедрения финансирования территориальным фондом ОМС для данного направления медицинской деятельности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** телемедицина; эндокринология; Координационный совет; организация здравоохранения.

## ANALYSIS OF THE PROVISION OF MEDICAL CARE USING TELEMEDICINE TECHNOLOGIES AT THE ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTRE

© Anna S. Nazarova\*, Sofia S. Prikazchikova, Victor Y. Kalashnikov, Galina A. Melnichenko, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** In the first months after the pandemic of the COVID-19, the provision of medical care through telemedicine technologies took a leading position, in particular regarding endocrine nosologies. Meanwhile, at present, comprehensive information on telecommunications interaction between doctors of various medical organizations of the regions of the Russian Federation and employees of federal centers is insufficient, which determines the relevance of studying this topic.

**AIM:** Analysis of the provision of medical care in remote interaction of medical workers using telemedicine technologies («doctor-doctor») between the Endocrinology Research Centre and the regions of the Russian Federation in 2019–2023.

**MATERIALS AND METHODS:** A single-center, observational, single-sample study was conducted, including completed planned and urgent telemedicine consultations in the format of «doctor-doctor» in the fields of «endocrinology» and «pediatric endocrinology», conducted through a telemedicine system for remote consultations at federal and regional levels between 2019 and 2023. Data on the referral rate of medical personnel from the regions of the Russian Federation to the Endocrinology Research Centre for telemedicine consultations were analyzed, including annual dynamics of treatment, frequency of referrals from each region, nosological structure of referrals, and number of patients admitted to the center



based on the results of these consultations. Analysis of interdepartmental cooperation between the Endocrinology Research Centre and other federal centers was also performed.

**RESULTS:** In the period from 2019–2023, 14,475 telemedicine consultations «doctor-doctor» were conducted. In 2019, medical workers from 78 regions of the Russian Federation applied to the Endocrinology Research Centre. By 2023, this figure has increased to 88 (including newly annexed territories). The Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Tambov Region and Astrakhan Region were the leading regions in terms of the circulation of medicines at the Endocrinology Research Centre. In the nosological structure, the largest number of consultations in adult patients were conducted for acromegaly and primary hyperparathyroidism, in children for stunting and type 1 diabetes mellitus. In the period from 2019–2023, the Endocrinology Research Centre sent a total of 300 «outgoing» requests to 17 medical organizations.

**CONCLUSION:** Consulting with the use of telemedicine technologies has become a convenient and multifunctional way of providing medical care. Further analysis of the place of telemedicine in practical healthcare will expand its capabilities, including considering the introduction of financing by the territorial fund of compulsory medical insurance for this area of medical activity.

**KEYWORDS:** telemedicine; endocrinology; Coordinating Council; health organization.

## ОБОСНОВАНИЕ

Эпидемиологическая обстановка во время пандемии COVID-19 навсегда изменила медицинскую помощь. К привычному очному общению врача и пациента присоединился компьютер. Началась эра телемедицинских технологий, а с ней появилась и доступность медицинской помощи для пациентов различного профиля, в том числе с эндокринопатиями. Дистанционные технологии дали жителям сельской местности и удаленных территорий возможность быть на связи с лечащим врачом, а врачам обращаться за помощью к коллегам для решения сложных клинических задач. Телемедицина не только упрощает транспортную логистику для пациента, но и снижает финансовые затраты [1]. Телемедицина стала эффективным инструментом получения медицинской помощи высококвалифицированных специалистов для различных слоев населения.

В первые месяцы после пандемии COVID-19 именно эндокринология занимала лидирующие позиции по использованию телемедицинской помощи [2]. Специфика специальности позволяет сократить число очных визитов к врачу. С помощью дистанционных консультаций стало возможным осуществлять динамическое дистанционное наблюдение пациента, проводить оценочные тесты, включая клинико-лабораторные анализы, назначать и корректировать терапию, оценивать компенсацию углеводного обмена [3].

В Российской Федерации (РФ) порядок оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий регламентируется Приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. №965н. Документ отражает основные аспекты легитимного проведения дистанционных консультаций [4].

В ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Центр) консультирование с применением телемедицинских технологий по профилям «эндокринология» и «детская эндокринология» началось в 2018–2019 гг. и продолжается в настоящее время. Телемедицина в Центре развивается и функционирует в двух направлениях: «врач-врач» (консультации для медицинских работников из регионов РФ, в том числе в рамках «второго мнения») и «врач-пациент» (консультации для пациентов, наблюдавшихся в Центре ранее — амбулаторно или стационарно).

Работа курируется отделом по вопросам телекоммуникационного взаимодействия с учреждениями субъектов РФ третьего уровня, включая дистанционный и выездной мониторинг, входящим в структуру Координационного совета, в рамках которого осуществляется организационно-методическая поддержка и координация работы эндокринной службы в субъектах РФ.

В течение 5 лет Центром проведено более 15 000 телемедицинских консультаций (ТМК) с регионами РФ («врач-врач»). Сегодня в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» обращаются за помощью врачи практически из каждого уголка России. Расширяются способы проведения ТМК. Стало возможным создание консилиумов и консультирование с использованием видеоконференцсвязи, описание инструментальных исследований и гистосканов в рамках работы «второго мнения».

Накоплены значительные данные по проведению дистанционных консультаций «врач-врач». Опыт работы Центра, как федерального учреждения экспертного уровня по эндокринологии является ценным в рамках развития телемедицинских технологий направления «врач-врач».

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной работы является анализ оказания медицинской помощи при дистанционном взаимодействии медицинских работников с применением телемедицинских технологий (формат «врач-врач») между ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и субъектами Российской Федерации в 2019–2023 гг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

*Время исследования.* Январь 2019–декабрь 2023 г.

### Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование были включены завершённые плановые и неотложные телемедицинские консультации формата «врач-врач» по профилям «эндокринология» и «детская эндокринология», проведенные с помощью информационной системы «Телемедицинская система дистанционных консультаций федерального

и регионального уровней», доступная по адресу [tmk.minzdrav.gov.ru](http://tmk.minzdrav.gov.ru), за указанный период времени. При оформлении запроса пациенты подписывают информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство с применением телемедицинских технологий.

#### Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Применялся сплошной способ формирования выборки.

#### Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное одномоментное одновыборочное исследование.

#### Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

ТМК между ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и субъектами РФ проводились за счет средств федерального бюджета через Телемедицинскую систему Минздрава России согласно действующему Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. №965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» и стандартной операционной процедуры «Порядок проведения телемедицинской консультации врач-врач».

В Центре осуществляются плановые и неотложные консультации с применением телемедицинских технологий. В зависимости от клинической ситуации специалист (врач или ответственное лицо) лечебного учреждения оформляет запрос на консультацию через Федеральную телемедицинскую систему Минздрава России, прилагая медицинскую документацию пациента.

Сотрудник отдела телемедицины ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России анализирует полученные данные и направляет их профильному врачу-консультанту Центра. Врач-консультант изучает медицинскую документацию и подготавливает заключение. Отдел по вопросам телекоммуникационного взаимодействия размещает ответ в системе.

#### Методы

Проводился анализ данных обращаемости медицинских сотрудников субъектов РФ за ТМК в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (ежегодная динамика обращаемости, частота запросов каждого региона РФ). Оценивалась нозологическая структура обращаемости (код заболевания по МКБ-10), число госпитализированных в Центр пациентов по итогам проведенных ТМК, анализ межинститутского взаимодействия ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с другими федеральными центрами.

#### Статистический анализ

Анализ полученной информации проводился с помощью программ Microsoft Office версии 2016 г.

#### Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России постановил одобрить возможность проведения данной научно-исследовательской работы, выписка из протокола №11 от 13.06.2024 г.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Взаимодействие НМИЦ эндокринологии с регионами в рамках ТМК «врач-врач»

В 2019 г. за ТМК «врач-врач» в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» обратились медицинские работники из 78 субъектов Российской Федерации. Ежегодно число консультируемых регионов увеличивается. К 2023 г. врачи практически каждого субъекта России обращаются в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» за ТМК по профилю «эндокринология» и «детская эндокринология». Количество консультируемых регионов возросло до 88, включая вновь присоединенные территории (рис. 1).

К 2023 г. к списку регионов, проводящих консультации с применением телемедицинских технологий с Центром, добавились Республика Ингушетия, Луганская Народная Республика, Республика Тыва, Донецкая Народная Республика, Московская область, Запорожская область, Томская область, Херсонская область, город Санкт-Петербург и Республика Алтай.

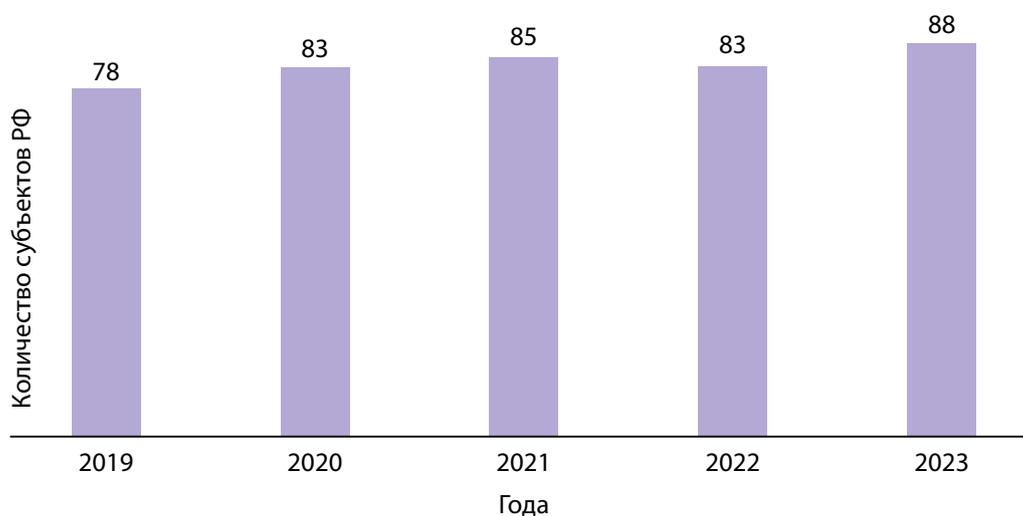


Рисунок 1. Сравнительная динамика обращаемости регионов за ТМК.

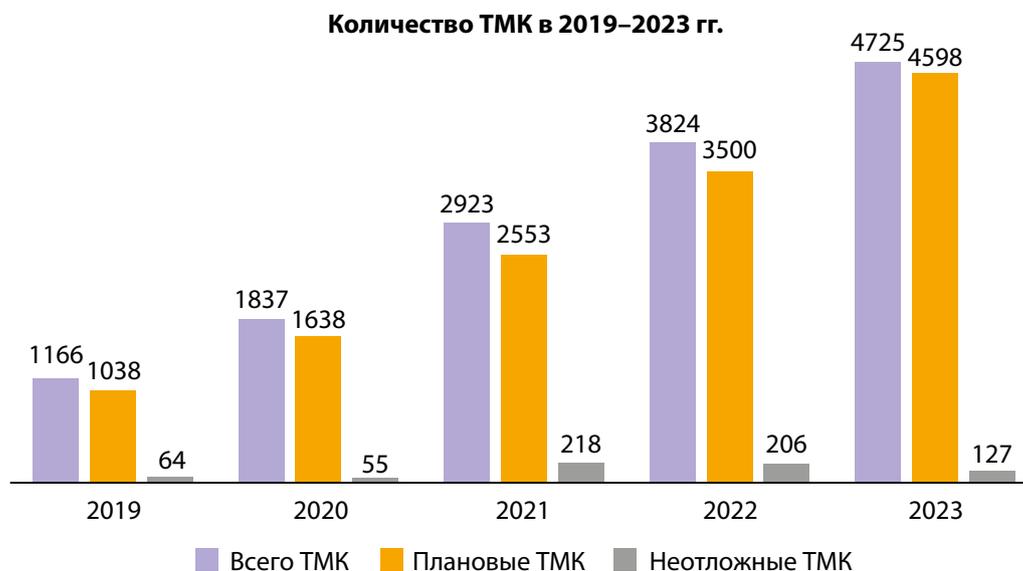


Рисунок 2. Распределение проведенных ТМК между регионами и Центром за 2019–2023 гг.

### Количество телемедицинских консультаций «врач-врач»

Ежегодно спрос на ТМК с Центром по профилю «эндокринология» и «детская эндокринология» увеличивается. В 2019 г. число проведенных ТМК между регионами и НМИЦ эндокринологии составило 1166, в 2020 г. — 1837, в 2021 г. — 2923, в 2022 г. — 3824, в 2023 г. — 4725. (рис. 2).

Традиционно превалирует число плановых ТМК по сравнению с неотложными. В 2019 г. количество плановых ТМК составило 1038, в 2020 г. — 1638, в 2021 г. — 2553, в 2022 г. — 3500, в 2023 г. — 4598. В то время как число неотложных консультаций в 2019 г. — 64, в 2020 г. — 55, в 2021 г. — 218, в 2022 г. — 206, в 2023 г. — 127 соответственно.

### Регионы-лидеры по частоте обращаемости за ТМК

Анализ данных по обращаемости медицинских сотрудников за ТМК в Центр по профилям «эндокринология» и «детская эндокринология» позволил выделить регионы-лидеры. Начиная с 2020 г. наибольшее количество обращений за ТМК у Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО). Ежегодно число ТМК с субъектом растет: в 2019 г. состоялась 41 консультация, в 2020 г. — 103, в 2021 г. — 228, в 2022 г. — 253, в 2023 г. — 321.

В 2019 г. список лидеров по обращаемости состоял из Челябинской области (99 консультаций), Тамбовской области (70 консультаций), Астраханской области (49 консультаций). В 2020 г., помимо ЯНАО (103 консультации), в лидеры вошли Нижегородская (81 консультация) и Челябинская области (72 консультации). В 2021 г. к ЯНАО (228 консультаций) присоединилась Астраханская область (114 консультаций) и Камчатский край (96 консультаций). В 2022 г. — ЯНАО (253 консультации), Тамбовская область (174 консультации) и Астраханская область (159 консультации). В 2023 г. — традиционно — ЯНАО (321 консультация), Астраханская область (183 консультации) и Ханты-Мансийский автономный округ Югра (150 консультаций).

Таким образом, наиболее активно за ТМК в формате «врач-врач» для пациентов взрослого и детского возраста в НМИЦ эндокринологии обращались врачи из Ямало-Ненецкого автономного округа, Тамбовской области и Астраханской области (рис. 3).

### Нозологическая структура

Наибольшее количество дистанционных консультаций «врач-врач» пришлось на 2022 и 2023 гг. В связи с этим проведен анализ нозологической структуры обращаемости за медицинской помощью с применением телемедицинских технологий именно за этот период.

В 2022 г. нозологическая структура состояла из 257 диагнозов, в 2023-м — из 208 диагнозов, направленных в рамках ТМК (табл. 1). Среди общего перечня выделены нозологии, по поводу которых консультировали чаще всего по профилям «эндокринология» и «детская эндокринология» в 2022 и 2023 гг. соответственно (рис. 4).

### Межинститутские взаимодействия

В рамках работы отдела по вопросам телекоммуникаций Центр активно взаимодействует с другими федеральными центрами. Коморбидные пациенты, наблюдаемые в эндокринологическом учреждении, зачастую требуют привлечения опыта и знаний врачей смежных специальностей. С 2019 года наблюдается устойчивая динамика роста взаимодействия ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с другими федеральными учреждениями (рис. 5).

### Госпитализация по результатам ТМК

Один из возможных исходов после проведенной ТМК между Центром и регионом, — госпитализация пациента в федеральное учреждение. Основные цели госпитализации — уточнение диагноза, выявление осложнений, в том числе выполнение диагностических тестов, проведение оперативного лечения при необходимости. С каждым годом наблюдается тенденция к увеличению

2019–2023 гг.

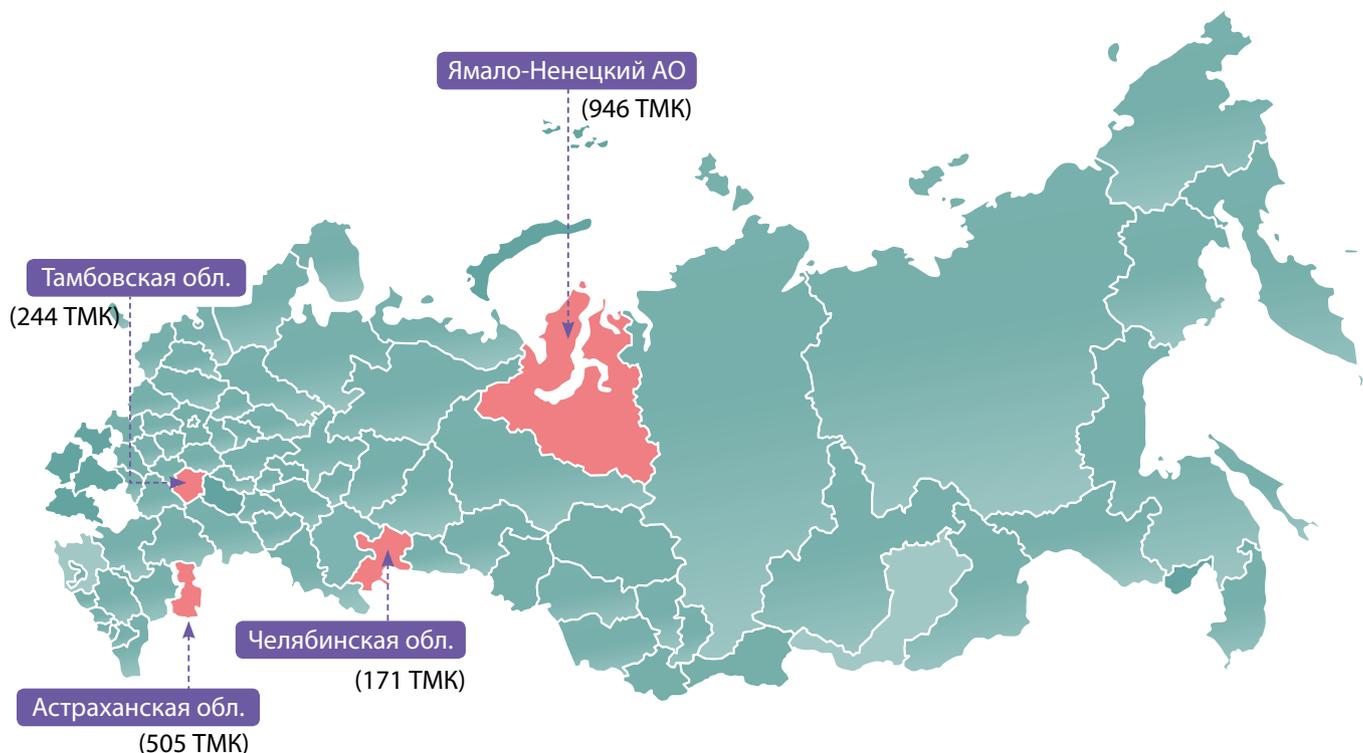


Рисунок 3. Распределение регионов-лидеров по количеству запросов на ТМК по профилям «эндокринология» и «детская эндокринология» с количественным указанием проведенных с ними ТМК за 2019–2023 гг.

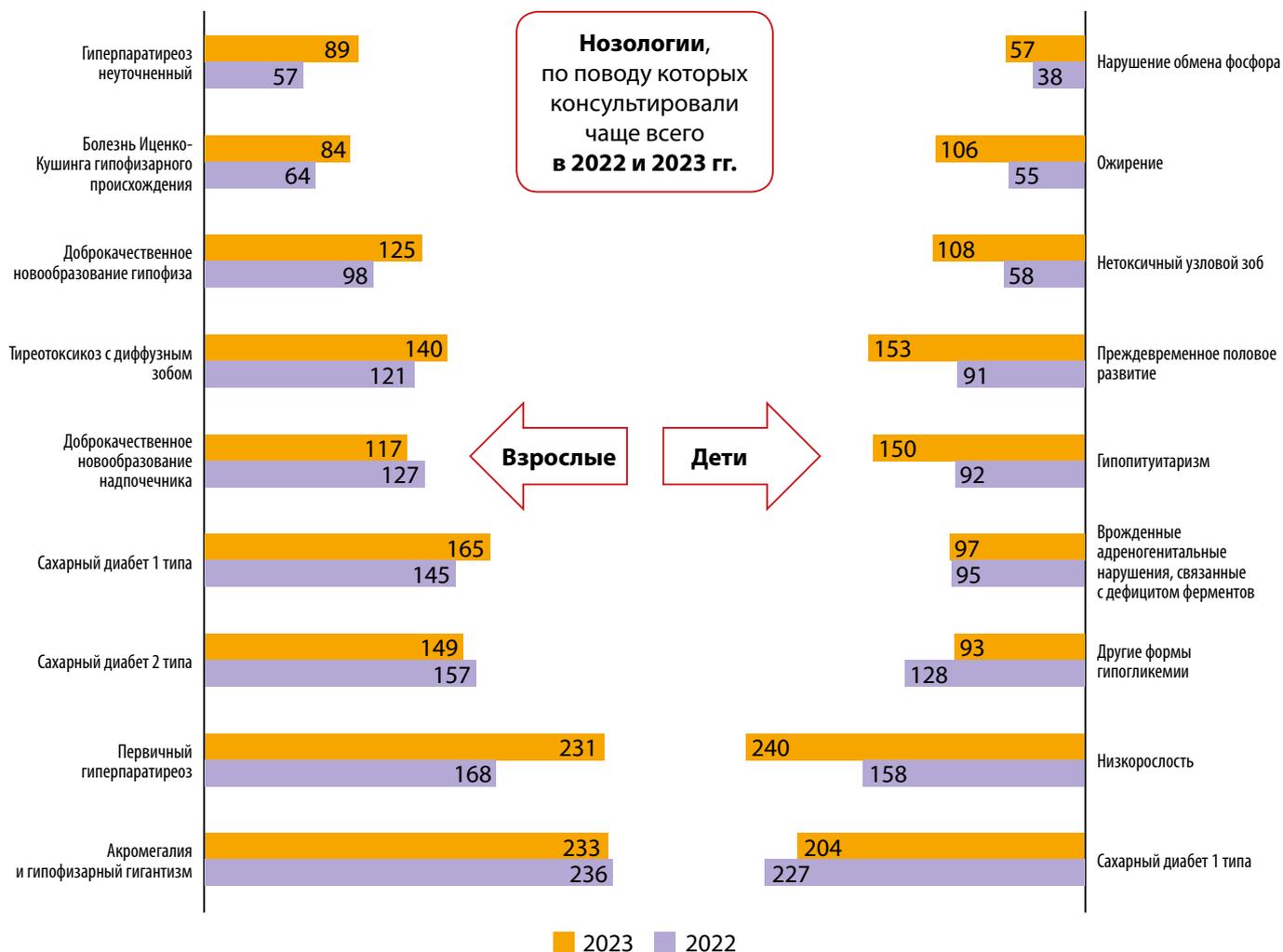


Рисунок 4. Нозологии, по поводу которых консультировали чаще всего взрослых и детей в 2022 и 2023 гг.

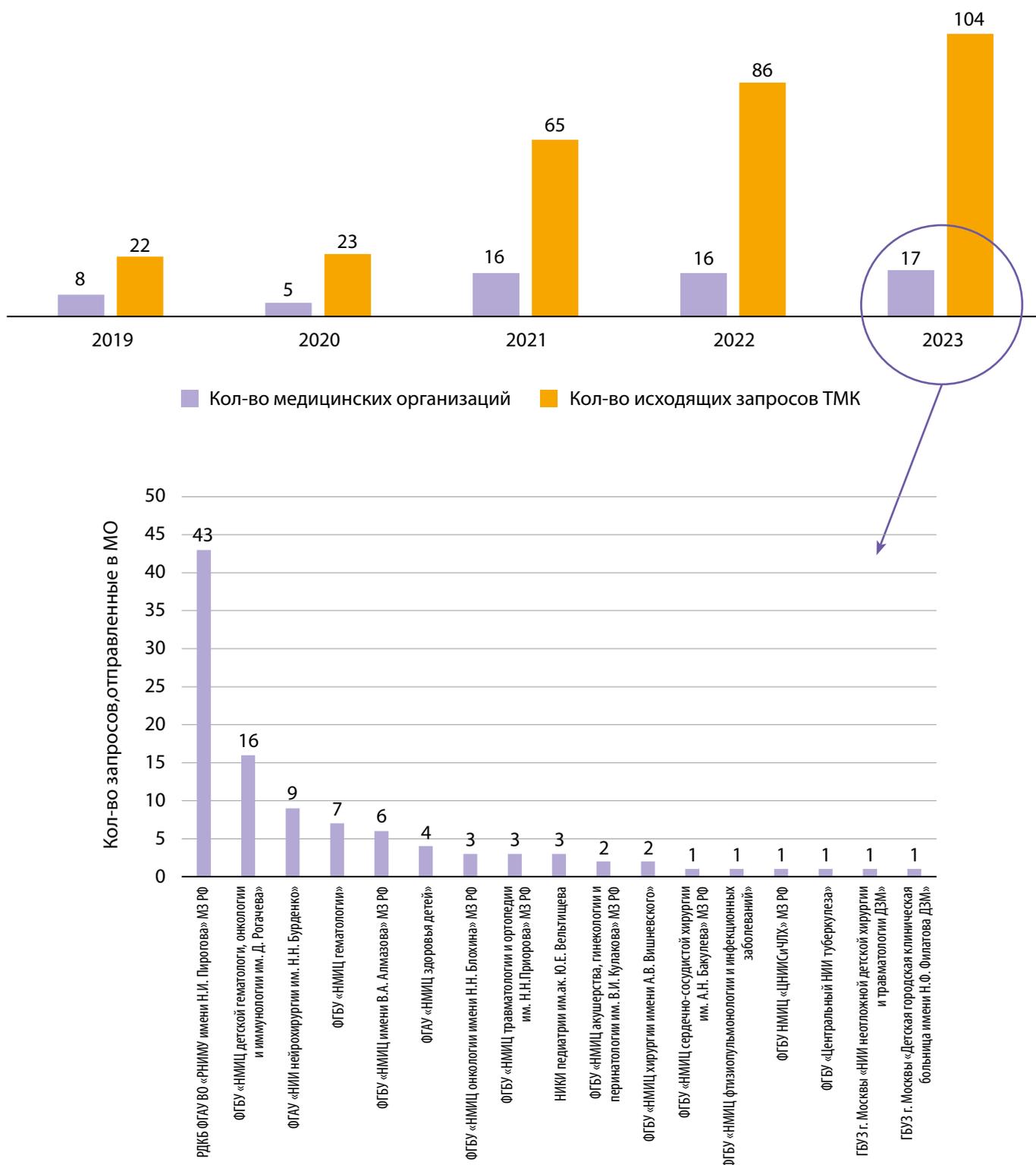


Рисунок 5. Динамика взаимодействия ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с другими федеральными центрами, а также показатели «исходящих запросов», отправленные Центром через систему ФТМС в 2019–2023 гг.

данного показателя. Так, в 2023 г. было госпитализировано 1052 пациента в НМИЦ эндокринологии по результатам ТМК (рис. 6).

В 2023 г. отмечена высокая активность взаимодействия новых территорий (ДНР, ЛНР, Херсонская и Запорожская области) с ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». В рамках дистанционного взаимодействия специалисты из вышеперечисленных субъектов направили 95 запросов на ТМК, по результатам которых 21 пациент был госпитализирован в Центр, что составляет 20% от общего количества.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

Анализ телемедицинских консультаций в формате «врач-врач» проводился только в разрезе работы ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», что ограничивает репрезентативность полученной выборки и демонстрирует опыт оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий на примере одного федерального учреждения.

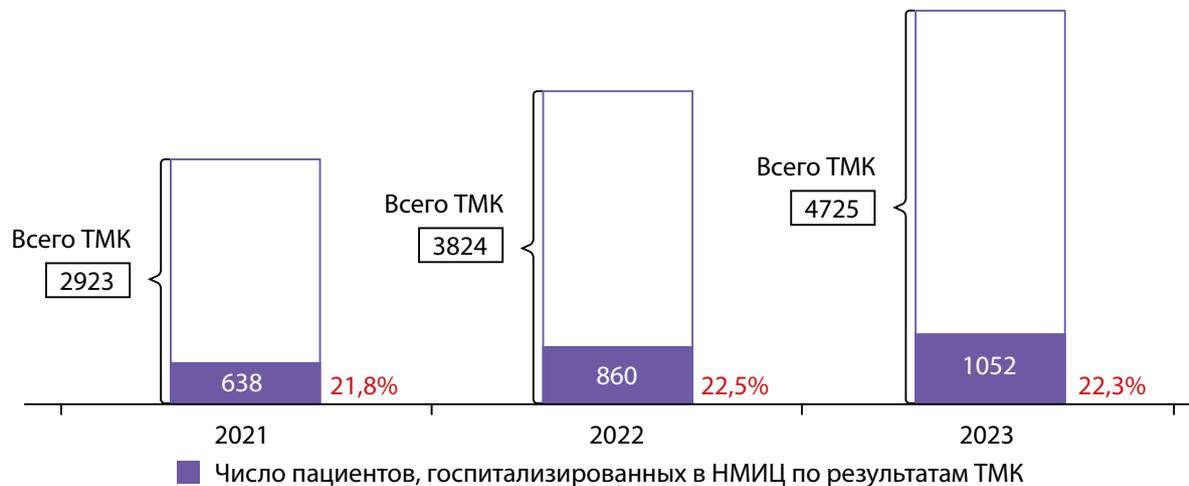


Рисунок 6. Динамика госпитализированных пациентов по результатам ТМК 2021–2023.

### Сопоставление с другими публикациями

Полученные данные демонстрируют эффективность телемедицинской помощи в настоящее время. Дистанционное взаимодействие позволяет получать консультации и рекомендации узкопрофильных специалистов высокого уровня, что обеспечивает оптимизацию лечебного процесса, улучшая качество оказываемой помощи.

Анализ территориальной структуры обращаемости за телемедицинскими консультациями в рамках «врач-врач» за 2019–2023 г. указывает на ежегодное расширение охваченных ТМК границ. В 2023 г. врач практически каждого уголка России получил помощь в диагностике и лечении пациентов по профилям «эндокринология» и «детская эндокринология».

Причина увеличения числа консультируемых регионов — в растущей осведомленности медицинских сотрудников о возможностях ТМК с федеральными учреждениями. Немалый вклад вносят выездные мероприятия ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в субъекты Российской Федерации и выполняемая врачами Центра просветительская работа в рамках выезда.

Техническая составляющая в виде обеспечения медицинских сотрудников субъектов РФ доступа к интернету на рабочем месте также играет важную роль в формировании запроса на ТМК. Повышается и информированность пациентов, проходивших лечение в НМИЦ эндокринологии. Выписные эпикризы содержат исчерпывающие сведения для лечащего врача в регионе о возможности дальнейшего наблюдения в Центре с помощью ТМК.

Регион-лидер по частоте обращаемости за ТМК — Ямало-Ненецкий автономный округ — характеризуется высокой территориальной разрозненностью. Большие расстояния между лечебно-профилактическими учреждениями ставят пациентов в затруднительное положение при необходимости обследования и лечения. Вклад в рост числа запросов из региона вносит и финансирование ТМК за счет ФОМС.

Одним из важных вопросов является анализ нозологической структуры обращаемости за телемедицинской помощью по направлению «врач-врач». За 2022–2023 гг. наиболее популярными направительными нозологиями являлись «сахарный диабет» (СД) и «гиперпаратиреоз» (табл. 1).

При детальной оценке в разрезе возрастной структуры у взрослых наибольшее количество ТМК было проведено по поводу акромегалии и гипофизарного гигантизма, а также первичного гиперпаратиреоза. Высокая обращаемость по данным нозологиям обусловлена несколькими аспектами.

Акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, для лечения которого необходима мультидисциплинарная команда с возможностью проведения хирургического лечения. Во многих регионах отсутствуют отделения эндокринной хирургии с возможностью выполнения нейрохирургических вмешательств. Ввиду невысокой распространенности заболевания отсутствует должный опыт проведения трансфеноидальных аденомэктомий, назначения эндокринологами медикаментозного лечения и должного динамического наблюдения.

В отношении патологии минерального обмена популярность проведения ТМК по поводу первичного гиперпаратиреоза связана как с достаточной распространенностью (нозология занимает 3-е место по распространенности эндокринологических патологий после сахарного диабета и патологии щитовидной железы) [5–6], так и со сложностями установки точного диагноза и определения тактики ведения. Требуемые знания и клинический опыт введения пациентов с первичным гиперпаратиреозом (диагностические пробы с целью дифференциальной диагностики форм гиперпаратиреоза, возможности проведения различной топической диагностики образований околощитовидных желез, выполнение хирургического лечения) ограничивают ведение таких пациентов в ряде регионов, вследствие чего врачи обращаются за экспертным мнением в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

В части детской эндокринологии популярными направительными диагнозами в рамках ТМК являлись сахарный диабет 1 типа (СД1) и низкорослость. Превалирующее число дистанционных консультаций по СД1 связано с решением вопроса о госпитализации в федеральный центр в случаях, требующих уточнения диагноза, проведения молекулярно-генетического исследования, установки или замены помповой инсулинотерапии, средств непрерывного мониторинга глюкозы, а также прохождения структурированного обучения для детей и их законных представителей.

Таблица 1. Перечень всех нозологий, по которым были направлены запросы на ТМК «врач-врач» в 2022 и 2023 гг. Диагнозы указаны в соответствии с кодами МКБ-10.

№	Направительные диагнозы для ТМК «врач-врач» (взрослые и дети)	Кол-во за 2022 г.	Кол-во за 2023 г.
1	E10-E14: Сахарный диабет	622	671
2	E21: Гиперпаратиреоз	287	406
3	E22.0: Акромегалия и гипофизарный гигантизм	238	237
4	D35.0: Новообразования надпочечника	218	139
5	E05: Тиреотоксикоз	215	252
6	E16: Гипогликемии	209	209
7	E34.3: Низкорослость	182	281
8	E23.0: Гипопитуитаризм	174	232
9	E04: Нетоксический зоб	160	215
10	E25: Аденогенитальные расстройства	158	160
11	E24: Синдром Иценко-Кушинга	139	155
12	E22: Гиперфункция гипофиза	121	156
13	E66-68: Ожирение и другие виды избыточности питания	116	196
14	E83: Нарушение минерального обмена	108	128
15	D35.2: Доброкачественное новообразование гипофиза	106	132
16	E30: Нарушение полового созревания	102	153
17	Q: Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения	82	94
18	E89: Эндокринные и метаболические нарушения, возникшие после медицинских процедур	79	106
19	E27: Другие нарушения надпочечников	77	205
20	C73-C75: Злокачественное новообразование щитовидной железы и других эндокринных желез	67	63
21	E31: Полигландулярная дисфункция	56	58
22	E26: Гиперальдостеронизм	48	53
23	O: Состояния, связанные с беременностью	44	1
24	R,T,Z,A,B,G,F, J: Иное	36	51
25	E20: Гипопаратиреоз	32	33
26	E29: Дисфункция яичек	30	32
27	E06: Тиреоидит	29	31
28	I: Болезни системы кровообращения	26	40
29	M80-85: Нарушения плотности и структуры кости	26	43
36	E70-88: Нарушение обмена веществ	23	29
30	E28: Дисфункция яичников	21	28
31	E23.2: Несахарный диабет	19	32
32	E03: Другие формы гипотиреоза	14	42
33	C00-97: Другие злокачественные образования	15	3
34	E34: Другие эндокринные нарушения	15	24
35	N: Болезни мочеполовой системы	13	17
36	D: Другие новообразования	12	20
37	E50-64: Другие виды недостаточности питания	13	12
38	E07: Другие болезни щитовидной железы	6	7
39	P: Состояния, возникающие в перинатальном периоде	6	7
40	E43-46: Белково-энергетическая недостаточность	5	22
41	D34: Доброкачественное новообразование щитовидной железы	4	11
42	L: Болезни кожи	3	3
43	E01: Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния	1	2
44	M86-90: Другие остеопатии	-	5
45	E32.8: Другие болезни вилочковой железы	-	2
46	D35.1: Доброкачественное новообразование паращитовидной [околощитовидной] железы	-	1

Задержка роста является частой причиной обращения к детскому эндокринологу. Поиск этиологического фактора, проведение дифференциальной диагностики, инициация медикаментозной терапии гормоном роста — требуют экспертной оценки и консультации специалистов ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Также вызывает интерес анализ не только «входящих» ТМК консультаций, поступающих в Центр, но и оформление «исходящих запросов» Центром в другие медицинские организации (МО) 3 уровня. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» активно сотрудничает с другими МО. Рисунок 8 отражает увеличивающуюся динамику как по количеству взаимодействующих МО, так и по общему числу «исходящих запросов» за последние 5 лет. Наиболее активный контакт отмечен с Российской детской клинической больницей (филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России). Данная корреляция обусловлена, вероятнее всего, с тяжестью детей, поступающих в Институт детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и требующих консультаций междисциплинарной команды педиатров и специалистов детского профиля.

Госпитализация в стационар является одним из результатов проведения ТМК. С 2021–2023 гг. около 20% пациентов были госпитализированы в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» после проведенных дистанционных консультаций (рис. 3). Стоит отметить, что данный процент сохранялся и по ТМК, полученным с новых территорий (ДНР, ЛНР, Херсонская и Запорожская области).

#### Клиническая значимость результатов

Согласно нашим данным, дистанционные консультации в формате «врач-врач» являются удобным и эффективным способом оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

#### Ограничения исследования

Исследование проводилось впервые и имеет ряд ограничений. В первую очередь, оценка дистанционных консультаций проводилась только по профилям «эндокринология» и «детская эндокринология». Анализ оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий проводили только на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», что ограничивает репрезентативность выборки.

#### Направления дальнейших исследований

Консультирование с применением телемедицинских технологий является удобным и перспективным способом оказания медицинской помощи, а также полезным инструментом взаимодействия врачебного сообщества. Необходимо проведение многоцентровых исследова-

ний с целью оценки эффективности ТМК по разным направлениям, рассмотрение вопроса выполнения ТМК в субъектах РФ в рамках ОМС.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усовершенствование дистанционных технологий и полученный опыт организации медицинской помощи во время пандемии COVID-19 способствовали развитию телемедицинской помощи в РФ.

Телекоммуникационное взаимодействие позволяет врачам из различных медицинских организаций консультироваться по большому количеству вопросов, возникающих при ведении пациентов с эндокринопатиями, охватывая широкий спектр различных нозологий и патологий. Чаще всего при формировании телемедицинского запроса врачи обращаются с целью уточнения диагноза, получения рекомендаций по проведению дополнительных обследований, в том числе решения вопроса о выполнении генетического исследования, маршрутизации пациента в федеральный центр, а также динамического наблюдения пациентов, ранее проходивших лечение в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Телемедицина также выступает в роли инструмента оценки уровня медицинской помощи в различных субъектах РФ, в том числе демонстрируя вовлеченность врачей в данный вид взаимодействия. Анализ качества и содержания телемедицинских запросов, поступающих из субъектов РФ, помогает сделать вывод об уровне медицинской помощи в данном субъекте РФ.

Таким образом, немаловажно популяризировать телемедицинское направление, активно внедрять в практическое здравоохранение и расширять функционал оказания дистанционной медицинской помощи.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Назарова А.С. — концепция и дизайн исследования, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание рукописи; Приказчикова С.С. — концепция и дизайн исследования, написание статьи; Калашников В.Ю., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tsou C, Robinson S, Boyd J, et al. Effectiveness of Telehealth in Rural and Remote Emergency Departments: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2021;23(11):e30632. doi: <https://doi.org/10.2196/30632>
2. Madduri S, Chowdhary R, Sethu Reddy S. Telehealth Adoption Among Endocrinologists During The Covid-19 Pandemic. *Endocr Pract*. 2020;26(8):846-856. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0237>
3. Drake C, Lian T, Cameron B, Medynskaya K, Bosworth HB, Shah K. Understanding Telemedicine's «New Normal»: Variations in Telemedicine Use by Specialty Line and Patient Demographics. *Telemed J E Health*. 2022;28(1):51-59. doi: <https://doi.org/10.1089/tmj.2021.0041>
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. N 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». Режим доступа: <https://base.garant.ru/71851294/>. Дата обращения: 25.07.2024

5. Дедов И.И., Васильева Т.О., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №5. — С. 3-7. [Dedov II, Vasil'eva TO, Rozhinskaia LI, Mokrysheva NG. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(5):3-7 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20105653-7>
6. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, Krupinova JA, Voronkova IA, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>

Рукопись получена: 10.08.2024. Одобрена к публикации: 13.08.2024. Опубликовано online: 30.08.2024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Назарова Анна Сергеевна** [Anna S. Nazarova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8265-5809>; SPIN-код: 5900-6962; e-mail: [matiuschkinaa@yandex.ru](mailto:matiuschkinaa@yandex.ru)

**Приказчикова Софья Сергеевна** [Sofia S. Prikazchikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8396-1272>; e-mail: [Prikazchikova.Sofia@endocrincentr.ru](mailto:Prikazchikova.Sofia@endocrincentr.ru)

**Калашников Виктор Юрьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН [Victor Yu. Kalashnikov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5573-0754>; SPIN-код: 5342-7253; e-mail: [Kalashnikov.Victor@endocrincentr.ru](mailto:Kalashnikov.Victor@endocrincentr.ru)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, acad.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: [Melnichenko.Galina@endocrincentr.ru](mailto:Melnichenko.Galina@endocrincentr.ru)

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: [mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru](mailto:mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Назарова А.С., Приказчикова С.С., Калашников В.Ю., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Анализ оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13500>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Nazarova AS, Prikazchikova SS, Kalashnikov VY, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Analysis of the provision of medical care using telemedicine technologies at the endocrinology research centre. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13500>



## ЦЕФАЛГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

© Г.М. Нуруллина<sup>1\*</sup>, И.Н. Пушкарев<sup>2</sup>, Е.Г. Пржиялковская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Первая республиканская клиническая больница, Ижевск, Россия

<sup>2</sup>Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

<sup>3</sup>Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Целью данного обзора является обобщение имеющихся в литературе данных о причинах головной боли, возникающей у пациентов с акромегалией, а также о влиянии различных методов лечения акромегалии на головную боль. Поиск публикаций производился в базе данных PubMed по ключевым словам: «Headache in patients with acromegaly», «Headache in patients with pituitary adenomas», «Tension-type headache», «Migraine». Головная боль у пациентов с аденомами гипофиза, секретирующими соматотропный гормон (СТГ), — нередкое явление: по данным разных авторов, цефалгический синдром встречается у 30–70% больных акромегалией и может ухудшать качество их жизни наряду с другими факторами, вплоть до инвалидизации. По характеру развития головная боль при акромегалии классифицируется на первичную (мигрень, головная боль напряжения, тригеминальные вегетативные цефалгии, например, SUNCT-синдром и кластерные головные боли), а также может вторично вызываться различными причинами, связанными непосредственно с опухолью. Все это требует дифференциальной диагностики. Факторы, вызывающие головные боли при соматотропиномах, пока недостаточно хорошо изучены и требуют дальнейших исследований. К ним относят масс-эффект опухоли, гормональную гиперсекрецию, патологию височно-нижнечелюстного сустава, задержку в организме натрия и жидкости, психологические факторы и др. Авторами проводилась оценка влияния на головную боль различных методов лечения акромегалии: трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии, лучевой терапии и медикаментозной терапии аналогами соматостатина, агонистами дофамина и антагонистом рецепторов гормона роста. Однако даже при достижении нормальных уровней СТГ и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) цефалгический синдром может сохраняться, поэтому пациенты должны быть об этом предупреждены и направлены к цефалгологу для подбора адекватной терапии головной боли.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** акромегалия; аденома гипофиза; головная боль.

## CEPHALGIC SYNDROME IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

© Guzel M. Nurullina<sup>1\*</sup>, Igor N. Pushkarev<sup>2</sup>, Elena G. Przhiyalkovskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The First Republican Clinical Hospital of Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>3</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The aim of this review is to summarize the data available in the literature on the causes of headache in patients with acromegaly, as well as on the effect of various methods of acromegaly treatment on headache. Publications were searched in the PubMed database using the keywords «Headache in patients with acromegaly», «Headache in patients with pituitary adenomas», «Tension-type headache», «Migraine». Headache in patients with pituitary adenomas secreting somatotrophic hormone (STH) is not uncommon: according to various authors, cephalgic syndrome occurs in 30–70% of patients with acromegaly and can worsen their quality of life, along with other factors, up to disability. By the nature of development, headache with acromegaly is classified into primary (migraine, tension headache, trigeminal autonomic cephalgia, for example, SUNCT syndrome and cluster headaches), and can also be caused by various causes directly related to the tumor. All this requires differential diagnosis. The factors causing headaches in somatotropinomas have not yet been well studied and require further research. These include the mass effect of the tumor, hormonal hypersecretion, pathology of the temporomandibular joint, sodium and fluid retention in the body, psychological factors, etc. The authors evaluated the effect on headache of various methods of acromegaly treatment: transnasal transsphenoidal adenomectomy, radiation therapy and drug therapy with somatostatin analogues, dopamine agonists and growth hormone receptor antagonist. However, even when normal levels of STH and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) are reached, cephalgic syndrome may persist, therefore patients should be warned about this in advance and referred to a cephalgologist to select adequate headache therapy.

**KEYWORDS:** acromegaly; pituitary adenoma; headache.



## ВВЕДЕНИЕ

Гипофиз — главная эндокринная железа, расположенная в пределах турецкого седла клиновидной кости. По бокам от турецкого седла расположены кавернозные синусы, заполненные III, IV, V (глазной и верхнечелюстной нервы) и VI парами черепно-мозговых нервов, а также внутренней сонной артерией (ВСА). Сверху турецкое седло покрыто твердой мозговой оболочкой — диафрагмой, над которой находится перекрест зрительных нервов — хиазма. Спереди гипофиз граничит с твердой мозговой оболочкой, покрывающей заднюю стенку пазухи клиновидной кости [1]. При увеличении размеров гипофиза за счет опухоли данные внутричерепные структуры могут смещаться, что активирует систему тройничного нерва и ведет к высвобождению ряда нейропептидов, таких, как кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP) и пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP), играющих одну из ключевых ролей в возникновении головной боли, в частности мигрени [2].

Аденома гипофиза — доброкачественная опухоль, наиболее распространенная патология этого органа. Около 25–30% аденом являются гормонально-неактивными [3], остальные же выделяют избыток биологически активного гормона в зависимости от клеточного состава [4]. Наиболее распространены пролактиномы (до 60% всех аденом), секретирующие пролактин; на долю соматотропином приходится около 20%; кортикотропиномы встречаются в 1–2% случаев; тиреотропиномы, гонадотропиномы аденомы, а также смешанные клеточные аденомы являются редкими. До 80–90% всех гормонально-неактивных опухолей составляют гонадотропиномы [1, 4].

Несмотря на то, что многие аденомы обнаруживаются случайно в ходе нейровизуализации, они могут сопровождаться целым рядом офтальмологических (снижение остроты зрения, сужение полей зрения, частичная атрофия зрительного нерва и др.), неврологических и/или эндокринных проявлений. При акромегалии головная боль может быть достаточно выраженным и даже инвалидизирующим симптомом, о котором сообщают, по разным данным, от 30 до 70% пациентов и более [5, 6]. Наиболее распространенным типом головной боли при акромегалии является мигрень (по данным разных авторов, встречается у 30–50% больных, отмечающих у себя головные боли), далее следует головная боль напряжения (ГБН), еще реже отмечаются тригеминальные вегетативные цефалгии (TACs), к которым относятся кластерные головные боли, кратковременная односторонняя невралгическая головная боль с инъекированием конъюнктивы и слезотечением (SUNCT-синдром) и др. [7–10]. Тем не менее патофизиологические механизмы, лежащие в основе головной боли при акромегалии, еще не до конца изучены и требуют дальнейших исследований [11].

## ПАТОГЕНЕЗ

Развитие головной боли при акромегалии объясняется различными механизмами. Возможными причинами могут являться масс-эффект опухоли, который наблюдается у пациентов с опухолями больших размеров (инвазия в кавернозный синус, смещение внутричерепных структур, чувствительных к боли, таких как кровеносные

сосуды, черепно-мозговые нервы и твердая мозговая оболочка, интраселлярная гипертензия), гиперсекреция гормона роста, гиперпролактинемия, задержка натрия и жидкости в организме, патология височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), апоплексия гипофиза, а также психологические факторы [11–13].

### Масс-эффект опухоли

Ранее в качестве объяснения головных болей, возникающих при аденомах гипофиза, предлагалось распространение опухоли за пределы турецкого седла, что влечет за собой растяжение твердой мозговой оболочки [14]. Тем не менее у некоторых пациентов с акромегалией даже при эндоселлярных микро- и макроаденомах головная боль является основной жалобой. Кроме того, некоторая часть пациентов с аденомами гипофиза больших размеров и сильной головной болью не сообщали об ее уменьшении даже после оперативного лечения [5]. Таким образом, данная причина не может быть основной.

Существуют предположения [14], что головные боли могут возникать вследствие инвазии опухоли в кавернозные синусы с поражением первых двух ветвей тройничного нерва (глазного и верхнечелюстного нервов), сдавлением нервного сплетения, окружающего ВСА, а также активацией тройничного нерва через растяжение твердой мозговой оболочки турецкого седла [1, 15]. При этом возникает активация тригеминоvascularной системы, состоящей из оболочек головного мозга, внутричерепных кровеносных сосудов и иннервирующих эти структуры аксонов тройничного ганглия, что в свою очередь ведет к высвобождению CGRP и PACAP, участвующих в развитии головных болей [2]. В своем проспективном исследовании Yu et al. связали инвазию гормонально-неактивных аденом в кавернозный синус с возникновением головных болей у 97 пациентов. Степень инвазии определяли с использованием классификации Knosp, при этом 3-я степень указывает на распространение опухоли латеральнее по отношению к латеральной касательной к ВСА, а 4-я степень указывает на полное окружение кавернозного сегмента ВСА. Частота головной боли, связанной с гормонально-неактивными аденомами, составила 48,5% (47 пациентов), 70% из которых имели 3 или 4 степень инвазии по Knosp [3, 15].

Повышение интраселлярного давления — сдавление гипофиза, увеличенного за счет аденомы костными структурами и твердой мозговой оболочкой внутри турецкого седла, — является еще одним предполагаемым механизмом развития головной боли у пациентов с аденомой гипофиза [1, 11, 14, 15]. Было показано, что увеличение размеров аденомы гипофиза значительно увеличивает интраселлярное давление одновременно с головными болями [11, 14]. Исследование Arafah et al., включавшее 49 пациентов, показало, что среднее значение интраселлярного давления было значительно выше у пациентов с головными болями по сравнению с контрольной группой без головных болей [16]. Интраоперационное определение интраселлярного давления в исследовании Hayashi et al. (2019 г.) среди 30 пациентов также показало похожие результаты. После транссфеноидальной аденомэктомии снижение интраселлярного давления было больше у пациентов с головной болью, а у 28 из 30 пациентов (93,3%) головная боль значительно облегчилась [17].

### Гормональная гиперсекреция

Небольшие гормонально-активные опухоли могут сопровождаться сильными головными болями без инвазии в кавернозный синус или растяжения твердой мозговой оболочки [15]. Это указывает на то, что непосредственно гиперсекреция соматотропного гормона, вероятно, может играть большую роль в возникновении головных болей и их усилении, независимо от размера аденомы. Существуют предположения о том, что соматотропиномы и пролактиномы сами по себе могут опосредовать возникновение боли (быть проноцицептивными) [11]. Это подтверждается облегчением головной боли на фоне лечения аналогами соматостатина, даже в отсутствие уменьшения размера опухоли [15]. На основе продемонстрированного октреотидом анальгезирующего эффекта было выдвинуто предположение, что аналоги соматостатина могут ингибировать некоторый, пока не обнаруженный, проноцицептивный пептид, вызывающий головную боль у пациентов с акромегалией [18]. Еще одним аргументом в пользу возможной роли соматотропного гормона в механизме развития головной боли являются данные, полученные во время исследования заместительной терапии гормоном роста у детей с его дефицитом. В когорте из 57 968 детей, получавших супрафизиологические дозы рекомбинантного человеческого гормона роста, сообщалось о головной боли с частотой 793,5 на 100 000 пациентов-лет в начале терапии [12].

### Воспаление

Воспаление в гипофизарной области представляет собой еще один патофизиологический механизм, который может объяснять развитие головной боли [11, 15]. Считается, что быстрое увеличение гипофиза из-за отека и инфильтрации лимфоцитами приводит к растяжению менингеальных структур и вызывает головную боль [11].

### Нейропептиды

Известна роль различных нейропептидов в возникновении первичных головных болей. Мозговое кровообращение контролируется нервными волокнами, содержащими нейропептид-Y (NPY), вазоактивный интестинальный пептид (VIP), субстанцию P и кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP). Эти нейропептиды опосредуют сокращение (NPY) и дилатацию (VIP, субстанция P, CGRP) кровеносных сосудов [5]. Также известно, что в развитии головной боли играет роль пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP) [7, 19]. Вероятно, что все эти биохимические факторы при аденомах гипофиза участвуют в патогенезе головной боли [11]. В проспективном исследовании Zhang Y. et al. были исследованы концентрации CGRP и PACAP у 63 пациентов с аденомами гипофиза, 33 (52,4%) из которых отмечали головную боль. Было показано, что в группе пациентов с головной болью уровни CGRP и PACAP в плазме крови были в несколько раз выше, чем у пациентов без головной боли [7].

### Внутричерепная гипертензия

В литературе существует всего два описанных случая головной боли при акромегалии, связанной с внутричерепной гипертензией (ВЧГ) [20, 21]. Однако, как уже было сказано выше, имеется множество сообщений о головной боли вследствие ВЧГ, возникающей на фоне лечения

рекомбинантным человеческим гормоном роста (ГР) детей с дефицитом соматотропного гормона (СТГ) [12], а также на фоне терапии инсулиноподобным фактором роста 1 типа (ИФР-1) у лиц с редко встречающейся резистентностью к ГР [12, 22]. Данная причинно-следственная связь подтверждалась тем, что симптомы ВЧГ уменьшались после отмены препаратов ГР и возобновлялись после возвращения терапии у некоторых пациентов [22]. Помимо головной боли, ВЧГ может приводить к нарушениям зрения (снижению остроты зрения, диплопии, страбизму, одно- или двустороннему отеку диска зрительного нерва), тошноте и рвоте [12]. Механизм развития ВЧГ остается неясным, однако предполагается, что она может развиваться в результате повышенной выработки ликвора и/или нарушения его оттока [22]. К этому может приводить задержка натрия и внеклеточной жидкости в организме. Lampit et al. обнаружили, что при введении рекомбинантного ГР у детей кратковременно возрастала активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что вело к снижению осмоляльности плазмы крови и повышению осмоляльности мочи [12, 23].

### Артериальная гипертензия

Одним из основных и наиболее частых осложнений акромегалии является синдром артериальной гипертензии (АГ), который встречается в среднем в 35% случаев [24]. По сравнению с общей популяцией у пациентов с акромегалией чаще выявляется повышенный уровень диастолического артериального давления (АД), а также среди них более распространено суточное колебание АД по типу non-dipper [25]. Патогенез АГ при акромегалии до сих пор изучается, но уже сейчас предполагается ее мультифакториальный характер. К подъему АД у пациентов с акромегалией могут приводить активация РААС и, как следствие, задержка натрия и воды в организме, которые вызывают периферические отеки, увеличение массы тела, синдром запястного канала [21, 22]; повышение общего периферического сосудистого сопротивления (за счет гипертрофии стенок артерий, эндотелиальной дисфункции, активации СНС) и сердечного выброса, а также синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [25]. Помимо этого, к задержке натрия и воды также могут приводить ингибирование секреции предсердного натрийуретического пептида ИФР-1 и антинатрийуретический эффект инсулина [25].

Как известно, значительное повышение АД может сопровождаться головной болью (повышение систолического давления  $\geq 180$  мм рт.ст. и/или диастолического давления  $\geq 120$  мм рт.ст.). В международной классификации головной боли 3-го пересмотра имеется рубрика, посвященная головной боли, связанной с АГ [26]. Помимо этого, в новых исследованиях была выявлена связь АГ и мигрени [27, 28]. Так, Finocchi et al. описывают общие для мигрени и АГ патогенетические механизмы, такие как эндотелиальная дисфункция, гиперактивация РААС, недостаточная активность вегетативной нервной регуляции [27].

### Патология височно-нижнечелюстного сустава

Акромегалия может являться причиной патологии ВНЧС, которая имеет миогенный и артрогенный компонент. Помимо этого, при заболеваниях ВНЧС может поражаться тройничный нерв [13]. Гиперсекреция СТГ

и ИФР-1 приводит к непропорциональному росту нижней и верхней челюстей, ослаблению связок и сухожилий в области ВНЧС, росту остеоцитов. У больных акромегалией могут наблюдаться прогнатизм, диастема [29]. Патология ВНЧС сопровождается такими симптомами, как головная и лицевая боли, боль в нижней челюсти, оталгия [30]. По данным литературы, хроническая мигрень встречается в 8 раз чаще у пациентов с патологией ВНЧС, чем в общей популяции [31].

#### Апоплексия гипофиза

Апоплексия гипофиза — достаточно редкая клиническая ситуация, связанная с кровоизлиянием в ткань железы либо с ее инфарктом. При этом 80–90% пациентов отмечают возникновение в лобной или ретроорбитальной областях сильнейшего цефалгического синдрома, который может сопровождаться тошнотой, рвотой, офтальмологическими нарушениями (снижение остроты зрения, параличи III, IV, VI пар черепно-мозговых нервов, битемпоральной гемианопсией) [32]. Разные авторы указывают распространенность апоплексии гипофиза среди пациентов с аденомами гипофиза от 2 до 12% [33]. Предполагается, что возникновение головной боли связано с повышением интраселлярного давления, а также с растяжением и раздражением менингеальных оболочек, о чем было сказано выше [34].

#### Психологические факторы

Психические расстройства, такие как депрессия и тревога, связанные с физическими аспектами заболевания (изменения внешности, болевой синдром различной локализации, проведение оперативного вмешательства, сопутствующая патология и осложнения, инвалидизация и т.д.) и значительно ухудшающие качество жизни пациентов, очень часто развиваются у пациентов с акромегалией [35, 36]. По данным крупного проекта Eurolight, проводившегося в Европе, в котором исследовалась первичная головная боль, была выявлена связь между мигренью, депрессивными и тревожными расстройствами. Кроме того, более сильная связь наблюдалась между лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ, абוזусная головная боль), депрессией и тревогой, а головная боль напряжения была ассоциирована только с тревогой [37].

Нарушения сна также являются важным фактором риска первичных головных болей, особенно головной боли напряжения. Качество сна часто ухудшается у пациентов с заболеваниями гипофиза, особенно при акромегалии [11]. Это может быть связано с СОАС, бруксизмом (который тоже приводит к патологии ВНЧС), бессонницей и другими причинами [38].

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Несмотря на то, что о головной боли сообщают до 70% пациентов с соматотропиномами, ее наличие может быть не связано непосредственно с опухолью, так как головная боль сама по себе является довольно распространенной жалобой в общей популяции. Тем не менее СТГ-секретирующую аденому гипофиза можно связать с головной болью в случае, если боль возникла впервые и сочетается с другими симптомами акромегалии [18, 39].

В проспективном исследовании Levy et al. (2005 г.) были проанализированы 84 пациента с опухолью гипофиза (33% — акромегалия) и головной болью. Наиболее распространенными синдромами являлись хроническая мигрень, часто возникающая у пациентов с предшествующей мигренью (46%), и эпизодическая мигрень (30%) [8, 18]. Следующей по частоте была первичная колющая головная боль (27%). В гораздо меньшей степени проявлялись тригеминальные вегетативные цефалгии (ТАСs), к которым относятся кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъекцией в конъюнктиву и слезотечением (SUNCT) (5%), кластерная головная боль (4%) и гемикрания континуа (1%). Шесть проявлений головной боли (7%) не могли быть классифицированы в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 2-го пересмотра [8].

В еще одном проспективном исследовании, проведенном Schankin et al. (2012 г.), головная боль встречалась у 24 из 58 (41%) пациентов с аденомами гипофиза, причем мигрень была зарегистрирована у 11 пациентов (45,8%), головная боль напряжения — у 8 (33,3%), у 4 (16,7%) — и то и другое, мигрень в сочетании с кластерной головной болью — у 1 (4,2%) [9].

В одномоментном исследовании Dallel et al. (2021 г.), в котором приняли участие 146 пациентов с аденомами гипофиза (19,9% — акромегалия), были получены следующие результаты: испытывали головную боль 79 опрошенных (54,1%), из которых 44 (55,7%) сообщили о мигрени, оставшиеся участники испытывали головную боль других типов [10].

В международной классификации головной боли 3-го пересмотра головная боль при акромегалии классифицируется как головная боль, связанная с избыточностью или недостаточностью секреторной функции гипоталамуса или гипофиза [26]. Ее клинические проявления в целом аналогичны первичной головной боли и несильно отличаются от таковых при других формах гормонально-активных и неактивных аденом гипофиза [5].

Головные боли при акромегалии могут локализоваться в любых областях, но чаще всего описываются как фронтальные. Боли могут быть как двусторонними, так и односторонними [1]. В ретроспективном обзоре Wang et al. сообщалось, что у пациентов и с гормон-продуцирующими, и с гормонально-неактивными аденомами гипофиза головная боль соответствовала стороне опухоли [40]. Yu et al. также отмечали, что при односторонних головных болях, связанных с аденомой гипофиза, инвазия в кавернозный синус была ипсилатеральной по отношению к головной боли [3]. В исследовании Levy et al. корреляция между инвазией в кавернозный синус и ипсилатеральной головной болью была выявлена у 10 из 18 пациентов [8].

#### ЛЕЧЕНИЕ

В литературе оценивалось влияние на течение головной боли различных методов лечения акромегалии. Терапия акромегалии в настоящее время предполагает три возможных варианта: нейрохирургическое (трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия), медикаментозное лечение (аналоги соматостатина, антагонисты

рецепторов гормона роста и агонисты дофамина), а также лучевая терапия. Целями при лечении акромегалии являются контроль гиперсекреции гормона роста и ИФР-1, удаление опухоли или контроль ее роста, облегчение симптомов, улучшение качества жизни и снижение смертности [41].

#### Хирургическое лечение

Хотя головная боль при акромегалии является достаточно значимым клиническим проявлением, в настоящее время в литературе имеется мало достоверных исследований, исходя из которых можно было бы делать окончательные выводы о влиянии нейрохирургического лечения на головную боль [5, 11]. Кроме того, после трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии могут развиваться такие осложнения, как послеоперационный гипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, вторичный гипонадизм, центральный несахарный диабет), назальная ликворея, менингит, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона [6]. Тем не менее в некоторых старых проспективных исследованиях было показано, что у многих пациентов с аденомами гипофиза наблюдалось уменьшение интенсивности головных болей, а также частоты возникновения ее приступов после оперативного лечения [5, 9, 15, 39]. В клиническом случае, представленном Rocha et al., также было продемонстрировано исчезновение SUNCT-синдрома после проведенного хирургического удаления гормонально-неактивной аденомы [42]. Напротив, в исследовании Andersson et al. приводятся результаты, в которых отмечен неполный эффект от проведенной операции и даже усиление головных болей [39]. Прогностически благоприятными факторами облегчения головной боли после трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии считаются молодой возраст и гормон-продуцирующая микроаденома [15].

#### Медикаментозная терапия

##### Аналоги соматостатина

Соматостатин — пептидный гормон, который секретируется гипоталамусом и желудочно-кишечным трактом. Помимо подавления секреции гипофизом соматотропного гормона, он может ингибировать секрецию субстанции P, CGRP и VIP, которые, как уже было указано выше, могут участвовать в механизмах возникновения головной боли [5]. Двумя наиболее часто используемыми препаратами при лечении акромегалии являются аналоги соматостатина первого поколения (ACC1) — октреотид и ланреотид [41]. В проводимых исследованиях четкой корреляции между наличием головной боли при акромегалии и уровнями сывороточных ИФР-1 и СТГ, а также размерами аденомы гипофиза выявлено не было. Головные боли могут как купироваться, несмотря на отсутствие биохимического контроля заболевания, так и сохраняться после подавления ИФР-1 и СТГ при использовании аналогов соматостатина [43].

В настоящее время известно шесть типов рецепторов соматостатина (SSTR1, SSTR2A, SSTR2B, SSTR3, SSTR4, SSTR5) [5, 20, 27], которые разделяют на две группы, ингибирующих высвобождение соматотропина 1 и 2 типа:

SRIF1 и SRIF2. Рецепторы соматостатина SSTR2, SSTR3 и SSTR5 относятся к группе SRIF1. Соматостатин и его аналоги через рецепторы данной группы подавляют секрецию гормона роста, а также оказывают антимиотическое действие. В группу SRIF2 включают рецепторы SSTR1 и SSTR4, которые, как предполагается, могут оказывать противовоспалительное и анальгетическое действие [44]. В эндотелии кровеносных сосудов человека экспрессируются рецепторы соматостатина SSTR1 и SSTR4 [45]. По данным литературы, соматостатин, действуя на данные рецепторы, может способствовать вазоконстрикции и, подобно агонистам 5-HT<sub>1</sub> серотониновых рецепторов (триптанам), уменьшать за счет этого головную боль [43].

В старых исследованиях было выяснено, что соматотропины активно экспрессируют рецепторы типов SSTR2 и SSTR5, в меньшей мере — SSTR1 и SSTR3 [18, 46]. Анальгетические свойства ACC1 могут объясняться высоким сродством к SSTR2 [18], так как данный рецептор, широко представленный в спинномозговом ядре тройничного нерва и периаквадуктальном сером веществе [5], играет определенную роль в ноцицепции. Вводимые извне соматостатин и его аналоги в исследованиях приводили к угнетению активности тройничного нерва, что в свою очередь способствовало уменьшению острой кластерной головной боли [47]. В проведенных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях было обнаружено, что октреотид короткого действия при подкожном введении облегчал головную боль примерно у 80% пациентов с акромегалией. Небольшое наблюдательное исследование Kaniuka-Jakubowska et al. (n=18), в котором были отобраны пациенты с акромегалией и головной болью, не имеющие резистентности к ACC1, показало, что использование октреотида пролонгированного действия в комбинации с октреотидом короткого действия уменьшало количество инъекций последнего, что говорит о лучшем контроле головной боли [43]. С рецепторами соматостатина типа SSTR3 и SSTR5 октреотид и ланреотид связываются в меньшей степени [46].

В литературе также имеются данные о применении соматостатина и ACC1 у пациентов без акромегалии с целью обезболивания болей различных локализаций. Так, их применяли для уменьшения боли при онкологических заболеваниях головы и шеи, поджелудочной железы, при метастазах карциноида в костную ткань, при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости [43]. Matharu et al. было проведено плацебо-контролируемое исследование, которое показало эффективность октреотида при кластерной головной боли у пациентов без акромегалии. Авторы приходят к выводу, что данный препарат может применяться у пациентов, у которых отсутствует анальгезирующий эффект при приеме триптанов или у пациентов с их непереносимостью [47].

Тем не менее из-за возможного риска развития зависимости рутинное использование аналогов соматостатина исключительно для облегчения головной боли не рекомендуется. Существуют данные о том, что рецепторы соматостатина могут гетеродимеризоваться с опиатными рецепторами, что может привести к усилению головных болей и тахифилаксии при частом использовании этих препаратов [18, 48].

У некоторой части пациентов с акромегалией имеет место частичная или полная резистентность к аналогам соматостатина первого поколения [41]. Было показано, что в таких случаях хороший обезболивающий эффект может быть оказан пасиреотидом (не зарегистрирован для лечения акромегалии в РФ) [46] — аналогом соматостатина второго поколения, который имеет высокий аффинитет к четырем типам рецепторов соматостатина (SSTR1, SSTR2, SSTR3 И SSTR5) [44]. Резистентность к АСС1 в литературе связывается с экспрессией аденомой усеченной формы рецептора SSTR5, низкой экспрессией SSTR2, изначально высокими концентрациями гормона роста, высокими значениями Ki-67, редкогранулированным типом соматотропина, низкими уровнями E-кадгерина в цитоплазме опухолевых клеток и белка, ингибирующего Raf-киназу, наличием мутации в гене *AIP*, гиперинтенсивным сигналом на T2-взвешенных изображениях при МРТ гипофиза, молодым возрастом пациентов и мужским полом. Тем не менее влияние данных факторов на отсутствие или недостаточность эффекта терапии октреотидом и ланреотидом остается все еще неясным и требует дальнейшего изучения [46, 49].

#### Агонисты дофамина

Агонисты дофамина (бромокриптин, каберголин) при акромегалии могут использоваться при сочетанной гиперсекреции аденомой СТГ и пролактина или в случае наличия у пациента с акромегалией резистентности к АСС1 [50]. В разных исследованиях было показано, что агонисты дофамина могут способствовать как облегчению головной боли при аденомах гипофиза, так и усиливать ее [18, 51, 52]. При лечении пролактином агонистами дофамина ремиссия головной боли достигается чаще, чем при лечении акромегалии, вероятно, из-за уменьшения размеров опухоли [5].

#### Антагонисты рецепторов гормона роста

Пэгвисомант — аналог человеческого гормона роста, связываясь с его рецепторами на поверхности клеток периферических тканей, блокирует эти рецепторы. В частности, способствует значительному уменьшению продукции ИФР-1, блокируя рецепторы СТГ на мембране гепатоцитов. Данный препарат назначается пациентам с частичной или полной резистентностью к АСС1. Однако ввиду отсутствия достаточного клинического опыта, пэгвисомант не показан для лечения головной боли как отдельного симптома у пациентов с акромегалией. Имеются данные о том, что в течение первого года на фоне лечения пэгвисомантом у некоторых пациентов отмечался рост соматотропиномы, что, возможно, способствует усилению головной боли. Рекомендуется периодически выполнять повторные МРТ-исследования для оценки размера опухоли [49, 50]. Кроме этого, согласно утвержденной инструкции по применению препарата, головная боль является частым побочным эффектом при инициации лечения пэгвисомантом [53].

#### Лучевая терапия

Лучевая терапия является альтернативным методом лечения, если хирургическое вмешательство и/или медикаментозное лечение противопоказано или было ма-

лоэффективным, например, в связи с инвазией аденомы гипофиза в кавернозный синус, когда невозможно выполнить ее полное удаление. Однако данный метод лечения низкоэффективен в облегчении головных болей, так как результат может проявляться в течение 5–10 лет, а в некоторых случаях даже усугублять симптоматику [5, 15]. В ретроспективном исследовании Losa et al. было отмечено, что у 8 из 83 пациентов с акромегалией (9,6%) возникло временное усиление головной боли в раннем постлучевом периоде [54]. Giustina et al. делают предположение о том, что это может быть связано с компрессией соседних внутричерепных структур отеком остаточной опухолевой ткани в ответ на облучение. Это подтверждается успешным купированием симптомов глюкокортикостероидной (ГКС) терапией в высоких дозах [5].

#### Лечение первичных головных болей

Для лечения первичных головных болей при акромегалии в неврологической практике используются стандартные алгоритмы, как для общей популяции. Эффективность неврологических препаратов для лечения головных болей у пациентов с акромегалией мало изучена, мы не нашли данных в литературе.

Для лечения головной боли напряжения, согласно клиническим рекомендациям, используются поведенческая и профилактическая терапии, а также медикаментозная — для купирования приступов: парацетамол в дозе 1000 мг, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — ибупрофен 400 мг, кетопрофен 25 мг, ацетилсалициловая кислота 500–1000 мг и др., при этом наименее эффективным в облегчении головной боли считается парацетамол, а ацетилсалициловая кислота обладает меньшим обезболивающим эффектом, чем другие НПВП. Также необходимо помнить о рисках развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как НПВП-гастропатия и желудочно-кишечное кровотечение [55].

Пациентам с частыми приступами ГБН может быть предложена профилактическая терапия, которая направлена на уменьшение количества принимаемых обезболивающих препаратов и на улучшение качества жизни и которая предполагает прием антидепрессантов, например, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (амитриптилин 50–150 мг в сутки, венлафаксин 150 мг в сутки) [55].

Для терапии ГБН не используются триптаны, опиоиды, так как при их приеме высок риск развития ЛИГБ. При наличии выраженной дисфункции перикраниальных мышц дополнительно могут быть использованы миорелаксанты [55].

Современное лечение мигрени, как и лечение ГБН, включает поведенческую терапию, купирование приступов и профилактическую терапию. Для купирования легких и среднетяжелых приступов мигрени применяются НПВП (ацетилсалициловая кислота 1000 мг, ибупрофен 200–800 мг и др.) и парацетамол 1000 мг, а также противорвотные средства (метоклопрамид, домперидон). При тяжелых приступах мигренозной боли используются агонисты 5-HT<sub>1</sub> серотониновых рецепторов, или триптаны (суматриптан, золмитриптан, элетриптан) [56, 57].

С целью профилактики приступов мигрени пациентам могут назначаться бета-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол), противосудорожные препараты (вальпроевая кислота, топирамат, габапентин), антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин), блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан) [56].

Помимо этого, в последнее время для облегчения приступов мигрени появились новые препараты: агонисты 5-HT<sub>1F</sub> рецепторов (дитаны) и антагонисты рецепторов CGRP (гепанты) [57]. Обезболивающий эффект дитанов связан с торможением высвобождения CGRP из нейронов тройничного ганглия, а гепантов — с блокадой рецепторов CGRP. Данные группы препаратов не обладают сосудосуживающим эффектом и могут быть рекомендованы пациентам, которым противопоказаны триптаны в связи патологией с сердечно-сосудистой системы [58]. Однако данные препараты пока не зарегистрированы в РФ.

Еще одной новой группой препаратов являются моноклональные антитела к рецепторам CGRP (эренумаб) и непосредственно к самому CGRP (фреманезумаб) [57]. Данные препараты хорошо показали себя в профилактике хронической мигрени [58, 59], которая, исходя из проведенных исследований, наиболее часто встречается у больных акромегалией [7–10]. Также только при хронической мигрени используются инъекции ботулотоксина типа А [56, 57].

Для лечения острых приступов кластерной головной боли используются подкожное или интраназальное введение триптанов, а также ингаляции 100% кислорода. Несмотря на обилие препаратов, используемых в лечении и профилактике других видов головной боли, при кластерной головной боли наилучшую эффективность показали верапамил и препараты лития. Имеются данные по применению топирамата, габапентина, вальпроевой кислоты и мелатонина для профилактики кластерной головной боли, а также гальканезумаба (моноклональное антитело к CGRP) при эпизодической кластерной головной боли. Тем не менее проводились только открытые исследования, поэтому данные вещества не могут быть одобрены для профилактики кластерной головной боли. Для промежуточной терапии кластерной боли, которая применяется у пациентов в ожидании начала действия профилактического лечения, используются пероральный прием ГК (преднизолон) или блокада затылочного нерва при помощи ГК [60, 61].

Практикующим врачам необходимо не только помнить, но и сообщать пациентам о том, что чрезмерное употребление препаратов с целью купирования головных болей (НПВП  $\geq 15$  дней в месяц, триптаны  $\geq 10$  дней в месяц) может быть причиной развития ЛИГБ. Помимо этого, следует минимизировать прием комбинированных препаратов, содержащих кофеин, кодеин, барбитураты, так как они также могут повышать риск развития ЛИГБ [56].

Пациентам также рекомендуется вести дневник головной боли для проведения дифференциальной диагностики между разными формами головной боли при постановке диагноза и для оценки качества проводимого лечения [55].

## Другое

В литературе имеются данные о применении при головной боли, ассоциированной с ВЧГ, с различной эффективностью ингибитора карбоангидразы (ацетазоламид), топирамата, осмотических, тиазидных, петлевых (фуросемид) диуретиков, ГК (преднизолон, дексаметазон), люмбальной пункции, вентрикулоперитонеального шунтирования, которые использовали с целью снижения внутричерепного давления [12, 20, 21, 62, 63]. Если ВЧГ развилась на фоне лечения СТГ-дефицита препаратами гормона роста, то рекомендуется снижать дозировку или, если есть такая возможность, полностью отменять данные препараты [62].

Даже при достижении ремиссии акромегалии суставные боли при патологии ВЧС, а также головные боли вследствие нее могут сохраняться, так как изменения черт лица и деформации нижней челюсти не исчезают. Боли в таком случае купируются при назначении НПВП, миорелаксантов, антидепрессантов (амитриптилин), анксиолитиков (бензодиазепины), противосудорожных препаратов (диазепам, габапентин), внутрисуставных инъекций ГК в ВЧС [30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с аденомами гипофиза, секретирующими гормон роста, часто страдают от сильной головной боли, которая приводит не только к снижению качества их жизни, но даже может стать причиной инвалидизации. Патогенетические механизмы этой головной боли остаются недостаточно изученными, хотя, вероятно, представляют собой комбинацию механических, биохимических, сосудистых, психологических и других механизмов, а также индивидуальной предрасположенности пациента к головной боли.

Цефалгический синдром у больных акромегалией может не купироваться полностью даже в случае достижения ремиссии основного заболевания, поэтому не может быть критерием эффективности лечения акромегалии. Лечащий врач должен предупреждать пациентов об этом, чтобы избежать неоправданных ожиданий. В таких случаях пациентов необходимо направлять к неврологу, специализирующемуся на диагностике и лечении головной боли (цефалгологу), или в специализированный центр лечения боли (головной боли).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Нуруллина Г.М. — концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста; Пушкарев И.Н. — поиск и анализ литературы, написание текста; Пржиялковская Е.Г. — поиск и анализ литературы, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Donovan LE, Welch MR. Headaches in Patients with Pituitary Tumors: a Clinical Conundrum. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(8):57. doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0709-1>
- Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *J Neurol.* 2023;270(7):3654-3666. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11706-1>
- Yu B, Ji N, Ma Y, Yang B, Kang P, Luo F. Clinical characteristics and risk factors for headache associated with non-functioning pituitary adenomas. *Cephalalgia.* 2017;37(4):348-355. doi: <https://doi.org/10.1177/0333102416648347>
- Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician.* 2013;88(5):319-327
- Giustina A, Gola M, Colao A, et al. The management of the patient with acromegaly and headache: a still open clinical challenge. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(10):919-924. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346442>
- Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И., Маслова И.С., Николаева А.Р. Клинические характеристики и эффективность лечения акромегалии в Удмуртской Республике по данным регионального регистра // *Альманах клинической медицины.* — 2022. — Т. 50. — №3. — С. 170-176. [Nurullina GM, Akhmadullina GI, Maslova IS, Nikolaeva AR. Clinical characteristics and efficacy of acromegaly treatment in the Udmurt Republic. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(3):170-176. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-037>
- Zhang Y, Pan Q, Jiang H, et al. A prospective study of headache and neuropeptides in patients with pituitary adenomas. *Cephalalgia.* 2019;39(8):1049-1057. doi: <https://doi.org/10.1177/0333102419839963>
- Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain.* 2005;128(Pt8):1921-1930. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awh525>
- Schankin CJ, Reifferscheid AK, Krumbholz M, et al. Headache in patients with pituitary adenoma: clinical and paraclinical findings. *Cephalalgia.* 2012;32(16):1198-1207. doi: <https://doi.org/10.1177/0333102412462639>
- Dallel S, Devoize L, Tauveron I, et al. Characteristics of pain in patients with pituitary adenomas: A cross-sectional study. *Eur J Pain.* 2021;25(4):913-923. doi: <https://doi.org/10.1002/ejp.1721>
- Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Weber Carneiro R, Maubach JM, Harbeck B, Brabant G. Headache and pituitary disease: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(6):760-769. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12314>
- Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007;68(Suppl 5):41-47. doi: <https://doi.org/10.1159/000110474>
- Graff-Radford SB. Temporomandibular disorders and headache. *Dent Clin North Am.* 2007;51(1):129-vii. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2006.09.005>
- Gondim JA, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Schops M, Gomes E, Ferraz T. Headache associated with pituitary tumors. *J Headache Pain.* 2009;10(1):15-20. doi: <https://doi.org/10.1007/s10194-008-0084-0>
- Suri H, Dougherty C. Clinical Presentation and Management of Headache in Pituitary Tumors. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(8):55. doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0710-8>
- Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1789-1793. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6611>
- Hayashi Y, Sasagawa Y, Oishi M, et al. Contribution of Intrasellar Pressure Elevation to Headache Manifestation in Pituitary Adenoma Evaluated With Intraoperative Pressure Measurement. *Neurosurgery.* 2019;84(3):599-606. doi: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy087>
- Levy MJ. The association of pituitary tumors and headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11(2):164-170. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0166-7>
- Kaiser EA, Russo AF. CGRP and migraine: could PACAP play a role too? *Neuropeptides.* 2013;47(6):451-461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2013.10.010>
- King HJ, Luther E, Morell AA, Ivan M, Komotar RJ. Management of a Growth Hormone-Secreting Pituitary Macroadenoma Associated With Idiopathic Intracranial Hypertension and an Empty Sella. *Cureus.* 2023;15(1):e34471. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.34471>
- Olson SL, Wallace JD, Atkinson L, Cuneo RC. Benign intracranial hypertension associated with acromegaly. *Endocrinologist.* 2005;15:4. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ten.0000162371.75025.59>
- Malozowski S, Tanner LA, Wysowski DK, Fleming GA, Stadel BV. Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *J Pediatr.* 1995;126(6):996-999. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)70232-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70232-6)
- Lampit M, Nave T, Hochberg Z. Water and sodium retention during short-term administration of growth hormone to short normal children. *Horm Res.* 1998;50(2):83-88. doi: <https://doi.org/10.1159/000023239>
- Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.02.001>
- Puglisi S, Terzolo M. Hypertension and Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(4):779-793. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.08.008>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. doi: <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Finocchi C, Sassos D. Headache and arterial hypertension. *Neurol Sci.* 2017;38(Suppl 1):67-72. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2893-x>
- Zhang J, Mao Y, Li Y, et al. Association between migraine or severe headache and hypertension among US adults: A cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023;33(2):350-358. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.11.014>
- Wechsler S. Facial Pain and Temporomandibular Joint Dysfunction Secondary to Acromegaly: Treatment with Manual Therapy, Neuromuscular Re-education - A Case Report. *Rehabil Oncol.* 2020;38(3):127-133. doi: <https://doi.org/10.1097/01.reo.0000000000000190>
- Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Am Fam Physician.* 2015;91(6):378-386
- Thomas DC, Khan J, Manfredini D, Ailani J. Temporomandibular Joint Disorder Comorbidities. *Dent Clin North Am.* 2023;67(2):379-392. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2022.10.005>
- Donegan D, Erickson D. Revisiting Pituitary Apoplexy. *J Endocr Soc.* 2022;6(9):bvac113. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bvac113>
- Нуруллина Г.М., Пушкарев И.Н., Пигарова Е.А., Латкина Н.В., Ахмадуллина Г.И. Кровоизлияние в соматотропиному как первый повод для обследования пациентки с ранее не диагностированными акромегалией и папиллярным раком щитовидной железы // *Альманах клинической медицины.* — 2023. — Т. 51. — №2. — С. 126-133. [Nurullina GM, Pushkarev IN, Pigarova EA, Latkina NV, Akhmadullina GI. Hemorrhage into a somatotropinoma as a first reason for examination of a patient with previously undiagnosed acromegaly and papillary thyroid cancer. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(2):126-133 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2023-51-011>
- Suri H, Dougherty C. Presentation and Management of Headache in Pituitary Apoplexy. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(9):61. doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0798-5>
- Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev.* 2019;40(1):268-332. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00115>
- Moon S, Hong S, Han K, Park CY. Risk of depression in patients with acromegaly in Korea (2006-2016): a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(3):363-371. doi: <https://doi.org/10.1093/ajendo/lvad120>
- Lamp C, Thomas H, Tassorelli C, et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain.* 2016;17:59. doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0649-2>
- Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Sleep and Tension-Type Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(7):44. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0953-8>

39. Andersson A, Hallén T, Olsson DS, et al. Headache Before and After Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Tumor Surgery: A Prospective Study. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2021;83(Suppl 2):e360-e366. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729180>
40. Wang SJ, Hung CW, Fuh JL, Lirng JF, Hwu CM. Cranial autonomic symptoms in patients with pituitary adenoma presenting with headaches. *Acta Neurol Taiwan*. 2009;18(2):104-112
41. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1-13. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>
42. Rocha Filho PA, Galvão AC, Teixeira MJ, et al. SUNCT syndrome associated with pituitary tumor: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(2B):507-510. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2006000300029>
43. Kaniuka-Jakubowska S, Levy MJ, Pal A, et al. A study of acromegaly-associated headache with somatostatin analgesia. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(3):e220138. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0138>
44. Lovato CM, Kapsner PL. Analgesic effect of long-acting somatostatin receptor agonist pasireotide in a patient with acromegaly and intractable headaches. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017219686. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219686>
45. Curtis SB, Hewitt J, Yakubovitz S, Anzarut A, Hsiang YN, Buchan AM. Somatostatin receptor subtype expression and function in human vascular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(6):H1815-H1822. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.6.H1815>
46. Marina D, Burman P, Klose M, et al. Truncated somatostatin receptor 5 may modulate therapy response to somatostatin analogues — Observations in two patients with acromegaly and severe headache. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(5):262-267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.07.003>
47. Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study [published correction appears in *Ann Neurol*. 2004 Nov;56(5):751]. *Ann Neurol*. 2004;56(4):488-494. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.20210>
48. Otsuka F, Mizobuchi S, Ogura T, Sato K, Yokoyama M, Makino H. Long-term effects of octreotide on pituitary gigantism: its analgesic action on cluster headache. *Endocr J*. 2004;51(5):449-452. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.449>
49. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update [published correction appears in *J Endocrinol Invest*. 2017 Dec 28]. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(6):577-589. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0614-1>
50. Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(2):333-346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.11.007>
51. Pulido Fontes L, Mayor Gómez S. SUNCT (Short-lasting unilateral neuralgiform headache attack with conjunctival injection and tearing) associated with pituitary lesion. *Neurologia*. 2015;30(7):458-459. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.09.002>
52. De Pue A, Lutin B, Paemeleire K. Chronic cluster headache and the pituitary gland. *J Headache Pain*. 2016;17:23. doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0614-0>
53. Инструкция по применению препарата Пэгвисомант. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b6b29f41-ae8b-4e36-95ae-dfb77bb91dce](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b6b29f41-ae8b-4e36-95ae-dfb77bb91dce)
54. Losa M, Gioia L, Picozzi P, et al. The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2546-2552. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0135>
55. Всероссийское общество неврологов, межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению головной боли». Клинические рекомендации по головной боли напряжения у взрослых, 2021. [Vserossijskoe obshchestvo nevrologov, mezhregionalnaya obshchestvennaya organizaciya «Rossijskoe obshchestvo po izuceniyu golovnoj boli». Klinicheskie rekomendacii po glavnoj boli napryazheniya u vzroslyh, 2021 (In Russ.)]
56. Всероссийское общество неврологов, межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению головной боли». Клинические рекомендации по мигрени у взрослых, 2021. [Vserossijskoe obshchestvo nevrologov, mezhregional'naya obshchestvennaya organizaciya «Rossijskoe obshchestvo po izuceniyu golovnoj boli». Klinicheskie rekomendacii po migreni u vzroslyh, 2021 (In Russ.)]
57. Zobdeh F, Ben Kraiem A, Attwood MM, et al. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol*. 2021;178(23):4588-4607. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.15657>
58. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice [published correction appears in *Headache*. 2019;59(4):650-651]. *Headache*. 2019;59(1):1-18. doi: <https://doi.org/10.1111/head.13456>
59. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022;23(1):67. doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x>
60. Diener HC, May A. Drug Treatment of Cluster Headache. *Drugs*. 2022;82(1):33-42. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01658-z>
61. Cheema S, Matharu M. Cluster Headache: What's New? *Neurol India*. 2021;69(Supplement):S124-S134. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.315983>
62. Quist TS, Wall M. Growth hormone-related intracranial hypertension. *EyeRounds.org*. 2019. Available from: <http://EyeRounds.org/cases/288-gh-related-iih.htm>
63. Goyal A, Zarroli K. Should topiramate be initial therapy in the management of idiopathic intracranial hypertension?: A literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(42):e35545. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035545>

Рукопись получена: 18.12.2023. Одобрена к публикации: 24.01.2024. Опубликовано online: 30.10.2024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Нуруллина Гузель Михайловна**, к.м.н. [**Guzel M. Nurullina**, PhD]; адрес: Россия, 426039, Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 57 [address: 57 Votkinskoe shosse street, 426039 Izhevsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-6024>; SPIN-код: 5885-7116; e-mail: dallila@mail.ru

**Пушкарев Игорь Николаевич** [Igor N. Pushkarev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3992-6420>; SPIN-код: 7058-7491; e-mail: i.push99@yandex.ru

**Пржиялковская Елена Георгиевна** [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; SPIN-код: 9309-3256; e-mail: przhialkovskaya.elena@gmail.com

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Нуруллина Г.М., Пушкарев И.Н., Пржиялковская Е.Г. Цефалгический синдром у больных акромегалией // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 14-22. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13423>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Nurullina GM, Pushkarev IN, Przhialkovskaya EG. Cephalgic syndrome in patients with acromegaly. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):14-22. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13423>

## НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ГОРМОНЫ ИЗ СЕМЕЙСТВА ФАКТОРОВ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ



© С.А. Гронская\*, Н.В. Русяева, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Факторы роста фибробластов (ФРФ) — это группа сигнальных молекул, получивших свое название благодаря положительному влиянию на рост и размножение фибробластов. ФРФ оказывают свои эффекты преимущественно локально в тканях. Однако ФРФ 19, ФРФ 21 и ФРФ 23 секретируются в кровь и оказывают влияние на отдаленные органы и ткани, поэтому их можно классифицировать как неклассические гормоны. Биологическая роль ФРФ многообразна и зависит в большей степени от рецепторов и кофакторов, участвующих в передаче сигнала. ФРФ 19 и ФРФ 21 вовлечены в обмен глюкозы и липидов, а ФРФ 23 известен своим влиянием на обмен фосфора. ФРФ являются перспективными мишенями для разработки лекарственных средств. В настоящем обзоре суммируются современные знания о биологических эффектах неклассических гормонов из семейства ФРФ и потенциальные возможности их применения в качестве терапевтических мишеней.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фактор роста фибробластов; ФРФ 23; ФРФ 19; ФРФ 21.

## NON-CLASSICAL HORMONES FROM THE FIBROBLAST GROWTH FACTOR FAMILY

© Sofya A. Gronskaja\*, Nadezhda V. Rusaeva, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Fibroblast growth factors (FGFs) are a group of signaling molecules named for their ability to promote the growth and proliferation of fibroblasts and various other cell types. Typically, FGFs exert their effects locally by binding to receptors within the tissues where they are synthesized. However, certain members of this family, such as FGF 19, FGF 21, and FGF 23, diverge from this pattern. Following synthesis, these FGFs enter the bloodstream and act on distant organs and tissues by binding to their receptors and associated cofactors, thereby classified as non-classical hormones within the FGF family.

The biological functions of FGFs are diverse and contingent upon the specific receptors and cofactors involved in their signaling pathways. For instance, FGF 19 and FGF 21 play crucial roles in regulating glucose and lipid metabolism, whereas FGF 23 primarily influences phosphorus metabolism. Given their varied roles, FGFs present promising targets for therapeutic interventions and drug development.

This review aims to consolidate current understanding of FGF family hormones, elucidating their biological impacts and exploring their potential applications as therapeutic targets.

**KEYWORDS:** fibroblast growth factor; FGF23; FGF19; FGF21.

### ВВЕДЕНИЕ

Факторы роста фибробластов (ФРФ) (Fibroblast growth factors (FGF) — это белки, регулирующие множество биологических процессов, в частности, пролиферацию и дифференцировку клеток. ФРФ открыли в 1973 г., и был показан их стимулирующий эффект на рост фибробластов [1]. В состав семейства факторов роста фибробластов (ФРФ) входят 23 белка (рис. 1). Большинство ФРФ действуют паракринно, то есть оказывают влияние только на соседние клетки. Однако ФРФ 19, 21, 23 обладают эндокринными свойствами, секретируются в кровоток и воздействуют на специфические рецепторы в отдаленных органах и тканях [2]. ФРФ обладают структурным сходством, реагируют с рецепторами факторов роста фибробластов 1, 2, 3, 4 типов (ФРФР 1–4), (Fibroblast growth factor receptors 1, 2, 3, 4) (FGFR1–4)), участвуют в регуляции ангиогенеза, эмбриогенеза, регенерации [1]. ФРФ способны связываться с разными ФРФР. Специфичность и эффекты определяются многообразием комбинаций

ФРФ + ФРФР + кофактор, которые в комплексе активируют специфические сигнальные пути. Например, для паракринных ФРФ в качестве кофактора выступает гепарин / гепаринсульфат, а для эндокринных ФРФ — белок Клото (klotho). Без наличия кофактора, аффинность ФРФ к рецепторам низкая.

ФРФ — ценные мишени для разработки лекарственных веществ. Уже сейчас доступны препараты для лечения ожоговых и язвенных ран, разрабатываются регенерирующие и противоопухолевые средства [1].

### ФРФ 19

У человека ФРФ 19 синтезируется преимущественно в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ): в эпителии желчного пузыря, подвздошной кишке, в в печени. Концентрация ФРФ 19 в желчи превышает таковую в системном кровотоке в 20–100 раз. Ген ФРФ 19 (*FGF19*) локализован в хромосоме 11 (11q13.1), состоит из 216 аминокислот, гомологичен мышинному белку FGF15. Связь с рецепторами



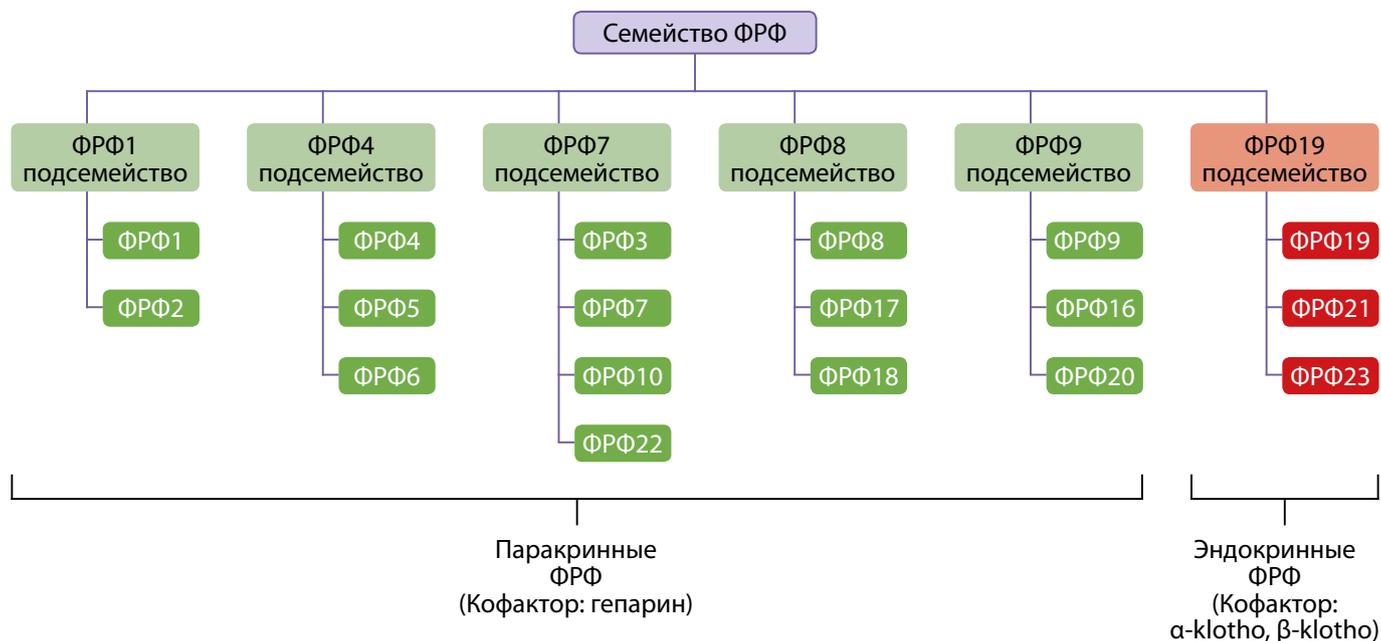


Рисунок 1. Структура семейства ФРФ.

**Описание.** ФРФ млекопитающих классифицируются на шесть подсемейств, при этом эндокринными свойствами обладает лишь одно подсемейство, включающее ФРФ 19, 21, 23. Паракринные ФРФ связываются с рецепторами ФРФР 1–4 и активируют их с помощью кофактора гепарин/гепаринсульфат. Эндокринные ФРФ связываются с рецепторами ФРФР 1–4 и активируют их с помощью кофактора из семейства Клото.

Адаптировано Hui Q, Jin Z, Li X, Liu C, Wang X. FGF Family: From Drug Development to Clinical Application. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1875. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19071875>.

разнообразна. Существует высокоспецифичная связь с ФРФ Р4. В присутствии β-клото (β-klotho) ФРФ 19 активирует и другие рецепторы, т.е. ФРФР 1–3. ФРФ 19 преимущественно воздействует на печень, являющуюся органом-мишенью, т.к. в ней экспрессируются высокоспецифичный рецептор ФРФР4 и основной кофактор β-klotho. Внутриклеточная передача сигнала включает в себя активацию mTOR1 — и ERK-зависимых сигнальных путей [12].

ФРФ 19 участвует в распределении питательных веществ, его секреция значительно возрастает через 90–120 минут после приема пищи, а также его называют «гормоном сытости». Экзогенными стимуляторами секреции ФРФ 19 являются жиры и углеводы. Эндогенные регуляторы секреции ФРФ 19 разнообразны, но самым многообещающим с точки зрения возможных лечебных подходов является путь активации секреции ФРФ 19 через фарнезоидный рецептор X (FXR). FXR является одним из рецепторов желчных кислот (ЖК), а при его стимуляции транскрипция гена *FGF19* возрастает [3]. На активность ФРФ 19 также могут влиять колебания в экспрессии белка Клото. Еще одним механизмом индукции эффектов ФРФ 19 является изменение печеночной продукции β-klotho. Индукция осуществляется через стимуляцию FXR, а ингибиторами продукции β-klotho являются miRNA-34a, IL-1β в печени и TNF-α в адипоцитах [4]. Наконец, имеет место конкуренция между ФРФ 21 и ФРФ 19 за корецептор Клото.

ФРФ 19 играет важную роль в регуляции количества и состава желчи, воздействуя на FXR и мембранный рецептор ЖК (TGR5). Сами ЖК могут модулировать экспрессию *FGF 19*, благодаря их связыванию с FXR. Степень индукции экспрессии варьирует у разных ЖК: хенодезоксихолевая, гликодезоксихолевая и холевая кислоты оказывают максимальный эффект, литохолевая

и обетихолевая — умеренный, урсодезоксихолевая — слабый. По принципу отрицательной обратной связи сам ФРФ 19 ингибирует секрецию ЖК, подавляя активность CYP7A1 — ключевого фермента классического пути синтеза ЖК. ФРФ 19 влияет и на состав желчи, блокируя CYP7A1, направляет синтез ЖК по альтернативному пути [3]. ФРФ 19 оказывает влияние на объем желчи. У мышей с нефункциональным ФРФ 15 (аналогичен человеческому ФРФ 19) объем желчи в желчном пузыре снижался, а после введения ФРФ 15/19 повышался более, чем в 10 раз [5]. Результаты, полученные у мышей, были подтверждены и в исследованиях на человеке [3].

ФРФ 19 участвует в распределении питательных веществ. Так, на мышах было показано, что экзогенное введение ФРФ 19 усиливает синтез белка и гликогена [6]. Существуют исследования о взаимосвязях между ФРФ 19 и инсулином. В целом, инсулин потенцирует действие ФРФ 19. Инсулин увеличивает уровень ФРФР4 в печени, тем самым потенцируя действие ФРФ 19 на секрецию ЖК [3]. Действие инсулина и ФРФ 19 сходно, но осуществляется через разные внутриклеточные механизмы: инсулин действует преимущественно через систему фосфатинозитол-3-киназа/Akt/Tor/p70S6K, а ФРФ 19 — через сигнальный путь ERK (Ras-ERK, MAPK/ERK) [6]. В постпрандиальном периоде ФРФ 19 подавляет глюконеогенез и цикл трикарбоновых кислот [7]. ФРФ 19 проявляет некоторый антагонизм по отношению к инсулину. Так, он, в отличие от инсулина, при однократном введении не увеличивает количество триглицеридов в печени [6] и даже подавляет экспрессию ферментов липогенеза, увеличивает активность сигнального белка и активатора транскрипции из семейства белков STAT (Signal Transducer And Activator Of Transcription 3 (STAT3)), снижает экспрессию гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, бета-коактиватор 1 (Peroxisome

Proliferator-Activated Receptor Gamma, Coactivator 1 Beta (PGC1 $\beta$ )), увеличивает экспрессию ферментов окисления жирных кислот, ингибирует экспрессию ферментов цикла монокарбоновых кислот [3]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) регистрируются более низкие показатели циркулирующего ФРФ 19 независимо от массы тела, причем уровни ФРФ 19 и глюкозы натощак находятся в обратной зависимости друг от друга [3]. В долгосрочной перспективе ФРФ 19 способствует снижению накопления липидов в печени.

ФРФ 19 оказывает влияние на энергетический обмен, увеличивая интенсивность расхода энергии, что сопровождается повышением потребления кислорода, улучшением чувствительности к инсулину, повышением утилизации глюкозы и липидов, снижением содержания жировой ткани в организме. Также сообщается, что ФРФ 19 увеличивает выработку адипонектина адипоцитами, тем самым снижая выраженность НАЖБП. Вероятно, ФРФ 19 и адипонектин взаимно регулируют уровень друг друга по реципрокному принципу. У лиц с ожирением наблюдаются более низкие уровни базального ФРФ 19 в крови, коррелирующие с выраженностью висцерального ожирения, причем ассоциации с уровнем глюкозы крови или инсулинорезистентностью не наблюдаются [8].

Эффекты ФРФ 19 на центральную нервную систему проявляются в усилении гликолиза, торможении глюконеогенеза, повышении секреции инсулина и подавлении секреции глюкагона, уменьшении потребления пищи, снижении массы тела [7]. Эксперименты с введением ФРФ 19 в различные отделы центральной нервной системы (ЦНС) грызунов выявили новые механизмы центральной регуляции углеводного обмена. В частности, важную роль в ФРФ 19 — опосредованном снижении уровня гликемии играет гипоталамус, экспрессирующий как белок Клото, так и рецепторы ФРФР 1-го (Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1)) и 4-го (Fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4)) типов, и участки заднего мозга, включающие в себя интегративный центр вегетативной нервной системы [3]. Введение ФРФ 19 в латеральный желудочек мозга мыши вызывает столь же выраженное действие на метаболизм, как и инъекции в периферическое кровяное русло, и предполагается, что именно ЦНС играет ключевую роль в реализации системных эффектов ФРФ 19. В частности, расход энергии увеличивается из-за активации симпатической нервной системы. Положительное влияние на углеводный обмен осуществляется, вероятно, еще двумя путями: непосредственным модулированием секреции инсулина и глюкагона и через подавление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси со снижением уровня АКТГ и кортизола [9].

ФРФ 19 влияет на мышечную ткань и способен увеличивать количество крупных мышечных волокон [10]. Введение ФРФ 19 молодым и пожилым мышам, вскормленным богатой жирами диетой, помимо известных позитивных эффектов на углеводный и липидный обмен и массу тела, приводило к улучшению силы захвата, препятствовало потере мышечной массы, снижало экспрессию маркеров мышечной атрофии [11].

Имеются данные о влиянии ФРФ 19 на костную ткань [12]. ФРФ 19 способен усиливать остеогенную диф-

ференцировку посредством активации Wnt/ $\beta$ -катенин сигнального пути, ингибировать остеокластогенез через путь остеопротегерин (OPG)/активатор рецептора лиганда NF- $\kappa$ B (RANKL), за счет чего замедляется потеря костной массы при ожирении [12]. При исследовании 73 пациентов старше 60 лет уровень ФРФ 19 был ассоциирован с более высокой минеральной плотностью кости (МПК) [13].

ФРФ 19 участвует в эмбриогенезе: он необходим для развития внутреннего уха, органа зрения, нервной системы, сердца [3].

ФРФ 19 обладает онкогенным действием. Он является мощным стимулятором пролиферации гепатоцитов. Этот эффект становится основой онкогенного влияния ФРФ 19 — при избытке повышается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и опухолей другой локализации, а стимуляция пролиферации опосредована именно высоким количеством ФРФР4 на поверхности печени [3]. С другой стороны, пролиферативный эффект необходим для регенерации печеночной ткани при повреждении печени, в том числе при воздействии канцерогенов. Недостаток ФРФ 19 может привести к повреждению печени вследствие гиперпродукции ЖК и их внутрипеченочного накопления [14].

#### ФРФ 21

Фактор роста фибробластов 21 (ФРФ21) — это белок, состоящий из 208 аминокислот и локализующийся на хромосоме 19 (19q13.33). Ген ФРФ21 (*FGF21*) в организме человека наиболее экспрессирован в печени, жировой ткани, поджелудочной железе, сердечной мышце [15]. ФРФ 21 — это сигнальная молекула, которая связывает печень, ЦНС и жировую ткань, когда необходимо скорректировать расход энергии. ФРФ 21 синтезируется печенью в ответ на пищевые сигналы и с кровотоком достигает ЦНС. Там он оказывает свое основное действие: приводит к смене пищевых приоритетов и, путем центральной бета-адренергической стимуляции, усиливает термогенез в бурой жировой ткани (БЖТ). Таким образом, ФРФ 21 является важнейшим фактором преодоления окислительного стресса и митохондриальной дисфункции [16].

Секреция ФРФ 21 усиливается при пищевом стрессе (при голодании, ограничении белка, кетогенной или высокоуглеводной диете), физической нагрузке и в иных стрессовых условиях. В спокойном состоянии его уровень практически не определяется. Активация происходит при участии факторов транскрипции Activating Transcription Factor 4 (ATF4) и Nuclear Respiratory Factor (NRF). Кроме того, иницируют секрецию ФРФ 21 углеводы, особенно фруктоза [17].

ФРФ 21 осуществляет свои эффекты через связывание с рецепторами ФРФР1с в присутствии  $\beta$ -klotho. После активации рецептора запускается сигнальный митоген-активируемый протеинкиназный путь (Ras/Raf/MAPK). MAPK индуцирует внеклеточные сигнальные киназы ERK1 и ERK2, которые проникают в ядро и стимулируют транскрипцию генов-мишеней [18]. Помимо этого, ФРФ 21 также активирует 5'АМФ-активируемую протеинкиназу (AMP-activated protein kinase (AMPK) and the histone/protein deacetylase SIRT1 (AMPK-SIRT1))

и сигнальный путь, который индуцирует посттрансляционную модификацию белков [18]. Найдены факторы, которые изменяют взаимодействие ФРФ 21 с рецептором и его эффекты. Так, при ожирении наблюдается резистентность к ФРФ 21. Это обусловлено, во-первых, сниженной экспрессией ФРФ1с в жировой ткани при ожирении. Во-вторых, сниженной экспрессией  $\beta$ -klotho из-за избыточного выброса TNF- $\alpha$  из адипоцитов [19]. Напротив, тиазолидинионы и глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) увеличивают экспрессию  $\beta$ -klotho и передачу сигналов ФРФ 21. Локально секреция ФРФ 21 регулируется белком YIPF6 (YIP1 Family Member 6) — мембранным рецептором на секреторных пузырьках эндоплазматического ретикула [20], который ограничивает секрецию ФРФ 21. В кровотоке ФРФ 21 подвергается протеолитическому расщеплению сывороточными сериновыми протеазами — белком активации фибробластов (FAP) и дипептидилпептидазой IV (DPP-IV) [21].

ЦНС координирует действия ФРФ 21. В ответ на пищевые стимулы печень секретирует ФРФ 21 в кровоток, который достигает ЦНС, в том числе головного мозга, и предоставляет информацию о системном статусе питательных веществ. Сигнал обрабатывается глутаминергическими нейронами вентромедиального гипоталамуса (ВМГ), которые подавляют потребление сахарозы в ответ на повышенную концентрацию глюкозы в плазме. ЦНС координирует дальнейшие действия ФРФ 21: подавление потребления углеводов и алкоголя, увеличение физической активности, усиление сигналов от ЦНС к БУЖТ. Это комплексное действие обеспечивает защиту от увеличения веса. ФРФ 21 контролирует предпочтения в отношении макроэлементов, подавляя аппетит к простым углеводам, а исследования общегеномных ассоциаций (GWAS) идентифицировали однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене *FGF21*, ассоциированные с повышенным предпочтением сладкого вкуса [22]. У людей потребление сахара, особенно фруктозы, является основным стимулом печеночной секреции ФРФ 21. Попадая в ВМГ ЦНС, ФРФ 21 снижает возбудимость глутаминергических нейронов, чувствительных к высокому содержанию глюкозы, таким образом снижается предпочтение сладкого вкуса и уменьшается потребление углеводов [23].

Сахароснижающий эффект ФРФ 21 был открыт в 2005 г. Харитоненковым [25]. Снижение уровня глюкозы в плазме крови на фоне введения ФРФ 21 происходит за счет повышения чувствительности БУЖТ к инсулину. Активация симпатической нервной системы ведет к тому, что белая жировая ткань приобретает некоторые черты бурой жировой ткани, происходит усиление термогенеза и, соответственно, расхода энергии. Помимо активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, ФРФ 21 активирует ось «гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа» [24]. В жировой ткани (как в бурой, так и в белой) ФРФ 21 секретируется локально и оказывает ауто- и паракринное действие. Помимо стимуляции захвата глюкозы, ФРФ 21 повышает чувствительность жировой ткани к инсулину. По-видимому, ФРФ 21 индуцирует поглощение глюкозы в адипоцитах, в зависимости от действия инсулина. ФРФ 21 индуцирует функцию переносчика глюкозы (Glucose Transporter 1 (GLUT-1)). ФРФ 21 обладает мощным инсулиносенсибилизирующим действием на периферические ткани [21]. Так, у мышей инъекции

ФРФ 21 и инсулина существенно улучшали инсулинозависимое выведение глюкозы из плазмы, чем инъекции одного инсулина [26]. Интересно, что мыши, лишенные жировой ткани, не проявляют этого эффекта [27]. Аналогичным образом удаление  $\beta$ -klotho из адипоцитов полностью устраняло гипогликемическое действие ФРФ 21, а удаление  $\beta$ -klotho из печени — нет [26]. Это говорит о том, что ФРФ 21 проявляет свои гипогликемические свойства главным образом за счет усиления периферической утилизации глюкозы и в меньшей степени влияет на выработку глюкозы печенью. До конца не ясно, центральное или периферическое действие ФРФ 21 становится первопричиной сахароснижающего воздействия. В целом зарегистрированы следующие эффекты: снижение уровня инсулина, активация оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», изменение циркадианных ритмов поведенческой активности и подавление овуляции путем нарушения передачи сигналов вазопрессин-киспептин и ингибирования секреции ЛГ [21].

ФРФ 21 стимулирует термогенез. В бурой жировой ткани известны 2 пути. Во-первых, это нисходящий эффект центральной бета-адренергической сигнализации. Во-вторых, это прямое действие на адипоциты, где ФРФ 21 повышает активность рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) [28]. В бурых адипоцитах ФРФ 21, помимо термогенеза, оказывает острое сенсибилизирующее действие к инсулину, индуцируя экспрессию разобщающего митохондриального белка 1 (Mitochondrial brown fat uncoupling protein 1 (UCP-1)) [29]. Белая жировая ткань (в отличие от БУЖТ) не влияет на сахароснижающий эффект ФРФ 21, а подавляет липолиз и, вероятно, стимулирует секрецию адипонектина. Адипонектин уменьшает накопление межклеточных липидов, в первую очередь керамидов у чувствительных к инсулину пациентов. Фармакологические дозы ФРФ 21 индуцируют секрецию адипонектина в белой жировой ткани [30]. Внутривенное накопление керамидов способствует развитию липотоксичности и резистентности к инсулину (ИР) [31]. В целом необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи ФРФ 21 и адипонектина в физиологических условиях *in vivo*.

ФРФ 21 влияет на обмен липидов. Свободные жирные кислоты (СЖК) активируют транскрипцию гена *FGF21*, воздействуя на сигнальный, ядерный рецептор PPAR $\alpha$ , который присутствует в печени. Печень синтезирует ФРФ 21, а далее ФРФ 21 увеличивает экспрессию PPAR $\gamma$ -коактиватора-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ), ключевого фактора, который способствует окислению СЖК посредством митохондриального биогенеза и усиления функций [7]. PGC-1 $\alpha$  направляет СЖК по пути бета-окисления и кетогенеза с образованием ацетоацетата и бета-гидроксибутирата, которые впоследствии используются в качестве источника энергии. ФРФ 21 также усиливает экспрессию митохондриальных генов бета-окисления, то есть Carnitine Palmitoyltransferase 1A (*CPT-1a*) и 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase 2 (*HMGCS2*) [32]. Одновременно подавляется альтернативный путь превращения СЖК в диацилглицерин и триглицериды (ТГ). Снижение концентрации ТГ в сыворотке крови происходит за счет влияния ФРФ 21 на липогенез в печени, подавления липолиза в белой жировой ткани

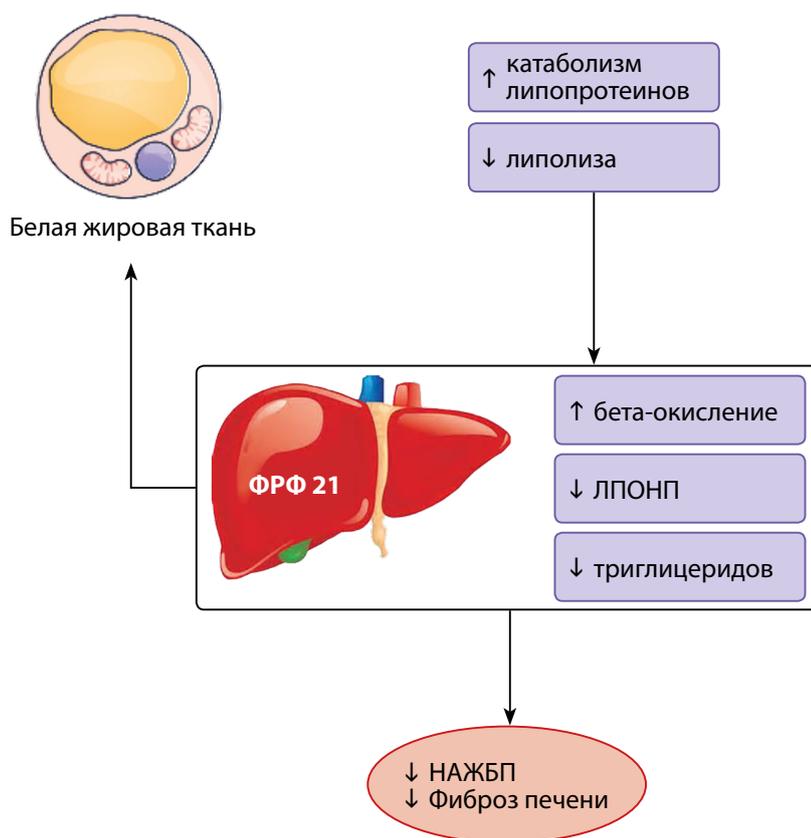


Рисунок 2. Эффекты ФРФ 21.

**Описание.** Белок ФРФ 21 регулирует чувствительность к инсулину и энергетический гомеостаз всего организма. У людей ФРФ 21 вырабатывается главным образом в печени, главный стимул — потребление простых углеводов. С кровотоком ФРФ 21 достигает ЦНС, где снижает возбудимость глюкозозависимых нейронов вентромедиального гипоталамуса (ВМГ), что приводит к подавлению желания сладкого вкуса и снижению потребления сахаров. В бурой жировой ткани ФРФ 21 резко и выражено повышает чувствительность к инсулину, способствуя утилизации глюкозы, а также способствует выработке тепла во время термогенеза, что объясняет выраженный сахароснижающий эффект. В белой жировой ткани ФРФ 21 повышает чувствительность к инсулину и подавляет липолиз.

Адаптировано Szczepańska E, Gietka-Czernel M. FGF21: A Novel Regulator of Glucose and Lipid Metabolism and Whole-Body Energy Balance. *Horm Metab Res.* 2022;54(4):203-211. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1778-4159>.

и увеличения активности липопротеинлипазы и катаболизма липопротеинов [21]. Таким образом, ФРФ 21 уменьшает накопление ТГ в печени, предотвращает воспаление и фиброз печени, вызванные избыточным отложением липидов, и защищает другие ткани от метаболического и пищевого стресса (рис. 2, 3). Аналоги ФРФ 21 снижают содержание жира в печени и нормализуют биохимические маркеры цирроза печени у пациентов с ожирением, СД2 и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [17].

ФРФ 21 оказывает множество полезных метаболических эффектов, однако его повышение наблюдается при патологических состояниях, в частности при инсулинорезистентности, ожирении, СД2 и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и стеатозе печени. Вероятно, это является компенсаторной реакцией или нечувствительностью тканей к сигналам ФРФ 21.

Данные об эффектах ФРФ 21 в костной ткани крайне противоречивы. Есть свидетельства, что в зрелых остеокластах экспрессируется как ФРФР, так и  $\beta$ -klotho. На животных моделях показано, что влияние ФРФ 21 реализуется через активацию PPAR $\gamma$ , что ведет к усилению костной резорбции и снижению костеобразования вследствие ингибирования остеобластогенеза. В исследованиях на мышах было показано, что ФРФ 21 может

воздействовать на остециты, приводя к более высокому соотношению RANKL/OPG по сравнению с мышами с нокаутированным ФРФ 21 [33].

Мышцы демонстрируют очень ограниченную экспрессию ФРФ 21 в физиологических условиях. Однако его синтез резко возрастал при митохондриальных миопатиях вследствие чрезмерного окислительного стресса [34].

Благоприятные метаболические эффекты ФРФ 21 сделали его привлекательной лекарственной мишенью для лечения ожирения, СД2, дислипидемии, НАЖБП. Нативный ФРФ 21 не подходит для терапевтического применения из-за фармакодинамических свойств: короткий период полувыведения 0,5–1 час, расщепление сывороточными протеазами, склонность к выпадению в нерастворимый осадок. Были синтезированы аналоги, устойчивые к агрегации или протеолитическому расщеплению. Кроме того, разработали агонисты рецептора ФРФ 21, например, моноклональные антитела, связывающиеся с комплексом ФРФ1- $\beta$ -klotho, или искусственные белки, связывающие специфические антигены, активирующие ФРФ1- $\beta$ -klotho [16]. Аналоги ФРФ 21 планировалось использовать как препараты для лечения СД2, однако они не вызвали значительного гипогликемического эффекта. При этом обнаружилось

## Поступление простых углеводов с пищей

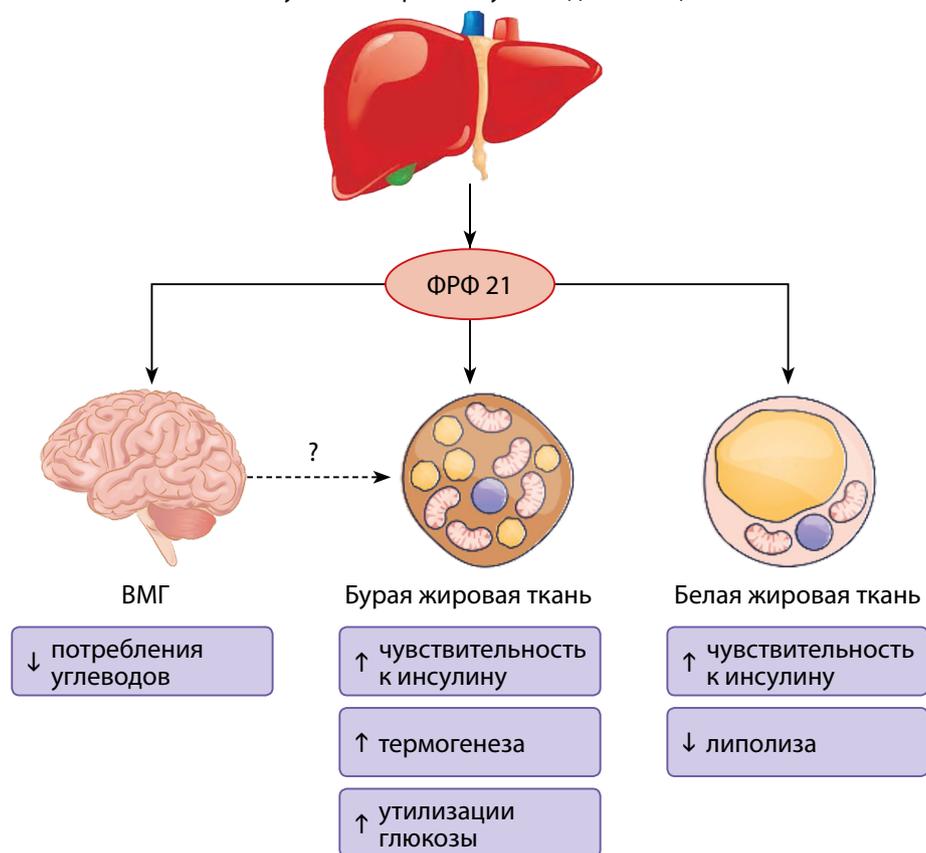


Рисунок 3. Эффекты ФРФ 21.

**Описание.** Белок ФРФ 21 препятствует жировой дистрофии печени и фиброзу. ФРФ 21 действует локально в печени, стимулируя  $\beta$ -окисление свободных жирных кислот и подавляя образование триглицеридов и выработку ЛПОНП. ФРФ 21 уменьшает поступление липидов в печень, индуцируя катаболизм периферических липопротеидов и подавляя липолиз жировой ткани. В итоге ФРФ 21 снижает содержание внутрипеченочных и сывороточных триглицеридов. Введение ФРФ 21 приводит к регрессу НАЖБП и фиброза печени.

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Адаптировано Szczepańska E, Gietka-Czernel M. FGF21: A Novel Regulator of Glucose and Lipid Metabolism and Whole-Body Energy Balance. *Horm Metab Res.* 2022;54(4):203-211. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1778-4159>.

их выраженное гиполлипдемическое действие, способность повышать уровень адипонектина и снижать вес. Миметики ФРФ 21 перспективны для лечения НАЖБП. В клиническом исследовании аналога ФРФ 21 пегбелфермин IIa фазы у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) наблюдалось значительное снижение уровня N-концевого пропептида коллагена III типа (PRO-C3) в сыворотке крови — маркера фиброза печени, но не было отмечено снижения уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) [35]. В другом исследовании пегбелфермина у пациентов с НАСГ выявили снижение содержания жира в печени, улучшение биохимических показателей фиброза печени (Про-С3, АЛТ, АСТ), повышение уровня адипонектина в сыворотке крови [36]. Существуют опасения по поводу побочных эффектов аналогов ФРФ 21 (AKR-001 и NGM-313) при длительном применении, поэтому сейчас ведутся исследования их безопасности и эффективности. В частности, сообщалось, что у мышей лечебные дозы ФРФ 21 приводили к потере костной массы [37], у человека наблюдалось увеличение маркеров костной резорбции, а также появление ФРФ 21-антител у 50% пациентов, получивших пегбелфермин [35]. С другой стороны, аналоги ФРФ 21 хорошо переносятся, и большинство побочных эффектов возникают со стороны ЖКТ.

Таким образом, попытки применения аналогов ФРФ 21 показали множество положительных метаболических эффектов, что является привлекательной и перспективной стратегией лечения заболеваний, связанных с ожирением, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, отложением липидов в печени, повышением уровня глюкозы крови. Однако необходимы клинические испытания с оценкой долгосрочных эффектов аналогов ФРФ 21.

**ФРФ 23**

Белок ФРФ 23 был открыт в 2000 г. японским исследователем Yamashita T. Была доказана его роль в патогенезе аутосомно-доминантного рахита, опухоль-индуцированной остеомалации и при почечной недостаточности (ХБП) [38]. Ген ФРФ 23 (*FGF23*) располагается на 12-й хромосоме (12p13) и состоит из 3 экзонов. Клетки костной ткани (преимущественно остециты) синтезируют белок, состоящий из 251 аминокислоты (32 kD). Однако небольшое количество ФРФ 23 синтезируют и другие ткани, такие как селезенка, тимус, почки, печень, сердце, мозг, тонкий кишечник [1]. Регуляция концентрации ФРФ 23 осуществляется на множестве биологических уровней (в процессе транскрипции, посттрансляционно,

в системном кровотоке), что свидетельствует о его важности для организма. На процесс транскрипции ФРФ 23 оказывают влияние белки: Матриксный белок дентина-1 (Dentin Matrix Acidic Phosphoprotein 1 (DMP-1)), Регулятор переноса неорганического пирофосфата (ANKH Inorganic Pyrophosphate Transport Regulator (ANKH)), фосфат-регулирующей эндопептидазы (Phosphate Regulating Endopeptidase X-Linked (PHEX)), *экто-нуклеотид-пирофосфатаза/фосфодиэстераза* (Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1 (ENPP1)), а мутации в их генах приводят к врожденным заболеваниям и рахиту. Посттрансляционные модификации в норме регулируют концентрацию ФРФ 23 в крови. Это осуществляется частичной инактивацией ФРФ 23 внутриклеточно, путем протеолиза ФРФ 23 белком «фурин-подобная киназа», ассоциированным с секреторным путем Гольджи (FURIN-like protease Golgi Associated Secretory Pathway Kinase (FAM20C)), а восприимчивость ФРФ 23 к протеолизу регулируется о-гликозилированием белком «Полипептидная N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 3» (Polypeptide N-Acetylgalactosaminyltransferase 3) GalNAc-N3 (GALNT3)) [38].

В крови ФРФ 23 может определяться в нескольких формах. Это биоактивный «интактный ФРФ 23» (N+C -пептиды) и небioактивные, короткие C-пептид и N-пептид. Современные лабораторные наборы в большинстве случаев определяют интактный ФРФ 23. Однако есть тесты, которые оценивают C-пептид. Исследуются соотношения форм ФРФ 23 в крови, что может помочь в диагностике ФРФ 23-обусловленных нарушений. В системном кровотоке концентрации ФРФ 23 регулируются предположительно ингибиторами активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)) [38].

Активно изучается влияние на концентрацию ФРФ 23 системных факторов: 1,25 дигидроксиолекальциферола (1,25(OH)2D, кальцитриол), паратиреоидного гормона (ПТГ), фосфора, кальция, растворимого в сыворотке белка Клото (serum soluble Klotho, (sKlotho)), факторов воспаления, дефицита железа и эритропоэтина. 1,25(OH)2D, ПТГ, фосфор, кальций, повышают концентрацию ФРФ 23. Так, ПТГ стимулирует синтез ФРФ 23, способствует превращению 25-гидроксивитамина D3 в его активный метаболит 1,25(OH)2D3, который, в свою очередь, увеличивает всасывание фосфата в кишечнике, что также стимулирует синтез ФРФ 23 [39]. Дефицит железа может параллельно увеличить как транскрипцию ФРФ 23, так и его расщепление [38]. Системное воспаление характеризуется низким содержанием железа в сыворотке крови, несмотря на нормальные или повышенные запасы железа в организме, что приводит к аналогичному влиянию на ФРФ 23 (рис. 4).

Классическим, или каноническим эффектом ФРФ 23 является контроль уровня фосфора. ФРФ 23 регулирует баланс фосфатов, удаляя избыток фосфора с мочой, снижая активность натрий-зависимых фосфатных транспортеров ((Sodium-dependent phosphate transport protein 2A (NaPi2a), Sodium-dependent phosphate transport protein 2C (NaPi2c)), тем самым повышая экскрецию фосфора. Кроме того, ФРФ 23 ингибирует синтез 1,25(OH)2D в почках, снижая активность D-1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1), и усиливает его распад через активацию 24 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP24A1). Фосфатурические эффекты ФРФ 23 осу-

ществляются при взаимодействии с рецептором ФРФ 23, подтип С (FGFR1C), и требуют обязательного наличия корецептора, трансмембранного белка альфа-Клото ( $\alpha$ -Klotho) [38]. Органами-мишенями являются почки и паращитовидные железы. В паращитовидных железах ФРФ 23 ингибирует секрецию ПТГ, однако этот эффект зачастую преодолевается ФРФ 23-опосредованной супрессией кальция, что влечет значительное повышение продукции ПТГ и хронически сниженный уровень фосфора, который также стимулирует кальций-чувствительные рецепторы.

С течением времени были изучены новые, названные неклассическими, или неканоническими эффекты ФРФ 23. Эти эффекты ФРФ 23 регулируют воспаление в гепатоцитах [40], индуцируют гипертрофию миокарда [41], ингибируют нейтрофилез [42]. Также было отмечено, что концентрации ФРФ 23 в плазме возрастали при наличии хронических заболеваний. В частности, при ХБП высокие концентрации ФРФ 23 в плазме наблюдались прежде, чем развивались гиперпаратиреоз или гиперфосфатемия [43]. А также было доказано, что концентрации ФРФ 23 коррелируют с прогрессированием ХБП. При других хронических заболеваниях было показано, что ФРФ 23 ассоциирован с атеросклерозом сонных артерий, прогрессированием фиброза при сердечной недостаточности [44]. Дислипидемия связана с более высокими уровнями ФРФ 23. Воспаление также повышает концентрацию ФРФ 23. Следовательно, ФРФ 23 изучается и является потенциальным биомаркером, коррелирующим с прогрессированием и исходом некоторых серьезных хронических заболеваний.

Помимо физиологической секреции, ФРФ 23 описан как гормон паранеопластической секреции некоторыми опухолями, что приводит к клинической картине фосфопенической остеомалации. Опухоль-индуцированная остеомалация — это редкий паранеопластический синдром, развивающийся в результате гиперэкспрессии ФРФ 23 и сопровождающийся избыточными потерями фосфора с мочой, снижением концентраций 1,25(OH)2D3. В результате пациент страдает от гипофосфатемии, остеомалации, деминерализации костей [38, 45]. Остеомалация, индуцированная опухолью, наиболее часто возникает из-за приобретенной доброкачественной мезенхимальной опухоли, способной секретировать ФРФ 23 [46–48]. В редких случаях может быть связана со злокачественными новообразованиями, такими как рак предстательной железы, рак легкого, рак яичников, аденокарцинома, анапластический рак щитовидной железы, В-клеточная лимфома Ходжкина, рак груди и внутрочерепные опухоли [49–52]. Все они являются немезенхимальными опухолями, но претерпевают эпителиально-мезенхимальный переход в процессе метастазирования. Симптомы, характерные для фосфопенической остеомалации опухолевого генеза, у пациентов с онкологическими заболеваниями могут быть расценены как прогрессирование онкологического процесса. Поэтому мониторинг фосфора и кальция оптимально проводить у всех пациентов с костными метастазами андроген-резистентных форм рака предстательной железы для своевременного выявления и коррекции гипофосфатемии. Было показано, что ФРФ 23 действует

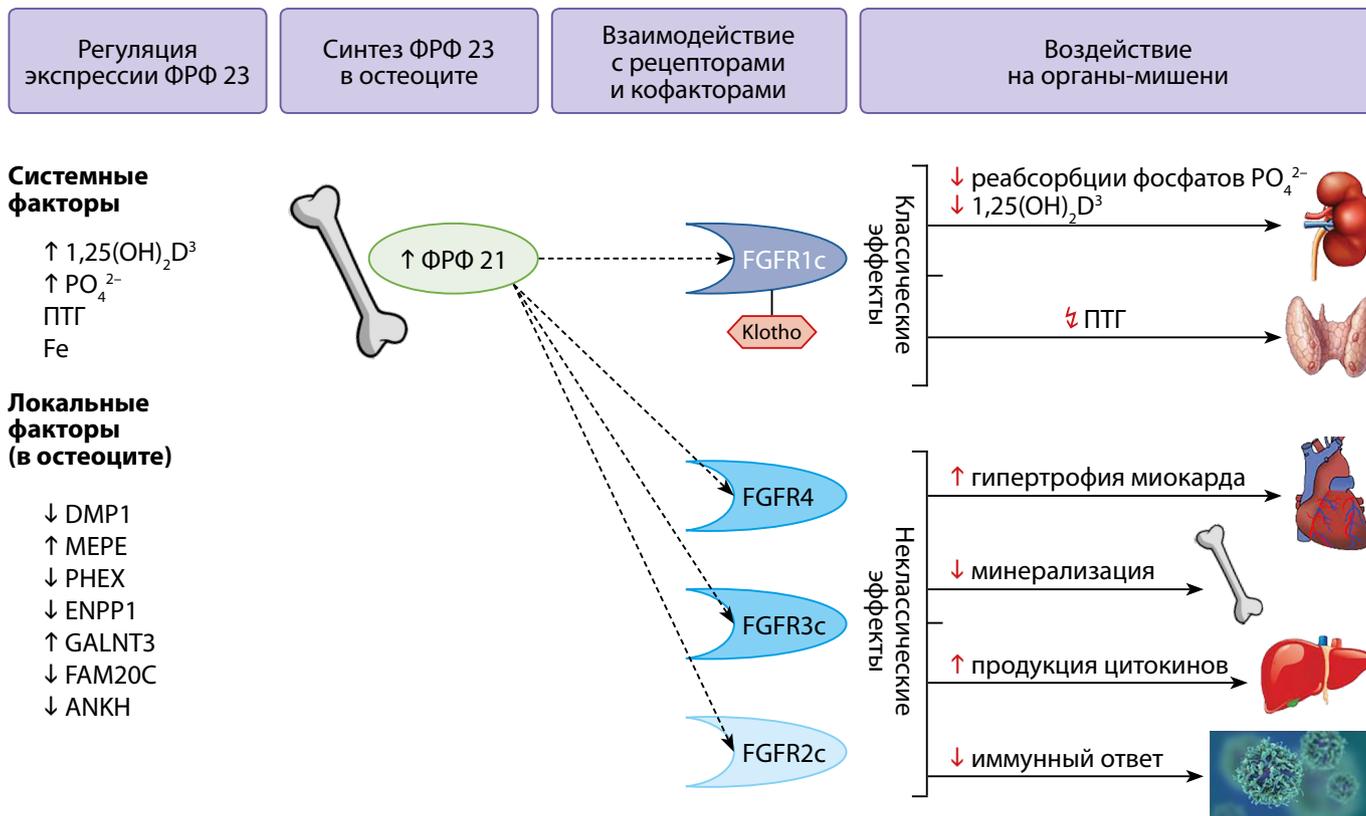


Рисунок 4. Эффекты ФРФ 23.

**Описание.** Белок ФРФ 23 (251 амк) синтезируется в остеоцитах. Процесс контролируется множественными факторами, как системными (концентрациями фосфатов, ПТГ, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), так и локальными белками в остеоцитах. Процесс транскрипции ингибируют белки DMP-1, ANKH, PHEX, ENPP1. Процессы посттрансляционной модификации регулирует белок GalNAc-T3 (продукт гена GALNT3), препятствуя инактивации ФРФ 23, а белок Fam20C (FAM20C) наоборот расщепляет ФРФ 23, делая его неактивным. В системном кровотоке ФРФ 23 взаимодействует с рецепторами и кофакторами. Самые изученные, фосфатурические эффекты ФРФ 23 названы классическими (или каноническими) и осуществляются при взаимодействии с рецептором FGFR1c и корецептором α-Клото. Снижая реабсорбцию фосфатов, ингибируя синтез кальцитриола, регулируется баланс фосфора в организме. Классические эффекты ФРФ 23 осуществляются, в частности, через сигнальный путь FRS2/RAS/RAF/MEK/ERK1/2. Изучаются новые эффекты ФРФ 23, которые осуществляются через взаимодействие с другими рецепторами (FGFR2/3/4) на миокард, печень, иммунные клетки, костный мозг. Неклассические эффекты ФРФ 23 осуществляются, в частности, через сигнальный путь FGFR3/FGFR4/calcieneurin/NFAT.

ФРФ23 — фактор роста фибробластов 23; GalNAc-T3 — полипептид N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 3; 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> — 1,25 дигидроксид 25-гидроксикальциферол; PO<sub>4</sub><sup>2-</sup> — неорганический фосфат; DMP-1 — белок дентинного матрикса-1; MEPE — матриксный внеклеточный фосфогликопротеин; PHEX — фосфатрегулирующая нейтральная эндопептидаза на хромосоме X; ANKH — гомолог белка прогрессирующего анкилоза; ENPP1 — эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 1; Fam20c — серинкиназа, локализованная в аппарате Гольджи; Fe — сывороточное железо; ПТГ — паратгормон.

как аутокринный фактор в клетках рака предстательной железы, стимулируя инвазию опухоли и клеточную пролиферацию, а выработка ФРФ 23 аутокринно стимулируется через рецептор ФРФ1. Кроме того, клетки рака предстательной железы могут стимулировать экспрессию ФРФ 23 в остеоцитах, хотя уровень ФРФ 23 в плазме крови не всегда изменяется [50].

Опухолевые очаги в костях могут быть подвержены влиянию ФРФ 23. В 2019 г. Mansinho et al. показали, что высокие концентрации ФРФ 23 ассоциированы с низкой выживаемостью пациентов с костными метастазами, и сделали вывод, что передача сигналов ФРФ 23 может непосредственно способствовать прогрессированию заболевания [53]. Соответственно, лечение анти-ФРФ 23 антителом может оказывать благоприятный эффект и должно быть изучено. В 2020 г. Weidner et al. показали, что пациенты с миелодиспластическим синдромом и нарушением кроветворения в костном мозге имеют более высокую концентрацию ФРФ 23 [54]. Suvannasankha et al. в 2015 г. показали, что при множественной миеломе и поражении костей клетки демонстрируют Клото-зависимую передачу

сигналов ФРФ 23, а уровни интактного ФРФ 23 в плазме повышены [55].

При раке эндометрия и гинекологических опухолях чаще не наблюдается изменений концентрации ФРФ 23 в плазме [56]. Рак молочной железы может быть связан с онкогенной остеомалацией и повышенным уровнем ФРФ 23. Экспрессия мРНК ФРФ 23 высока в клетках рака молочной железы, и ФРФ 23, продуцируемый опухолевыми клетками, способствует прогрессированию метастатического поражения и онкогенезу. При других опухолевых образованиях концентрация ФРФ 23 в крови повышается, однако биологический смысл этого не ясен, а дальнейшие исследования этой области остаются актуальными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие были достигнуты большие успехи в изучении эндокринных свойств ФРФ 19, 21 и 23. Это открывает новые перспективы для медицины. Современные знания частично проясняют сложную

биологическую роль ФРФ 23 в регуляции обмена фосфора, значение ФРФ 21 в обмене липидов, углеводов и термогенеза, а также роль ФРФ 19 в постпрандиальном метаболизме печени и желчных кислот. Знания о свойствах этих неклассических гормонов легли в основу разработок новых лекарственных препаратов, используемых как для стимуляции эффектов (ФРФ 21, 19), так и подавления влияний (ФРФ 23). Дальнейшие исследования в данной области представляют значительный потенциал для разработки терапевтических стратегий, направленных как на лечение широко распространенных состояний, таких как ожирение, жировой гепатоз и метаболический синдром, так и на более редкие патологии, например, фосфопеническую остеопению. Ожидается, что такие подходы смогут существенно улучшить как качество, так и продолжительность жизни пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Государственное задание №124020700097-8.

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

**Участие авторов.** Гронская С.А. — написание текста статьи, идея обзора, сбор данных и анализ; Русяева Н.В. — написание текста статьи, сбор данных и анализ; Белая Ж.Е. — написание текста статьи, идея обзора, сбор данных и анализ, внесение правок; Мельниченко Г.А. — написание текста статьи, идея обзора, сбор данных и анализ, внесение правок.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hui Q, Jin Z, Li X, Liu C, Wang X. FGF Family: From Drug Development to Clinical Application. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1875. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19071875>
- Angelin B, Larsson TE, Rudling M. Circulating Fibroblast Growth Factors as Metabolic Regulators—A Critical Appraisal. *Cell Metab.* 2012;16(6):693-705. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.11.001>
- Somm E, Jornayvaz FR. Fibroblast Growth Factor 15/19: From Basic Functions to Therapeutic Perspectives. *Endocr Rev.* 2018;39(6):960-989. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00134>
- Zhao Y, Meng C, Wang Y, et al. IL-1 $\beta$  inhibits  $\beta$ -Klotho expression and FGF19 signaling in hepatocytes. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2016;310(4):E289-E300. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00356.2015>
- Ito S, Fujimori T, Furuya A, Satoh J, Nabeshima Y, Nabeshima Y ichi. Impaired negative feedback suppression of bile acid synthesis in mice lacking  $\beta$ Klotho. *J Clin Invest.* 2005;115(8):2202-2208. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI23076>
- Kir S, Beddow SA, Samuel VT, et al. FGF19 as a Postprandial, Insulin-Independent Activator of Hepatic Protein and Glycogen Synthesis. *Science.* 2011;331(6024):1621-1624. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1198363>
- Potthoff MJ, Boney-Montoya J, Choi M, et al. FGF15/19 Regulates Hepatic Glucose Metabolism by Inhibiting the CREB-PGC-1 $\alpha$  Pathway. *Cell Metab.* 2011;13(6):729-738. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.03.019>
- Gómez-Ambrosi J, Gallego-Escuredo JM, Catalán V, et al. FGF19 and FGF21 serum concentrations in human obesity and type 2 diabetes behave differently after diet- or surgically-induced weight loss. *Clin Nutr.* 2017;36(3):861-868. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.04.027>
- Perry RJ, Lee S, Ma L, Zhang D, Schlessinger J, Shulman GI. FGF1 and FGF19 reverse diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Nat Commun.* 2015;6(1):6980. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms7980>
- Benoit B, Meugnier E, Castelli M, et al. Fibroblast growth factor 19 regulates skeletal muscle mass and ameliorates muscle wasting in mice. *Nat Med.* 2017;23(8):990-996. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4363>
- Guo A, Li K, Tian H, et al. FGF19 protects skeletal muscle against obesity-induced muscle atrophy, metabolic derangement and abnormal irisin levels via the AMPK/SIRT-1/PGC- $\alpha$  pathway. *J Cell Mol Med.* 2021;25(7):3585-3600. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.16448>
- Guo A, Li K, Tian HC, Tao BL, Xiao Q, Jiang DM. FGF19 protects against obesity-induced bone loss by promoting osteogenic differentiation. *Biomed Pharmacother.* 2022;146:112524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112524>
- Yamamoto S, Koyama D, Igarashi R, et al. Serum Endocrine Fibroblast Growth Factors as Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease and Various Metabolic Dysfunctions in Aged Patients. *Intern Med.* 2020;59(3):345-355. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3597-19>
- Padrissa-Altés S, Bachofner M, Bogorad RL, et al. Control of hepatocyte proliferation and survival by Fgf receptors is essential for liver regeneration in mice. *Genet.* 2015;64(9):1444-1453. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307874>
- Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta BBA - Gene Struct Expr.* 2000;1492(1):203-206. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(00\)00067-1](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(00)00067-1)
- Chen Z, Yang L, Liu Y, Huang P, Song H, Zheng P. The potential function and clinical application of FGF21 in metabolic diseases. *Front Pharmacol.* 2022;13:1089214. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1089214>
- Szczepańska E, Gietka-Czernel M. FGF21: A Novel Regulator of Glucose and Lipid Metabolism and Whole-Body Energy Balance. *Horm Metab Res.* 2022;54(04):203-211. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1778-4159>
- Minard AY, Tan SX, Yang P, et al. mTORC1 Is a Major Regulatory Node in the FGF21 Signaling Network in Adipocytes. *Cell Rep.* 2016;17(1):29-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.086>
- Díaz-Delfín J, Hondares E, Iglesias R, Giral M, Caelles C, Villarroya F. TNF- $\alpha$  Represses  $\beta$ -Klotho Expression and Impairs FGF21 Action in Adipose Cells: Involvement of JNK1 in the FGF21 Pathway. *Endocrinology.* 2012;153(9):4238-4245. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2012-1193>
- Wang L, Mazagova M, Pan C, et al. YIPF6 controls sorting of FGF21 into COPII vesicles and promotes obesity. *Proc Natl Acad Sci.* 2019;116(30):15184-15193. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1904360116>
- Geng L, Lam KSL, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(11):654-667. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0386-0>
- Frayling TM, Beaumont RN, Jones SE, et al. A Common Allele in FGF21 Associated with Sugar Intake Is Associated with Body Shape, Lower Total Body-Fat Percentage, and Higher Blood Pressure. *Cell Rep.* 2018;23(2):327-336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.070>
- Dushay JR, Toschi E, Mitten EK, Fisher FM, Herman MA, Maratos-Flier E. Fructose ingestion acutely stimulates circulating FGF21 levels in humans. *Mol Metab.* 2015;4(1):51-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.09.008>
- Yilmaz U, Tekin S, Demir M, Cigremis Y, Sandal S. Effects of central FGF21 infusion on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis and energy metabolism in rats. *J Physiol Sci.* 2018;68(6):781-788. doi: <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0595-7>
- Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1627-1635. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI23606>

26. BonDurant LD, Ameka M, Naber MC, et al. FGF21 Regulates Metabolism Through Adipose-Dependent and -Independent Mechanisms. *Cell Metab.* 2017;25(4):935-944.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.005>
27. Véniant MM, Hale C, Helmering J, et al. FGF21 Promotes Metabolic Homeostasis via White Adipose and Leptin in Mice. Siegmund B, ed. *PLoS ONE.* 2012;7(7):e40164. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040164>
28. Douris N, Stevanovic DM, Fisher FM, et al. Central Fibroblast Growth Factor 21 Browns White Fat via Sympathetic Action in Male Mice. *Endocrinology.* 2015;156(7):2470-2481. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2014-2001>
29. Kwon MM, O'Dwyer SM, Baker RK, Covey SD, Kieffer TJ. FGF21-Mediated Improvements in Glucose Clearance Require Uncoupling Protein 1. *Cell Rep.* 2015;13(8):1521-1527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.021>
30. Lin Z, Tian H, Lam KSL, et al. Adiponectin Mediates the Metabolic Effects of FGF21 on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity in Mice. *Cell Metab.* 2013;17(5):779-789. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.005>
31. Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. An FGF21-Adiponectin-Ceramide Axis Controls Energy Expenditure and Insulin Action in Mice. *Cell Metab.* 2013;17(5):790-797. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.019>
32. Shimizu M, Sato R. Endocrine Fibroblast Growth Factors in Relation to Stress Signaling. *Cells.* 2022;11(3):505. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11030505>
33. Tang Y, Zhang M. Fibroblast growth factor 21 and bone homeostasis. *Biomed J.* 2023;46(4):100548. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.07.002>
34. Morovat A, Weerasinghe G, Nesbitt V, et al. Use of FGF-21 as a Biomarker of Mitochondrial Disease in Clinical Practice. *J Clin Med.* 2017;6(8):80. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm6080080>
35. Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Pablo Frias J, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), PEGylated FGF21, in Patients with Obesity and Type 2 Diabetes: Results from a Randomized Phase 2 Study. *Obesity.* 2019;27(1):41-49. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22344>
36. Brown EA, Minnich A, Sanyal AJ, et al. Effect of pegbelfermin on NASH and fibrosis-related biomarkers and correlation with histological response in the FALCON 1 trial. *JHEP Rep.* 2023;5(4):100661. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100661>
37. Charoenphandhu N, Suntornsaratoun P, Krishnamra N, et al. Fibroblast growth factor-21 restores insulin sensitivity but induces aberrant bone microstructure in obese insulin-resistant rats. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(2):142-149. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0745-z>
38. Гронская С.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. ФРФ23-индуцированная остеомалация опухолевого генеза // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 56-66. [Gronskaya SA, Belaya Zhe, Melnichenko GA. FGF23 tumor induced osteomalacia. *Probl Endocrinol.* 2022;68(5):56-66 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13130>
39. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2010;299(4):F882-F889. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00360.2010>
40. Singh S, Grabner A, Yanucil C, et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;90(5):985-996. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.05.019>
41. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393-4408. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI46122>
42. Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, et al. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest.* 2016;126(3):962-974. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI83470>
43. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79(12):1370-1378. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.47>
44. Roy C, Lejeune S, Slimani A, et al. Fibroblast growth factor 23: a biomarker of fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2494-2507. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12816>
45. Гронская С.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., et al. Клинические проявления, принципы диагностики и лечения ФРФ23-секретирующих опухолей: результаты наблюдения 40 случаев // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 25-38. [Gronskaya SA, Belaya Zhe, Rozhinskaya LYa, et al. Clinical features, diagnostics and treatment of FGF23 secreting tumors: series of 40 clinical cases. *Probl Endocrinol.* 2023;69(5):25-38 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13221>
46. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Эндокринная функция костной ткани // *Остеопороз и остеопатии.* — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 28-37. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Tsoriev TT, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA. The endocrine function of the bone tissue. *Osteoporos Bone Dis.* 2015;18(1):28-37 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2015128-37>
47. Гребенникова Т.А., Умярова Д.Ш., Слащук К.Ю., и др. Фосфореническая остеомалация опухолевого генеза: клинический случай // *Остеопороз и остеопатии.* — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 24-28. [Grebennikova TA, Umiarova DSh, Slashchuk KY, et al. Tumor-induced osteomalacia: a clinical case report. *Osteoporos Bone Dis.* 2019;21(4):24-28 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10264>
48. Родионова С.С., Снетков А.И., Акиншина А.Д., и др. Фосфореническая форма остеомалации, индуцированная ФРФ23-секретирующей опухолью левой бедренной кости // *Научно-практическая ревматология.* — 2019. — 57. — №6. — С. 708-712. [Rodionova SS, Snetkov AI, Akinshina AD, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by FGF23-secreting tumor of the left femur. *Rheumatol Sci Pract.* 2019;57(6):708-712 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-708-712>
49. Овчинников А.Ю., Хон Е.М., Бакотина А.В., Мирошниченко Н.А., Гронская С.А., Белая Ж.Е. ФРФ23-индуцированная остеомалация опухолевого генеза с локализацией новообразования в барабанной полости // *Вестник оториноларингологии.* — 2023. — Т. 88. — №6. — С. 91-96. [Ovchinnikov AYU, Khon EM, Bakotina AV, Miroshnichenko NA, Gronskaya SA, Belaya Zhe. FGF23 tumor induced osteomalacia with localization of neoplasm in the tympanic cavity. *Vestn Otorinolaringol.* 2023;88(6):91 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20238806191>
50. Гронская С.А., Голоунина О.О., Буклемишев Ю.В., Хайриева А.В., Дегтярев М.В., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Клинический случай фосфоренической формы остеомалации вследствие паранеопластической секреции метастатического рака предстательной железы // *Остеопороз и остеопатии.* — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 43-51. [Gronskaya SA, Golounina OO, Buklemishev YuV, et al. A clinical case of phosphoric osteomalacia due to paraneoplastic secretion of metastatic prostate cancer. *Osteoporos Bone Dis.* 2023;25(4):43-51 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12948>
51. Colazo JM, Thompson RC, Covington NV, Dahir KM. An intracranial mass causing tumor-induced osteomalacia (TIO): Rapid and complete resolution of severe osteoporosis after surgical resection. *Radiol Case Rep.* 2020;15(5):492-497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.01.039>
52. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev.* 2023;44(2):323-353. doi: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnac026>
53. Mansinho A, Ferreira AR, Casimiro S, et al. Levels of Circulating Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Prognosis in Cancer Patients with Bone Metastases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):695. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030695>
54. Weidner H, Baschant U, Lademann F, et al. Increased FGF-23 levels are linked to ineffective erythropoiesis and impaired bone mineralization in myelodysplastic syndromes. *JCI Insight.* 2020;5(15):e137062. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137062>
55. Suvannasankha A, Tompkins DR, Edwards DF, et al. FGF23 is elevated in multiple myeloma and increases heparanase expression by tumor cells. *Oncotarget.* 2015;6(23):19647-19660. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3794>
56. Cymbaluk-Ploska A, Gargulińska P, Chudecka-Głaz A, Kwiatkowski S, Pius-Sadowska E, Machaliński B. The Suitability of FGF21 and FGF23 as New Biomarkers in Endometrial Cancer Patients. *Diagnostics.* 2020;10(6):414. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060414>

Рукопись получена: 07.03.2024. Одобрена к публикации: 17.04.2024. Опубликовано online: 30.10.2024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Гронская Софья Александровна [Sofya A. Gronskaia, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7055-2407>; SPIN-код: 7624-0391; e-mail: [Gronskaya.Sofia@endocrincentr.ru](mailto:Gronskaya.Sofia@endocrincentr.ru)

**Русяева Надежда Владимировна**, аспирант [Nadezhda V. Rusyaeva, MD, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2102>; SPIN-код: 7256-6090; e-mail: [Gronskaya.Sofia@endocrincentr.ru](mailto:Gronskaya.Sofia@endocrincentr.ru)

**Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, академик РАН, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: [teofrast2000@mail.ru](mailto:teofrast2000@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Гронская С.А., Русяева Н.В., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Неклассические гормоны из семейства факторов роста фибробластов // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 23-33. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13441>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Gronskaia SA, Rusyaeva NV, Belaya ZhE, Melnichenko GA. Non-classical hormones from the fibroblast growth factor family. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):23-33. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13441>

## СОЧЕТАНИЕ ФЕНОМЕНОВ МАКРО-ТТГ И МАКРОПРОЛАКТИНЕМИИ У ПАЦИЕНТА С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ И ВИТИЛИГО



© Д.В. Сазонова, М.А. Перепелова\*, А.С. Шутова, Л.В. Никанкина, Г.С. Колесникова, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Лабораторные методы диагностики являются основными инструментами в практике врача любой специальности, в том числе эндокринолога. Были определены факторы, способные изменять концентрацию биологически активной фракции исследуемого вещества, в последующем затрудняющие интерпретацию лабораторных результатов и принятие верного клинического решения. В литературе представлено описание множества циркулирующих аутоантител, участвующих в связывании с гормонами гипофиза (пролактином (ПРЛ), тиреотропным (ТТГ), соматотропным, лютеинизирующим, фолликулостимулирующим и аденокортикотропным гормонами), гипоталамуса (вазопрессин и окситоцином), поджелудочной железы (инсулином и глюкагоном), околощитовидных желез (паратиреоидным гормоном), а также с гормонами щитовидной железы. Как правило, образуемые макромолекулы приводят к повышению лабораторных показателей, в которых преобладающая фракция гормона не обладает биологической активностью, что и определяет основную проблему данного феномена. К наиболее часто встречаемым вариантам относят иммунные комплексы с ПРЛ и ТТГ, вызывающие феномены макропролактинемии и макротиротропинемии (макро-ТТГ-емии/макро-ТТГ) соответственно. Большинство лабораторных тест-систем, используемых в клинической практике, способны определять лишь общее количество ПРЛ и ТТГ.

В представленном клиническом наблюдении описано сочетание феноменов макро-ТТГ и макропролактинемии у пациента с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и витилиго.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** макротиротропин (макро-ТТГ); макропролактин; макропролактинемия; макротиротропинемия (макро-ТТГ-емия); аутоиммунный тиреоидит; витилиго.

## COMBINATION OF MACRO-TSH AND MACROPROLACTINEMIA PHENOMENA IN A PATIENT WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND VITILIGO

© Daria V. Sazonova, Margarita A. Perepelova\*, Aleksandra S. Shutova, Larisa V. Nikankina, Galina S. Kolesnikova, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Laboratory diagnostic methods are the main tools in the practice of a doctor of any specialty, including an endocrinologist. Factors were identified that could change the concentration of the biologically active fraction of the test substance, subsequently complicating the interpretation of laboratory results and making the right clinical decision. The literature describes a variety of circulating autoantibodies involved in binding to pituitary hormones (prolactin (PRL), thyroid-stimulating hormone (TSH), growth hormone, luteinizing, follicle-stimulating, and adrenocorticotrophic hormones), hypothalamus (vasopressin and oxytocin), pancreas (insulin and glucagon), parathyroid glands (parathyroid hormone), as well as with thyroid hormones. As a rule, the resulting macromolecules lead to an increase in laboratory parameters, in which the prevailing fraction of the hormone does not have biological activity, which determines the main problem of this phenomenon. The most common variants include immune complexes with PRL and TSH, causing the phenomena of macroprolactinemia and macrothyrotropinemia (macro-TSH-emia/macro-TSH), respectively. Most laboratory test systems used in clinical practice are capable of determining only the total amount of PRL and TSH. The presented clinical observation describes a combination of the phenomena of macro-TSH and macroprolactinemia in a patient with autoimmune thyroiditis (AIT) and vitiligo.

**KEYWORDS:** macro-thyrotropin (macro-TSH); macroprolactin; macroprolactinemia; macrothyrotropinemia; autoimmune thyroiditis; vitiligo.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время под лабораторным феноменом макропролактинемии подразумевается преобладание высокомолекулярной фракции пролактина (более 60% от общего пролактина) при гиперпролактинемии [10–12]. В свою очередь, макропролактин является иммунным антиген-антительным комплексом, состоящим из мономерного пролактина (23 кДа) и иммуноглобулина G (IgG). В связи со своей большой молекулярной массой (более

150 кДа) данная фракция получила второе название «big-big» пролактин. Впервые о подобном феномене сообщили Whittaker P. et al. [13] в 1981 г., описав пациентку с отсутствием характерной клинической картины синдрома гиперпролактинемии (аменорея, галакторея, бесплодие) на фоне лабораторно подтвержденного повышения пролактина. Встречаемость гиперпролактинемии в общей популяции составляет порядка от 0,15 до 1,6%, среди которой на феномен макропролактинемии приходится около 25% (5–35%) случаев [14–16].



Вторым по распространенности иммунным комплексом является макротиротропин (макро-ТТГ). Как правило, феномен макротиротропинемии (макро-ТТГ-емии, макро-ТТГ) можно заподозрить при персистирующем уровне ТТГ (более 10–20 мМЕ/л) в ответ на лечение левотироксином натрия и в отсутствие вторичных причин его повышения [17, 18]. Макро-ТТГ по аналогии с макропролактином представляет собой форму ТТГ, состоящую из комплекса мономерного ТТГ и IgG. Мономерная фракция ТТГ имеет молекулярную массу 28 кДа, в свою очередь макро-ТТГ, как и макропролактин, — более 150 кДа. Макро-ТТГ-емия является очень редким лабораторным феноменом, чья распространенность варьирует от 0,6% до 1,6% [12–14].

Патогенез образования данных макромолекул до сих пор остается до конца не изученным. Однако в ходе множества исследований продемонстрирован аутоиммунный генез образования макроизоформ, состоящих, как правило, из аутоантитела (IgG) к гормону, и мономерной фракции самого гормона.

В качестве «золотого стандарта» для фракционирования и количественного определения различных форм гормонов принят метод гель-фильтрационной хроматографии [19, 20]. Однако данный вид лабораторного исследования требует значительных материальных, технических и временных затрат, в связи с чем не получил широкого распространения в клинической практике. Более подходящим для скрининговой диагностики лабораторных феноменов стало использование метода преципитация с полиэтиленгликолем (ПЭГ), базирующегося на иммуноопосредованной дифференцировке высокомолекулярных форм гормонов. В свою очередь к недостаткам ПЭГ относят значимые потери мономерной фракции гормона в преципитате, достигающие порядка 20–25% за счет «матричного» эффекта сыворотки крови [21].

В данной публикации представлено описание клинического случая пациента с первичным гипотиреозом в исходе АИТ, витилиго в сочетании с феноменами макро-ТТГ и макропролактинемии.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Впервые в возрасте 25 лет у пациента А. после сильного эмоционального стресса появились жалобы на периодические отеки лица, слабость и утомляемость. В 27 лет самостоятельно обратился к эндокринологу, в ходе обследования выявлено повышение уровня ТТГ до 159 мМЕ/л при свТ4 9,9 пмоль/л (9–19), что было расценено как манифестный гипотиреоз и инициирована терапия левотироксином натрия в дозе 150 мкг/сут при массе тела пациента 72 кг (ИМТ=24,2 кг/м<sup>2</sup>). В последующем уровень ТТГ регулярно не определялся.

В динамике через 2 года при соблюдении правил сдачи гормонального анализа крови показатель ТТГ составил 0,42 мМЕ/л на фоне значимо высокого уровня свТ4 — 33,1 пмоль/л, что соответствовало ятрогенному тиреотоксикозу, в связи с чем доза левотироксина натрия уменьшена до 100 мкг/сутки. На фоне регулярного приема в течение четырех лет левотироксина натрия в дозе 100 мкг/сут сохранялся стабильно высокий показатель ТТГ — 94,2 мМЕ/л со сниженным уровнем свТ4

до 8,4 пмоль/л, низконормальным свТ3 — 2,6 пмоль/л (2,6–5,7) и положительным результатом АТ к ТПО — 210 МЕ/мл.

Также у пациента при первичном обращении к эндокринологу отмечалось повышение общего пролактина до 842 мЕд/мл (66–436), а по данным МРТ головного мозга с к/у выявлена микроаденома гипофиза размерами 0,43x0,38 см, в связи с чем эндокринологом по м/ж инициирован прием каберголина в дозе 0,5 мг 1 раз в неделю. Сочетанная гормональная активность аденомы была исключена: ИФР-1 267,2 нг/мл. При динамическом контроле на фоне нерегулярного приема агониста дофаминовых рецепторов уровень общего пролактина составил 19,94 мкМЕ/л (86–324). Через 4 года уровень пролактина — 27,65 мкМЕ/л, пациент самостоятельно отменил прием каберголина. При контрольной МРТ головного мозга с к/у в 30 лет подтверждена умеренная отрицательная динамика в виде увеличения размеров аденомы гипофиза до 0,9x0,7 см.

Ухудшение самочувствия пациент А. отметил в 33 года, когда появились выраженные отеки на лице, сопровождающиеся чувством «кома в горле» и трудностями при дыхании (со слов, данное состояние купировалось в/м введением преднизолона), появились периодические высыпания на теле по типу крапивницы с разрешением в виде пигментных пятен (без эффекта от приема антигистаминных препаратов), предположительно, на фоне приема пациентом витамина С (до 5000 мг в сутки). При лабораторном исследовании выявлено повышение уровня С-реактивного белка до 10,37 мг/л (норма до 5) при референсных показателях ревматоидного фактора — 3,49 МЕ/мл (до 14) и иммуноглобулина Е — 22 МЕ/мл (до 87), госпитализирован в отделение нейроэндокринологии в отделение нейроэндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

При первичном осмотре обращали на себя внимание изменения цвета кожи по типу витилиго в области запястья на тыльной стороне правой и левой рук. При поступлении телосложение нормостенического типа, масса тела — 79 кг, рост — 172,7 см (ИМТ=26,5 кг/м<sup>2</sup>). Распределение подкожной жировой клетчатки равномерное, отеки не определялись.

В ходе госпитализации по результатам гормонального исследования крови было выявлено повышение уровня ТТГ до 58,88 мМЕ/л на фоне референсных показателей тиреоидных гормонов (свТ3 — 3,13 пмоль/л, свТ4 — 9,82 пмоль/л) и положительных АТ к ТПО 301,05 МЕ/мл. Доза левотироксина натрия увеличена до 150 мкг/сутки с последующим контролем ТТГ через 2 месяца. Также обнаружена незначительная гиперпролактинемия до 612,3 мЕд/л на фоне отсутствия признаков гипогонадизма (общий тестостерон — 15 нмоль/л), ИФР-1 197,9 нг/мл и СТГ 0,44 нг/мл — в пределах референсных значений. Согласно результатам МРТ головного мозга с к/у, были выявлены очаговые изменения структуры гипофиза, соответствующие остаточным явлениям кисты кармана Ратке, данных за наличие аденомы гипофиза не получено. Выявленное повышение пролактина объяснялось декомпенсацией гипотиреоза, медикаментозная терапия аналогами дофамина пациенту не назначалась. По поводу хронической крапивницы пациент

консультирован дерматологом, выявлен факт чрезмерного приема морепродуктов, даны рекомендации.

При ежегодном динамическом контроле ТТГ составил 39 мМЕ/л при свТ4 — 11,8 пмоль/л и свТ3 — 3,6 пмоль/л на фоне приема левотироксина натрия в дозе 150 мкг/сутки. Даны рекомендации по правилам приема левотироксина натрия с сохранением прежней дозировки.

В 35 лет у пациента по результатам лабораторного исследования отмечена отрицательная динамика в виде увеличения уровня ТТГ до 97,6 мМЕ/л на фоне нормальных показателей свТ4 — 11,1 пмоль/л и свТ3 — 4,8 пмоль/л, и положительных АТ-ТПО 233,6 МЕ/мл. Правила приема препарата соблюдены. Отмечалось по-прежнему повышение общего пролактина до 474,25 мЕд/л, тестостерон — 14,05 нмоль/л, ЛГ 3 мМЕ/мл, ФСГ — 1,99 мМЕ/мл, эстрадиол — 36,49 пг/мл, ГСПГ 18,4 нмоль/л.

Учитывая длительный анамнез сохраняющейся субкомпенсации первичного гипотиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином натрия в отсутствие признаков мальабсорбции, некомплаентности пациента, заподозрен лабораторный феномен макро-ТТГ (табл. 1).

При применении дополнительных методов обследования (преципитация с полиэтиленгликолем (ПЭГ)) уровень биоактивного ТТГ составил 10,4 мМЕ/л из общей фракции ТТГ — 50,1 мМЕ/л, также был исследован общий пролактин — 514,6 мЕд/л, из которого биоактивная фракция составила 146,8 мЕд/л, что характерно для феномена макропролактинемии (концентрация макропролактина в сыворотке крови более 60%) (рис. 1). Таким образом, у пациента с первичным гипотиреозом в исходе АИТ, ме-

дикаментозной субкомпенсацией подтверждено наличие сочетания феноменов макро-ТТГ и макропролактинемии, в связи с чем терапия агонистами дофамина не показана, рекомендовано увеличение дозы левотироксина натрия до 175 мкг/сут, под контролем биоактивного ТТГ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проведенному анализу научных баз данных eLibrary, Cyberleninka и National Library of Medicine, наш клинический случай является первым, описывающим одновременное выявление феноменов макро-ТТГ и макропролактинемии.

Макроизоформы гормонов, получившие дополнительное название в литературе "incidental hormones" [22], могут быть подводными камнями в практике врача-эндокринолога ввиду их редкой встречаемости. Данные комплексы, как правило, являются гормональными соединениями с пониженной биологической активностью по отношению к их гомологичным рецепторам [23]. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность иммунологических тестов, определяющих гормональные показатели крови, могут возникать различные аналитические «вмешательства», связанные с существованием аутоантител, гетерофильных антител и даже антител к животным, приводящих к ложноположительным или ложнотрицательным результатам. Так, из-за больших молекулярных размеров иммунных комплексов их почечный клиренс достаточно затруднителен, что приводит к более продолжительной циркуляции макроизоформ и, как следствие, повышенным показателям общих фракций гормонов. Таким образом, даже с развитием иммунологических тестов, аналитические ошибки, возникающие

Таблица 1. Лабораторные показатели и терапия у пациента в динамике

Год	2015	2017	05.2021	08.2021	04.2022	06.2023	06.2023
<b>Результаты</b>							
ТТГ, мМЕ/л	<b>159</b>	<b>0,42</b>	<b>94,2</b>	<b>58,8</b>	<b>39</b>	<b>97,6</b>	<b>50,1</b>
Биоактивный ТТГ, мМЕ/л							<b>10,35</b>
свТ4, пмоль/л	9,9	<b>33,1</b>	<b>8,4</b>	9,82	11,8	11,1	
свТ3, пмоль/л			2,6	3,13	3,6	4,8	
АТ к ТПО, МЕ/мл			<b>210</b>	<b>301,05</b>		<b>233,6</b>	
АТ к ТГ, МЕ/мл			<b>4842</b>				
Доза левотироксина натрия, мкг/сут	Инициация — 150	Редукция со 150 до 100	100	Увеличение со 100 до 150	150	150	
ПРЛ, мЕд/л	<b>842</b>	<b>19,94</b>	<b>27,65</b>	<b>612,3</b>	<b>404,25</b>	<b>474,25</b>	<b>514,6</b>
ПРЛ биоактивный, мЕд/мл							146,8
Доза каберголина	0,5 мг 1 раз в 10 дней	0,5 мг 1 раз в 10 дней (нерегулярно)	0,5 мг 1 раз в 10 дней (нерегулярно)	-	-	-	

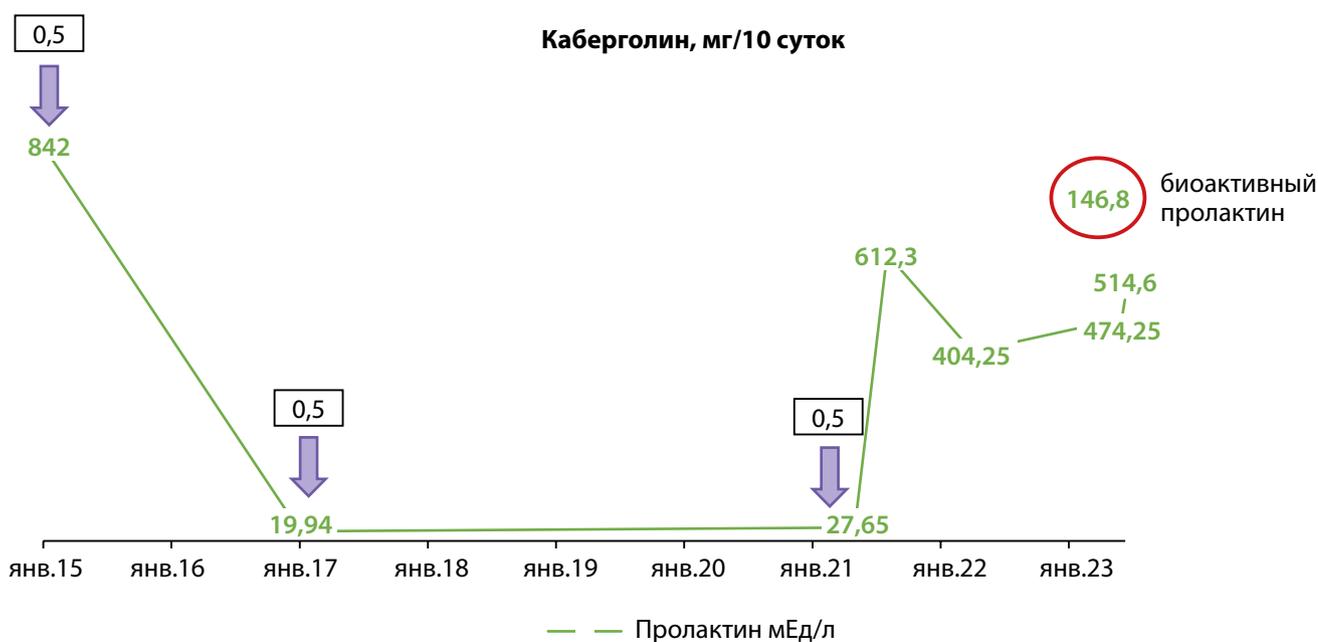
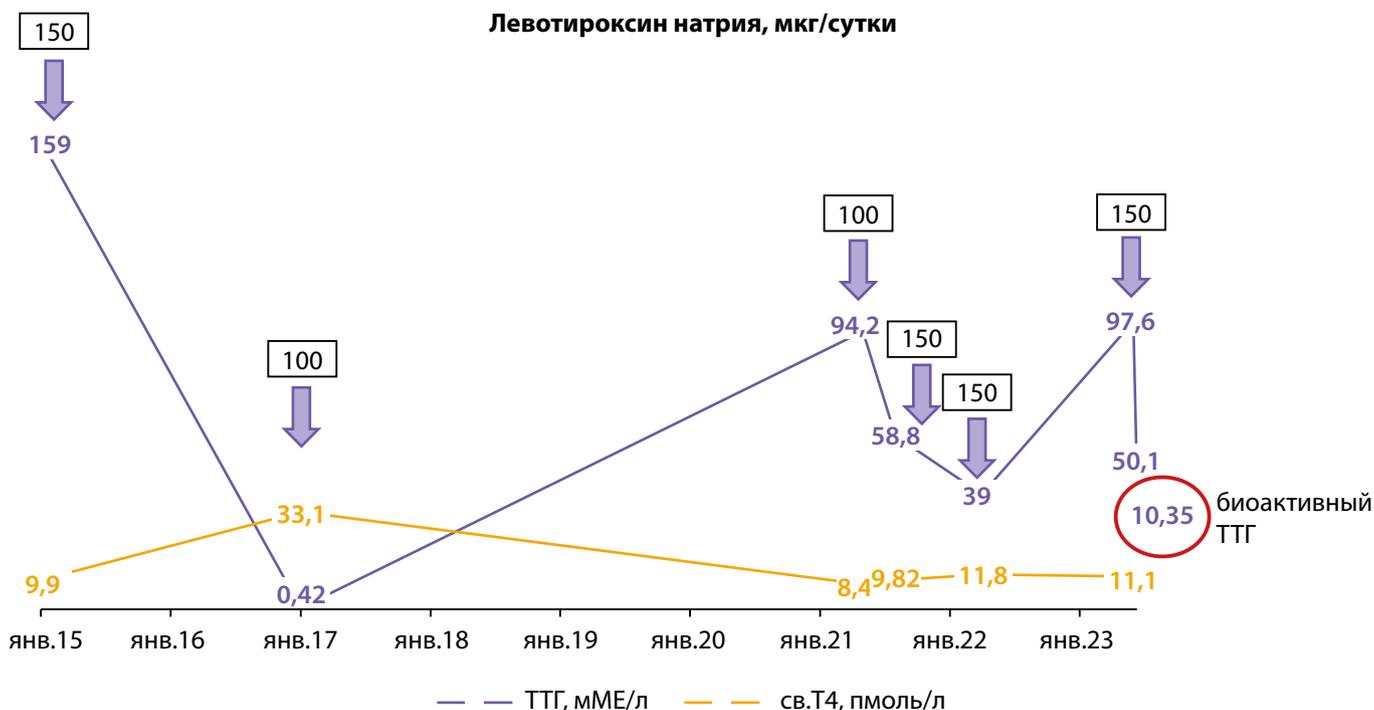


Рисунок 1. Динамика гормональных показателей.

в результате неспецифических или перекрестных реакций, все еще не полностью предотвратимы.

В отношении причин развития феноменов, связанных с макроизоформами гормонов, проведено множество исследований. Как правило, появление аутоантител ассоциировалось с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, в частности с АИТ [17, 18, 24].

В 2005 г. Hattori N. et al., изучая патогенез феномена макропролактинемии, предположили, что стимулирование антигенной активности связано с неадекватным фосфорилированием молекулы пролактина, что, вероятно, расценивается иммунной системой в качестве чужеродного агента [25]. А в другом своем исследовании предположили, что повышенные уровни матричной

металлопротеиназы у пациентов с ревматоидным артритом могут приводить к посттрансляционной модификации молекулы ПРЛ в виде образования новых эпитопов на ее поверхности, которые в последующем приводят к выработке аутоантител к ПРЛ [26].

Согласно исследованию Hattori N. et al. 2014 г., у 6 пациентов с макро-ТТГ был диагностирован АИТ или ДТЗ, что также подтверждает аутоиммунную природу феномена [27]. Интересно, что в исследовании Hattori N. et al. 2017 г., пациенты с феноменом макро-ТТГ также имели другие аутоиммунные заболевания — системную красную волчанку, ревматоидный артрит и системный склероз, а некоторые из этих пациентов получали терапию глюкокортикостероидами или препаратами интерферона. Поэтому предполагается, что системные иммунные

нарушения могут играть ключевую роль в развитии аутоиммунной агрессии к гормональным соединениям. Так, на основании исследования антител к ТТГ [28] была высказана гипотеза как о нарушении иммунной толерантности организма, так и изменении антигенности гормонов в процессе естественного старения, способствующих выработке аутоантител.

В литературе приводятся данные о существовании не связанных с IgG макромолекул на примере макропролактинемии, однако проведенные исследования доказывают, что не-IgG опосредованные комплексы составляют минимальную часть макроизоформ [29].

Таким образом, основным патогенетическим звеном остается аутоиммунная этиология, что подтверждается нашим клиническим случаем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макроизоформы гормонов встречаются в основном в виде комплекса гормона с IgG, который блокирует сайты связывания, тем самым инактивируя исследуемое вещество. Клиницист должен обращать внимание на лабораторное повышение уровней гормонов при нехарактерной для этого клинической картине, особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе. Таким образом, присутствие макроизоформ гормонов

часто ведет к ошибочным заключениям при лабораторных исследованиях и может привести к неправильному диагнозу с избыточной терапией. В свою очередь специалист должен распознавать и исследовать возможные аналитические ошибки при выполнении лабораторной диагностики. Врачу необходимо сопоставлять повышенные уровни гормонов в совокупности с клинической картиной, что поможет правильно определить тактику ведения пациента.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Выполнено в рамках гранта Министерства образования и науки, соглашение № 075–15–2022–310 от 20.04.2022.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Согласие пациента.** Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Burch HB, Clement S, Sokol MS, Landry F. Reactive hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome: case report and literature review. *Am J Med.* 1992;92(6):681-5. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90787-c](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90787-c)
- Sanke T, Kondo M, Moriyama Y, Nanjo K, Iwo K, Miyamura K. Glucagon binding autoantibodies in a patient with hyperthyroidism treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(6):1140-4. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-57-6-1140>.
- Sakata S, Nakamura S, Miura K. Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyronine. Implications in diagnosis, thyroid function, treatment, and pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1985;103(4):579-89. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-103-4-579>
- Cavaco B, Leite V, Loureiro MM, Ferreira MF, Pereira MC, Santos MA, Sobrinho LG. Spontaneously occurring anti-PTH autoantibodies must be considered in the differential diagnosis of patients with elevated serum PTH levels. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(11):829-34. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03343654>
- Wheatland R. Chronic ACTH autoantibodies are a significant pathological factor in the disruption of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome, anorexia nervosa and major depression. *Med Hypotheses.* 2005;65(2):287-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.02.031>
- Meyer WR, Lavy G, DeCherney AH, Visintin I, Economy K, Luborsky JL. Evidence of gonadal and gonadotropin antibodies in women with a suboptimal ovarian response to exogenous gonadotropin. *Obstet Gynecol.* 1990;75(5):795-9
- Wilkin TJ, Voss L, Tuck A, Bullen H, Betts P. Autoantibodies to endogenous growth hormone in short children (the Wessex Growth Study). *Autoimmunity.* 1992;14(1):67-72. doi: <https://doi.org/10.3109/08916939309077358>
- Lazarus JH, John R, Ginsberg J, Hughes IA, Shewring G, et al. Transient neonatal hyperthyrotropinaemia: a serum abnormality due to transplacentally acquired antibody to thyroid stimulating hormone. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6365):592-4. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.286.6365.592>
- Fetissov SO, Harro J, Jaanisk M, Järvi A, Podar I, et al. Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in eating disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(41):14865-70. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0507204102>
- Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem.* 2005;42(Pt 3):175-92. doi: <https://doi.org/10.1258/0004563053857969>
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Metab.* 2011;96:273-88. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
- Мельниченко Г.А., Гончаров Н.П., Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Клинико-лабораторные аспекты явления макропролактинемии. Вестник Российской академии медицинских наук. — 2007. — №3. — С. 52-4. [Mel'nichenko GA, Goncharov NP, Dzeranova LK, Barmina II. Clinical and laboratory aspects of the phenomenon of macroprolactinemia. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2007;3:52-4. (in Russian)]
- Whittaker PG, Wilcox T, Lind T. Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big, big prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(4):863-6. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-53-4-863>
- Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin. Endocrinol.* 2009;71:702-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03570.x>
- Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin. Endocrinol.* 2005;62:633-43. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02243.x>
- Lee DY, Oh YK, Yoon BK, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):213.e1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.010>
- Сорокин М.Ю. Феномен макротиротропинемии в современной клинической практике // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. — 2012. — Т.8. — №4. — С.25-26. [Sorokin MY. Makro- thyrotropinemia in clinical practice. *Clinical and experimental thyroidology.* 2012;8(4):25-26. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20128425-26>
- Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, et al. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH. *Endocr J.* 2009;56(3):435-440. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.k08e-361>
- Bolstad N, Warren DJ, Nustad K. Heterophilic antibody interference in immunometric assays. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(5):647-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.011>

20. Hagel L. Gel-filtration chromatography. *Curr Protoc Mol Biol.* 2001;Chapter 10:Unit 10.9.
21. Adachi T, Hattori N, Ishihara T, Iida H, Saito T, Miyashima S, et al. Possible involvement of matrix metalloproteinase-3 in the pathogenesis of macroprolactinaemia in some patients with rheu- matoid arthritis. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;169:203-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0170>
22. De Oliveira Andrade LJ, Matos de Oliveira GC. "Incidentalormones"—Macro-hormones. *SciELO.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1734>. preprints
23. Cárdenas-Mondragón G, Ulloa-Aguirre A, Isordia-Salas I, Goffin V, Leños- Miranda A. Elevated serum bioactive prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with disease activity as disclosed by homologous receptor bioassays. *J Rheumatol.* 2007; 34(7):1514-21
24. Balázs C, Rácz K. A makro-TSH diagnosztikus és terápiás jelentősége Hashimoto-thyreoiditis betegekben [Diagnostic and therapeutical significance of macro-TSH in patients with Hashimoto's thyroiditis]. *Orv Hetil.* 2017;158(34):1346-1350. doi: <https://doi.org/10.1556/650.2017.30831>
25. Hattori N, Ikekubo K, Nakaya Y, Kitagawa K, Inagaki C. Immunoglobulin G subclasses and prolactin (PRL) isoforms in macroprolactinemia due to anti-PRL autoantibodies. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:3036-44. doi: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1600>
26. Adachi T, Hattori N, Ishihara T, Iida H, Saito T, Miyashima S, et al. Possible involvement of matrix metalloproteinase-3 in the pathogenesis of macroprolactinaemia in some patients with rheu- matoid arthritis. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;169:203-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0170>
27. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):923-30. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12643>
28. Hattori N, Ishihara T, Matsuoka N, Saito T, Shimatsu A. Anti-Thyrotropin Autoantibodies in Patients with Macro-Thyrotropin and Long-Term Changes in Macro-Thyrotropin and Serum Thyrotropin Levels. *Thyroid.* 2017;27(2):138-146. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0442>
29. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):702-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03570.x>

Рукопись получена: 25.10.2023. Одобрена к публикации: 28.11.2023. Опубликовано online: 30.10.2024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Перепелова Маргарита Александровна [Margarita A. Perepelova, MD]**; адрес: Россия, 117292, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; SPIN-код: 8950-0673; e-mail: margo.doktor@mail.ru

**Сазонова Дарья Вячеславовна [Daria V. Sazonova, MD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6838-9487>; SPIN-код: 8534-2190; e-mail: sazonova\_dv@mail.ru

**Шутова Александра Сергеевна, к.м.н. [Aleksandra S. Shutova, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; eLibrary SPIN: 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

**Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; SPIN-код: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

**Колесникова Галина Сергеевна, д.б.н. [Galina S. Kolesnikova, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-2171>; SPIN-код: 7716-9680; e-mail: kolesnikova21@yandex.ru

**Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

**Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, Sc.D.]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; SPIN-код: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Сазонова Д.В., Перепелова М.А., Шутова А.С., Колесникова Г.С., Никанкина Л.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Сочетание феноменов макро-ТТГ и макропролактинемии у пациента с аутоиммунным тиреоидитом и витилиго // *Проблемы эндокринологии.* — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 34-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13390>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Sazonova DV, Perepelova MA, Shutova AS, Nikankina LV, Kolesnikova GS, Pigarova EA, Dzeranova .K. Combination of macro-TSH and macroprolactinemia phenomena in a patient with autoimmune thyroiditis and vitiligo. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(5):34-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13390>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩЕЙ КАРЦИНОМЫ ГИПОФИЗА



© Л.И. Астафьева\*, П.Л. Калинин, Ю.Ю. Трунин, Г.Л. Кобяков, Ю.Г. Сиднева

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Карцинома гипофиза (метастатическая нейроэндокринная опухоль гипофиза) — опухоль гипофиза с подтвержденными краниоспинальными и/или системными метастазами. Эти опухоли встречаются редко, составляя всего 0,1–0,5% новообразований гипофиза, и характеризуются высокой смертностью. В представленном случае у молодого пациента с 25-летним анамнезом агрессивной многократно рецидивирующей пролактин-секретирующей опухоли гипофиза с последующей ее трансформацией в карциному гипофиза с интракраниальным метастазированием на фоне стандартной терапии (удаление метастаза, лучевое лечение и терапия каберголином) отмечена длительная ремиссия заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** агрессивные опухоли гипофиза; карцинома гипофиза; метастазы; гипофизарная нейроэндокринная опухоль; каберголин, темозоломид.

## EFFICACY OF STANDARD METHODS IN THE TREATMENT OF PROLACTIN-SECRETING PITUITARY CARCINOMA

© Ludmila I. Astafyeva\*, Pavel L. Kalinin, Yury Y. Trunin, Grigoriy L. Kobayakov, Yuliya G. Sidneva

Burdenko Neurosurgery Center, Moscow, Russia

Pituitary carcinoma (metastatic neuroendocrine tumor of the pituitary gland) is the pituitary tumor with confirmed craniospinal and/or systemic metastases. These tumors are extremely rare accounting for only 0.1% to 0.5% of all pituitary tumours and are characterized by high mortality. In the presented case, pituitary carcinoma with intracranial metastasis was diagnosed in a young patient 25 years after manifestation of an aggressive recurrent prolactin-secreting pituitary tumor. Standard therapy (removal of metastasis, radiation therapy, cabergoline therapy) resulted in a long-term remission of the disease.

**KEYWORDS:** aggressive pituitary tumors; pituitary carcinoma; metastases; pituitary neuroendocrine tumor; cabergoline; temozolomide.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Карцинома гипофиза (КГ, метастатическая нейроэндокринная опухоль гипофиза — PitNET) — опухоль гипофиза с подтвержденными краниоспинальными и/или системными метастазами [1, 2]. КГ встречаются редко, составляя всего 0,1–0,5% новообразований гипофиза. Заболеваемость КГ составляет 1–4 случая на 1 млн населения. Однако эти цифры могут быть занижены, поскольку до 75% исторических диагнозов КГ были поставлены только при посмертном вскрытии. КГ обычно манифестируют на 4–6-м десятилетии жизни со средним возрастом на момент постановки диагноза 45 лет. Описаны редкие случаи КГ и в детском, и пожилом возрасте [3, 4].

Анализ ранее опубликованных случаев КГ указывает на высокую смертность (66%) в течение 1 года после постановки диагноза КГ в исследовании Pernicone PJ [5], 55% случаев в исследовании Yoo F, при этом среднее время от диагностирования КГ до смерти составляло всего 10 месяцев [6].

В представленном клиническом наблюдении у молодого мужчины лактотрофная КГ с интракраниальным метастазированием диагностирована через 15 лет после хирургического и лучевого методов лечения агрессив-

ной рецидивирующей опухоли гипофиза. Последующее хирургическое и лучевое лечение метастазов и назначение адекватной дозы каберголина привело к длительной ремиссии заболевания.

### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Мужчина 35 лет в ноябре 2015 г. обратился с жалобами на головные боли, опущение правого верхнего века.

Из анамнеза: в 1998–1999 гг. (впервые в возрасте 18 лет) был трижды оперирован транскраниальным доступом в различных клиниках по поводу рецидивирующей опухоли правого кавернозного синуса, вызывающей глазодвигательные нарушения (двоение и птоз справа), расцененной по клиничко-рентгенологическим данным первоначально как менингиома кавернозного синуса. Результат гистологического диагноза (от 3-й операции, проведенной в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко): аденома гипофиза с митозами (иммуногистохимическое исследование не проводилось).

После третьей операции впервые было проведено гормональное исследование крови и выявлено повышение уровня пролактина (ПРЛ) более 10 000 мЕд/л (30–360). Получал терапию бромокриптином в течение



1,5 года (доза препарата не известна), однако в связи с отсутствием снижения уровня ПРЛ прием препарата самостоятельно прекратил. В январе 2000 г. проведен курс дистанционной гамма-терапии на область турецкого седла (РОД 1,8Гр, СОД 49,8Гр), далее к врачам не обращался.

В 2015 г. в связи с появлением жалоб на головные боли было проведено МРТ-исследование головного мозга, выявившее объемные образования правой височной области и области задней поверхности пирамиды височной кости, убедительных данных за продолженный рост опухоли в области правого кавернозного синуса нет (рис. 1).

Госпитализирован в НМИЦН для проведения нейрохирургического лечения. В неврологическом статусе: общемозговая симптоматика, очаговая симптоматика в виде грубого пареза III нерва справа, недостаточности V нерва справа, а также зрительные нарушения (острота зрения OD-0,2, OS-1,0, битемпоральная гемианопсия) в виде поражения правого зрительного нерва.

Гормональный анализ крови: ПРЛ — 62 521 мЕд/л (45–375), свТ4 — 6,2 пмоль/л (11,5–22,7), ТТГ — 0,53 мЕд/л (0,4–4,0), кортизол — 30 нмоль/л (119–618), тестостерон — 0,0 нмоль/л (12–35), ЛГ 0,7 Е/л (15–9,3), ФСГ 1,1 Е/л (1,4–18,1), инсулино-подобный фактор роста 1 — 55,9 нг/мл (115–307). Диагностированы гиперпролактинемия, пангипопитуитаризм (гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм, СТГ-дефицит). В дооперационном периоде назначена терапия препаратами гидрокортизона, левотироксина.

02.11.15 г. проведено удаление опухоли правой височной доли. Гистологический диагноз: фрагменты обильно васкуляризированной солидной опухоли, состоящей из крупных клеток с округлыми ядрами, име-

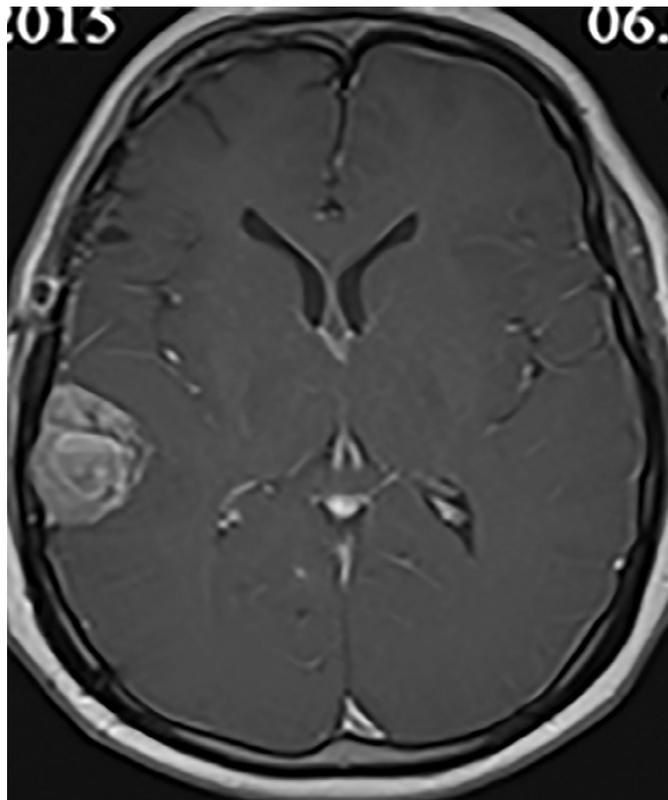
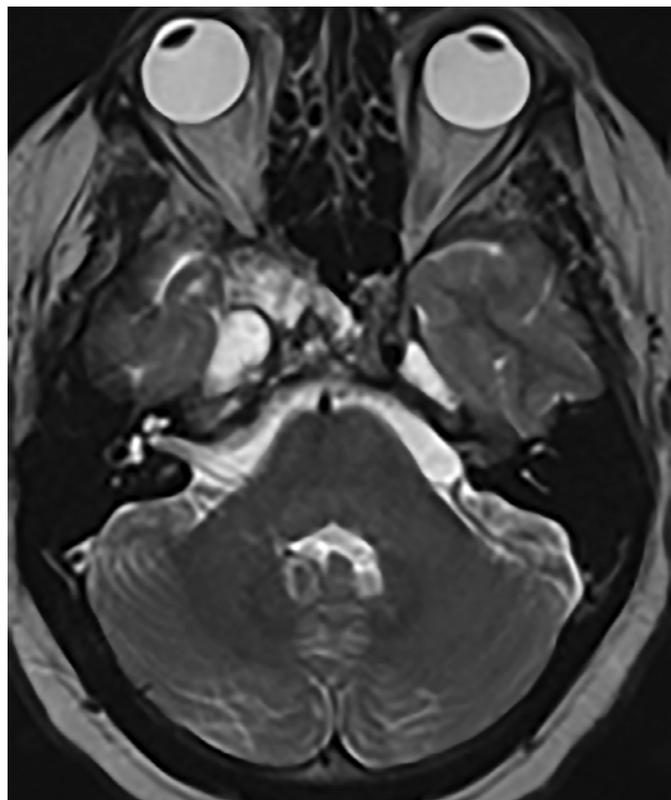
ющих тенденцию к формированию периваскулярных структур, отмечаются митозы. Иммуногистохимическое исследование выявило экспрессию ПРЛ, синаптофизина, хромогранина А, виментина (в сосудах, строме и капсуле), CD34 (в сосудах), ИМ Ki 67 до 10%. С учетом локализации опухолевого очага, морфологической картины и иммунофенотипа опухоли диагностирован метастаз пролактин-секретирующей карциномы гипофиза.

Пациенту была проведена ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ — получены данные о наличии активной опухолевой ткани в костях основания черепа справа. Других очагов патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено (рис. 2).

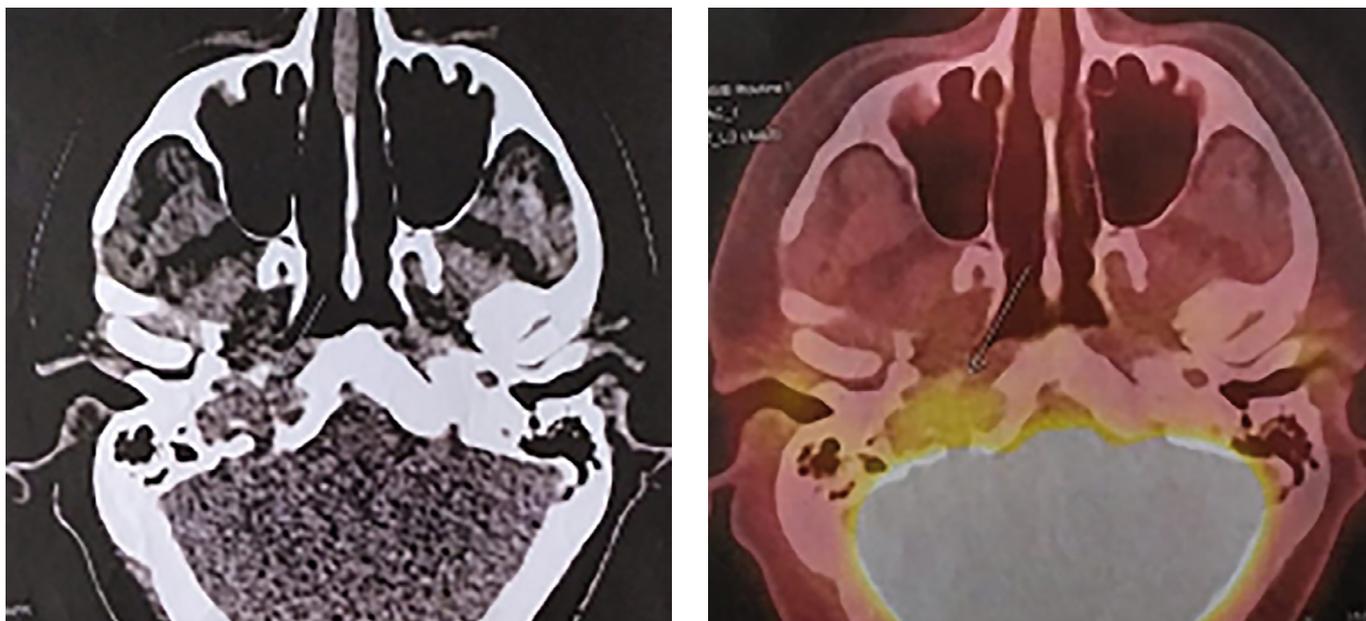
После операции отмечено снижение уровня ПРЛ до 53 538 мЕд/л, начата терапия каберголином в дозе 1 мг с постепенным повышением до 2 мг в неделю. Отмечена нормализация ПРЛ (380 мЕд/л) в августе 2016 г. По данным МРТ не отмечено продолженного роста опухоли (рис. 3).

В январе 2016 г. проведена адьювантная стереотаксическая радиотерапия на роботизированном линейном ускорителе CyberKnife: к очагам в области проведенной операции и в базальных отделах правого и левого полушарий головного мозга подведено за 6 фракций СОД 85 Гр (суммарно на все очаги).

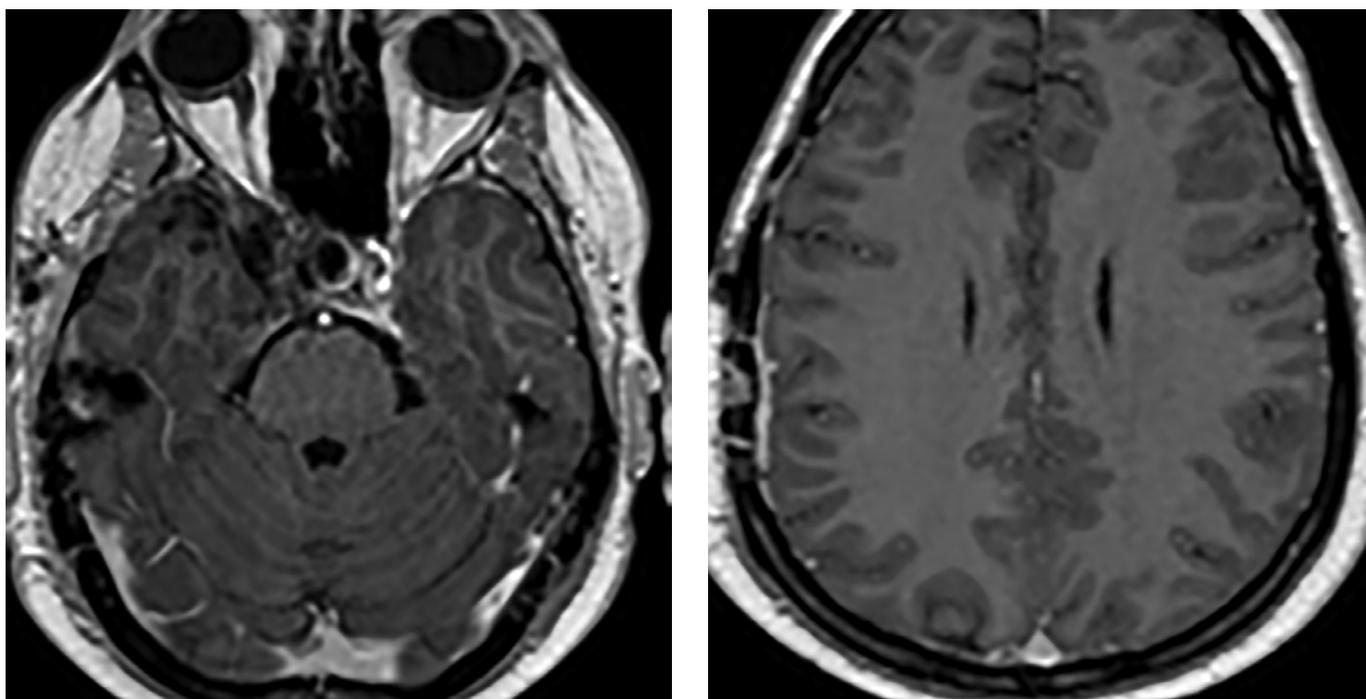
С декабря 2017 г. к таблетированной терапии гидрокортизоном и левотироксином добавлен трансдермальный гель тестостерона. При ежегодных контрольных осмотрах с 2018-го по 2023 гг. рецидива опухоли не выявлено (рис. 4). На фоне приема каберголина 2 мг в неделю сохраняется нормопролактинемия (ПРЛ — 149 мЕд/л). Состояние пациента удовлетворительное, он самостоятельно себя обслуживает и ведет обычный образ жизни.



**Рисунок 1.** МРТ головного мозга пациента С. 35 лет визуализируются опухоли правой височной области и области задней поверхности пирамиды височной кости.



**Рисунок 2.** На серии ПЭТ/КТ выявляются очаги патологического накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ: в большом крыле клиновидной кости справа с макс SUV 4,85, по КТ — мягкотканное образование, деструктирующее клиновидную кость и прилегающие участки скаты и пирамиды правой височной кости с образованием внекостного компонента, распространяющегося интракраниально и дистально по ходу внутренней сонной артерии до уровня С1, размерами около 2,8x1,5 см (указано стрелкой).



**Рисунок 3.** МРТ (январь 2016 г.) — данных за рецидив опухоли не выявлено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Интервал между диагностикой аденомы гипофиза и началом ее агрессивного поведения в литературе очень вариабелен: некоторые опухоли проявляют агрессивные черты с момента постановки диагноза, в то время как в других случаях опухоль может находиться в «состоянии покоя» в течение многих лет с последующим быстрым ростом и даже развитием метастазов [2]. Представляют ли такие изменения трансформацию *de novo* в злокачественную опухоль или результат медленного прогрессирования опухоли, предрасположенной к агрессивному поведению, является предметом дискуссий [3].

В недавно опубликованном исследовании Европейского общества эндокринологов (ESE, 2022 г.) было включено 50 пациентов с КГ. Средний возраст при постановке диагноза КГ составлял 48 лет, и эти опухоли преобладали у мужчин. КГ представляли в большинстве случаев гормонально-активные опухоли гипофиза; преобладающими были кортикотрофные и лактотрофные типы опухолей, которые выявлялись в 38 и 32% случаев соответственно [7].

Начальная клиническая картина КГ обычно отражает инвазивный характер опухоли; большинство клинических проявлений являются результатом «масс-эффекта» опухоли, включая головные боли, нарушения

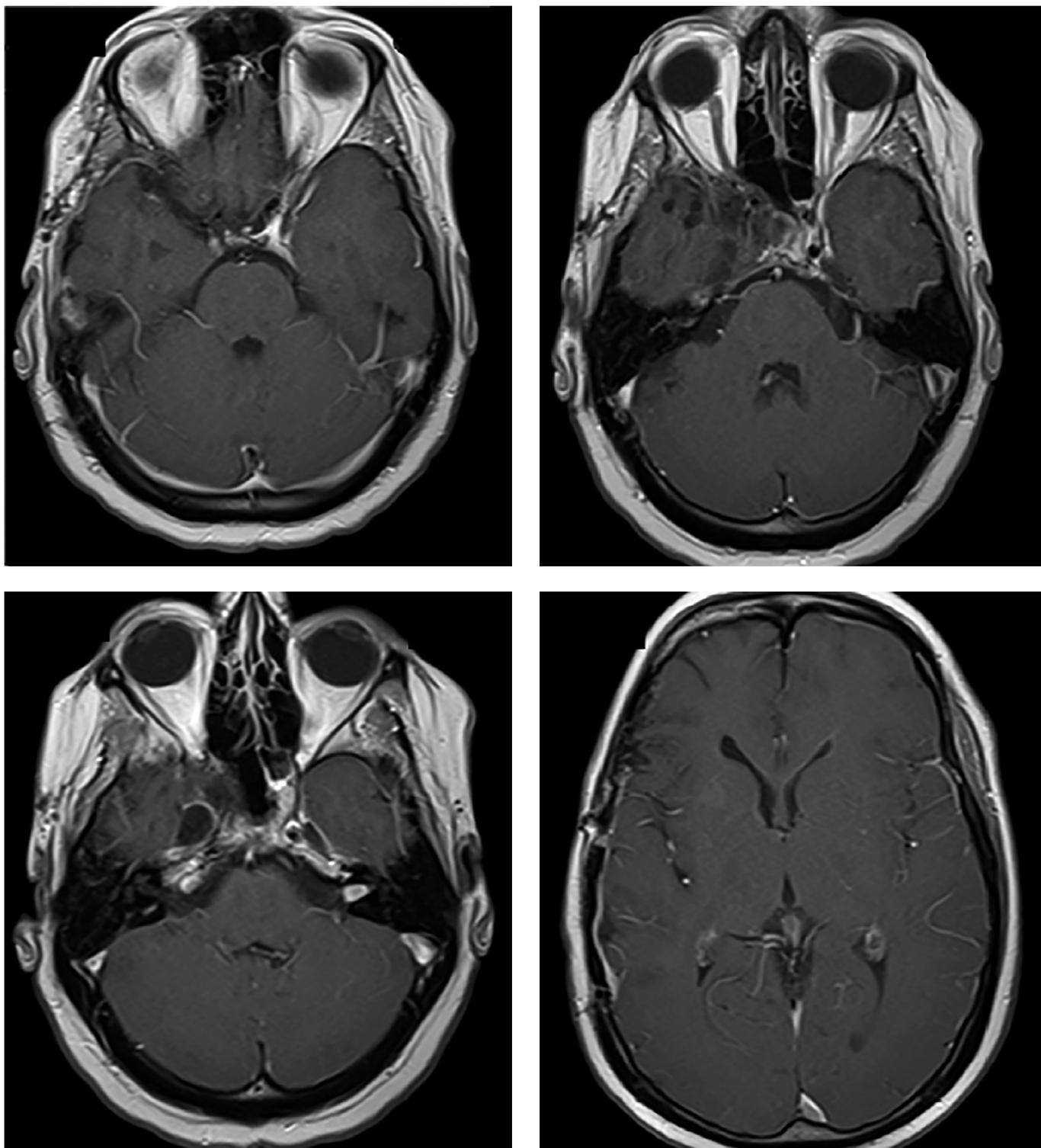


Рисунок 4. МРТ (2020–2023 гг.) — не отмечено продолженного роста опухоли.

зрения, глазодвигательные нарушения. Диагнозу КГ могут предшествовать появление таких редких симптомов, как потеря слуха, атаксия, двигательные нарушения или опухоли в области шеи, что требует дальнейшего диагностического поиска. Метастазы редко доминируют в клинической картине на ранних стадиях заболевания, а иногда обнаруживаются только после смерти [3].

Среднее время обнаружения метастазов после постановки диагноза опухоли гипофиза составляет от 5 до 9 лет (диапазон 0,5–34 года). Насколько известно, нет сообщений о метастатических поражениях, предшествующих диагностике опухоли гипофиза [3].

Метастатическое распространение обычно включает ЦНС (головной, спинной мозг, твердую и мягкую мозговую оболочку) и отдаленные органы, такие как скелет и печень, реже — легкие и шейные лимфатические узлы. ЦНС является первой локализацией метастазов примерно у половины пациентов. В анализе, проведенном Yoo F, в 43% случаев метастазы были интракраниальными, в 37,5% — спинальными. Метастазы в печень наблюдались в 14%, в шейные лимфатические узлы и кости — в 11 и 10% случаев соответственно [6].

В настоящее время руководство ESE рекомендует выполнять расширенную оценку для поиска вторичных локализаций с использованием визуализации (КТ или МРТ)

и/или функциональной визуализации (ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой и с Ga68-DOTA-TATE в случаях со специфическими симптомами (неврологические жалобы или боли в шее и/или спине) или с явными несоответствиями между биохимическими и рентгенологическими данными [2].

Ранняя идентификация опухолей гипофиза с риском прогрессирования в КГ в настоящее время невозможна, и никакая комбинация гистологических, иммуногистохимических или ультраструктурных признаков не могут распознать аденому гипофиза, которая будет прогрессировать в карциному [3, 7].

Основной целью гистологической оценки КГ является подтверждение гипофизарного происхождения метастазов. Биопсия метастазов КГ особенно важна для дифференциального диагноза с метастатическим поражением негипофизарного злокачественного новообразования, тем самым влияя на прогноз и лечение.

Первоначально в лечении КГ применяют стандартные методы: хирургические, лучевые и медикаментозные. При лактотрофных КГ в качестве первичного метода используется каберголин в максимально переносимых дозах. Однако в большинстве случаев КГ резистентны к этой терапии, и требуется назначение химиотерапии, препаратом выбора которой является темозоломид [2].

В настоящее время показано, что пациенты, которые реагируют на темозоломид, имеют явное преимущество в выживаемости. Однако даже при лечении темозоломидом в исследовании ESE (2022 г.) медиана выживаемости после обнаружения метастазов составила всего 5,1 года (95% ДИ, 2,7–7,5) [8].

В представленном нами наблюдении у молодого мужчины заболевание манифестировало инвазивной опухолью гипофиза с преимущественным врастанием в кавернозный синус, и расцененной вследствие этого как менингиома кавернозного синуса. В клинической картине доминировали глазодвигательные нарушения вследствие одностороннего опухолевого поражения III и V нервов. Учитывая быстрый рост опухоли, пациент был трижды оперирован транскраниальным доступом в течение 1,5 года с момента диагностирования заболевания. Несмотря на отсутствие как своевременной гормональной диагностики, так и адекватной терапии агонистами дофамина, последующее после операции лучевое лечение привело к длительной стабилизации заболевания. Рецидив был диагностирован через 15 лет в виде манифестации интракраниальных метастазов с их

гистологически подтвержденным гипофизарным генезом с экспрессией ПРЛ и высокими митотическим и пролиферативным индексами.

Последующая после операции терапия каберголином привела к стойкой нормализации уровня ПРЛ. Учитывая злокачественный характер опухоли, через 6 мес после операции проведена стереотаксическая радиотерапия. На фоне продолжения терапии каберголином сохраняется нормопрولاктинемия с отсутствием рецидива опухоли в течение всего последующего 8-летнего периода наблюдения. Тем не менее, учитывая возможный рецидив опухоли, пациент нуждается в постоянном динамическом наблюдении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на появление современных (темозоломид) и экспериментальных методов (пептидной рецепторной радионуклидной терапии, молекулярно-таргетной и иммунотерапии) [9], стандартные методы лечения аденомы гипофиза, в частности каберголин, могут быть эффективны и в лечении КГ.

Учитывая редкую встречаемость этой патологии и малочисленность клинических исследований, наблюдение и выбор оптимального метода лечения пациентов с агрессивными опухолями и карциномами гипофиза на каждом этапе заболевания должен осуществляться междисциплинарной командой врачей-экспертов, обладающих необходимой квалификацией и имеющих опыт лечения этой патологии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы».

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (в журнале «Проблемы эндокринологии»).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33:6–26. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>
- Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas; European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1): G1-G24. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796>
- Burman P, Casar-Borota O, Gustavo Perez-Rivas L, Dekkers OM. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: From Pathology to Treatment. *The J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):1585–1601. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad098>
- De Sousa SMC, McCormack AI. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas. *Pituitary Disease and Neuroendocrinology* Editor: Levy M, Korbonits M. January 5, 2022. [www.endotext.org](http://www.endotext.org)
- Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, et al. Pituitary carcinoma. *Cancer.* 1997;79(4):804–812. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970215\)79:4<804::AID-CNCR18>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970215)79:4<804::AID-CNCR18>3.0.CO;2-3)
- Yoo F, Kuan EC, Heaney AP, et al. Corticotrophic pituitary carcinoma with cervical metastases: case series and literature review. *Pituitary.* 2018;21:290–301. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0872-8>
- Кадашев Б.А., Астафьева Л.И., Шишкина Л.В., Ротин Д.Л. Современный взгляд на проблему карциномы гипофиза // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* — 2010. — Т. 21. — № 4 (82). — С. 52–58 [Kadashev BA, Astafeva LI, Shishkina LV, Rotin DL. Sovremennyy vzglyad na problemu karcinomy gipofiza // *Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN.* 2010;21(4):52–58 (InRuss.)]

8. Burman P, Trouillas J, Losa M, McCormack A, Petersenn S, Popovic V, Theodoropoulou M, Raverot G, Dekkers OM; ESE survey collaborators. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(4):593-605. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-22-0440>
9. Robertson IJ, Gregory TA, Waguespack SG, Penas-Prado M, Majd NK. Recent Therapeutic Advances in Pituitary Carcinoma. *J Immunother Precis Oncol.* (2023)6(2):74-83. doi: <https://doi.org/10.36401/JIPO-22-25Oxford Academic>

Рукопись получена: 09.11.2023. Одобрена к публикации: 07.12.2023. Опубликовано online: 30.10.2024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Астафьева Людмила Игоревна**, д.м.н. [**Ludmila I. Astafyeva**, MD, PhD]; ул. 4-я Тверская-Ямская 16, Москва, Российская Федерация, 125047 [address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya street, Moscow 125047, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4480-1902>; SPIN-код: 4209-4723; e-mail: Last@nsi.ru

**Калинин Павел Львович**, д.м.н. [Pavel L. Kalinin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9333-9473>; SPIN-код: 1775-7421; e-mail: PKalinin@nsi.ru

**Кобяков Григорий Львович**, д.м.н. [Grigory L. Kobayakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>; SPIN-код: 6138-9206; e-mail: gkobayakov@nsi.ru

**Трунин Юрий Юрьевич**, д.м.н. [Yury Y. Trunin MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>; SPIN-код: 7538-8520; e-mail: PKalinin@nsi.ru

**Сиднева Юлия Геннадьевна**, к.м.н. [Yuliya G. Sidneva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2733-5874>; SPIN-код: 5128-9059; e-mail: ysidneva@nsi.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Трунин Ю.Ю., Кобяков Г.Л., Сиднева Ю.Г. Эффективность стандартных методов в лечении пролактин-секретирующей карциномы гипофиза // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 40-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13401>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Astafyeva LI, Kalinin PL, Trunin YY, Kobayakov GL, Sidneva YG. Efficacy of standard methods in the treatment of prolactin-secreting pituitary carcinoma. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(5):40-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13401>

## МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГИПОФИЗА



© А.М. Лапшина\*, Е.А. Базарова, Е.Г. Пржиялковская, П.М. Хандаева, В.Н. Азизян, А.Ю. Григорьев, О.В. Иващенко, Н.В. Тарбаева, Ж.Е. Белая

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Метастатическое поражение гипофиза является редким состоянием и диагностируется в 1,8–4% случаев. Авторы представляют трех пациентов с метастатическим поражением гипофиза, которые подверглись нейрохирургическому лечению в ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии с последующим патоморфологическим подтверждением диагноза. Первичными опухолями были рак молочной железы, карциноид легкого, светлоклеточный рак почки. У двух пациентов были также обнаружены отдаленные метастазы, кроме гипофиза. Клиническая манифестация заключалась в появлении симптомов пангипопитуитаризма, хиазмального синдрома и масс-эффекта во всех случаях. Период наблюдения после хирургического лечения составил 0,25–2,5 года. У двух пациенток отмечено прогрессирование основного заболевания. Одной из них проводилось стереотаксическое радиохирургическое лечение и стереотаксическое облучение. У одного пациента состояние стабильно. Наблюдение и лечение таких пациентов является сложной задачей и требует повышенного внимания со стороны мультидисциплинарной команды специалистов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метастазы в гипофиз; масс-эффект; пангипопитуитаризм; гипопитуитаризм.

### METASTATIC PITUITARY LESION

© Anastasia M. Lapshina\*, Ekaterina A. Bazarova, Elena G. Przhialkovskaya, Patimat M. Khandaeva, Vilen N. Azizyan, Andrey Yu. Grigoriev, Oksana V. Ivashchenko, Natalya V. Tarbaeva, Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Metastatic lesion of pituitary is a rare condition and is diagnosed in 1.8–4% of cases. Monitoring and treatment of such patients is a complex task and requires increased attention from a multidisciplinary team of specialists. The authors represent three patients with metastatic pituitary lesion who underwent neurosurgical treatment at the National Research Center of the National Research Institute of Endocrinology with subsequent pathomorphological confirmation of the diagnosis. The primary tumors were breast cancer, lung carcinoid, and clear cell kidney cancer. Two patients had distant metastases other than the pituitary gland. The clinical manifestation consisted in the appearance of symptoms of panhypopituitarism, chiasmal syndrome and mass effect in all cases. The follow-up period after surgical treatment was 0.25–2.5 years. Progression of the underlying disease was noted in two patients. One of them carried out stereotactic radiosurgical treatment and stereotactic oriented irradiation. One patient has a stable condition.

**KEYWORDS:** metastases to the pituitary gland; mass effect; panhypopituitarism; hypopituitarism.

### ВВЕДЕНИЕ

Гипофиз является достаточно редкой мишенью для распространения метастазов из различных первичных злокачественных опухолей. Процесс метастазирования и непосредственно сама патология недостаточно изучены.

Известно, что среди всех интракраниальных метастазов вторичные очаги в гипофизе составляют 3%, в операционном материале частота диагностики достигает 1,8%, по данным аутопсий, несколько больше — до 4% у пациентов с известным онкологическим заболеванием [1, 2].

В систематическом обзоре Sam Ng et al. [2] показано, что наиболее распространенные злокачественные опухоли, которые метастазируют в гипофиз, были рак легких (31%) и рак молочной железы (26%). Третье место занимает рак почки (8,1%).

Распределение по полу в достаточной мере не изучено. Однако известно, что рак легких является наиболее

частой первичной опухолью у мужчин, метастазирующей в гипофиз, а рак молочной железы — у женщин. Более редкими первичными новообразованиями являются опухоли печени, желудочно-кишечного тракта, меланомы, лимфомы и др. Возраст пациентов, страдающих от данной патологии, составляет от 50 до 60 лет.

Выживаемость достаточно низкая, в среднем около 12–14 мес. На период выживаемости влияют такие факторы, как локализация первичной опухоли и распространенность процесса, проведение радиотерапии или химиотерапии. Известно, что период выживаемости при наличии метастазов в гипофизе рака молочной железы или рака почки гораздо выше (до 22–30 месяцев) по сравнению с опухолями легкого.

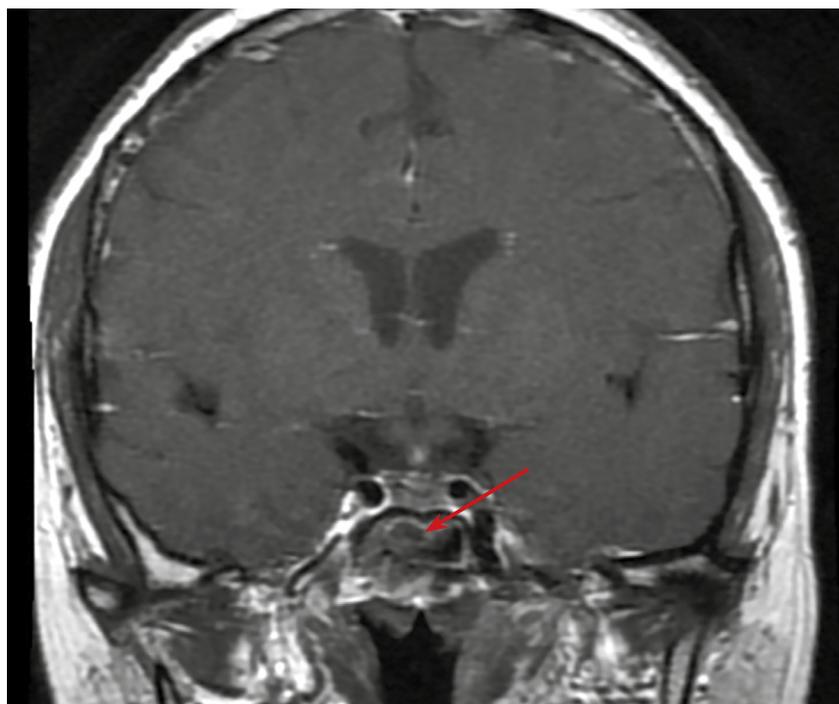
Мы представляем серию пациентов с метастатическим поражением гипофиза, которые подверглись нейрохирургическому лечению в ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии с последующим патоморфологическим подтверждением диагноза.



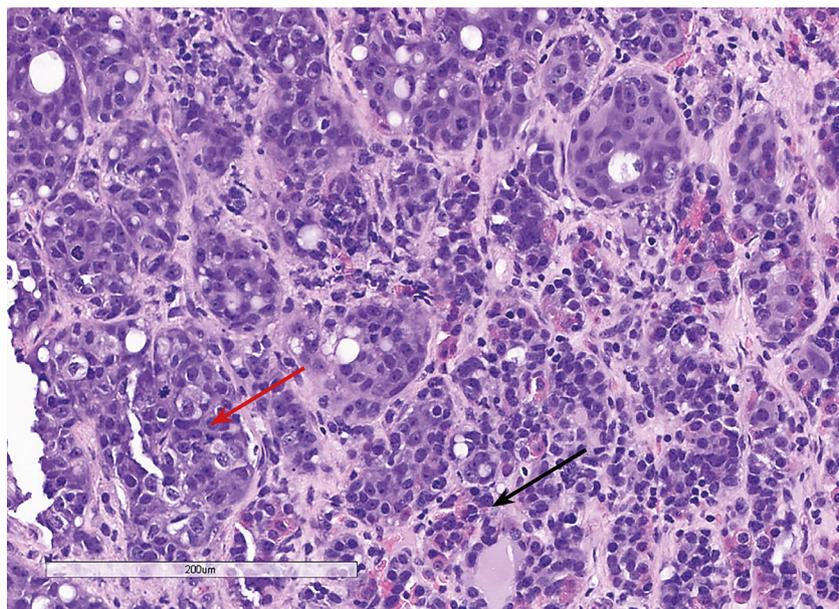
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1**

Пациентка С., 34 года, поступила с жалобами на снижение зрения с височной стороны, общую слабость, утомляемость, периодически головные боли, отсутствие менструаций. Летом 2018 г. пациентка самостоятельно обнаружила уплотнение в левой молочной железе, по поводу которого в течение года наблюдалась по месту жительства. По данным трепанбиопсии опухоли от июля 2019 г., выявлены структуры инвазивной протоковой карциномы II степени злокачественности. Проводилось

иммуногистохимическое исследование, выявлена экспрессия HER2 (3+++), индекс Ki67 составил 30%. Проведено всего 8 курсов химиотерапии. При динамическом наблюдении, по данным КТ грудной клетки и органов брюшной полости (декабрь 2019 г.), выявлено метастатическое поражение печени и тела поясничного позвонка L1. Далее, в марте 2020 г., выполнена радикальная мастэктомия по Мадену слева. По данным патоморфологического исследования, выявлен лечебный патоморфоз 1–2 степени злокачественности инвазивной карциномы G II с метастазом в 1 из 10 лимфоузлов.

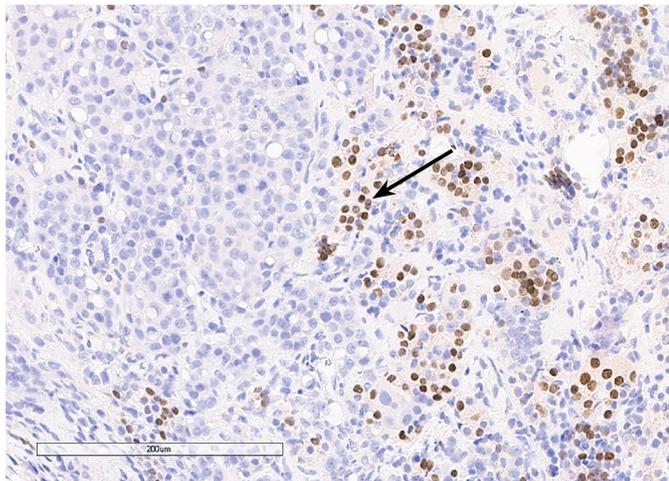


**Рисунок 1.1.** Кистозно-солидное объемное образование гипофиза с супра- и латероселлярным ростом влево, с компрессией хиазмы, умеренной деформацией зрительных трактов и третьего желудочка.

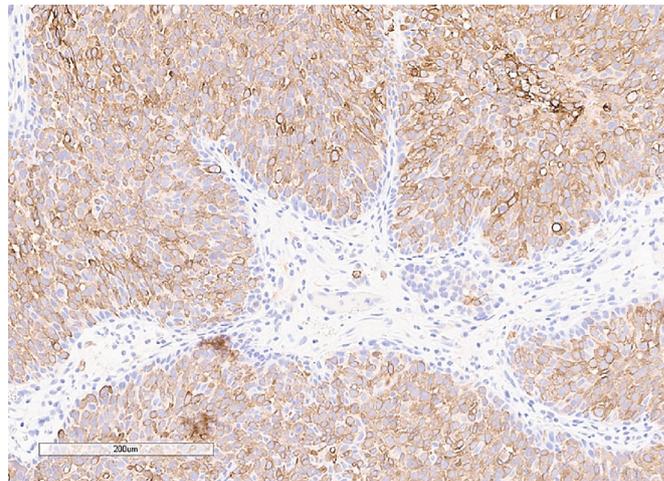


**Рисунок 1.2.** Окраска гематоксилином и эозином.

Среди элементов опухоли (красная стрелка) определяются фокусы аденогипофиза (черная стрелка).



**Рисунок 1.3.** Иммуногистохимическое исследование: отсутствие окрашивания с антителами к транскрипционному фактору PIT1 в клетках опухоли при окрашивании клеток аденогипофиза (черная стрелка).



**Рисунок 1.4.** Иммуногистохимическое исследование: окрашивание с антителами к СК 7 в клетках опухоли.

С октября 2020 г. стала отмечать ухудшение общего самочувствия в виде сухости, жжения и покраснения в глазах, спустя время отметила двоение в глазах, появились головные боли преимущественно в теменной области. Выполнено МРТ головного мозга в ноябре 2020 г., в хиазмально-селлярной области выявлено кистозно-солидное объемное образование размерами 22x23x13 мм с компрессией хиазмы, умеренной деформацией зрительных трактов; деформирует дно третьего желудочка, требуется проведение дифференциальной диагностики с краниофарингиомой, однако ранее по МРТ головного мозга от августа 2019 г. образование не визуализировалось (рис. 1.1). При госпитализации в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава в декабре 2020 г. у пациентки подтвержден гипопитуитаризм: вторичная надпочечниковая недостаточность (кортизол утром — 96,16 нмоль/л (171–536), АКТГ утром — 13,86 пг/мл (7,2–63,3)), вторичный гипотиреоз (ТТГ — 1,59 мМЕ/л (0,25–3,5), свТ4 — менее 5,15 пмоль/л (9–19)), гипогонадотропный гипогонадизм (ФСГ — 2,21 Ед/л (1,9–11,7), ЛГ — 0,22 Ед/л (2,6–12,1), эстрадиол — 58,07 пмоль/л (97–592)). Данных за гормональную активность образования (пролактин — 263,5 мЕд/л (64–395), ИФР-1 — 199,45 нг/мл (78–311) и нарушение функции нейрогипофиза не получено. При осмотре офтальмологом выявлена частичная атрофия зрительных нервов, при периметрии сужение полей зрения не зафиксировано. Проведено МСКТ органов грудной клетки, очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не определяется. Ранее, в ноябре 2020 г., проводилась скинтиграфия костей всего тела, визуализировалось избыточное накопление индикатора в области правой половины тела L1, пациентка на момент поступления получала золедроновую кислоту по 4 мг в/в 1 раз в 1,5 месяца. В отделении инициирована терапия гидрокортизоном, левотироксином, в связи с раком молочной железы, от назначения менопаузальной гормональной терапии принято решение воздержаться. В связи с развитием масс-эффекта опухоли (головные боли, снижение зрения) пациентке выполнено трансназальное трансфеноидальное хирургическое вмешательство в декабре 2020 г. В операционном материале среди ткани адено-

гипофиза имелись участки опухоли в виде гнезд и кластеров (рис. 1.2), при иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли негативны к транскрипционным факторам гипофиза, гормонам гипофиза, эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, позитивны к цитокератину 7 (рис. 1.3, 1.4). Т.е. гистологическая картина и иммунофенотип соответствовали метастазу неспецифицированного рака молочной железы.

У данной пациентки период между постановкой диагноза первичной опухоли и выявлением метастаза в гипофиз составил около 24 месяцев. На момент обнаружения новообразования в гипофизе у пациентки подтвержден распространенный метастатический процесс с выявлением вторичных очагов в левой гемисфере мозжечка, печени, позвонке L1. Далее, в 2021 г., дважды проведено стереотаксическое радиохирургическое лечение с прогрессированием заболевания. В 2022 г. выполнено дистанционное стереотаксическое ориентированное облучение на аппарате «гамма нож». На фоне приема 90 мг преднизолона отмечено развитие экзогенного гиперкортицизма и остеопении в поясничных позвонках и в проксимальном отделе бедренной кости после облучения. Длительность наблюдения с момента установления метастаза в гипофиз составляет 31 месяц.

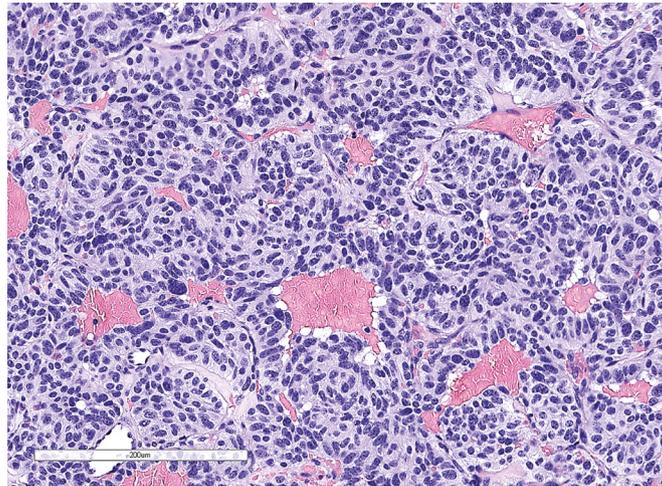
## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка К., 73 лет, поступила с жалобами на головную боль, ухудшение зрения, общую слабость.

Из анамнеза известно, что в 2012 г. перенесла комплексное лечение по поводу типичного карциноида правого легкого T1N1M0 IIA, выполнена средняя лобэктомия справа с медиастинальной лимфаденэктомией, дистанционная лучевая терапия. По данным иммуногистохимического исследования, маркер Ki67 составил 2%.

В 2021 г. появились головные боли. В октябре 2021 г., по данным МРТ, выявлена макроаденома гипофиза, проводился осмотр офтальмолога, зарегистрировано снижение остроты зрения.

С марта-апреля 2022 г. отметила усиление головных болей, снижение зрения, выраженную общую слабость. В марте 2022 г., по данным МРТ, подтверждено объемное



**Рисунок 2.1.** Окраска гематоксилином и эозином. Железисто-подобные структуры и клетки опухоли с признаками нейроэндокринной дифференцировки.

образование хиазмально-селлярной области размером 31x20x33 мм с супра- и параселлярным распространением. Впервые, по данным гормонального обследования, при госпитализации в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава в марте 2022 г. выявлена умеренная гиперпролактинемия (пролактин — 1356,2 мМЕ/л при норме до 557, повышенного уровня макропролактина не выявлено), назначена терапия каберголином. Также лабораторно отмечены низкие значения гонадотропинов (ЛГ — 0,13 Ед/л, ФСГ — 3,08 Ед/л) у пациентки в менопаузе, что говорит о наличии вторичного гипогонадизма.

В мае 2022 г. впервые госпитализирована в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. При гормональном обследовании убедительных данных за гормональную активность опухоли гипофиза не получено: исключен гиперкортицизм (кортизол в суточной моче — 68 нмоль/л (при норме до 379), акромегалия (ИФР-1 — 166,4 нг/мл (норма — до 238 нг/мл)), пролактинома (пролактин на фоне 5-дневного приема 0,25 мг каберголина в сутки — 175 мЕД/л (норма до 340)). У пациентки установлен диагноз вторичной надпочечниковой недостаточности: уровень кортизола крови утром — 170 нмоль/л. Иницирована терапия глюкокортикоидами. Данных за вторичный гипотиреоз (ТТГ — 4,29 мМЕ/л (0,25 — 3,5),

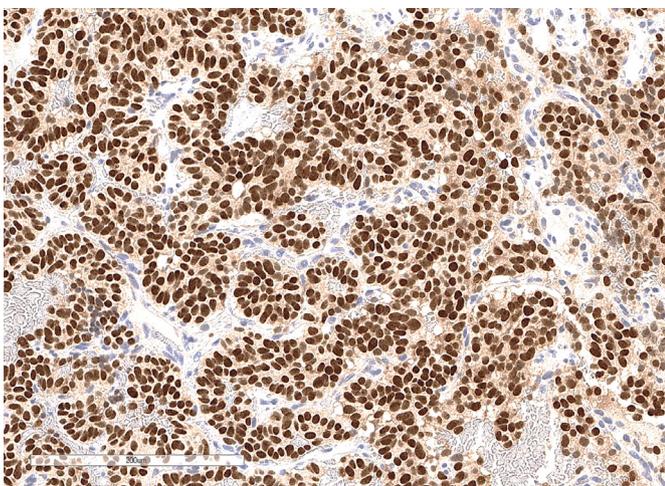
свТ4 — 14,69 пмоль/л (9–19)) и нарушение функции нейрогипофиза не получено.

Проведен осмотр офтальмолога: по данным периметрии, выявлено сужение полей зрения концентрическое на оба глаза на 10–20 градусов. Оптимальным методом лечения выбрана трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия.

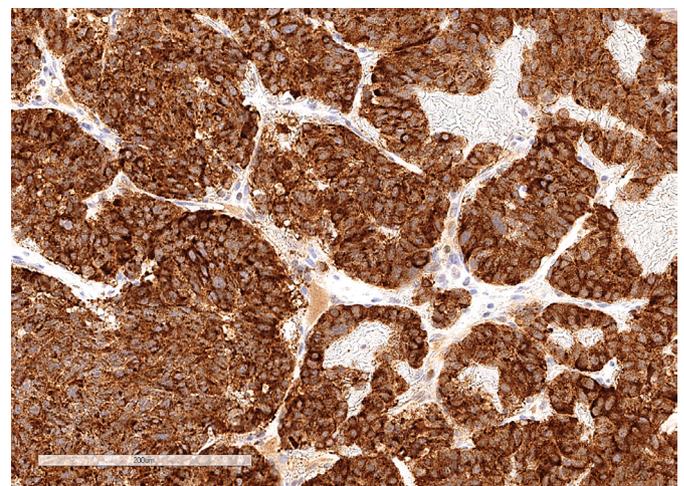
Из значимой сопутствующей патологии: в 2017 г. установлен первичный гиперпаратиреоз, проведено хирургическое лечение, при госпитализации в июне 2022 г. подтверждена ремиссия, пациентка получает антирезорбтивную терапию по поводу остеопороза.

Принимая во внимание карциноид легкого в анамнезе, проведено КТ органов грудной клетки с контрастированием: образования в 9-м ребре слева и 7-м ребре справа максимальным размером до 3,3 см, для дифференциальной диагностики между бурыми опухолями, метастазами карциноида, рекомендовано проведение соматостатин-рецепторной скинтиграфии.

Учитывая сочетание нескольких нейроэндокринных опухолей, рекомендовано генетическое исследование для исключения синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа, однако установлен диагноз фенотипически. В рамках поиска других опухолей проводилась КТ



**Рисунок 2.2.** Иммуногистохимическое исследование: окрашивание ядер опухолевых клеток с антителами к TTF-1.



**Рисунок 2.3.** Иммуногистохимическое исследование: окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток с антителами к хромогранину А.

органов брюшной полости: признаков нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, образований надпочечников не обнаружено. По результатам лабораторного обследования, данных за наличие активной нейроэндокринной опухоли нет: гастрин — 69,4 пг/мл (13,0 — 115,0), хромогранин А — 0,90 нмоль/л (<2,00), инсулин — 13,68 мкЕ/мл (2,6 — 24,9).

Пациентке выполнено эндоскопическое трансанальное удаление опухоли гипофиза в июне 2022 г.

По данным патоморфологического исследования, выявлены фрагменты опухоли из железистоподобных структур, клетки которых обладали признаками нейроэндокринной дифференцировки (рис. 2.1). По данным иммуногистохимического исследования, в клетках опухоли обнаружена экспрессия TTF-1, хромогранина А, низкомолекулярного цитокератина (клон САМ 5.2), что свидетельствовало о наличии метастаза нейроэндокринной опухоли легкого. Экспрессия гормонов гипофиза (АКТГ, СТГ, ПРЛ, ТТГ, ЛГ, ФСГ) отсутствует. Индекс метки Ki-67 составил 12,2% (рис. 2.2, 2.3).

У данной пациентки период между постановкой диагноза первичной опухоли карциноида легкого и выявления метастаза в гипофиз составил около 108 месяцев. На ПЭТ КТ с 18Ф-ФДГ (декабрь 2022 г.) обнаружен очаг в S6 правого легкого, единичные очаги во внутригрудных лимфоузлах, очаги в костях скелета, в том числе в ребрах. На момент написания статьи длительность наблюдения пациентки составляет 12 месяцев.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент Г., мужчина 73 лет, отметил появление выраженных зрительных нарушений (снижение остроты зрения на левый глаза, двоение) с последующим ухудшением. Данная симптоматика возникла через 6 лет после радикальной левосторонней нефрэктомии в 2017 г., выполненной по поводу светлоклеточного почечноклеточного рака (pT2N0M0). По данным компьютерной томографии через 4 года (2021 г.), выявлена опухоль в правой почке 14x15x14 мм солидной структуры. В январе 2022 г. в связи с потерей сознания госпитализирован в городскую больницу по месту жительства, где диагностирована вторичная надпочечниковая недостаточность. Назначена заместительная терапия препаратами преднизолона. Впервые в феврале 2022 г. выполнена КТ головного мозга, обнаружены признаки объемного образования хиазмально-селлярной области, пролабирующего через верхнюю апертуру турецкого седла с ровными контурами, размером 10x12x14 мм, параселлярные структуры без особенностей. МРТ не проводилась в связи с клаустрофобией у пациента. Во время госпитализации в ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии в марте 2022 г. подтверждена вторичная надпочечниковая недостаточность (АКТГ <5,00 пг/мл (0–46), кортизол <1,00 мкг/дл (5–25), а также установлен гипогонадотропный гипогонадизм (тестостерон — 3,22 нг/дл (167–654), ФСГ —

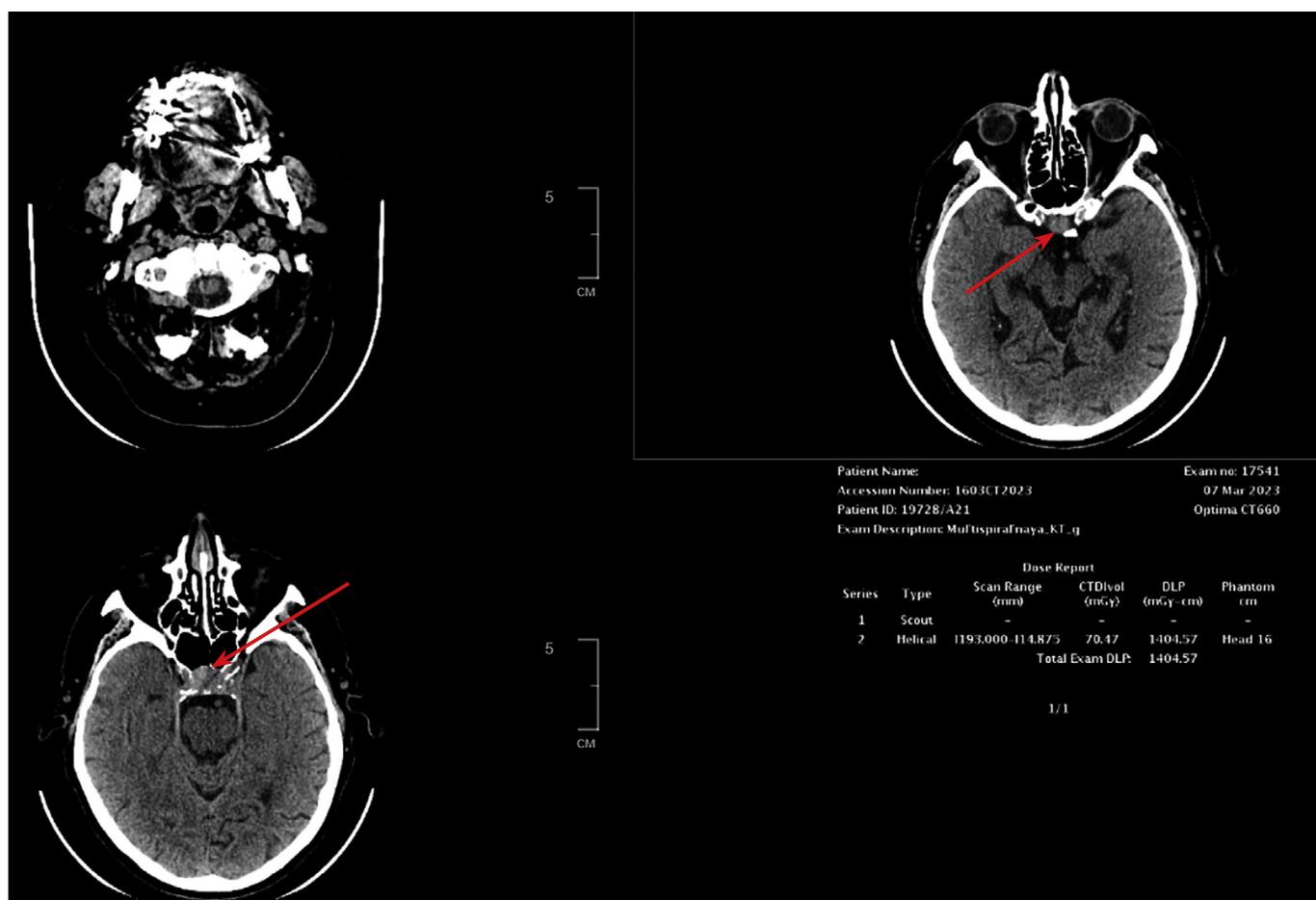


Рисунок 3.1. КТ головного мозга.

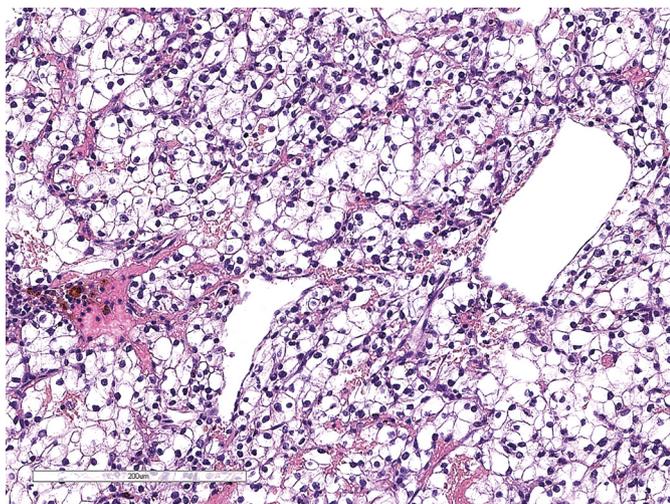


Рисунок 3.2. Окраска гематоксилином и эозином. Метастаз светлоклеточного почечноклеточного рака.

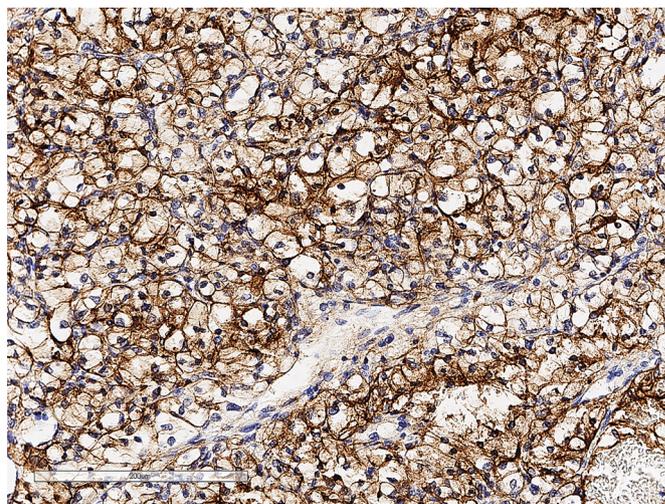


Рисунок 3.3. Иммуногистохимическое исследование: окрашивание клеток опухоли с антителами к CD10.

0,32 мМЕ/мл (0,95—11,95). При обследовании была исключена гормональная активность опухоли при наличии умеренного повышения уровня общего пролактина до 1243 мЕд/л, что было интерпретировано как масс-эффект опухоли. По результатам МСКТ забрюшинного пространства с контрастным усилением, данных за рецидив заболевания не получено, сохраняется образование правой почки, без отрицательной динамики. При повторной госпитализации через 1 год (март 2023 г.) отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессирования зрительных нарушений и роста образования хиазмально-селлярной области до 18x27x15 мм с признаками сдавления хиазмы и пролабирования в полость 3 желудочка на 7,2 мм, компримируя его передние отделы (рис. 3.1).

Пациент осмотрен офтальмологом, выполнена компьютерная периметрия, выявлено сужение периферической границы поля зрения концентрическое на 10 градусов справа, с височной стороны на 15–20 градусов слева. При обследовании данных за наличие метастазов почечноклеточного рака другой локализации не получено.

Пациенту выполнено трансназальное трансфеноидальное удаление опухоли в марте 2023 г. Операционный материал был представлен фрагментами ткани опухоли из клеток с оптически светлой цитоплазмой, расположенные в тонкой сосудистой сети (рис. 3.2), позитивные к CD10 при иммуногистохимическом исследовании (рис. 3.3). Ткань нейро- и аденогипофиза не получена. Диагностирован метастаз светлоклеточного почечноклеточного рака.

У данного пациента период между постановкой диагноза первичной опухоли и выявления метастаза в гипофиз составил 53 месяца. Данные о других метастазах у пациента отсутствуют. Период наблюдения пациента составляет 18 месяцев, после проведенного хирургического лечения — 4 месяца.

Основные клинические характеристики пациентов суммированы в таблице 1.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Представлены клинические случаи метастатического поражения гипофиза при различных первич-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

№	пол	Возраст манифестации (годы)	Первичная опухоль	Наличие других метастазов	Максимальный размер метастаза в гипофизе (мм)	Клиническая картина	Период наблюдения после НХ (годы)
1	ж	32	РМЖ	да	23	Пангипопитуитаризм, зрительные нарушения	2,5
2	ж	61	Карциноид легкого	да	33	Пангипопитуитаризм, зрительные нарушения	1,0
3	м	67	СПР	нет	27	Пангипопитуитаризм, зрительные нарушения	0,25

Сокращения: РМЖ — рак молочной железы, СПР — светлоклеточный почечноклеточный рак, НХ — нейрохирургия.

ных злокачественных опухолях (рак молочной железы, карциноид легкого, светлоклеточный рак почки), подтвержденные гистологически. Период между диагностикой первичной опухоли и метастазов в гипофизе составил от 24 до 216 месяцев (1–9 лет). Во втором и третьем клинических случаях пациенты находились, в целом, в длительной ремиссии по поводу основного заболевания на момент диагностики метастатического поражения гипофиза. Однако пациентка с раком молочной железы проходила множественные курсы химиотерапии по поводу распространенного метастатического процесса. На дооперационном этапе у одного пациента диагностирован центральный несахарный диабет, все пациенты отмечали снижение зрения и головные боли, был подтвержден гипопитуитаризм. Полученные данные в целом совпадают с данными литературы. Так, клиническая манифестация метастатического поражения гипофиза наблюдается примерно у 18% пациентов. Наиболее часто исследователи отмечают развитие несахарного диабета, хиазмального синдрома, нарушение функции передней доли гипофиза в виде частичного выпадения секреции гормонов либо пангипопитуитаризма, а также неспецифического признака — головной боли [3]. В серии наших пациентов практически у всех наблюдалось выпадение функции передней доли гипофиза, головная боль и хиазмальный синдром. Размеры новообразования хиазмально-селлярной области, выявленные в нашем исследовании, в целом совпадают с другими работами.

По данным МРТ, средний диаметр вторичных очагов гипофиза составил  $21,2 \pm 10,3$  мм ( $n=318$ ), у 22,3% зафиксировано распространение опухоли в кавернозный синус [2, 4, 5].

В отличие от первичных опухолей гипофиза, которые развиваются в передней доле, метастазы чаще встречаются в задней доле и воронке. По данным различных авторов, в 57,0–84,6% случаев поражается только задняя доля или в комбинации с передней, в то время как передняя доля — в 13,0–15,4%. Вероятно, частота поражения задней доли обусловлена гематогенной диссеминацией метастазов и особенностями кровоснабжения нейро- и аденогипофиза. Кровоснабжение передней доли гипофиза в основном происходит за счет гипофизарной портальной системы с наличием 2 капиллярных сплетений, что, предположительно, является своеобразным препятствием для распространения опухолевых клеток, а задней доли — непосредственно из нижней гипофизарной артерии [3]. Вместе с тем у пациентов, описанных в нашей серии, преимущественно выпадала функция передней доли гипофиза.

Для проведения декомпрессии хиазмально-селлярной области всем пациентам выполнено трансназальное трансфеноидальное нейрохирургическое вмешательство. Основным методом верификации метастатического поражения гипофиза является патоморфологическое исследование. Образование хиазмально-селлярной области в сочетании с быстро прогрессирующим нарушением зрения, головными болями, центральным несахарным диабетом и гипопитуитаризмом у пациентов старше 50 лет или у па-

циентов с онкологическим анамнезом подразумевает исключение метастатического поражения гипофиза, даже несмотря на длительную ремиссию ранее известного онкологического заболевания [5, 6]. По данным Sam Ng et al., в изучаемой когорте у 58,6% пациентов уже известна локализация и гистогенез первичной опухоли. Метастатический статус подтвержден только в 21,9% случаев [3].

Среди методов лечения возможно выбрать нейрохирургическое удаление метастатического очага гипофиза, радиотерапию, химиотерапию или таргетную терапию. В целом выживаемость не отличается среди пациентов, которые подверглись нейрохирургическому лечению, и теми, кого лечили нехирургическими методами. В пользу выбора хирургического метода служит быстрое устранение компрессии хиазмы и получение ткани опухоли для патоморфологического исследования. В случае обширного распространения метастаза в кавернозные синусы и другие структуры тотальная резекция не приводит к увеличению периода выживаемости. Потенциально предпочтительными являются радиотерапия, что связано с тенденцией к росту выживаемости, переносится пациентами легче и дает меньше осложнений по сравнению с хирургическим методом или химиотерапией. Химиотерапия или таргетная терапия могут рассматриваться в качестве дополнительных методов лечения, которые предполагают повышение периода выживаемости [7, 8].

Прогноз у таких пациентов в целом неблагоприятный и в первую очередь зависит от типа первичной опухоли и распространенности процесса. Молодой возраст, небольшой объем поражения гипофиза и короткий период между диагностикой первичного злокачественного новообразования и метастазами в гипофизе может ассоциироваться с более длительным периодом выживаемости [9, 10, 11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на редкость метастатического поражения гипофиза, у врачей должна сохраняться настороженность, чтобы не пропустить потенциально жизнеугрожающее состояние гипопитуитаризма и вторичной надпочечниковой недостаточности, компенсация которых позволяет продлить жизнь и улучшить качество жизни пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ: 19-15-00398-П.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Авторы настоящей статьи получили письменное согласие от пациентов на публикацию медицинских данных, упоминаемых в статье.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Mika H, Hiroshi T, Hirofumi H, Soichiro Y, Nagatomo Y. Pituitary metastases: current practice in Japan. *J Neurosurg.* 2015;123(21):998–1007 DOI: 10.3171/2014.12.JNS14870
2. Ng S, Fomekong F, Delabar V, Jacquesson T, Enachescu C, Raverot G, et al. Current status and treatment modalities in metastases to the pituitary: a systematic review. *J Neurooncol* [Internet]. 2020;146(2):219–27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03396-w>
3. Shimon I. Metastatic Spread to the Pituitary. *Neuroendocrinology.* 2020;110(9–10):805–8 doi: <https://doi.org/10.1159/000506810>
4. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfiatis S, Kontogeorgos G, Sakas DE, et al. Tumors Metastatic to the Pituitary Gland: Case Report and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):574–80 doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030395>
5. Teeares RJ, Silverman EM. Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Cancer.* 1975;36(1):216–20 doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197507\)36:1<216::aid-cnrcr2820360123>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197507)36:1<216::aid-cnrcr2820360123>3.0.co;2-e)
6. Javanbakht A, D'Apuzzo M, Badie B, Salehian B. Pituitary metastasis: A rare condition. *Endocr Connect.* 2018;7(10):1049–57 doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0338>
7. Shimon I. Metastatic Spread to the Pituitary. *Neuroendocrinology.* 2020;110(9–10):805–8
8. Kramer CK, Ferreira N, Silveiro SP, Gross JL, Dora JM, de Azevedo MJ. Pituitary gland metastasis from renal cell carcinoma presented as a non-functioning macroadenoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(5):498–501 doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000500011>
9. Leramo OB, Booth JD, Zinman B, Bergeron C, Sima AF, Morley TP. Hyperprolactinemia, hypopituitarism, and chiasmal compression due to carcinoma metastatic to the pituitary. *Neurosurgery.* 1981;8(4):477–80 doi: <https://doi.org/10.1227/00006123-198104000-00015>
10. Morita A, Meyer FB, Laws ER. Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg.* 1998;89(1):69–73 doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.1.0069>
11. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol* [Internet]. 2022;33(1):6–26. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>

Рукопись получена: 21.10.2023. Одобрена к публикации: 16.12.2023. Опубликовано online: 30.10.2024.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Лапшина Анастасия Михайловна**, к.м.н. [**Anastasia M. Lapshina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; e-mail [anastasya.lapshina@endocrincentr.ru](mailto:anastasya.lapshina@endocrincentr.ru)

**Базарова Екатерина Александровна** [Ekaterina V. Bazarova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7608-4726>; e-mail: [e.bazarova.bq@gmail.com](mailto:e.bazarova.bq@gmail.com)

**Пржиялковская Елена Георгиевна**, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; e-mail: [przhialkovskaya@endocrincentr.ru](mailto:przhialkovskaya@endocrincentr.ru)

**Хандаева Патимат Магомедовна** [Patimat M. Khandaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6993-5096>; e-mail: [Patimat.Khandaeva@endocrincentr.ru](mailto:Patimat.Khandaeva@endocrincentr.ru)

**Азизян Вилен Неронович**, к.м.н. [Vilen N. Azizyan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/000-0001-9718-6099>; e-mail: [Azizyan.Vilen@endocrincentr.ru](mailto:Azizyan.Vilen@endocrincentr.ru)

**Григорьев Андрей Юрьевич**, д.м.н. [Andrey Yu. Grigoriev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; e-mail: [grigoriev.andrey@endocrincentr.ru](mailto:grigoriev.andrey@endocrincentr.ru)

**Иващенко Оксана Владимировна** [Oksana V. Ivashchenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6109-7550>; e-mail: [Ivaschenko.Oksana@endocrincentr.ru](mailto:Ivaschenko.Oksana@endocrincentr.ru)

**Тарбаева Наталья Викторовна**, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>; e-mail: [Tarbaeva.Natalya@endocrincentr.ru](mailto:Tarbaeva.Natalya@endocrincentr.ru)

**Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; e-mail: [Belaya.Zhanna@endocrincentr.ru](mailto:Belaya.Zhanna@endocrincentr.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Лапшина А.М., Базарова Е.А., Пржиялковская Е.Г., Хандаева П.М., Азизян В.Н., Григорьев А.Ю., Иващенко О.В., Тарбаева Н.В., Белая Ж.Е. Метастатическое поражение гипофиза // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 46-53. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13395>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Lapshina AM, Bazarova EA, Przhialkovskaya EG, Khandaeva PM, Azizyan VN, Grigoriev AY, Ivashchenko OV, Tarbaeva NV, Belaya ZE. Metastatic pituitary lesion. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(5):46-53. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13395>

## УРОВНИ ИНСУЛИНА, ГЛИКЕМИИ, РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В-КЛЕТКИ ПРИ РАЗЛИЧНОМ ОБРАЗЕ ЖИЗНИ КОРЕННОГО ЖИТЕЛЯ АРКТИКИ. ЕСТЬ ЛИ ПРЕДПОСЫЛКИ К РАЗВИТИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА И КАКОГО?



© А.В. Стрелкова\*, Ф.А. Бичкаева, О.С. Власова, Е.В. Нестерова, Б.А. Шенгоф, Т.Б. Грецкая

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН, Архангельск, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Современные исследования дают основания полагать, что смена уклада жизни аборигенов Арктики приводит к утрате «адаптивного полярного метаболического типа», характеризующегося интенсификацией белкового, оптимизацией липидного и минимизацией углеводного обмена при низких концентрациях инсулина. Что удаётся отстоять в эпоху перемен?

**ЦЕЛЬ.** Оценить уровень инсулина, гликемии, инсулинорезистентности и секреторной активности  $\beta$ -клетки у аборигенов Арктики относительно их образа жизни.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено поперечное исследование популяции аборигенов Арктики (ненцы, коми) от 22 до 60 лет. В сыворотке крови методом ИФА исследованы уровни инсулина, спектрофотометрическим — глюкозы. Рассчитаны индексы HOMA-IR и HOMA1-% $\beta$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Обследовано 397 человек; 89 чел. (22%) — кочующих аборигенов (КА), 44 (50%) муж.; 308 чел. (78%) — оседлых (ОА), 69 (22%) муж. Уровень инсулина — 6,0 [3,5–11,8] мкЕд/мл — был значимо ниже у КА в сравнении с ОА — 8,3 [4,6–13,1] мкЕд/мл,  $p=0,006$ . Гликемия 4,6 [4,2–5,0] и 4,6 [4,1–5,2] ммоль/л — без различий по образу жизни. Величина HOMA-IR у КА — 1,3 [0,7–2,4] значимо ниже, чем у ОА 1,8 [0,95–2,8] усл.ед.,  $p=0,013$ . Скорректированное (пол, возраст, ИМТ) ОШ наличия IR-HOMA $>2$  усл.ед. у ОА в 1,8 раза выше, чем у КА, ОШ=0,56; 95% ДИ: 0,33–0,96,  $p=0,034$ . Ме [IQR] HOMA% $\beta$  128 [67–241] и 144 [93–236] без значимых различий между группами. Случаев «HOMA1-% $\beta$  $<48,9$ » больше у КА: 17% против 5% у ОА,  $p<0,001$ . Скорректированные шансы наличия «HOMA1-% $\beta$  $<48,9$ » у КА в 3,5 раза выше, чем у ОА; 95% ДИ: 1,56–7,92,  $p=0,002$ . Выявлено 56 случаев гликемии  $\geq 5,6$  ммоль/л: 13,5% у КА и 14% у ОА; соотношение IR-HOMA, усл.ед./HOMA1-% $\beta$ /ИМТ кг/м<sup>2</sup> составило: 1,8/45/25,2 у КА и 3,0/88/29,6 у ОА,  $p<0,001$ .

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Сохранение кочевого образа жизни способствует удержанию более низкой концентрации инсулина; при этом уровни гликемии в группах сходные. У КА это обусловлено высокой долей лиц с низкой секреторной активностью  $\beta$ -клетки, преимущественно мужчин; ОА — более инсулинорезистентны. Анализ случаев гликемии  $\geq 5,6$  ммоль/л подтвердил генез гипергликемии у КА, связанный с гипофункцией  $\beta$ -клетки с отсутствием случаев ожирения при этом; у ОА — связанный с ростом резистентности к инсулину и ожирением.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инсулин; глюкоза; HOMA-IR; HOMA1-% $\beta$ ; коренные жители Арктики.

## INSULIN LEVEL, GLYCEMIA, INSULIN RESISTANCE AND B-CELL FUNCTION IN RELATION TO THE LIFESTYLE OF ARCTIC INDIGENOUS PEOPLE. ARE THERE CONDITIONS FOR DIABETES AND WHICH TYPE?

© Alexandra V. Strelkova\*, Fatima A. Bichkaeva, Olga S. Vlasova, Ekaterina V. Nesterova, Boris A. Shengof, Tatyana B. Gretskaia

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Science, Arkhangelsk, Russia

**BACKGROUND:** Modern studies suggest that lifestyle changes of the indigenous Arctic residents lead to the loss of the “adaptive polar type of metabolism”, which is characterized by the intensification of protein metabolism, optimization of lipid metabolism, and minimization of carbohydrate metabolism at low insulin concentrations. How to survive the era of change?

**AIM:** To assess insulinemia, glycemia,  $\beta$ -cell secretory activity, and insulin sensitivity in Arctic indigenous people in relation to their lifestyle.

**MATERIALS AND METHODS:** A cross-sectional study of a population of indigenous Arctic residents (Nenets, Komi) aged from 22 to 60 years was conducted. Insulin levels were studied in blood serum using ELISA, and glucose levels using the spectrophotometric method. Insulin resistance (HOMA-IR) and  $\beta$ -cell function (HOMA1-% $\beta$ ) indices were calculated.

**RESULTS:** 397 people were examined; 89 (22%) of them were nomadic people (NP) and 44 (49%) were male. Another 308 (78%) were sedentary people (SP), and 69 (22%) were male. The insulin level was significantly lower in NP (6.0 [3.5–11.8]  $\mu$ U/ml) compared to SP (8.3 [4.6–13.1]  $\mu$ U/ml),  $p=0.006$ . There was no difference in glycemia (4.6 [4.2–5.0] in NP and 4.6 [4.1–5.2] in SP) between lifestyles.



The HOMA-IR was significantly lower in NP (1.3 [0.7–2.4]) than in SP (1.8 [0.95–2.8]),  $p=0.013$ . IR-HOMA  $>2$  units was 1.8 times more frequent in the SP than in NP, with adjusted for sex, age, and BMI OR=0.56; 95% CI: 0.33–0.96,  $p=0.034$ . The median HOMA1-% $\beta$  was 128 [67–241] % in NP and 144 [93–236] % in SP with no significant differences between groups. The proportion of individuals with HOMA1-% $\beta$   $<48.9$  was 17% in NP versus 5% in SP,  $p<0.001$ . The adjusted odds of having HOMA1-% $\beta$   $<48.9$  in NP are 3.5 times higher than in SP; 95% CI: 1.56–7.92,  $p=0.002$ . Fifty-six cases of glycemia  $\geq 5.6$  mmol/l were identified: 13.5% in NP and 14.3% in SP. The ratio IR-HOMA  $>2$ / HOMA1-% $\beta$   $<48.9$ /BMI was 1.8 units/45%/25.2 kg/m<sup>2</sup> in NP and 3.0 units/88%/29.6 kg/m<sup>2</sup> in SP.

**CONCLUSION:** Maintaining a nomadic lifestyle helps keep lower insulin concentrations; at the same time, glycemic levels in the groups were similar. In the NP group, there was a high proportion of individuals with low  $\beta$ -cell secretory activity, predominantly men; in the SP group, more individuals were insulin-resistant. Analysis of cases of glycemia  $\geq 5.6$  mmol/l confirmed, that hyperglycemia in a nomadic lifestyle was associated with  $\beta$ -cell hypofunction and the absence of obesity; on the contrary, in a sedentary lifestyle, it was associated with increased insulin resistance and obesity.

**KEYWORDS:** *insulin; glucose; HOMA-IR; HOMA1-% $\beta$ ; Arctic indigenous people.*

## ОБОСНОВАНИЕ

Метаболическая «пандемия», активно распространяющаяся по всему миру [1, 2], ассоциированная с развитием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, сопряженная с ожирением, дислипидемией, воспалением, стрессом эндоплазматического ретикулула, оксидативным и карбонильным стрессом [3], долгое время не затрагивала коренных жителей Арктики [4, 5]. Этот феномен объясняется способностью переключения энергетического обмена с «углеводного» типа на «жировой» и лег в основу концепции «полярного метаболического типа» [6]. Считается, что такая перестройка метаболизма лишь частично генетически детерминирована [7, 8] и сформировалась в процессе онтогенеза под влиянием традиционного кочевого уклада жизни и преимущественно белково-липидного рациона питания, обеспечив, при «бережливом генотипе» (Neel, 1964 г.), возможность увеличения основного обмена на 10–33% по сравнению с жителями умеренных широт [8, 9] и крайне низкую распространенность в популяции ожирения, сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистой патологии [4, 5, 7, 9].

Одной из ключевых составляющих данной концепции была возможность поддержания сбалансированного энергетического баланса посредством повышения уровня кортизола и удержания инсулина (Инс) в низких значениях референсного диапазона при сохранении популяционной тенденции к низко-нормальным уровням гликемии [6, 10].

С середины прошлого века, на протяжении жизни 3–4 поколений (чрезвычайно короткий в эволюционном плане период), значительная часть коренных северян оказалась перед необходимостью адаптироваться к оседлому образу жизни и пищевому рациону, значительно отличающемуся от традиционного. Одно из основных изменений диеты связано с резким увеличением доли углеводов, потребление которых сравнялось со средними показателями по РФ (40 кг на человека в год) и стало больше, чем в Европе (36,2 кг). Только потребление сахарозы коренными жителями Арктики (как кочевниками, так и оседлыми) возросло в 2 раза (с 30 до 65 г/сут.) [8].

Произошедшие перемены обозначились на современном этапе увеличением случаев ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета [4, 5, 8].

Полученные нами данные (2009–2018 гг.) свидетельствуют о повышении средних значений гликемии

у жителей Европейской Арктики РФ [11] относительно показателей конца прошлого века [10] и созвучны с трендами эпидемиологических исследований [12, 13] и Федерального регистра СД, демонстрирующих рост случаев интолерантности к глюкозе и преимущественно СД 2 типа (СД2), в том числе у жителей северных регионов [4].

В то же время анализ Федерального регистра продемонстрировал интересную особенность: «географический градиент» с более высокой распространенностью СД 1 типа (СД1) на северо-западе страны по сравнению с юго-востоком. Этот перепад сохранился и в сугубо Арктических регионах: так, в Архангельской области и Ненецком автономном округе заболеваемость СД1 — 200–240 на 100 тыс. населения, т.е. в 1,5–2 раза выше по сравнению с Якутией, Камчатским краем и Чукотским автономным округом (100–180 на 100 тыс. населения) [4].

Учитывая вышеизложенное, представляет интерес изучение параметров резистентности к инсулину совместно с показателями секреторной активности  $\beta$ -клетки в популяции коренных жителей Арктики РФ, еще в середине прошлого века практически не страдавших сахарным диабетом и ожирением [4, 5, 6].

Инструментами для определения инсулинорезистентности (IR) и функции  $\beta$ -клетки (F $\beta$ ) в популяционных исследованиях являются суррогатные индексы, валидизированные с методикой клэмп, использующие в расчетах как правило постабсорбционные показатели гликемии и инсулинемии [14, 15]. Совместная оценка инсулинорезистентности и секреторной активности  $\beta$ -клетки (F $\beta$ ) считается наиболее корректной [16] и не встретилась в доступной нам литературе, посвященной изучению гормональной регуляции метаболизма в популяциях аборигенов Арктики.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка инсулинемии, гликемии, параметров секреторной активности  $\beta$ -клетки и чувствительности к инсулину у коренных жителей Арктики относительно их образа жизни.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Сбор данных осуществлен экспедициями ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН Министерства

науки и высшего образования Российской Федерации, г. Архангельск на территориях Арктической зоны Российской Федерации в Ненецком автономном округе (НАО, пос. Нельмин-Нос, Несь), Мезенском районе Архангельской области (пос. Совполье, Союна, Долгощелье) и Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО, пос. Сейяха, Тазовский, Гыда, Ныда, Нори, Антипаюта).

*Время исследования.* С февраля 2009 по апрель 2018 гг. в весенне-зимний период (декабрь–апрель).

#### Исследуемые популяции (одна или несколько)

Исследовалась популяция коренных жителей Крайнего Севера.

*Критерии включения:* аборигены НАО, Мезенского района АО и ЯНАО в возрасте 22–60 лет, идентифицирующие себя, согласно анкетным данным, как ненцы и коми не менее чем в двух поколениях, не имеющие на момент проведения исследования жалоб со стороны здоровья, относящиеся к I–III группе здоровья [17], подписавшие информированное согласие.

*Критерии исключения:* наличие критериев IV–V группы здоровья [17], а также лица, имеющие в анамнезе диагноз СД и иные эндокринопатии (кроме ожирения) и/или состоящие на диспансерном учете у кардиолога или эндокринолога, имеющие на момент исследования обострение любой хронической патологии, острые заболевания и беременность.

Далее были сформированы 2 группы по образу жизни (ОЖ): первая — кочующие аборигены оленеводы с традиционным кочевым укладом жизни, обследованные в период стоянок вблизи поселков (КА); вторая — оседлые (поселковые) аборигены (ОА).

#### Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Представлена произвольная выборка с распределением по группам в зависимости от образа жизни. Респонденты отобраны случайным образом и составили 2,2% от численности аналогичной по возрасту популяции коренного оседлого (поселкового) и кочующего населения этих территорий (согласно Всероссийской переписи 2010 г.).

#### Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование. Жители населенных пунктов и кочевники в период стоянок у этих населенных пунктов были заранее проинформированы о предстоящем обследовании; прибывали на фельдшерский пункт в назначенный для обследования день утром, натошак. Все участники дали письменное согласие на участие в исследовании. Затем врачами проводился сбор анамнеза и физикальный осмотр, на основании заключения делался вывод о состоянии здоровья и соответствии критериям включения/исключения для участия в исследовании. Далее проводилось анкетирование по специально разработанной анкете и сбор биологического материала.

#### Методы

Всем участникам исследования было выполнено антропометрическое исследование

с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:  $ИМТ (кг/м^2) = \text{вес, кг} / \text{рост, м}^2$  и последующей оценкой полученной величины по критериям ВОЗ (1997 г.).

Сбор биологического материала проводился с 08:00 до 10:00 часов строго натощак в вакутайнеры «Beckton Dickinson BP». Полученные образцы центрифугировались, сыворотка или плазма отбиралась в эппендорфы, маркировалась, подвергалась глубокой заморозке и транспортировалась в лабораторию. Иммуноферментным методом с помощью наборов «DRG Instruments GmbH» на планшетном анализаторе для ИФА (ELISYS Uno, Human GmbH, Германия) и фотометре StatFax 303 (США) в сыворотке крови определяли содержание инсулина (Инс, референсное значение 2,1–25 мкЕд/мл). Уровень глюкозы (Глю, референсное значение 3,9–6,1 ммоль/л) определяли спектрофотометрическим методом наборами «Chronolab AG».

Рассчитывали индексы:

- НОМА-IR (НОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПО ФОРМУЛЕ  $НОМА-IR = \text{Глю} [ммоль/л] * \text{Инс} [мкЕд/мл] / 22,5$ . Референсное значение — 2,0 усл.ед., результат выше предполагал наличие инсулинорезистентности [14, 15];
- $НОМА1-\%β$  — показатель оценки секреторной функции β-клеток (Fβ) по формуле  $НОМА1-\%β = 20 * \text{Инс} [мкЕд/мл] / (\text{Глю} [ммоль/л] - 3,5)$ . Снижение показателя являлось предиктором диабета и/или нарушения толерантности к глюкозе. Индекс рассчитывался при значениях глюкозы >3,5 ммоль/л. Референсное значение 48,9 усл.ед.; результат ниже этого предполагал снижение функции β-клеток (дефицит инсулина) [16].

#### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica (v. 10.0, StatSoft, USA) и StatTech (v. 3.1.8, ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова. В связи с отсутствием нормального распределения у подавляющего большинства показателей количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей с 95%ДИ. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) и с помощью точного критерия Фишера (при менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью

логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найд-желкерка. Статистически значимыми считались изменения при вероятности ошибочного принятия нулевой гипотезы  $p < 0,05$ . Предполагалось включить в исследование 390–400 респондентов, что соответствует критериям репрезентативности выборки по методике определения объема выборки К.А. Отдельновой и др. [18].

#### Этическая экспертиза

Исследование проводилось с письменного согласия волонтеров и в соответствии с требованиями Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000 г.), оно было одобрено этическими комитетами (протоколы заседаний этических комитетов Института физиологии природных адаптаций УрО РАН и ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН от 2.02.2009, 4.02.2013, 9.11.2016).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Демографические данные и ИМТ (табл. 1)

Общее количество обследованных лиц составило 397 человек; из них 139 человек — жители НАО, 35 — Мезен-

ского района АО и 223 волонтера из ЯНАО; 377 (95%) респондентов идентифицировали себя, согласно анкетным данным, как ненцы, 20 (5%) — как коми.

Группа КА составила 89 (22,4%) человек и поровну представлена мужчинами и женщинами. Группа ОА — 308 (77,6%), из них 239 (77,6 %) женщин. Группы не различались по возрасту: его медиана составила 43 года. Выборка была разделена на подгруппы по возрасту согласно классификации АПН СССР (Москва, 1965); статистической разницы между возрастными подгруппами также не выявлено. Медиана ИМТ 26,69 кг/м<sup>2</sup> отвечала критерию избыточной массы тела (ИзМТ, ВОЗ, 1997 г.). При оценке показателя в зависимости от ОЖ статистически значимые различия не выявлены ( $p=0,669$ ). Тенденциально ( $p=0,091$ ) в группе КА отмечен более высокий процент лиц с ИзМТ, отсутствие случаев дефицита массы тела и меньше респондентов с ожирением по сравнению с ОА (табл. 1).

### Инсулинемия и гликемия (табл. 2)

Медиана Инс 7,67 [4,37–12,78] мкЕд/мл в выборке в целом соответствовала низко-нормальным значениям. В группе КА уровень Инс был значимо ( $p=0,006$ ) ниже, чем в группе ОА (табл. 2). Анализ случаев с показателем

Таблица 1. Гендерные различия, анализ возраста и ИМТ в зависимости от образа жизни коренных жителей Крайнего Севера

Показатели	Образ жизни		p
	Кочующие n=89 (22,4 %)	Оседлые n=308 (77,6 %)	
Пол	Муж. (49,4; 38,7–60,2)	69 (22,4; 17,9–27,5)	<0,001*
	Жен. (50,6; 39,1–61,3)	239 (77,6; 72,5–82,1)	
Возраст, лет Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ], мин–макс	42 [31–50] 22–59	43 [33–50] 22–60	0,372
Возраст, шкала	22–35 лет (39,3; 29,1–50,3)	105 (34,1; 28,8–39,7)	0,661
	36–45 лет (22,5; 14,3–32,6)	75 (24,4; 19,7–29,5)	
	46–60 лет (38,2; 28,1–49,1)	128 (41,6; 36,0–47,3)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ], мин–макс	26,56 [23,74–29,48] 18,73–39,76	26,88 [23,23–30,83] 15,62–44,24	0,669
ИМТ, шкала	<18,5 кг/м <sup>2</sup> 0 (0,0)	10 (3,2; 1,6–5,9)	0,091
	18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> (36,0; 26,1–46,8)	110 (35,7; 30,4–41,3)	
	25–29,9 кг/м <sup>2</sup> (41,6; 31,2–52,5)	96 (31,2; 26,0–36,7)	
	≥30 кг/м <sup>2</sup> (22,5; 14,3–32,6)	92 (29,9; 24,8–35,3)	

Примечание: \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Категориальные данные представлены — абс. (%; 95% ДИ).

вне пределов референсных значений (т.е. менее 2,0 и более 25 мкЕд/мл) не выявил статистически значимых различий между группами.

Медиана Глю 4,61 [4,13–5,15] ммоль/л в исследуемой популяции соответствовала среднему значению референса. При сравнении Глю в зависимости от ОЖ статистически значимых различий не установлено. В группе КА отмечен более высокий процент лиц с эугликемией за счет отсутствия случаев, соответствующих критериям недиабетической гипогликемии (<3 ммоль/л) и сахарному диабету (≥7,0 ммоль/л), но статистическая значимость по данным различиям не достигнута (табл. 2).

Корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между Инс и Глю в группе КА ( $p=0,194$ ;  $p=0,069$ ). В группе ОА была установлена умеренной тесноты прямая связь ( $p=0,385$ ;  $p<0,001$ ). На рис. 1 продемонстрировано отсутствие линейной зависимости уровня Инс от гликемии в группе КА и наличие в ОА.

### Инсулинорезистентность и секреторная активность $\beta$ -клетки (табл. 3, рис. 2)

Величина индекса IR-HOMA в эпидемиологических исследованиях как правило описывается значениями 75%–90%. Анализ IR-HOMA в зависимости

от ОЖ показал меньшие значения 75%–90% индекса у КА — 2,44 и 4,38 усл.ед. в сравнении с 2,82 и 4,98 у ОА,  $p=0,013$ . Пороговое значение, определяющее наличие инсулинорезистентности, — IR-HOMA >2 усл.ед. [14] у КА соответствовало 72%, у ОА — 55%. Шансы наличия IR-HOMA>2 усл.ед. в группе ОА были в 2,17 (95% ДИ: 1,29–3,69) раза выше по сравнению с группой КА,  $p=0,012$ .

Нами была проведена скорректированная оценка ОШ для выбранных предикторов индекса «IR-HOMA>2» посредством метода логистической регрессии. Многофакторная бинарная логистическая Модель (1), включившая в себя ОЖ, пол, шкалы ИМТ и возраста, была статистически значимой ( $p=0,026$ ), и независимое влияние ОЖ на показатель «IR-HOMA>2» сохранилось с шансами наличия в 1,77 раза ниже у КА в сравнении с ОА. Исходя из значения коэффициента детерминации  $R^2$  модель объяснила 5,3% наблюдаемой дисперсии значения индекса «IRHOMA>2 усл.ед.», рис. 2 (А).

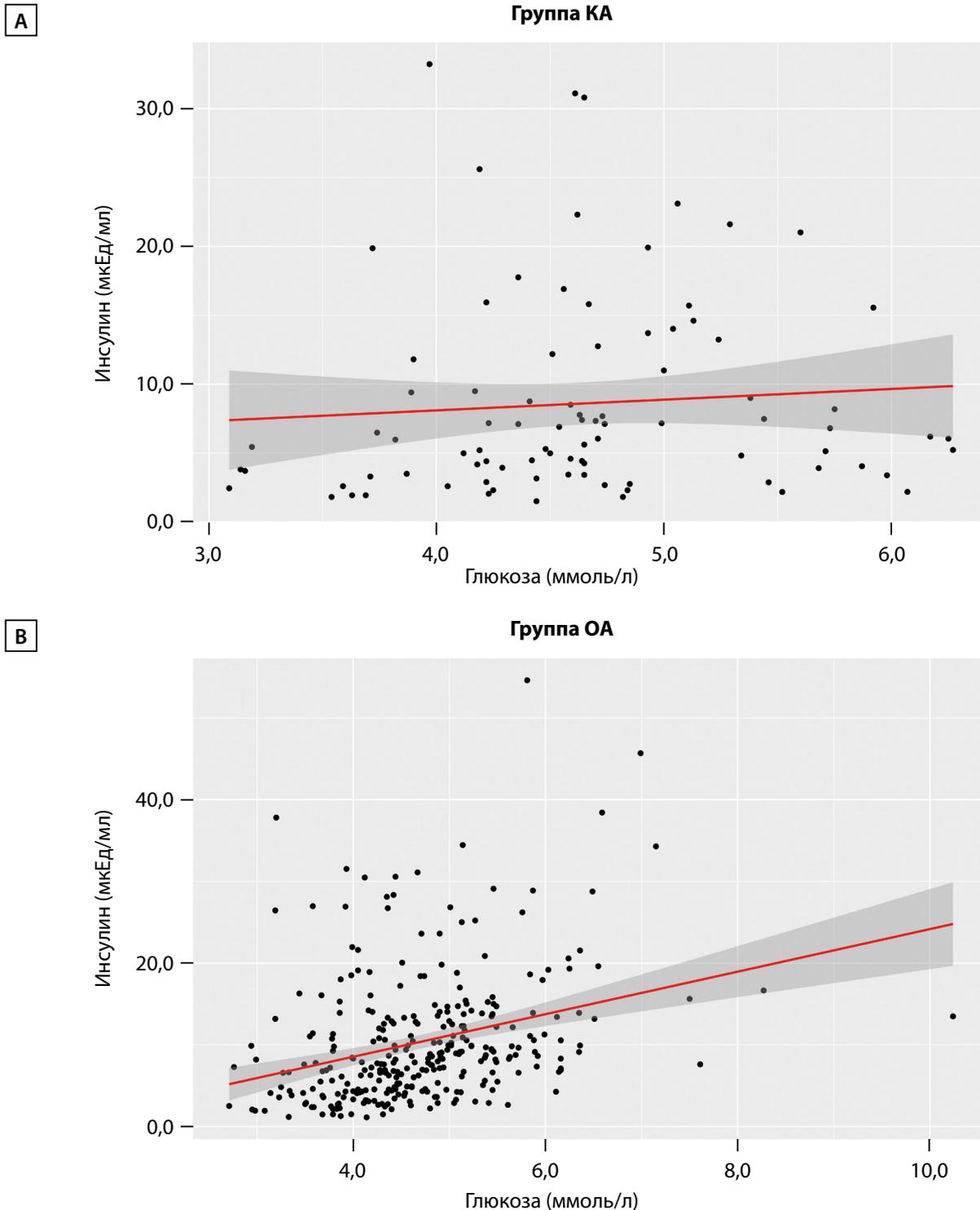
Далее была оценена F $\beta$ . Медиана индекса HOMA1-% $\beta$ , рассчитанная, согласно условиям использования индекса [16], только у лиц с уровнем Глю≥3,5 ммоль/л ( $n=371$ ), соответствовала высоким значениям, без значимых различий между группами ( $p=0,163$ ). Нами был рассчитан индекс HOMA% $\beta$  «с заменой»: у 26 участников

Таблица 2. Уровни инсулина и глюкозы в зависимости от образа жизни коренных жителей Крайнего Севера

Показатели	Образ жизни		p
	Кочующие n=89 (22,4 %)	Оседлые n=308 (77,6%)	
<b>Уровень инсулина и случаи гипо- и гиперинсулинемии</b>			
Инсулин, мкЕд/мл Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] мин–макс	6,04 [3,49–11,80] 1,5–33,22	8,30 [4,59–13,33] 1,2–54,59	0,006*
Гипоинсулинемия <2,1 мкЕд/мл	5 (5,6; 2,6–14,4)	9 (2,9; 1,2–5,5)	0,255
Гиперинсулинемия >25 мкЕд/мл	4 (4,5; 1,9–12,9)	22 (7,1; 5,8–12,7)	0,374
<b>Уровень гликемии и случаи нарушений углеводного обмена</b>			
Глюкоза, ммоль/л Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] мин–макс	4,62 [4,22–5,04] 3,09–6,27	4,61 [4,11–5,16] 2,71–10,24	0,845
Гипогликемия < 3,0 ммоль/л	0	6 (1,9; 0,6–4,0)	
Эугликемия ≥ 3,0 <6,1 ммоль/л	86 (96,6; 90,3 – 99,3)	279 (90,6; 86,1–93,4)	0,236
НТГ ≥ 6,1 <7,0 ммоль/л	3 (3,4; 0,7–9,7)	18 (5,8; 3,8–9,8)	
СД ≥ 7,0 ммоль/л	0	5 (1,6; 0,6–4,0)	
≤ 3,5 ммоль/л**	4 (4,5; 1,2–11,1)	22 (7,1; 4,8–11,1)	0,374
≥ 5,6 ммоль/л***	12 (13,5; 7,2–22,4)	44 (14,3; 10,6–18,7)	0,848

Примечание: \* — различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ). Категориальные данные представлены — абс. (%; 95% ДИ). \*\* Показатель представлен для понимания количества замен при расчете HOMA1-% $\beta$ , с заменой\*\*\*, см. табл. 3.

\*\*\* Критерий метаболического синдрома (AHA/NHBLI, 2009 г.).



**Рисунок 1.** Графики, демонстрирующие отсутствие (А) и наличие (В) линейной зависимости инсулина от глюкозы у аборигенов с разным образом жизни.

(4 КА и 22 ОА), чьи показатели Глю были ниже или равны 3,5 ммоль/л. При расчете индекса в формулу вводили значение Глю, равное 3,51 ммоль/л. Данная манипуляция позволила увидеть тенденцию ( $p=0,096$ ) к более высоким значениям Fβ в группе ОА (табл. 3).

Пороговое значение, определяющее наличие гипофункции β-клетки (гипо-Fβ), составляет менее 48,9% по величине индекса HOMA1-%β [16]. Оценка доли респондентов по этому признаку показала существенные различия между группами: 16,9% у КА и 4,9% у ОА,  $p<0,001$ , т.е. шансы наличия респондентов с низкой секреторной активностью β-клетки в группе КА оказались

в 4 раза выше по сравнению с группой ОА, ОШ=0,25; 95% ДИ: 0,12–0,54,  $p<0,001$ .

С помощью метода логистической регрессии, по аналогии с анализом показателя «IR-HOMA>2», была проведена скорректированная оценка ОШ для тех же предикторов показателя «HOMA1-%β<48,9». Регрессионная модель (2) сохранила значимость ( $p=0,007$ ) с шансами наличия гипо-Fβ в группе КА в 3,51 раза выше по сравнению с ОА. Модель объяснила 11,6% ( $R^2=0,116$ ) наблюдаемой дисперсии показателя «HOMA1-%β <48,9». На рис. 2 (В) сопоставлены значения скорректированного ОШ с 95% ДИ для изучаемых факторов Модели 2.

**Таблица 3.** Уровни инсулинорезистентности и секреторной активности  $\beta$ -клетки в зависимости от образа жизни коренных жителей Крайнего Севера

Показатели	Категория — образ жизни		p
	Кочующие n=89 (22,4 %)	Оседлые n=308 (77,6 %)	
<b>Чувствительность к инсулину</b>			
IR-HOMA, усл. ед.	1,30 [0,70–2,44] 0,28–6,37	1,82 [0,95–2,82] 0,17–14,19	0,013*
<b>Инсулинорезистентность</b>			
IR-HOMA $\geq 2$ усл. ед.	26 (29,2; 20,1–39,8)	136 (44,2; 38,5–49,9)	0,012*
IR-HOMA $\geq 2$ усл. ед., мужчины	5 (11,4; 31,7–62,1)	34 (49,3; 37,0–61,6)	<0,001*
IR-HOMA $\geq 2$ усл. ед., женщины	21 (46,7; 31,7–62,1)	102 (42,7; 36,3–49,2)	0,620
IR-HOMA $\geq 2$ усл. ед., при гликемии $\geq 5,6$ ммоль/л	3 (25,0; 5,5–57,2)	37 (84,1; 69,9–93,4)	<0,001*
<b>Секреторная активность <math>\beta</math>-клетки</b>			
НОМА1-% $\beta$ с исключением**	n=85	n=286	0,163
	128,51 [67,02–241,34] 16,96–1805	144,39 [93,37–236,48] 25,02–6737	
НОМА1-% $\beta$ , с заменой***	n=89	n=308	0,096
	135,11 [68,44–262,98] 16,96–10880	150,44 [96,94–296,79] 25,02–75580	
<b>Гипофункция <math>\beta</math>-клетки</b>			
НОМА1-% $\beta$ <48,9%	15 (16,9; 9,8–26,3)	15 (4,9; 2,8–7,9)	<0,001*
НОМА1-% $\beta$ <48,9%, мужчины	12 (27,3; 15,0–42,8)	3 (4,3; 0,9–12,2)	<0,001*
НОМА1-% $\beta$ <48,9%, женщины	3 (6,7; 1,4–18,3)	12 (5,0; 2,6–8,6)	0,651
НОМА1-% $\beta$ <48,9%, при гликемии $\geq 5,6$ ммоль/л	8 (66,7; 34,9–90,1)	4 (9,1; 2,5–21,7)	<0,001*

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Категориальные данные представлены — абс. (%; 95% ДИ). Индекс НОМА1-% $\beta$  с исключением\*\* у лиц с гликемией менее 3,51 ммоль/л. Индекс НОМА1-% $\beta$ , с заменой\*\*\* (все значения гликемии  $\leq 3,5$  заменены на 3,51 ммоль/л).

### Инсулинорезистентность и секреторная активность $\beta$ -клетки у мужчин (табл. 3, рис. 3)

И в Модели 1, и в Модели 2 отмечалось однонаправленное с предиктором «ОЖ» влияние категории «пол, мужской» на долю лиц с IR и гипо-Ф $\beta$ . Поэтому далее мы оценили эти параметры у мужчин ( $n=113$ ).

Медиана, 75% и 90% индекса IR-HOMA в группе мужчин кочевников составили 0,98–1,53–2,68 усл. ед. и были ниже в сравнении с 1,98–2,76–3,69 усл. ед. в группе ОА мужчин,  $p < 0,001$ .

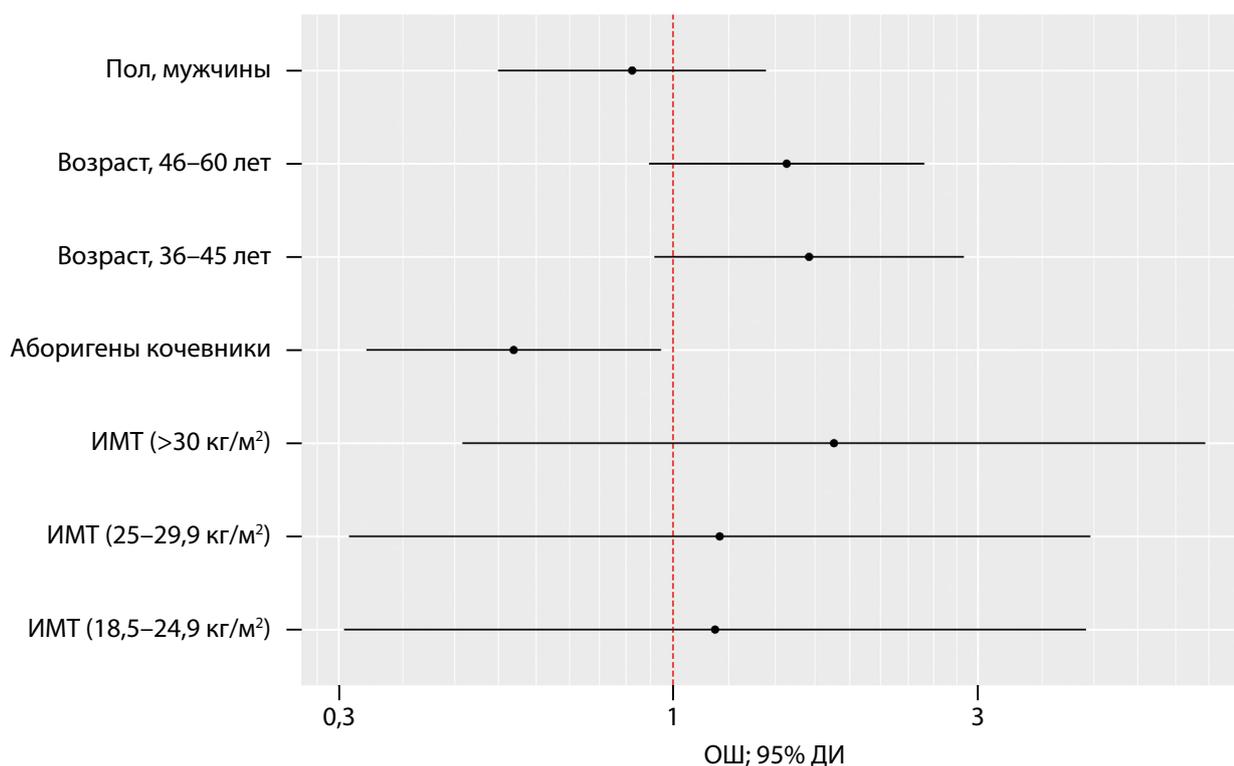
Регрессионная Модель 3 ( $n=113$ ), выполненная аналогично Модели 1, но в отношении подгруппы мужчин

с целью оценки ОШ изучаемых предикторов на наличие «IR-HOMA > 2», была статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и исходя из значения  $R^2$  объяснила 27,2% его дисперсии (рис. 3), т.о. шансы наличия IR-HOMA > 2 усл. ед. у мужчин КА были в 10 раз ниже, чем у оседлых, ОШ=0,10; 95% ДИ: 0,03–0,31,  $p < 0,001$ .

Me [IQR] «НОМА1-% $\beta$ » тенденциально ниже была в группе мужчин кочевников и составила 99,67 [46,41–192,99] % и 130,00 [91,26–196,23] % в группе оседлых,  $p=0,054$ . Логистическая регрессия (Модель 4, рис. 3) характеризует шансы наличия у мужчин гипоФ $\beta$ , объяснила 22% ( $R^2=0,220$ ,  $=0,014$ ) наблюдаемой

А

\* Модель 1 «IR-НОМА > 2»,  
 $p=0,026$ ;  $R^2=0,053$



В

\* Модель 2 «НОМА1- $\beta$  < 48,9»,  
 $p=0,007$ ;  $R^2=0,116$

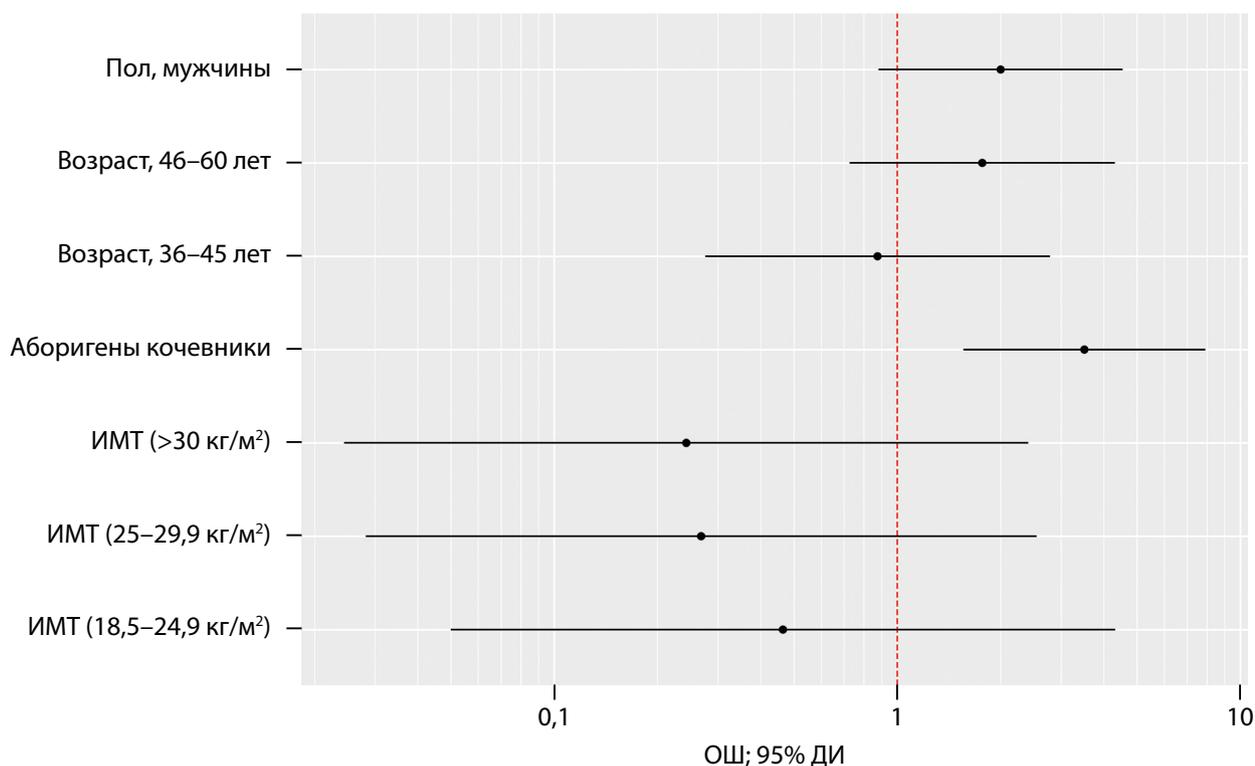


Рисунок 2. Оценка отношения шансов для предикторов (образ жизни, пол, возраст, ИМТ) показателя «IR-НОМА > 2» (А) и «НОМА1- $\beta$  < 48,9» (В) у аборигенов Арктики.

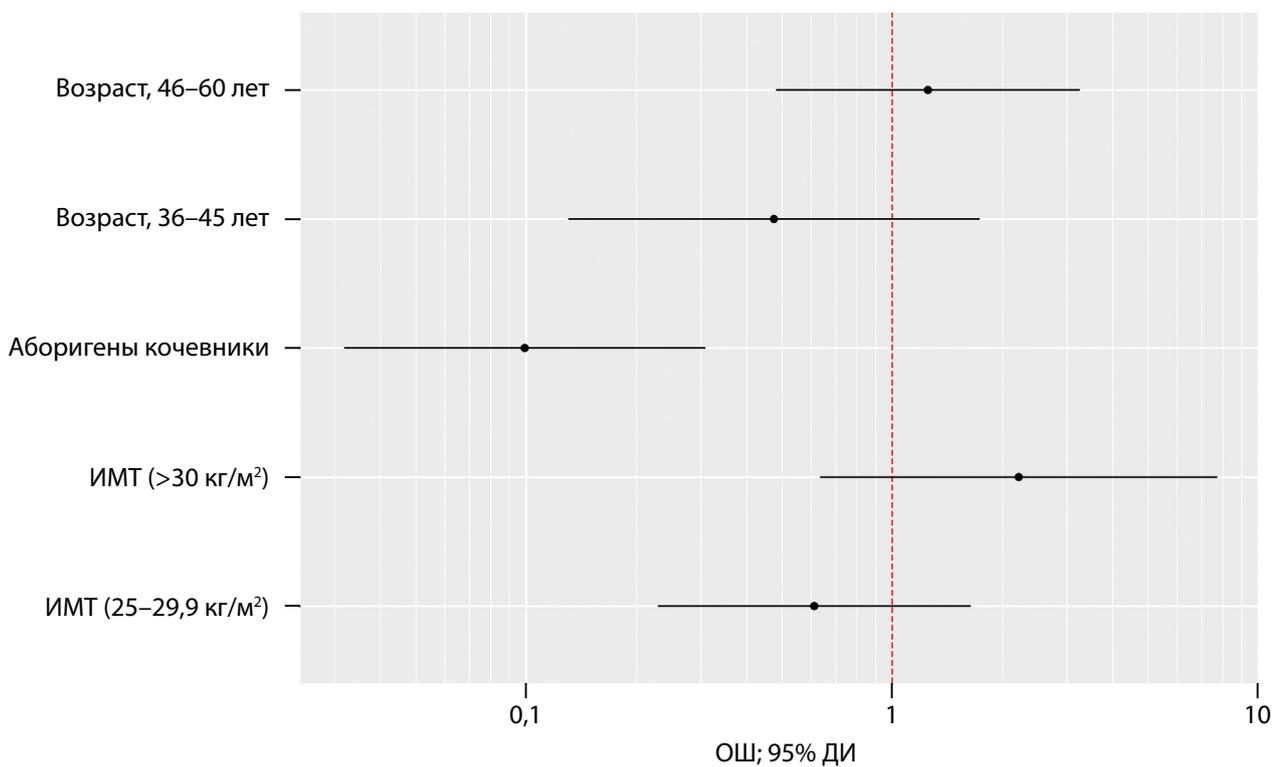
Примечание: \*Основные характеристики регрессионных моделей,  $p < 0,05$  — статистическая значимость и коэффициент детерминации ( $R^2$ ).

А — «ОЖ, кочевники», ОШ = 0,56; 95% ДИ: 0,33 – 0,96,  $p=0,034$ .

В — «ОЖ, кочевники», ОШ = 3,51; 95% ДИ: 1,56 – 7,92,  $p=0,002$ .

А

\* Модель 3 Мужчины «IR-НОМА > 2»,  
 $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,272$



В

\* Модель 4 Мужчины «НОМА1- $\beta < 48,9$ »,  
 $p = 0,014$ ;  $R^2 = 0,220$

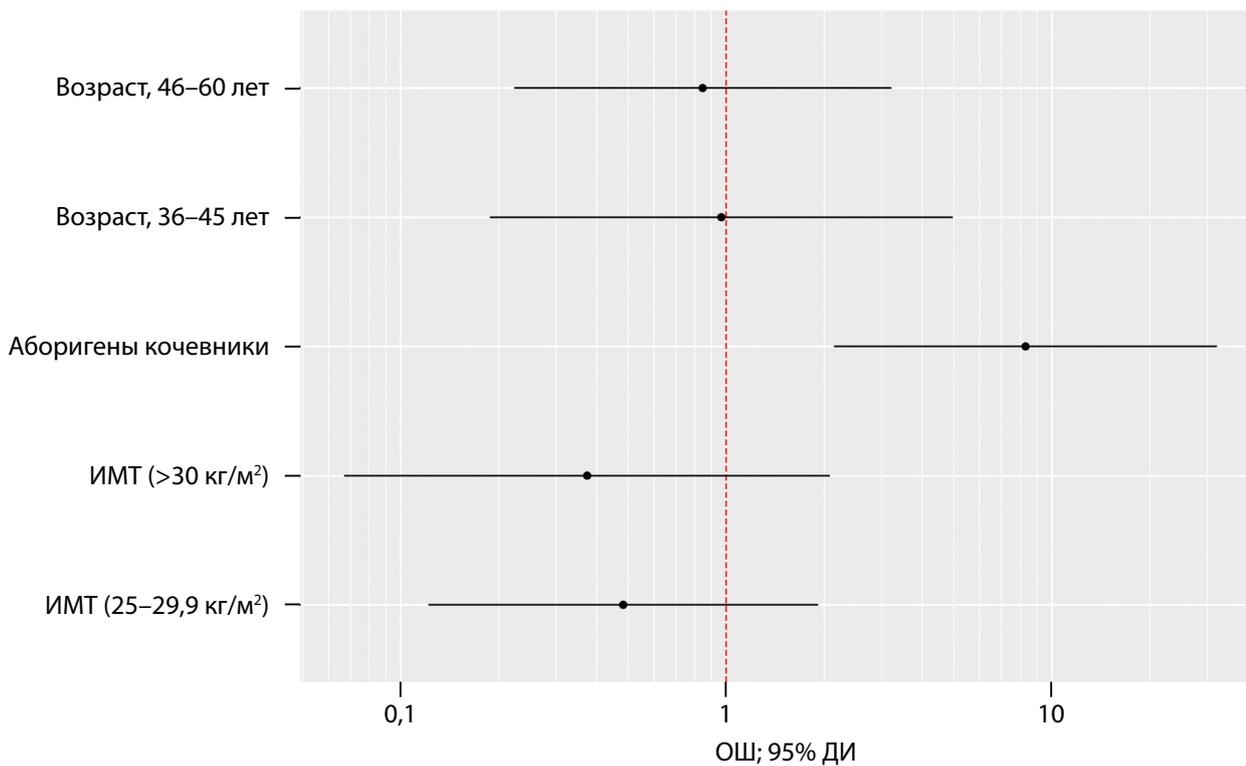


Рисунок 3. Оценка отношения шансов для предикторов (образ жизни, пол, возраст, ИМТ) показателя «IR-НОМА > 2» (А) и «НОМА1- $\beta < 48,9$ » (В) среди мужчин.

Примечание: \*Основные характеристики регрессионных моделей,  $p < 0,05$  — статистическая значимость и коэффициент детерминации.

А — «ОЖ, кочевники», ОШ; 95% ДИ (0,10; 0,03 – 0,31),  $p < 0,001$ .

В — «ОЖ, кочевники», ОШ; 95% ДИ (8,3; 2,15 – 32,17),  $p = 0,002$ .

дисперсии индекса «НОМА1-%β <48,9». Скорректированное ОШ наличия гипо-Фβ у мужчин оленеводов оказалось в 8,3 раза выше относительно мужчин оседлого образа жизни (95% ДИ: 2,15–32,17,  $p=0,002$ ). При этом различий в величине ИМТ между КА и ОА выявлено не было:  $26,24 \pm 3,78$  и  $26,56 \pm 4,10$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,672$  соответственно.

Ме [IQR] «НОМА1-%β» тенденциально ниже была в группе мужчин кочевников и составила 99,67 [46,41–192,99]%, а в группе оседлых 130,00 [91,26–196,23]%,  $p=0,054$ . Логистическая регрессия (Модель 4, рис. 3) характеризует шансы наличия гипоФβ у аборигенов мужчин, оказавшиеся в 8,3 раза выше в группе КА по сравнению с ОА (95% ДИ: 2,15–32,17,  $p=0,002$ ). При этом различий в величине ИМТ между КА и ОА не наблюдалось:  $26,24 \pm 3,78$  и  $26,56 \pm 4,10$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,672$  соответственно. Модель 4 объяснила 22% ( $R^2=0,220$ ,  $p=0,014$ ) наблюдаемой дисперсии индекса «НОМА1-%β <48,9».

#### Инсулинорезистентность и секреторная активность β-клетки у женщин (рис. 4)

Величина индекса IR-НОМА у коренных жительниц Арктики не различалась относительно ОЖ: 1,76 [0,88–3,28] усл. ед. в группе КА и 1,68 [0,90–2,88] усл. ед. в группе ОА,  $p=0,727$ . Фβ была высокая и также не различалась у КА относительно ОА; индекс НОМА1-%β составил 188,65 [97,57–412,79] и 156,43 [98,47–365,51]%,  $p=0,697$  соответственно.

Регрессионные Модели 5 и 6 ( $n=284$ ), построенные с целью оценки ОШ изучаемых предикторов на «IR-НОМА>2» и «НОМА1-%β <48,9», не были статистически значимыми, (рис. 4). Значимое влияние на величину «IR-НОМА>2» у женщин имелось только у категории «возраст, шкала» — ОШ; 95%ДИ (2,36; 1,22–4,57),  $p=0,010$ . Скорректированные шансы наличия у них IR оказались в 2,4 раза выше в возрасте 35–45 лет вне зависимости от ОЖ. Влияния изучаемых предикторов на наличие «НОМА1-%β <48,9» у женщин не выявлено.

#### Инсулинорезистентность и секреторная активность β-клетки при гликемии $\geq 5,6$ ммоль/л (рис. 5)

Последним этапом работы был анализ случаев «IR-НОМА>2» и «НОМА1-%β <48,9» при гликемии  $\geq 5,6$  ммоль/л ( $n=56$ ) как одного из критериев метаболического синдрома (АНА/ННВЛ, 2009 г.). Частота случаев Глю $\geq 5,6$  ммоль/л оказалась сходной с учетом численности изучаемых популяций: у КА — 12 (13,5%), в группе ОА — 44 (14,3%), табл. 2. Медиана индекса IR-НОМА у КА с Глю $\geq 5,6$  ммоль/л составила 1,57 [1,04–1,82] усл. ед.; у ОА значимо выше — 3,02 [2,27–5,70],  $p<0,001$ ; как и величина индекса НОМА%β — 45,15 [35,36–63,92] у КА в сравнении с ОА — 88,12 [67,96–146,34] %,  $p=0,002$ . Таким образом, шансы наличия IR у КА с уровнем Глю $\geq 5,6$  ммоль/л оказались в 15,86 раза ниже по сравнению с группой ОА (95% ДИ: 3,41–73,69;  $p<0,001$ ). Тогда как шансы наличия гипоФβ у КА с аналогичной Глю были в 20 раз выше по сравнению с ОА (ОШ=0,05; 95% ДИ: 0,01–0,24;  $p<0,001$ ).

При сравнении ИМТ ( $M \pm SD$  (95% ДИ)) у этих лиц выявлены значимые различия ( $p=0,006$ ). В группе КА ИМТ оказался существенно ниже, чем у ОА:  $25,16 \pm 2,86$  (23,34–26,97) и  $29,57 \pm 5,13$  (28,01–31,13) кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,006$ . У КА не было случаев ожирения у лиц с Глю $\geq 5,6$  ммоль/л, и шансы его наличия при этих условиях были в 27,33 раза ниже по сравнению с ОА, (95% ДИ: 1,52–490,  $p<0,001$ ), рис. 5.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

Выборка представлена преимущественно ненцами — древнейшей из ныне проживающих групп коренного населения Арктики. Ненцы считаются самым многочисленным малым народом России; срок обитания в Европейском Заполярье — несколько тысячелетий. Коми (зыряне) не относятся к малым народам, проживают на территории Арктики несколько столетий. Участники были отобраны случайным образом зимне-весенними экспедициями, составили 2,15% от численности, аналогичной по возрасту популяции коренного сельского оседлого и кочующего населения этих территорий (согласно Всероссийской переписи 2010 г.), что соответствует критериям репрезентативности выборки, трактуется как исследование повышенной точности, с величиной допускаемой ошибки 5% по методике определения объема выборки К.А. Отдельновой, В.И. Паниотто и Н. Fox. [18]. Отсутствие равновесия по полу в группе ОА связано с желанием обследоваться мужчин ОА. Малочисленность КА обусловлена удаленностью стоянок от пунктов обследования.

### Сопоставление с другими публикациями

Опубликовано много работ, посвященных особенностям метаболизма, в том числе исторически минимизированному углеводному обмену у коренных жителей Арктики. Данные об уровне гликемии разнятся [9, 19, 20], но, как правило, свидетельствуют о том, что до эпохи «метаболической пандемии» на фоне многовекового традиционного уклада жизни показатели соответствовали 1 и 2 квартилю референсных значений, т.е. низко-нормальным [6, 10]. Некоторые исследователи отмечали, что аборигенам свойственна тенденция к гипогликемии без ее клинических проявлений [10]. Мы также выявили 6 (1,5%) случаев недиабетической гипогликемии (<3,0 ммоль/л) и только среди ОА.

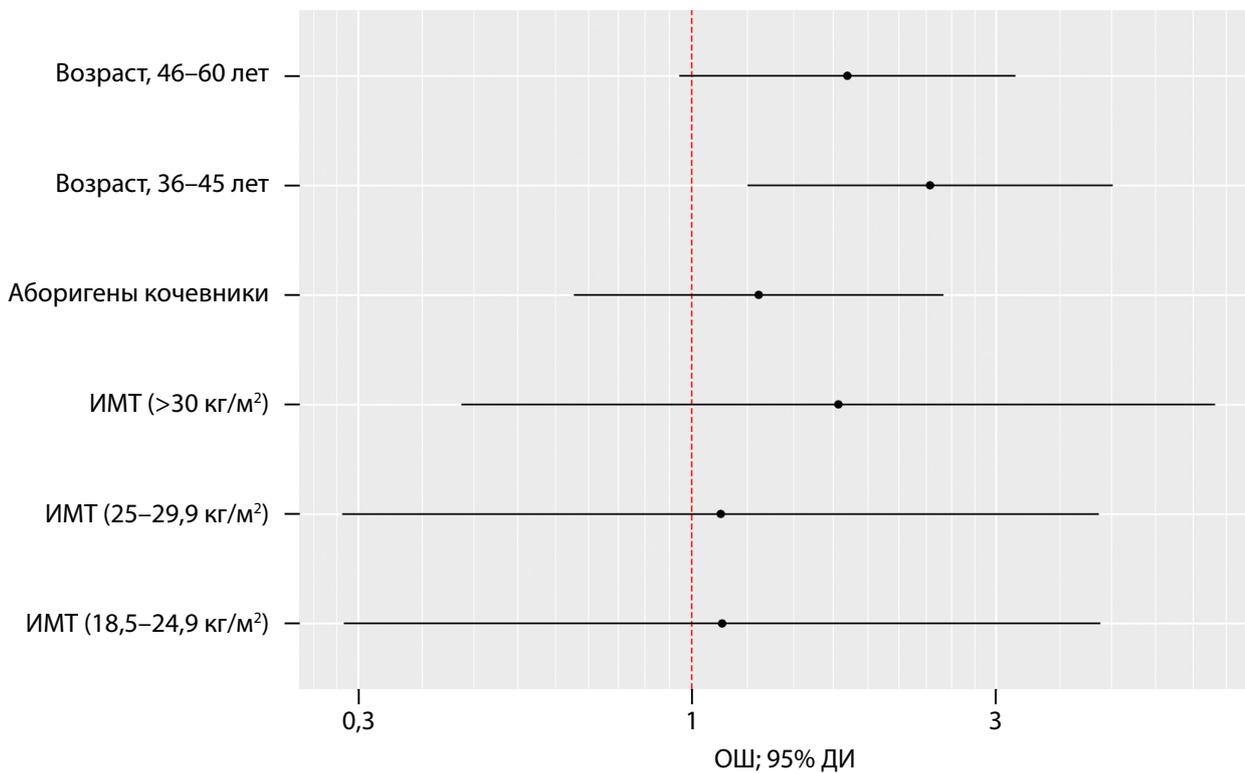
Более поздние публикации сообщают о нивелировании разницы в уровне глюкозы плазмы (сыворотки) у жителей Заполярья от среднеширотной нормы, появлении и росте в популяциях ожирения и СД [4, 5, 12, 13, 21, 22]. Также отмечено, что имеется циклическая трансформация метаболических процессов как минимум в рамках годичного ритма экстремальных климатогеографических факторов Крайнего Севера [23]. Поэтому в нашем исследовании мы представляем результаты только зимне-весеннего периода.

Полученные нами данные об уровне Глю 4,6 ммоль/л по медиане, равнозначные у КА и ОА, свидетельствуют, что у половины выборки показатели гликемии соответствуют порогу (>4,4 ммоль/л), при котором предполагается физиологическая реакция организма в виде повышения секреции Инс, стимуляции захвата Глю тканями, усиления гликогенеза в печени и мышцах, липогенеза в липоцитах как защита от гипергликемии [24].

Вместе с тем мы обнаружили, что кочевники в меньшей степени наращивают уровень Инс по сравнению с ОА, и демонстрируют отсутствие линейной зависимости между уровнем Глю и Инс (рис. 1А). По данным литературы, для аборигенов Арктики, сохраняющих традиционный ОЖ, характерна способность осуществлять

А

\* Модель 5 Женщины «IR-НОМА>2»,  
p=0,082



В

\* Модель 6 Женщины «НОМА1-%β <48,9»,  
p=0,460

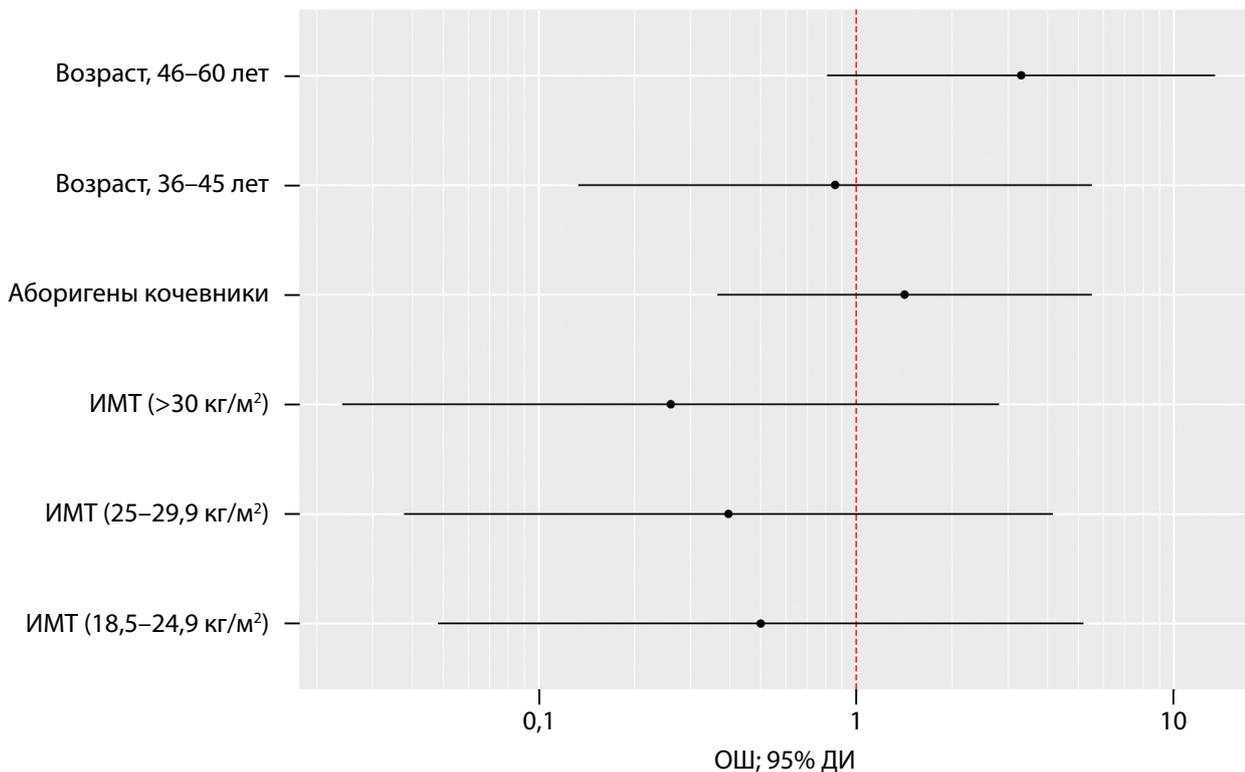
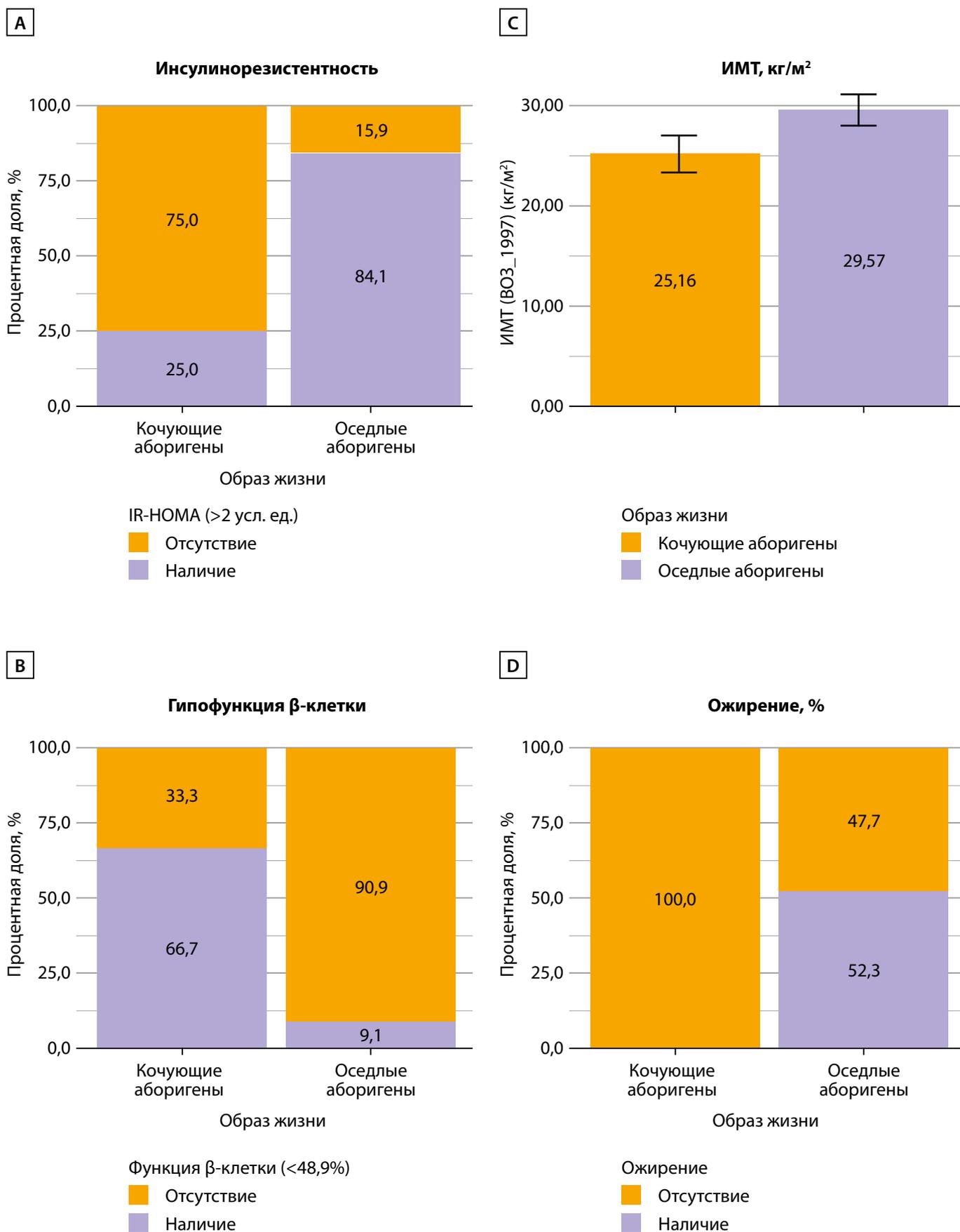


Рисунок 4. Оценка отношения шансов для предикторов (образ жизни, пол, возраст, ИМТ) показателя «IR-НОМА> 2» (А) и «НОМА1-%β <48,9» (В) среди женщин.

Примечание: \*Основные характеристики регрессионных моделей, p<0,05 — статистическая значимость и коэффициент детерминации.  
А — «Возраст, 35-45 лет»; ОШ; 95% ДИ (2,37; 1,22 – 4,57), p=0,010.



**Рисунок 5.** Соотношение случаев инсулинорезистентности и гипофункции  $\beta$ -клетки при гликемии  $\geq 5,6$  ммоль/л у кочующих и оседлых аборигенов с анализом ИМТ.

**Примечание:** А, В, С — данные представлены в %, D —  $M \pm SD$ .

А — «IR-НОМА > 2» усл. ед. выявлена у 3-х КА (25%) и у 37 (84,1%) ОА,  $p < 0,001$ ;

В — «НОМА1- $\beta < 48,9$ », % — у 8 (66,7%) КА и у 4 (9,1%) ОА,  $p < 0,001$ ;

С — ИМТ, кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,006$ ;

Д — Отсутствие ожирения у 12 КА, наличие у 23 (52,3%) из 44 ОА, %,  $p < 0,001$ .

обменные процессы при пониженной нагрузке на  $\beta$ -клетки [25–27]. Исследования же последних лет, тем не менее, сообщают о росте инсулинемии у аборигенов Арктики [28, 29], что согласуется и с нашими данными (рис. 1Б). В нашем исследовании гиперинсулинемия отмечена у 26 (6,5%) человек, без статистической разницы между группами. Для выборки в целом характерны невысокие показатели Инс, но на 27% статистически ниже уровень Инс оказался у кочевников — 6,04 [3,49–11,80] мкЕд/мл при идентичной с ОА гликемии, отсутствии различий в ИМТ и возрасте.

Повышение уровня Инс в популяциях жителей Севера сопряжено с ростом резистентности к Инс и ассоциированными состояниями/заболеваниями [4, 28, 29]. В нашей работе мы также отмечаем, что смена уклада жизни ассоциируется с потерей чувствительности к Инс.

Однако нам не встретилось работ, посвященных анализу чувствительности к Инс с одновременной оценкой секреторных возможностей  $\beta$ -клетки в популяциях аборигенов Арктики. Вместе с тем доказательств не только «сдержанной» работы инсулярного аппарата, но и эпизодов «секреторного бессилия» или транзиторной стресс-обусловленной гипофункции  $\beta$ -клетки у жителей Крайнего Севера известны давно.

Так, в 1928 г. Р. Heinbecker [9] описал гликемию, глюкозурию и кетонемия у 7 эскимосов Канады на фоне углеводной нагрузки при традиционном питании ( $n=4$ ) и после 82-часового голодания ( $n=3$ ). Им была дана характеристика пищевого рациона аборигенов, показавшая существенное превалирование белково-липидного компонента: 60% (280 г) — белок, 29% (135 г) — жир и 11% (54 г) — углеводы, т.е. 2551 ккал/сут. при средней массе тела женщин 50–60 кг, мужчин 60–70 кг. При этом уровни Глю натощак у обследованных оказались выше среднеширотных ~100–120 мг/дл (5,55–6,66 ммоль/л). В ходе нагрузки Глю (2 г/кг) при привычном пищевом поведении эскимосы демонстрировали высокую толерантность к углеводам с максимальным подъемом Глю до ~140 мг/дл (7,77 ммоль/л) на первом из 4 часов теста, без сопутствующей глюкозурии, с плавной нормализацией Глю до уровней натощак и ниже ~80–100 мг/дл (4,44–5,55 ммоль/л), но не до гипогликемии. Данные аналогичной нагрузки, но после 82-часового голодания оказалась более интересными: эскимосы, в популяциях которых до 50-х годов прошлого столетия не было случаев заболевания СД, продемонстрировали 3-кратное повышение Глю на первых часах теста (~300 мг/дл или 16,65 ммоль/л) с сопутствующей глюкозурией, сохраняющейся до 10–43 часов и более 25-часовым шлейфом гипергликемии. Были изучены уровни кетонурии, азотемии и показатели основного обмена аборигенов. Ученый сделал выводы об исключительной адаптивной способности к полному окислению жиров, высокой чувствительности к углеводам при традиционном питании с утратой толерантности к углеводам на фоне голода; «мягкой» склонности к голодному кетозу и антикетогенных эффектах белкового рациона. Он показал, что метаболизм эскимосов в состоянии покоя на 33% выше, чем у жителей средних широт. Таким образом, в 1928 г. впервые был индуцирован (острой массивной нагрузкой углеводами в условиях голодного стресса) и продемонстрирован обратимый транзиторный СД у коренного жителя Арктики.

Разумное «отступление»  $\beta$ -клетки не явилось «поражением», т.к. сдержало развитие компенсаторной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности с целью сохранения возможности «легкого» окисления жиров, а главное — «трудного» глицеринового и белкового глюконеогенеза.

В дальнейшем Л.Е. Панин (1978 г.), исследователь Азиатской Арктики, автор концепции «полярного метаболического типа», описал «функциональный транзиторный, экологически обусловленный диабет напряжения» у жителей Крайнего Севера, отметив в целом популяционную склонность аборигенов к низко-нормальной гликемии [6, 7]. Предпосылки к развитию подобного диабета с низкими концентрациями инсулина он объяснил, в первую очередь, контринсулярным действием высоких относительно средних широт уровней стероидов надпочечников и катехоламинов, обеспечивающих термогенез [6, 7]. Во-вторых, он считал, что белок аполипротеин В (апоВ), входящий в структуру ЛПНП и ЛПОНП, уровень которых, как правило, высок у аборигенов, подавляет синтез и секрецию инсулина [7]. Третьей причиной, противостоящей развитию гиперинсулинемии и способствующей выявлению диабета, по его мнению, явилось эпизодическое снижение реабсорбции глюкозы из первичной мочи [7]. Л.Е. Панин описал феномен транзиторной глюкозурии у жителей Крайнего Севера не только в состоянии легкой гипергликемии, но и при эугликемии, и даже при низко-нормальном уровне гликемии как адаптивный механизм, способствующий поддержанию гипоинсулинемии в периоды стресса и сезонных гормонально-метаболических перестроек, т.е. при необходимости торможения гликолиза и повышении потребности в утилизации жиров в качестве основного источника энергии, задолго до понимания роли ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортёров (*SGLT2*) в терапии СД и сердечной недостаточности. Можно предположить, что коренные жители Арктики, сохраняющие низко-нормальный уровень Инс, способны к модуляции порога реабсорбции Глю в почках как защите от гиперинсулинемии. Не исключено, что «особая вовлеченность» *SGLT2* в энергетический баланс может быть дополнительным ресурсом, обеспечивающим низкие кардиометаболические риски в условиях сохранения традиционного уклада жизни.

В нашем исследовании совместный анализ индексов HOMA-IR и HOMA1-% $\beta$  выявил случаи «сдерживания» секреторной активности  $\beta$ -клетки преимущественно в группе КА мужчин. Так, 71% КА и 89% мужчин кочевников продемонстрировали отсутствие инсулинорезистентности, при этом у 17% КА и у 27% мужчин КА выявлена гипофункция  $\beta$ -клетки. В группе ОА, наоборот, нарастало число лиц с инсулинорезистентностью — 44% (49% мужчин, 43% женщин) при сохранении секреторной активности  $\beta$ -клетки у 95% респондентов вне зависимости от пола. Образ жизни стал независимым предиктором, влияющим на число случаев гипофункции  $\beta$ -клетки и резистентности к инсулину.

Известно, что метаболизм коренного жителя Крайнего Севера филогенетически настроен на эффективное окисление ЖК. Этому способствует приверженность к традиционному питанию и необходимость адаптации к холоду [30]. Жирные кислоты не только активно окисляются в бурой и бежевой жировой ткани, но и в мышечной.

При высокой доступности ЖК они конкурируют с глюкозой и ингибируют ее утилизацию в мышцах (Randle P.J., 1964 г.). Согласно первичной гипотезе Рэндла, увеличение метаболизма жирных кислот приводит к увеличению содержания интрамитохондриального КоА, снижению соотношения (НАДН)/НАД<sup>+</sup> с последующим ингибированием пируватдегидрогеназы. Внутриклеточное увеличение концентрации цитрата в митохондриях (и цитозоле) аллостерически ингибирует фосфофруктокиназу, контролирующую гликолиз. Последующее накопление глюкозо-6-фосфата ингибирует активность гексокиназы II, что приводит к увеличению содержания Глю в клетке, «запиранию» и снижению поглощения Глю, которая в условиях преимущественного окисления жиров может без проблем проникать в кровотоки и расходоваться мозгом. Ключевым требованием этого процесса являлось низкое содержание инсулина [31]. Таким образом, Рендл описал механизм повышения уровня гликемии в крови при низком уровне инсулина в условиях преимущественного окисления жиров *in vitro*, а P. Heinbecker в начале прошлого века при обследовании инуитов Канады, выявив у них на исключительно белково-жировом питании относительную гипергликемию натошак, подтвердил это *in vivo* [17].

Возможно, одной из причин различий в уровне гликемии у коренных жителей Арктики прошлого столетия может быть разница в типе, режиме приема и количестве углеводов, постепенно проникавших в рацион, и, таким образом, более отчетливая конкуренция между глюкозой и жирными кислотами за окисление в мышечной ткани, чувствительной к транзиторному повышению инсулина.

При перманентном повышении количества инсулина (модель менее чувствительного к инсулину оседлого аборигена), в ситуации доступности обилия жирных кислот, как с пищей, так и за счет абдоминального липолиза при метаболическом синдроме, а также снижении трат на поддержание термогенеза [30] (как сократительного, так и несократительного), классический цикл Рэндла нарушается. Основной эффект жирных кислот в данном случае состоит в снижении транспорта глюкозы в мышечную клетку, что доказано уменьшением скорости накопления внутриклеточной глюкозы и гликогена с помощью <sup>13</sup>C и <sup>31</sup>P ядерно-магнитной-резонансной спектроскопии [31]. В эксперименте у здоровых лиц острое увеличение СЖК, достигнутое с помощью инфузии эмульсии триглицеридов и гепарина натрия (для активации липопротеинлипазы), приводило к падению внутриклеточных концентраций глюкозы и глюкозо-6-фосфата, предшествующих падению накопления гликогена [31]. Эти результаты не столько оспаривают гипотезу Рэндла, которая предсказывает увеличение концентраций внутриклеточного глюкозо-6-фосфата как основу «снижения» чувствительности к инсулину (повышения гликемии), сколько показывают, что в условиях иного гормонального обеспечения (гиперинсулинемии) и пищевого поведения аналогичная концентрация глюкозы в крови достигается в ходе разных метаболических механизмов. Подобное снижение транспорта глюкозы наблюдают у пациентов с СД2 и у части потомков больных СД2 с нормогликемией и инсулинорезистентностью [31].

В нашем исследовании мы показали два механизма развития гипергликемии в зависимости от образа жизни: у кочевников, преимущественно мужчин (т.е. лиц с большей относительно женщин мышечной массой, и длительнее в сравнение с ОА подвергающихся холодному воздействию [30]) — за счет торможения секреторной активности β-клетки, а у оседлых — вследствие нарастания резистентности к инсулину. Мы не можем высказываться о стойкости этих изменений в силу дизайна исследования. Однако предположить, что в ряде случаев, на фоне стресса, в том числе пищевого, инфекции и прочее, транзиторный физиологический инсулинопенический синдром может трансформироваться в перманентный, возможно.

Нами также показано, что у женщин образ жизни не стал предиктором ни низкой секреторной активности β-клетки, ни резистентности к инсулину. Зависимость отмечена от возраста, что согласуется с данными популяционных исследований [32]. Интересным, на наш взгляд, оказался факт, что 35–46-летние женщины более резистентны к инсулину, чем представительницы старшего поколения аборигенов, вне зависимости от образа жизни, что может косвенно свидетельствовать о былом метаболическом благополучии жителей Крайнего Севера и согласуется с мировыми тенденциями «омоложения» ожирения и метаболического синдрома [33].

#### Клиническая значимость результатов

Заключается в демонстрации двух разных механизмов формирования нарушений углеводного обмена у коренного населения Крайнего Севера. Так, у аборигенов оленеводов мужчин чаще развивается «транзиторный инсулинопенический диабет напряжения», его следует изучать в аспекте адаптации — дезадаптации и возможной трансформации в СД 1 типа; дифференцировать с СД1 (LADA). У оседлых аборигенов гипергликемия, как правило, обусловлена повышением резистентности к инсулину и требует мер по профилактике метаболического синдрома и СД2.

#### Ограничения исследования

Ограничением исследования была неравномерность выборки с существенным преобладанием женщин оседлого образа жизни; поэтапный сбор материала — несколькими экспедициями в течение 10 лет, отсутствие возможности использовать для анализа компьютерную версию оценки Fβ и IR модель — HOMA2 ([www.OCDem.ox.ac.uk](http://www.OCDem.ox.ac.uk)), недостаточная мощность выборки для выявления случаев интолерантности к глюкозе и СД.

#### Направления дальнейших исследований

Планируем оценить содержание проинсулина, С-пептида, лактата, пирувата, спектра жирных кислот в этой популяции и оценить их относительно характера питания аборигенов на современном этапе.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сохранение кочевого образа жизни способствует удержанию более низкой концентрации инсулина. Сходные уровни глюкозы в группах обусловлены у КА, преимущественно мужчин, высокой долей лиц с низкой

секреторной активностью  $\beta$ -клетки, тогда как ОА более резистентны к инсулину. Анализ случаев с гликемией  $\geq 5,6$  ммоль/л подтвердил генез гипергликемии у КА за счет гипофункции  $\beta$ -клетки с отсутствием случаев ожирения; у ОА — вследствие снижения чувствительности к инсулину, ассоциированным с развитием ожирения.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено в соответствии с планом ФНИР по теме «Эндокринное обеспечение и характер питания в формировании адаптивных изменений в липидном обмене у различных групп населения Арктики на современном этапе» (гос. задание ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН; рег. №НИОКТР 122011800399-2).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Стрелкова А.В. — концепция, дизайн, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Бичкаева Ф.А. — получение, анализ данных, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Власова О.С. — интерпретация данных, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Нестерова Е.В. — получение данных; Шенгоф Б.А. — получение данных; Грецкая Т.Б. — получение данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
3. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №5. — С. 364–375 [Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutic targets. *Diabetes mellitus*. 2018;21(5):364–375. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9730>
4. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2013. — Т.12. — №1. — С. 93–100 [Sevostyanova YeV. Some features of human lipid and carbohydrate metabolism in the North. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(1):93–100. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-1-1>
5. Bjerregaard P, Young TK, Hegele RA. Low incidence of cardiovascular disease among the Inuit—what is the evidence? *Atherosclerosis*. 2003;166(2):351–357. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00364-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00364-7)
6. Сборник тезисов III Всесоюзной конференции «Адаптация человека в различных климато-географических и производственных условиях». Том 1 [Sbornik tezisev vsesoyuznoj konferencii "Adaptatsiya cheloveka v razlichnyh klimato-geograficheskikh i proizvodstvennykh usloviyah". Том 1 (In Russ.)]
7. Панин Л.Е. Фундаментальные проблемы приполярной и арктической медицины // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2013. — Т. 33. — №6. — С. 5–10 [Panin LE. Fundamental problems of the circumpolar and the arctic medicine. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2013;33(6):5–10 (In Russ.)]
8. Козлов А.И. Связанные с потреблением углеводных продуктов нутрициологические и генетические риски развития ожирения у коренных северян // *Вопросы питания*. — 2019. — Т. 88. — №1. — С. 5–16 [Kozlov AI. Svyazannye s potrebleniem uglevodnykh produktov nutritsiologicheskie i geneticheskie riski razvitiya ozhireniya u korenykh severyan. *Voprosy pitaniya*. 2019;88(1):5–16 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10001>
9. Heinbecker P. Studies on the metabolism of Eskimos. *Journal of Biological Chemistry*. 1928;80: 461–475 doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)83867-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)83867-4)
10. Бойко Е.Р. Физико-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2005 [Bojko ER. Fiziko-biohimicheskie osnovy zhiznedeyatel'nosti cheloveka na Severe. Ekaterinburg: UrO RAN, 2005 (In Russ.)]
11. Бичкаева Ф.А., Коваленко Т.Б., Бичкаев А.А., и др. Возрастные изменения уровня глюкозы, проинсулина и инсулина в крови у жителей российской Арктики // *Экология человека*. 2021. — №4. — С. 30–39 [Bichkaeva FA, Koalenko TB, Bichkaev AA, et al. Age-related changes in blood concentrations of glucose, proinsulin and insulin among residents of the Russian Arctic. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021;(4):30–39 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-4-30-39>
12. Rønn PF, Andersen, GS, Lauritzen T, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue and associations with cardiometabolic risk in Inuit, Africans and Europeans: a cross-sectional study. *BMJ open*. 2020;10(9): e038071. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038071>
13. Тихонова Н. А. и др. Анализ заболеваемости населения Арктической зоны Российской Федерации сахарным диабетом // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. — 2020. — Т. 15. — №. 1. — С. 624–631. [Tihonova NA, i dr. Analiz zaboлеваemosti naseleniya Arkticheskoy zony Rossijskoj Federacii saharnym diabetom // *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ih resheniya*. 2020;15(1):624–631 (In Russ.)]
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–419. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
15. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes September*. 1999;48(9):1779–1786. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.9.1779>
16. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*. 2004;27(6):1487–1495. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>
17. Калев О.Ф., Калева Н.Г., Яшин Д.А. Качество здоровья человека // *Современные проблемы науки и образования*. — 2016. — №4 [Kalev OF, Kaleva NG, Yashin DA. Kachestvo zdorov'ya cheloveka. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;4 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17513/spno.25004>
18. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2019. — Т. 6. — №65. — С. 10 [Narkevich AN, Vinogradov KA. Metody opredeleniya minimal'no neobhodimogo ob'ema vyborki v medicinskih issledovaniyah. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2019;6(65):10 (In Russ.)]
19. Bell RR, Draper HH, Bergan JG. Sucrose, lactose, and glucose tolerance in northern Alaskan Eskimos. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1973;26(11):1185–1190. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/26.11.1185>
20. Feldman SA, Rubenstein, AH, Ho K-J, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in the Alaskan Arctic Eskimo. *The American journal of clinical nutrition*. 1975;28(6):588–594. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/28.6.588>

21. Ebbesson SO, Risica PM, Ebbesson LO, et al. Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberia project. *International Journal of Circumpolar Health*. 2005;64(4):396-408. doi: <https://doi.org/10.3402/ijch.v64i4.18016>
22. Boyer BB, Mohatt GV, Plaetke R, et al. Metabolic syndrome in Yup'ik Eskimos: the center for alaska native health research (CANHR) study. *Obesity*. 2007;15(11):2535-2540. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.302>
23. Кочан Т.И. Закономерности изменения показателей углеводного обмена в организме человека в зависимости от природных факторов Севера // *Экология человека*. — 2006. — №10. — С. 3-7 [Kochan TI. Zakonomernosti izmeneniya pokazatelej uglevodnogo obmena v organizme cheloveka v zavisimosti ot prirodnyh faktorov Severa. *Ekologiya cheloveka*. 2006;(10):3-7 (In Russ.)]
24. Переверзев В.А., Вэлком М.О., Масторакис Н., Переверзева Е.В. Нормогликемия натощак (в покое и при функциональной активности): классификация, показатели // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2015. — Т. 14. — №3. — С. 74-84 [Pereverzev VA, Velkom MO, Mastorakis N, Pereverzeva EV. Normoglikeymiya natoshchak (v pokoe i pri funktsional'noj aktivnosti): klassifikatsiya, pokazateli. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii*. 2015;14(3):74-84 (In Russ.)]
25. Schraer CD, Risica PM, Ebbesson SO, et al. Low fasting insulin levels in Eskimos compared to American Indians: are Eskimos less insulin resistant? *Int J Circumpolar Health*. 1999;58(4):272-280
26. Догадин С.А., Ноздрачев К.Г., Крижановская Е.В., Манчук В.Т. Содержание инсулина, С-пептида и кортизола в динамике теста толерантности к глюкозе у коренных и пришлых жителей Крайнего Севера // *Проблемы эндокринологии*. — 1997. — Т. 43. — №2. — С.7-10 [Dogadin SA, Nozdachev KG, Krizhanovskaya YeV, Manchuk VT. Levels of insulin, C-peptide, and hydrocortisone in the course of glucose tolerance test in indigenous population of the Extreme North and in newcomers. *Problems of Endocrinology*. 1997;43(2):7-10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl19974327-10>
27. Рябова Т.И., Попова Т.В., Сиротин Б.З. Инсулинорезистентность у коренного (эвены, ульчи, нанайцы) и пришлого населения Хабаровского края // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2012. — №4. — С. 12-14 [Ryabova TI, Popova TV, Sirotnin BZ. Insulin resistance among the indigenous (evens, ulchi, nanai) and newly arrived population on the Khabarovskiy kraj. 2012;(4):12-14 (In Russ.)]
28. Goropashnaya AV, Herron J, Sexton M, et al. Relationships between plasma adiponectin and body fat distribution, insulin sensitivity, and plasma lipoproteins in Alaskan Yup'ik Eskimos: the Center for Alaska Native Health Research study. *Metabolism*. 2009;58(1):22-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.09.002>
29. Потеряева О.Н., Осипова Л.П., Русских Г.С., и др. Анализ содержания инсулина, кортизола и глюкозы в сыворотке крови поселковых жителей ямало-ненецкого автономного округа // *Физиология человека*. — 2017. — Т. 43. — №6. — С.103-108 [Poteryaeva ON, Osipova LP, Russkih GS, et al. Analiz sodержaniya insulina, kortizola i glyukozy v syvorotke krovi poselkovykh zhitelej yamalo-neneckogo avtonomnogo okruga. *Fiziologiya cheloveka*. 2017;43(6):103-108 (In Russ.)]
30. Салтыкова М.М. Основные физиологические механизмы адаптации человека к холоду // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2017. — Т. 103. — №2. — С. 138-151 [Saltykova M.M. Osnovnye fiziologicheskie mekhanizmy adaptatsii cheloveka k holodu. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2017;103(2):138-151 (In Russ.)]
31. Эндокринология по Вильямсу. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Кроненберг ГМ [и др.]; пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — Москва: Рид Элсивер. 2010:436
32. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>
33. Orsini F, D'Ambrosio F, Scardigno A, et al. Epidemiological Impact of Metabolic Syndrome in Overweight and Obese European Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Nutrients*. 2023;15(18):3895. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15183895>

Рукопись получена: 24.11.2023. Одобрена к публикации: 16.12.2024. Опубликовано online: 30.10.2024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Стрелкова Александра Витальевна**, к.м.н. [Alexandra V. Strelkova, MD, PhD]; адрес: Россия, 163020, Архангельск, проспект Никольский, д. 20 [address: 20 Nikolsky Av., 163020 Arkhangelsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9077-889X>; Scopus Author ID: 57205296550; SPIN-код: 1890-4879; e-mail: [al.strelkova@yandex.ru](mailto:al.strelkova@yandex.ru)

**Бичкаева Фатима Артемовна**, д.б.н. [Fatima A. Bichkaeva, doctor of biology (PhD)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2970-4469>; SPIN-код: 3562-3921; e-mail: [fatima@fciarctic.ru](mailto:fatima@fciarctic.ru)

**Власова Ольга Сергеевна**, к.б.н. [Olga S. Vlasova, Cand. Sc. (Biology)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6956-6905>; SPIN-код: 3457-9822; e-mail: [olgawlassova@mail.ru](mailto:olgawlassova@mail.ru)

**Нестерова Екатерина Васильевна** [Ekaterina V. Nesterova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8467-2514>; SPIN-код: 7445-8730; e-mail: [ekaterina29reg@mail.ru](mailto:ekaterina29reg@mail.ru)

**Шенгоф Борис Александрович** [Boris A. Shengof]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3776-1474>; SPIN-код: 2259-0799; e-mail: [b-shengof@yandex.ru](mailto:b-shengof@yandex.ru)

**Грецкая Татьяна Борисовна**, к.б.н. [Tatyana B. Gretskaia, Cand. Sc. (Biology)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8513-1848>; SPIN-код: 1661-3095; e-mail: [tatyana-rab@yandex.ru](mailto:tatyana-rab@yandex.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Стрелкова А.В., Бичкаева Ф.А., Власова О.С., Нестерова Е.В., Шенгоф Б.А., Грецкая Т.Б. Уровни инсулина, гликемии, резистентности к инсулину и функциональной активности β-клетки при различном образе жизни коренного жителя Арктики. Есть ли предпосылки к развитию сахарного диабета и какого? // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 54-69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13411>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Strelkova AV, Bichkaeva FA, Vlasova OS, Nesterova EV, Shengof BA, Gretskaia TA. Insulin level, glycemia, insulin resistance and β-cell function in relation to the lifestyle of Arctic indigenous people. Are there conditions for diabetes and which type? *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):54-69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13411>

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПЫ TRUCARE III У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© И.А. Барсуков\*, А.А. Демина

Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Возможности современной медицины существенно расширились с внедрением в практику устройств для постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ, инсулиновых помп). Производство устройств для ППИИ расширяется с каждым годом, приводя к выходу на рынок инсулиновых помп различных по ценовой категории, но принципиально не различающихся в техническом плане. Появление новых моделей в Российской Федерации и, как следствие, расширение потенциального ассортимента устройств, может вызвать ряд практических вопросов как у пациента, так и у практикующего врача. В связи с этим крайне важным является оценка принципиально новых моделей, в том числе с позиции пользователя. Одним из таких устройств является инсулиновая помпа TruCare III (Усу Апекс Медикал К.; Лтд, Китай), получившая государственную регистрацию на территории Российской Федерации 15 сентября 2023 г. В настоящей статье представлен опыт использования данной модели инсулиновой помпы пациентами с сахарным диабетом 1 типа (СД1) с оценкой параметров гликемического контроля и описанием пользовательских нюансов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инсулиновая помпа; сахарный диабет 1 типа; непрерывное мониторирование глюкозы.

### THE USE OF TRUCARE III INSULIN PUMP IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Ilya A. Barsukov\*, Anna A. Demina

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

The development of devices for continuous subcutaneous insulin infusion (CSII or insulin pumps) dramatically improved medical care for patients with diabetes mellitus. Insulin pump production widens annually resulting in number of new models entering the market, that differs in price but are similar in technical features. The entering of such new models to the Russian market can cause practical issues both in patient and in health care provider, so their estimation is of great importance. Insulin pump TruCare III (Apex Medical Co., Ltd, China) was registered in Russian Federation in September 15, 2023. The clinical experience of the TruCare III use in patients with type 1 diabetes mellitus is presented with the focus on glycemic parameters and custom features.

**KEYWORDS:** insulin pump; diabetes mellitus; continuous glucose monitoring.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Достижение целевых показателей гликемического контроля является важнейшим компонентом лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) [1]. Возможности современной медицины существенно расширились с внедрением в практику устройств для постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ, инсулиновых помп) [2, 3]. Согласно имеющимся данным, количество пациентов с СД 1 типа (СД1), использующих инсулиновую помпу, увеличивается с каждым годом. По данным регистра больных с СД на 2021 г., около 66% пациентов с СД1 использовали инсулиновую помпу в США [4]. В Китае частота использования помповой инсулинотерапии для контроля СД1 составляет 11,4% [5]. По данным Федерального регистра сахарного диабета на 2023 г., количество взрослых пациентов в Московской области, постоянно использующих инсулиновую помпу, составляет 915 человек.

Преимущества помповой инсулинотерапии перед режимом множественных инъекций инсулина (МИИ) в улучшении показателей гликемии и качества жизни были неоднократно доказаны в ходе крупных рандомизированных клинических исследований и метаанализов [6, 7, 8]. При этом возможность незамедлительно регулировать дозу вводимого инсулина особенно актуальна, так как позволяет предотвратить развитие гипогликемии, в том числе во время физической нагрузки [9].

Производство устройств для ППИИ расширяется с каждым годом, приводя к выходу на рынок инсулиновых помп различных по ценовой категории, но принципиально не различающихся в техническом плане [10]. Широкое распространение рынку имеют инсулиновые помпы компании Medtronic различных моделей и их аналоги (помпы TruCare III), а также беспроводные инсулиновые патч-помпы (V-GO (Mannkind, USA), Omnipod (Insulet Corp., USA)). Появление новых моделей в Российской Федерации и, как следствие, расширение потенциального



ассортимента устройств может вызвать ряд практических вопросов как у пациента, так и у практикующего врача. В связи с этим крайне важным является оценка новых моделей, в том числе с позиции пользователя.

Одним из таких устройств является инсулиновая помпа TruCare III (*Усу Анекс Медикал К.; Лтд, Кумаї*), получившая государственную регистрацию на территории Российской Федерации 15 сентября 2023 г. По своим техническим характеристикам, назначению, сфере применения, функциональным возможностям, конструктивному исполнению, принципу работы, а также степени безопасности данное устройство эквивалентно инсулиновой помпе MiniMed Paradigm MMT-715 (Medtronic Minimed, USA), ранее зарегистрированной на территории Российской Федерации и активно использовавшейся пациентами с СД. Как следствие, в соответствии с пунктом 37 Приказа МЗ РФ от 30 августа 2021 г. №885н «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий» клинические испытания устройства проводились без участия человека в форме оценки и анализа клинических данных и сравнения технических характеристик с ранее зарегистрированным аналогом (табл. 1). Выводы по сравнительному анализу свидетельствуют об эквивалентности TruCare III зарегистрированному аналогу и обуславливают возможность принятия решения о взаимозаменяемости в соответствии с установленной процедурой.

В настоящей статье представлен опыт использования данной модели инсулиновой помпы пациентами с СД1 с оценкой параметров гликемического контроля и описанием пользовательских нюансов.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пять пациентов с СД1, ранее использовавшие инсулиновые помпы Medtronic MiniMed 720G или Medtronic MiniMed 722 (*Medtronic Minimed, USA*), были переведены на TruCare III (*Усу Анекс Медикал К.; Лтд, Кумаї*).

Каждому пациенту, подписавшему добровольное информированное согласие, была установлена система непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) Freestyle Libre (*Abbott Diabetes Care, Alameda, USA*) и предложено подключение к платформе LibreView ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для получения возможности удаленного наблюдения за динамикой уровня глюкозы врачом-исследователем и принятия решения о необходимости коррекции терапии.

Через две недели сбора данных о состоянии углеводного обмена системой НМГ пациентам проведена замена ранее использовавшейся инсулиновой помпы на модель TruCare III (*Усу Анекс Медикал К.; Лтд, Кумаї*), настроенной по тем же параметрам (в частности, скорости подачи инсулина в базальном режиме, настройкам помощника болюса и пр.).

Через две недели использования инсулиновой помпы TruCare III проведена повторная оценка параметров амбулаторного гликемического профиля (AGP) с последующим сравнительным анализом данных по следующим параметрам:

- среднее число сканирований/просмотров;
- время нахождения в целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л);
- время нахождения в диапазоне выше и ниже целевого значения;

Таблица 1. Сравнение инсулиновой помпы TruCare III с эквивалентным медицинским изделием MiniMed Paradigm MMT- 715

Наименование показателя, ед.изм. показателя	MiniMed Paradigm, модель MMT-715	TruCare III
Интерфейс управления	Интеллектуальное русифицированное меню	Интеллектуальное русифицированное меню
Размеры, мм (длина*ширина*глубина)	94*51*20	88*58*20
Диапазон базальной дозы, Ед/час	0,025–35	0,025–35
Временная базальная скорость, %	0–200	0–200
Шаг программирования временной базальной дозы, %	1	1
Временная базальная скорость (временной интервал), минимальный, мин	30	30
Максимальная болюсная доза инсулина, на 1 болюс, Ед/час	25	25
Шаг изменения базальной дозы, Ед/час	0,025	0,025
Встроенный калькулятор расчета болюсной дозы инсулина с учетом активного инсулина	Наличие	Наличие
Типы подачи сигнала тревоги	звук, вибрация	звук, вибрация
Водонепроницаемость по стандарту IEC60529	IPX8	IPX8
Состояние одиночной неисправности вызывает остановку введения инсулина помпой. Максимальная инфузия при состоянии одиночной неисправности составляет, ед.	0,2	0,2

Таблица 2. Основные клинические параметры пациентов с сахарным диабетом 1 типа, переведенных на инсулиновую помпу TruCare III

Параметр/пациент	Пациент А	Пациент Б	Пациент В	Пациент Г	Пациент Д
Пол	мужской	женский	мужской	женский	женский
Возраст, лет		22	31	20	41
Длительность заболевания, лет	20	11	28	10	25
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,84	18,66	24,84	22,76	24,44
Уровень HbA <sub>1c</sub> , %	5,5	5,7	6,8	5,65	5,6
Суточная доза инсулина, Ед	55	20,4	110	53	95
Модель инсулиновой помпы	Medtronic MiniMed 720G	Medtronic MiniMed 720G	Medtronic MiniMed 720G	Medtronic MiniMed 722	Medtronic MiniMed 720G

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

- средний уровень глюкозы;
- вариабельность уровня глюкозы;
- количество гипогликемических явлений;
- средняя длительность гипогликемических явлений.

Помимо оценки параметров гликемического контроля, был проведен опрос пациентов в открытой форме о преимуществах и недостатках исследуемой модели с точки зрения пользователя. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 2.

#### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Все пациенты проходили неоднократное обучение в школе сахарного диабета и были хорошо ориентированы в принципах работы инсулиновой помпы, что в том числе подтверждается достижением целевого показате-

ля гликированного гемоглобина (табл. 2). Исходные параметры амбулаторного гликемического профиля (AGP) представлены в таблице 3. С клинической точки зрения пациенты практически не различались по времени нахождения датчика в активном состоянии, времени в целевом диапазоне (time in range, TIR), времени выше целевого диапазона (time above range, TAR), времени ниже целевого диапазона (time below range, TBR), коэффициенту вариации (coefficient of variation, CV).

#### Исход и результаты последующего наблюдения

Через 2 недели пациентам была установлена инсулиновая помпа TruCare III (Уси Анекс Медикал К.; Лтд, Китай) с последующей оценкой AGP (таблица 4). При проведении сравнительного анализа не было выявлено существенных клинических отличий в оцениваемых параметрах.

Таблица 3. Исходные параметры амбулаторного гликемического профиля пациентов (%)

Пациент/параметр	Доля времени с активным устройством	TIR	TBR (Уровень 1)	TBR (Уровень 2)	TAR (Уровень 1)	TAR (Уровень 2)	CV
Пациент А	95	86	8	1	4	1	33,5
Пациент Б	90	95	3	0	2	0	24,6
Пациент В	94	93	4	1	2	0	25,6
Пациент Г	98	86	4	0	9	1	32,7
Пациент Д	100	88	1	0	11	0	26,6

Примечание. TIR — время в целевом диапазоне; TBR (Уровень 1) — время ниже целевого диапазона <3,9 ммоль/л; TBR (Уровень 2) — время ниже целевого диапазона <3,0 ммоль/л; TAR (Уровень 1) — время выше целевого диапазона >10,0 ммоль/л; TAR (Уровень 2) — время выше целевого диапазона > 13,9 ммоль/л; CV — коэффициент вариации.

Таблица 4. Параметры амбулаторного гликемического профиля пациентов на фоне использования инсулиновой помпы TruCare III в течение 14 дней (%)

Пациент/параметр	Доля времени с активным устройством	TIR	TBR (Уровень 1)	TBR (Уровень 2)	TAR (Уровень 1)	TAR (Уровень 2)	CV
Пациент А	95	96	2	0	2	0	23,2
Пациент Б	89	95	1	0	4	0	23,7
Пациент В	100	95	5	0	0	0	22,4
Пациент Г	100	85	8	1	4	2	38,9
Пациент Д	100	87	1	0	10	2	31,1

Примечание. TIR — время в целевом диапазоне; TBR (Уровень 1) — время ниже целевого диапазона <3,9 ммоль/л; TBR (Уровень 2) — время ниже целевого диапазона <3,0 ммоль/л; TAR (Уровень 1) — время выше целевого диапазона >10,0 ммоль/л; TAR (Уровень 2) — время выше целевого диапазона >13,9 ммоль/л; CV — коэффициент вариации.

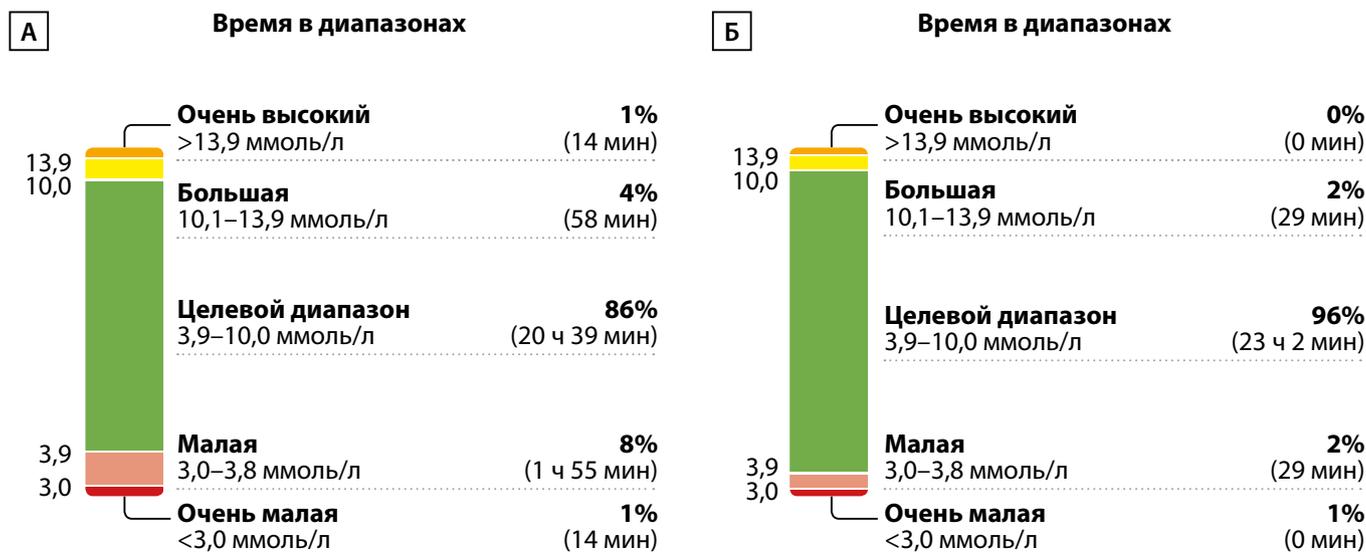


Рисунок 1. Динамика амбулаторного гликемического профиля у пациента А исходно (А) и через 2 недели использования инсулиновой помпы TruCare III (Б).

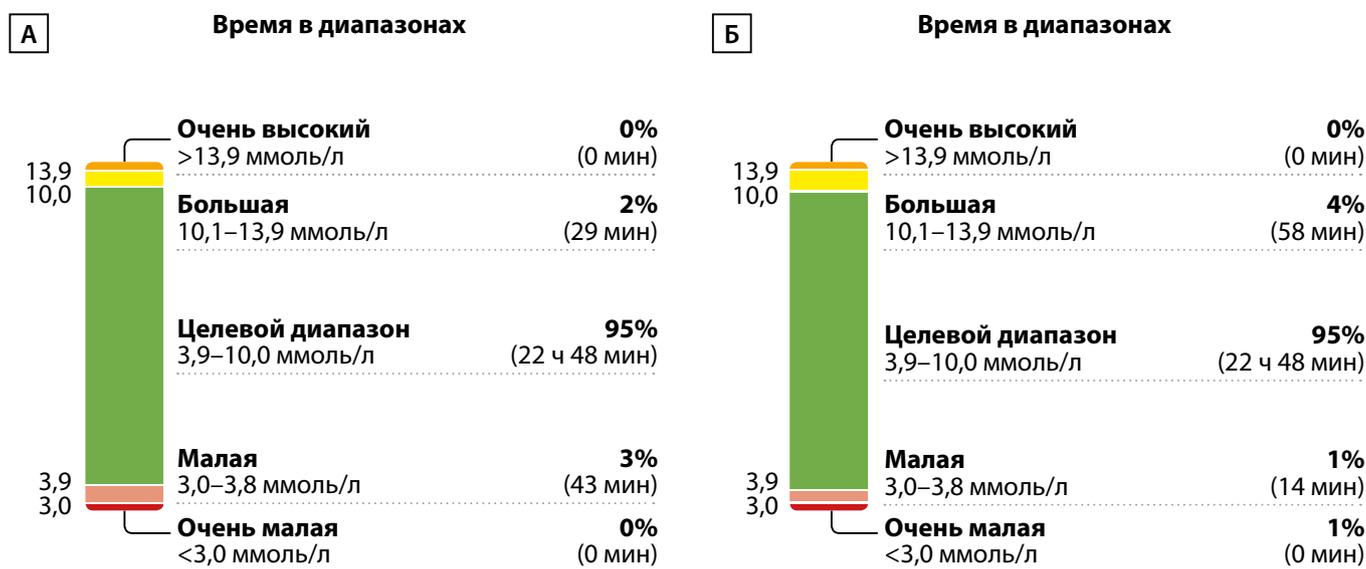


Рисунок 2. Динамика амбулаторного гликемического профиля у пациента Б исходно (А) и через 2 недели использования инсулиновой помпы TruCare III (Б).

Так, у пациента А на фоне использования изучаемой инсулиновой помпы отмечалось некоторое улучшение параметров гликемического контроля: увеличение TIR с 86 до 96%, снижение TBR 1 уровня с 8 до 2% и отсутствие TBR 2 уровня (рис. 1).

Схожая картина была получена при анализе AGP пациента Б: при неизменном времени нахождения в целевом диапазоне отмечено снижение времени ниже целевого диапазона 1 уровня (рис. 2).

В то же время у пациента Г было отмечено увеличение времени ниже целевого диапазона 1 уровня с 4 до 8% и коэффициента вариации с 32,7 до 38,9% с одновременным снижением времени выше целевого диапазона 1 уровня с 9 до 4%. При этом TIR существенно не изменилось (табл. 2 и 3). Подобное обстоятельство обусловлено тем, что в исследуемый период пациенту проводилась

коррекция терапии (в частности, увеличение скорости подачи инсулина в базальном режиме и коррекция углеводного коэффициента) с целью улучшения параметров гликемического контроля. Увеличение частоты легких гипогликемических реакций на фоне увеличения дозы инсулина внесло дополнительный вклад в увеличение коэффициента вариации, что в дальнейшем потребовало проведения дополнительной работы с пациентом по коррекции лечения. С практической точки зрения описываемые изменения параметров гликемии отражают рутинную клиническую работу с пациентом по динамическому наблюдению и лечению и не зависят от используемой модели инсулиновой помпы с учетом одинаковых технических характеристик (табл. 1).

На фоне использования инсулиновой помпы TruCare III пациенты отмечали следующие нюансы:

Таблица 5. Оценка удовлетворенности лечением диабета у пациентов исходно и на фоне использования инсулиновой помпы TruCare III по опроснику DTSQs

Пациент/параметр	Исходно	На фоне использования TruCare III
Пациент А	39	40
Пациент Б	37	37
Пациент В	44	42
Пациент Г	35	28
Пациент Д	34	33

- удобство крышки отсека для батареи/аккумулятора. В отличие от моделей Medtronic форма крышки в виде шестеренки позволяет открывать ее как руками, так и с помощью ключа. Аналогичная технология используется в помпах Animas Onetouch Ping;
- в том случае, когда в резервуаре инсулиновой помпы остается менее 51,2 Ед, заправка инфузионной системы и дальнейшее использование помпы невозможны. При этом помпа выдает ошибку. Подобный подход, с одной стороны, используется из соображений безопасности, с другой — требует дополнительного информирования пациента во избежание осложнений;
- в случае установки батареи с неполным зарядом помпа выдает ошибку с требованием ее заменить. Как и в предыдущем случае, основной целью является обеспечение безопасности пациента, в частности избежание неожиданного выключения инсулиновой помпы.

В целом пациенты позитивно оценили использование инсулиновой помпы TruCare III, что было продемонстрировано опросами в открытой форме и данными опросника удовлетворенности лечением СД (DTSQ) (табл. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Расширение ассортимента моделей инсулиновых помп, в том числе с различной ценовой категорией расходных материалов, позволяет повысить доступность подобного рода устройств для пациентов с СД. Информирование практикующего врача о преимуществах и недостатках новых моделей имеет первостепенное значение для повышения качества оказания медицинской помощи.

В представленной работе продемонстрирован опыт использования инсулиновой помпы TruCare III (*Уси Анекс Медикал К.; Лтд, Китай*) пациентами с СД1, а также описаны пользовательские нюансы, способствующие комфортному использованию устройства. Отметим, что в рамках настоящей работы целенаправленно были отобраны пациенты с исходно хорошей компенсацией углеводного обмена и длительным стажем заболевания, которые неоднократно проходили обучение в школе сахарного диабета и обладают достаточным уровнем знаний как о заболевании, так и о тонкостях использования инсулиновой помпы. Авторы не исключают, что пациентам, не достигшим целевых показателей углеводного обмена на фоне использования инсулиновой помпы иной модели, в случае принятия решения о переходе на помпу TruCare III может потребоваться дополнительное обучение в школе СД с фокусом на помпо-

вую инсулинотерапию или же перевод на новую модель в условиях стационара.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсулиновая помпа модели TruCare III (*Уси Анекс Медикал К.; Лтд, Китай*) не отличается по техническим характеристикам от иных моделей и соответствует государственным стандартам.

На фоне использования инсулиновой помпы TruCare III (*Уси Анекс Медикал К.; Лтд, Китай*) у большинства пациентов не было выявлено клинически значимого ухудшения параметров гликемического контроля, что было продемонстрировано на основании данных амбулаторного гликемического профиля.

Использование инсулиновой помпы модели TruCare III (*Уси Анекс Медикал К.; Лтд, Китай*) может быть рекомендовано пациентам с СД в качестве альтернативы иным моделям, представленным на рынке, при условии достаточного уровня знаний у пациента о своем заболевании и принципах работы с инсулиновой помпой.

Пациенты, решившие начать использование инсулиновой помпы TruCare III (*Уси Анекс Медикал К.; Лтд, Китай*), должны быть информированы лечащим врачом об особенностях работы данного устройства, в частности о лимите остаточного инсулина в резервуаре для заправки инфузионной системы (объем инсулина должен быть более 51,2 Ед), необходимости установки только новой батареи/аккумулятора в инсулиновую помпу.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке компании «Эрвин» в соответствии с Договором на проведение научно-исследовательской работы с ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского № 007/2024-Н от 29.05.2024

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Барсуков И.А. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Демина А.А. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Согласие пациента.** Все пациенты добровольно подписали информированные согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — № 2S. — С. 1-157. [Dedov I, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
2. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol*. 2019;56(9):973-980. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01326-5>
3. American Diabetes Association. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(suppl 1):S71-S80. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S007>
4. Gandhi K, Ebekozien O, Noor N, et al. Insulin Pump Utilization in 2017-2021 for More Than 22,000 Children and Adults With Type 1 Diabetes: A Multicenter Observational Study. *Clin Diabetes*. 2024;42(1):56-64. doi: <https://doi.org/10.2337/cd23-0055>
5. Huo L, Deng W, Lan L, et al. Real-World Application of Insulin Pump Therapy Among Patients With Type 1 Diabetes in China: A Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:891718. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.891718>
6. Babiker A, Alammari N, Aljuraisi A, et al. The Effectiveness of Insulin Pump Therapy Versus Multiple Daily Injections in Children With Type 1 Diabetes Mellitus in a Specialized Center in Riyadh. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2022;15:11795514221128495. doi: <https://doi.org/10.1177/11795514221128495>
7. Calderon Martinez E, Castillo JL, Zachariah Saji S, et al. Insulin Pump Therapy vs Multiple Daily Insulin Injections for Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(1):e52054. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.52054>
8. REPOSE Study Group. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ*. 2017;356:j1285. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j1285>
9. Ferreira M, Neves JS, Neves C, et al. Physical exercise and glycemic management in patients with type 1 diabetes on insulin pump therapy—a cross-sectional study. *Acta Diabetol*. 2023;60(7):881-889. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02070-7>
10. Sora ND, Shashpal F, Bond EA, et al. Insulin Pumps: Review of Technological Advancement in Diabetes Management. *Am J Med Sci*. 2019;358(5):326-331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.08.008>

Рукопись получена: 09.09.2024. Одобрена к публикации: 03.10.2024. Опубликовано online: 30.10.2024.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Барсуков Илья Алексеевич**, к.м.н. [Ilya A. Barsukov, MD, PhD]; адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2 [address: 61/2-9 Shchepkina street, 129110, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1889-8555>; SPIN-код: 7946-8566; e-mail: palantirr@inbox.ru

**Демина Анна Александровна** [Anna A. Demina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7742-5782>; SPIN-код: 2345-6369; e-mail: annagalitskova@gmail.com

## ЦИТИРОВАТЬ:

Барсуков И.А., Демина А.А. Опыт использования инсулиновой помпы TruCare III у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 70-75. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13516>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Barsukov IA, Demina AA. The use of TruCare III insulin pump in patients with type 1 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):70-75. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13516>

## ОСНОВНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА 2014–2023 ГОДЫ



© Д.Н. Лаптев<sup>1\*</sup>, О.Б. Безлепкина<sup>1</sup>, Е.Л. Шешко<sup>2</sup>, Г.А. Александрова<sup>3</sup>, О.В. Чумакова<sup>2</sup>, Н.М. Крестовская<sup>2</sup>, А.Ш. Кулаев<sup>2</sup>, В.А. Петеркова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Департамент медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Сахарный диабет 1 типа (СД1) является наиболее распространенной формой сахарного диабета в детском возрасте, где, в отличие от взрослых, на его долю приходится более 90% всех случаев диабета. Постоянное изменение эпидемиологии СД1 с существенными отличиями в различных популяциях и регионах требует систематического сбора и анализа данных для своевременного мониторинга трендов СД1 у детей.

**ЦЕЛЬ.** Анализ основных эпидемиологических показателей СД1 у детей в Российской Федерации за последние 10 лет — с 2014 по 2023 гг.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Объектом исследования являлись данные, полученные из формы федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», за период с 2014 по 2023 гг.

Были проанализированы показатели распространенности (общее количество зарегистрированных заболеваний) и заболеваемости (случаи с впервые в жизни установленным диагнозом) СД1 (код по МКБ-10: E10) у детей в трех возрастных группах: от 0 до 14 лет, от 15 до 17 лет и объединенно от 0 до 17 лет (включительно).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** За анализируемый период распространенность СД1 равномерно увеличивалась с 238,6 в 2014 г. до 374,2 случая на 100 000 детского населения в 2023 г. Распространенность СД1 в подростковом возрасте от 15 до 17 лет закономерно была выше, чем у детей, и составила 120,3–203,2 случая на 100 000 подростков, в то время как у детей до 14 лет распространенность составила 100,1–172,2 случая на 100 000 детей. Ежегодный прирост распространенности СД1 в среднем составил 6,3% (95% ДИ 4,9–7,8). Заболеваемость СД1 за анализируемый период составила 19,1–27,2 случая на 100 000 детского населения и также имела общую тенденцию к ежегодному приросту новых случаев. Вместе с тем за последние три года отмечается относительная стабилизация показателей заболеваемости на уровне 26,5–27,2 на 100 000 детского населения. Ежегодный прирост заболеваемости в среднем составил 4,9% (95% ДИ 0,9–8,9). Наибольший прирост заболеваемости СД1 отмечается в регионах с низкой заболеваемостью.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Эпидемиология СД1 в Российской Федерации характеризуется значительными региональными и динамическими изменениями. За период 2014–2023 гг. заболеваемость СД1 у детей существенно выросла, увеличиваясь ежегодно в среднем на 5%, при этом наблюдается относительное замедление и стабилизация показателей заболеваемости за последние три года.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; дети; заболеваемость; распространенность.

## MAIN EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN IN THE RUSSIAN FEDERATION FOR 2014–2023

© Dmitry N. Laptev<sup>1\*</sup>, Olga B. Bezlepkina<sup>1</sup>, Elena L. Sheshko<sup>2</sup>, Galina A. Aleksandrova<sup>3</sup>, Olga V. Chumakova<sup>2</sup>, Natalya M. Krestovskaya<sup>2</sup>, Aman Sh. Kulaev<sup>2</sup>, Valentina A. Peterkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Department of Medical Care for Children, Maternity Services and Public Health, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is the most common form of diabetes mellitus in childhood, where, unlike in adults, it accounts for more than 90% of all cases of diabetes. The constant change in the epidemiology of T1DM with significant differences in populations and regions requires systematic data collection and analysis for timely monitoring of T1DM trends.

**AIM:** Analysis of the main epidemiological indicators of T1DM in children in the Russian Federation over the past 10 years — from 2014 to 2023.



**MATERIALS AND METHODS:** The object of the study was the data obtained from the federal statistical observation form No. 12 «Information on the number of diseases registered in patients living in the service area of a medical organization» for the period from 2014 to 2023. The prevalence (total number of registered cases) and incidence (cases with a diagnosis established for the first time) of T1DM (ICD-10 code: E10) were analyzed in children in three age groups: from 0 to 14 years, from 15 to 17 years, and combined from 0 to 17 years (inclusive).

**RESULTS:** Over the analyzed period, the prevalence of T1DM increased steadily from 238.6 in 2014 to 374.2 cases per 100,000 children in 2023. The prevalence of T1DM in adolescents from 15 to 17 years was higher than in children and amounted to 120.3–203.2 cases per 100,000 adolescents, while in children under 14 years of age, the prevalence was 100.1–172.2 cases per 100,000 children. The annual increase in the prevalence of T1DM averaged 6.3% (95% CI 4.9–7.8). The incidence of T1DM during the analyzed period was 19.1–27.2 cases per 100,000 children and also had a general tendency toward an annual increase in new cases. At the same time, over the past three years, there has been a relative stabilization of incidence rates at 26.5–27.2 per 100,000 children. The annual increase in incidence averaged 4.9% (95% CI 0.9–8.9). The greatest increase in the incidence of T1DM was observed in regions with low incidence.

**CONCLUSION:** The epidemiology of T1DM in the Russian Federation is characterized by significant regional and dynamic changes. Over the period 2014–2023, the incidence of type 1 diabetes in children has increased significantly, increasing annually by an average of 5%, while there has been a relative stabilization of incidence rates over the past three years.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes mellitus; children; incidence; prevalence.

## ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — одна из наиболее распространенных эндокринопатий в детском возрасте, что в сочетании с высокой социальной значимостью делает заболевание одной из наиболее актуальных проблем детской эндокринологии. СД1 является наиболее распространенной формой сахарного диабета в детском возрасте, где, в отличие от взрослых, на его долю приходится более 90% всех случаев диабета.

По данным IDF, на сегодняшний день в мире насчитывается порядка 8,75 млн людей с СД1, из которых 1,5 млн — в возрасте до 20 лет, а число новых случаев в этой возрастной группе ежегодно составляет порядка 200 тысяч [1, 2]. При этом заболеваемость СД1 значительно варьирует в зависимости от региона и континента. Наибольшая заболеваемость традиционно характерна для скандинавских стран, в частности в Финляндии у детей регистрируется более 50 новых случаев СД1 на 100 000 [3]. В то же время в азиатских странах отмечается наименьшая частота СД1, и заболеваемость обычно не превышает 2–3 случая на 100 000 детского населения [4]. Помимо региональных особенностей, заболеваемость СД1 варьирует в зависимости от возраста, пола и времени года [5–8]. Кроме того, во многих странах за последние годы отмечается прирост новых случаев СД1, и ежегодный рост заболеваемости составляет порядка 3–4% [9].

Постоянное изменение эпидемиологии СД1 с существенными отличиями в различных популяциях и регионах требует систематического сбора и анализа данных для своевременного мониторинга трендов СД1 у детей. В Российской Федерации ведется Федеральный регистр сахарного диабета, вместе с тем опубликованные данные по СД1 у детей не охватывают достаточно длительные периоды времени, чтобы оценить долгосрочные тренды [10, 11].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной работы был анализ основных эпидемиологических показателей СД1 у детей в Российской Федерации за последние 10 лет — с 2014 по 2023 гг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Одноцентровое, одномоментное, ретроспективное исследование. Объектом исследования были данные, полученные из формы федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за период с 2014 по 2023 гг.

### Методы

Были проанализированы показатели распространенности (общее количество зарегистрированных заболеваний) и заболеваемости (случаи с впервые в жизни установленным диагнозом) СД1 (код по МКБ-10: E10) у детей в трех возрастных группах: от 0 до 14 лет, от 15 до 17 лет и объединенно от 0 до 17 лет (включительно).

В исследование были включены данные по субъектам Российской Федерации, для которых имелась информация по заболеваемости и распространенности за период с 2014 по 2023 гг.

Данные об общей численности населения по возрасту на начало соответствующего года были получены из бюллетеней Федеральной службы государственной статистики (Росстат, [rosstat.gov.ru](http://rosstat.gov.ru)).

### Статистический анализ

Показатели распространенности и заболеваемости были рассчитаны для каждого календарного года по отношению к общей популяции детей аналогичного возраста и представлены в виде числа случаев СД1 на 100 000 детского населения. 95% доверительные интервалы (ДИ) для показателей распространенности и заболеваемости были рассчитаны исходя из предположения, что они имеют распределение Пуассона. Данные по приросту заболеваемости и распространенности представлены в виде средних значений и 95% ДИ.

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №11 от 13.06.2024).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

## Распространенность

За анализируемый период распространенность СД1 равномерно увеличивалась с 238,6 в 2014 г. до 374,2 случая на 100 000 детского населения в 2023 г. (рис. 1). Распространенность СД1 в подростковом возрасте от 15 до 17 лет закономерно была выше, чем у детей, и составила 120,3–203,2 случая на 100 000 подростков, в то время как у детей до 14 лет распространенность составила 100,1–172,2 случая на 100 000 детей.

В среднем распространенность СД1 за период 2014–2023 гг. составила 157,9 (95% ДИ 156,5–159,4) на 100 000 детского населения, увеличившись с 135,6 (134,3–137,0) в период 2014–2018 гг. до 179,2 (95% ДИ 177,7–180,7) на 100 000 детского населения в 2019–2023 гг. (табл 1). Ежегодный прирост распространенности в среднем составил 6,3% (95% ДИ 4,9–7,8), при этом в целом средний прирост распространенности не различался между детьми и подростками и в различные временные периоды.

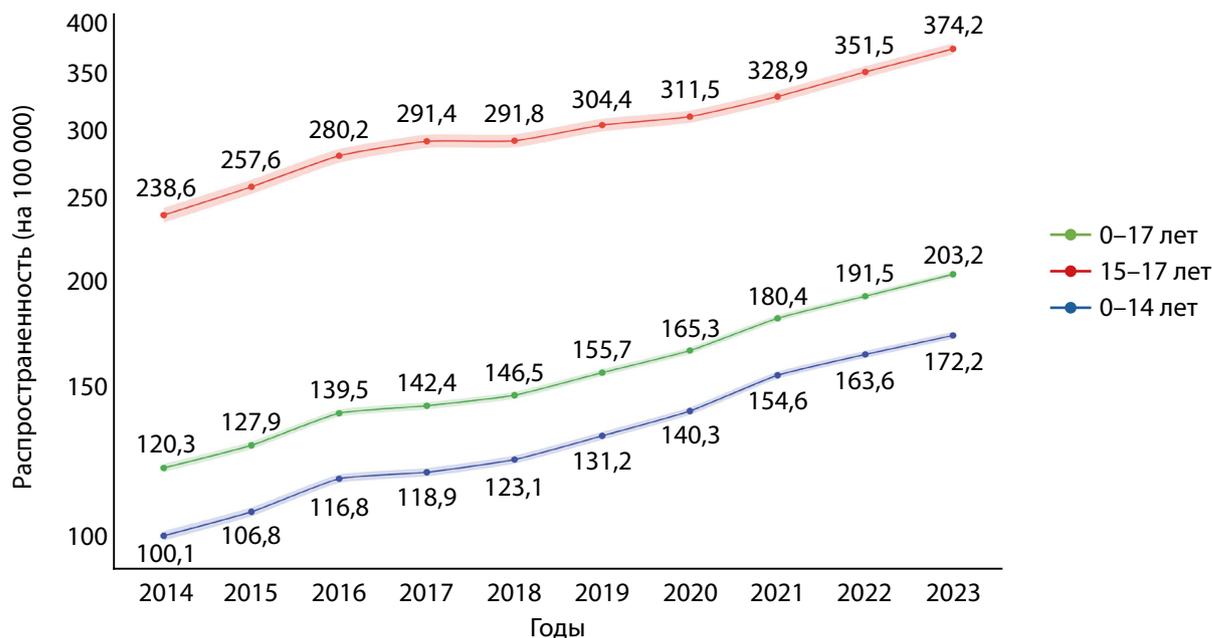


Рисунок 1. Динамика показателей распространенности СД1 у детей за период 2014–2023 гг. Данные представлены в виде числа случаев на 100 000 населения соответствующего возраста и 95% ДИ.

Таблица 1. Сравнительная характеристика средних показателей распространенности и заболеваемости, а также относительного прироста за различные периоды. Данные представлены в виде числа случаев на 100 000 населения соответствующего возраста и 95% ДИ или % и 95% ДИ (для показателей прироста)

Распространенность						
Возраст	2014–2018		2019–2023		2014–2023	
	Общая	Прирост	Общая	Прирост	Общая	Прирост
0–14 лет	113,4 (112,1–114,8)	6,3 (3,5–9,1)	152,3 (150,8–153,8)	7,0 (5,5–8,5)	133,3 (131,8–134,7)	6,6 (5,0–8,2)
15–17 лет	272,1 (267,0–277,2)	6,1 (3,0–9,3)	334,7 (329,4–340,1)	5,1 (3,7–6,6)	305,0 (299,8–310,3)	5,6 (3,9–7,4)
0–17 лет	135,6 (134,3–137,0)	5,9 (3,3–8,5)	179,2 (177,7–180,7)	6,8 (5,7–7,8)	157,9 (156,5–159,4)	6,3 (4,9–7,8)
Заболеваемость						
Возраст	2014–2018		2019–2023		2014–2023	
	Общая	Прирост	Общая	Прирост	Общая	Прирост
0–14 лет	19,5 (18,9–20,0)	4,2 (-1,6–10,0)	24,9 (24,3–25,5)	5,4 (-0,7–11,5)	22,2 (21,6–22,8)	4,8 (0,6–9,0)
15–17 лет	25,8 (24,3–27,4)	6,2 (-3,0–15,4)	29,9 (28,3–31,5)	4,9 (2,9–6,8)	28,0 (26,4–29,6)	5,5 (0,8–10,3)
0–17 лет	20,4 (19,9–20,9)	4,4 (-1,4–10,2)	25,6 (25,0–26,2)	5,4 (0,0–10,7)	23,1 (22,5–23,6)	4,9 (0,9–8,9)

Таблица 2. Динамика показателей (абсолютные значения) распространенности и заболеваемости по годам и возрастным группам

	Распространенность абс.			Заболеваемость абс.		
	0–14 лет	15–17 лет	0–17 лет	0–14 лет	15–17 лет	0–17 лет
2014	23 409	9520	32 929	4361	866	5227
2015	26 054	10 214	36 268	4578	1018	5596
2016	29 185	11 292	40 477	5118	1161	6279
2017	30 374	11 729	42 103	5004	1116	6120
2018	31 769	12 147	43 916	5125	1054	6179
2019	34 042	13 008	47 050	5912	1151	7063
2020	36 399	13 810	50 209	6052	1260	7312
2021	40 023	14 786	54 809	6790	1376	8166
2022	42 236	15 850	58 086	6822	1418	8240
2023	43 985	17 333	61 318	6524	1485	8009

### Заболеваемость

Заболеваемость СД1 за анализируемый период составила 19,1–27,2 случая на 100 000 детского населения и также имела общую тенденцию к ежегодному приросту новых случаев (рис. 2). В то же время в период с 2016 по 2018 гг. у подростков и в меньшей степени у детей наблюдалось снижение заболеваемости. Другим заметным трендом стала стабилизация заболеваемости СД1 в целом у детей 0–17 лет в последние годы — в период с 2021 по 2023 гг., при этом у детей 0–14 и подростков 15–17 лет отмечалась несколько разнонаправленная динамика.

Средняя заболеваемость СД1 за весь анализируемый период составила 23,1 (95% ДИ 22,5–23,6) на 100 000 детского населения, увеличившись с 20,4 (95% ДИ 19,9–20,9) в период 2014–2018 до 25,6 (95% ДИ 25,0–26,2) на 100 000 детского населения в 2019–2023 (табл 1, 2). Ежегодный прирост заболеваемости в среднем составил 4,9% (95% ДИ 0,9–8,9), существенно не изменившись за анализируемые периоды времени. Аналогично ежегодный прирост заболеваемости не различался между детьми и подростками, в том числе в разрезе анализируемых периодов времени.

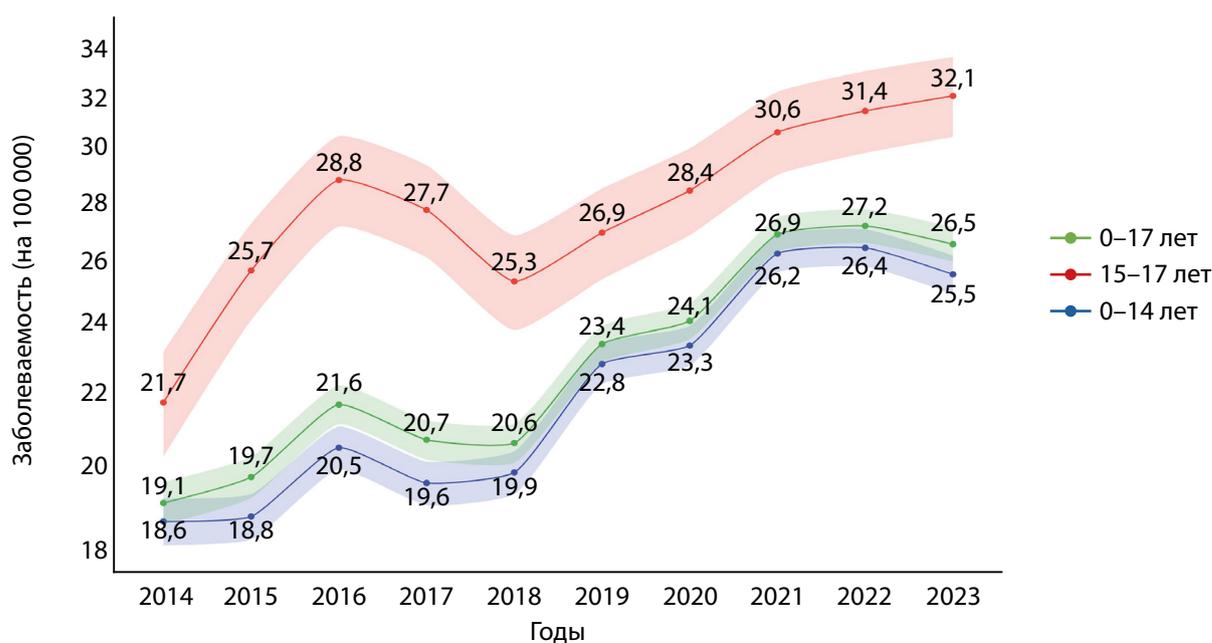
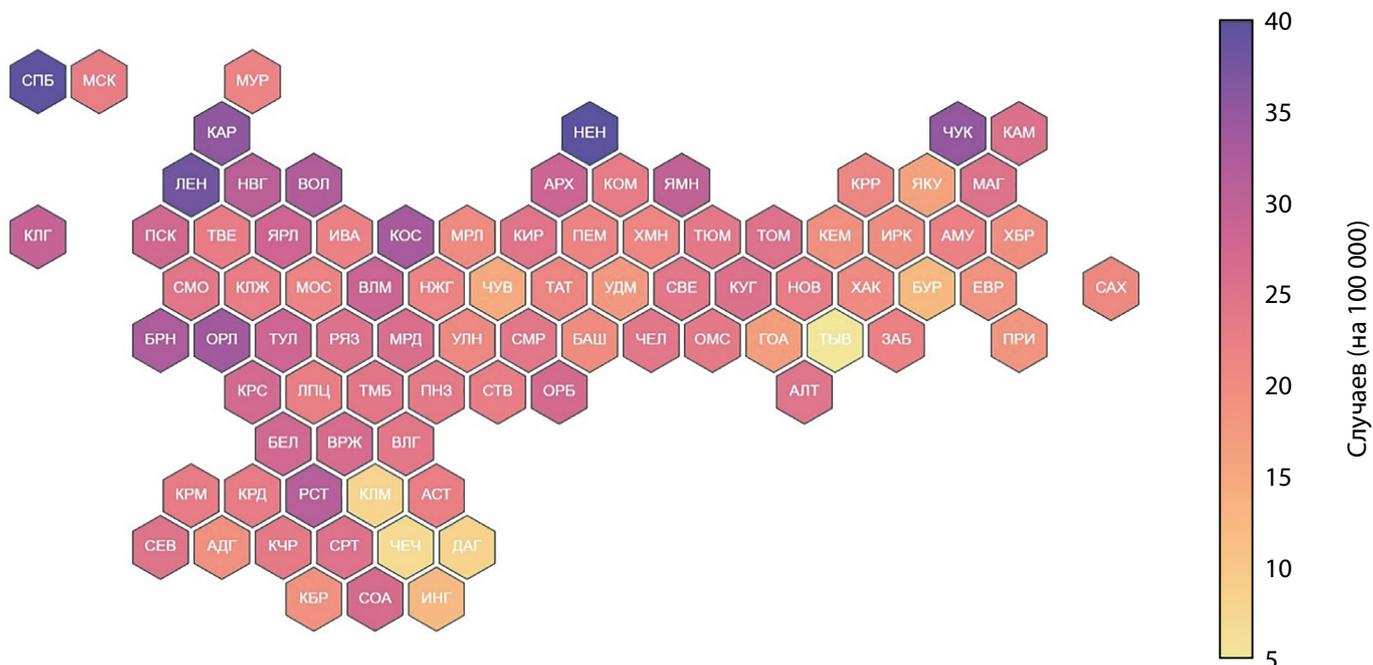


Рисунок 2. Динамика показателей заболеваемости СД1 у детей за период 2014–2023 гг. Данные представлены в виде числа случаев на 100 000 населения соответствующего возраста и 95% ДИ.



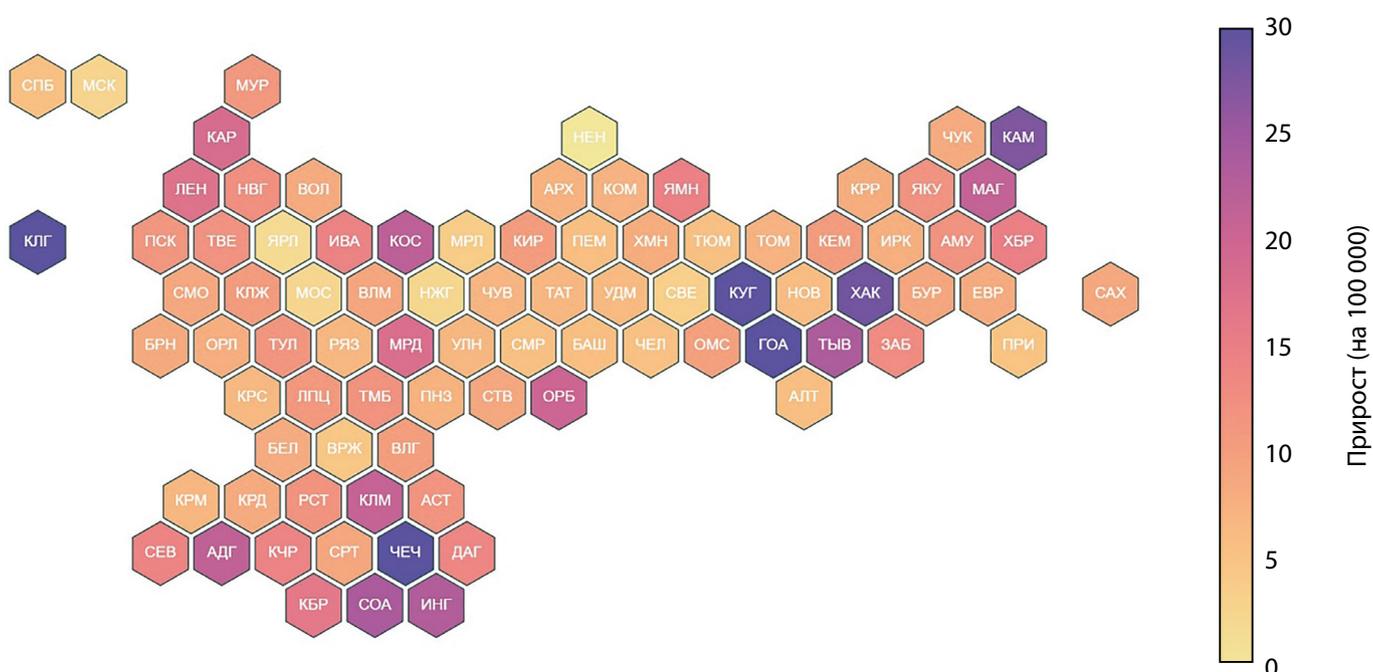
**Рисунок 3.** Средние показатели заболеваемости СД1 по субъектам за период 2014–2023 гг. Данные представлены в виде числа случаев на 100 000 детского населения в возрасте до 18 лет.

#### Заболеваемость по субъектам Российской Федерации

Заболеваемость СД1 значительно различалась между субъектами Российской Федерации (рис. 3). Наибольшая заболеваемость за анализируемый период отмечалась в Ненецком автономном округе, Санкт-Петербурге и Ленинградской области — 63,4, 39,8 и 38 на 100 000 детского населения соответственно. Наименьшая заболеваемость зафиксирована в Республике Тыва, Чеченской Республике и Республике Калмыкия — 5, 7,1 и 8,1 на 100 000 детского населения соответственно. В целом можно отметить тенденцию к большей заболеваемости

СД1 в северных и северо-западных регионах страны, и к меньшей заболеваемости СД1 в Северо-Кавказском регионе.

Средний прирост заболеваемости за период 2014–2023 еще более существенно варьировал между различными регионами (рис. 4). Наибольший прирост заболеваемости отмечался в Чеченской Республике, Республике Алтай и Калининградской области: +48% (95% ДИ -30,7–126,6), +35,6% (95% ДИ -30,6–101,9) и +34,5% (95% ДИ -28,8–97,8) соответственно. Наименьший прирост заболеваемости зарегистрирован в Ненецком автономном



**Рисунок 4.** Средний ежегодный прирост заболеваемости СД1 по субъектам за период 2014–2023. Данные представлены в виде числа случаев на 100 000 детского населения в возрасте до 18 лет.

округе, Ярославской и Нижегородской областях: -4,2% (95% ДИ -12,6–4,1), +1,8% (95% ДИ -8,2–11,7) и +2,3% (95% ДИ -11,5–16,1) соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

СД1 — наиболее распространенная форма сахарного диабета в детском возрасте, что определяет высокую актуальность изучения и оценки эпидемиологических характеристик. Социальная значимость СД1 обусловлена повышенным риском заболеваемости и смертности от осложнений и как следствие инвалидизацией и значительным снижением продолжительности жизни пациентов, а также социальными и психологическими проблемами, с которыми сталкиваются семьи детей с СД1.

В данном исследовании проведена оценка динамики заболеваемости и распространенности СД1 за 10-летний период у детей и подростков в Российской Федерации. Полученные данные свидетельствуют о тенденции к ежегодному увеличению заболеваемости во всех возрастных группах в среднем на уровне 5% за анализируемый период и, как следствие, роста общего числа случаев СД1. За последние десятилетия отмечался глобальный рост заболеваемости СД1 [1, 12], в то же время в последние годы во многих популяциях наблюдается замедление этой тенденции и выход на плато по показателям заболеваемости [7, 13]. Точные причины роста заболеваемости не вполне понятны, но так как возникновение даже минимальных изменений в генетике требует смены многих поколений, то наиболее вероятной причиной является влияние средовых факторов: изменение микробиома, виroma, увеличение случаев ожирения, стрессовые и другие индустриальные воздействия и пр. [14].

Аналогично другим исследованиям, по нашим данным за последние несколько лет (2021–2023 гг.), заболеваемость СД1 у детей и в меньшей степени у подростков находится на относительно стабильном уровне: 25,5–26,2 на 100 000 у детей, 30,6–32,1 на 100 000 у подростков и 26,5–27,2 на 100 000 в общей группе. Стабилизация заболеваемости, с одной стороны, может указывать на цикличность в периодах роста и снижение заболеваемости [7, 15], с другой стороны — на стабилизацию воздействия триггерных факторов, связанных с изменившейся внешней средой.

Заболеваемость СД1 имеет сложный характер и значительно варьирует не только в разных странах, но и в различных регионах в пределах одной страны, что подчеркивает важность этнических и средовых факторов в возникновении и прогрессировании аутоиммунного процесса. Как и в предыдущие годы [10], так и по данным этой работы, наибольшая заболеваемость СД1 у детей в Российской Федерации наблюдается в северо-западных регионах (город Санкт-Петербург, Ленинградская область, Ненецкий автономный округ), а наименьшая — в северокавказских (Республика Чечня, Республика Дагестан, Республика Ингушетия, Республика Калмыкия) и восточносибирских (республика Тыва) регионах. В то же время, несмотря на сравнительно более низкую общую заболеваемость в этих субъектах, для многих из них характерен наиболее выраженный прирост заболеваемости, в том

числе по сравнению с северо-западными регионами. В частности, в Чеченской Республике, Республике Ингушетия, Республике Калмыкия прирост заболеваемости составил в среднем +48% (-30,7–126,6), +23,1 (-4,6–50,8) и +20,9 (-22,1–63,8) соответственно, при среднем приросте заболеваемости по Российской Федерации 4,9% (0,9–8,9).

Существенные различия в заболеваемости в различных регионах, очевидно, обусловлены многими обстоятельствами, включающими особенности популяционной генетики регионов [16–18], характера и интенсивности воздействия средовых факторов [19]. Например, на территориях Российской Федерации имеются значительные различия и особенности в циркулирующих видах энтеровируса [20], который рассматривается как один из основных кандидатов, инициирующих аутоиммунную реакцию [21]. Значительный прирост заболеваемости в регионах с исходно низкими показателями могут дополнительно подчеркивать важную роль средовых факторов в формировании и прогрессировании аутоиммунного процесса. Например, последние годы характеризуются заметными изменениями в структуре и частоте инфекционных заболеваний [22], также, очевидно, значительный вклад внесла пандемия COVID 19 [23], сохраняется общая мобильность населения.

Учитывая высокую социальную значимость СД1 у детей, а также ресурсы, затрачиваемые системой здравоохранения на лечение, необходима регулярная оценка и анализ эпидемиологических характеристик этого заболевания. Учитывая динамически меняющуюся заболеваемость СД1, только длительное наблюдение позволит установить закономерные тенденции и динамику.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиология СД1 в Российской Федерации характеризуется значительными региональными и динамическими изменениями. За период 2014–2023 гг. заболеваемость СД1 у детей существенно выросла, увеличиваясь ежегодно в среднем на 5%, при этом наблюдается относительное замедление и стабилизация показателей заболеваемости за последние три года. Рост заболеваемости отразился на общей распространенности СД1, которая выросла примерно в 1,5 раза. Сохраняется значительная неоднородность в заболеваемости СД1 по регионам, при этом имеется тенденция к более значительному приросту показателя в регионах с низким уровнем заболеваемости. Только более длительное наблюдение и анализ позволят оценить данные тренды.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2024-645).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ogle GD, James S, Dabelea D, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109083. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109083>
- Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):741-760. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2)
- Knip M. Type 1 diabetes in Finland: past, present, and future. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):259-260. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00074-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00074-7)
- Li Y, Qian K, Wu D, et al. Incidence of Childhood Type 1 Diabetes in Beijing During 2011–2020 and Predicted Incidence for 2025–2035: A Multicenter, Hospitalization-Based Study. *Diabetes Ther.* 2023;14(3):519-529. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01367-8>
- Manuwald U, Schoffer O, Kugler J, et al. Trends in incidence and prevalence of type 1 diabetes between 1999 and 2019 based on the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. Sung WW, ed. *PLOS ONE.* 2021;16(12):e0262171. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262171>
- Wandell P, Carlsson A. Time Trends and Gender Differences in Incidence and Prevalence of Type 1 Diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(4):342-349. doi: <https://doi.org/10.2174/15733998113099990064>
- Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia.* 2019;62(3):408-417. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4763-3>
- McKenna A, O'Regan M, Ryder K, Fitzgerald H, Hoey H, Roche E. Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Ireland remains high but no longer rising. *Acta Paediatr.* 2021;110(7):2142-2148. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15836>
- Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1160-1174. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13454>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. *Сахарный* [Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes mellitus.* 2017;20(6):392-402
- Петряйкина Е.Ф., Лаптев Д.Н., Воронцова И.Г., Демидов Н.А., Ряполова Ю.А. Сахарный диабет 1 типа у детей и подростков г. Москвы. Данные Московского сегмента Федерального регистра больных сахарным диабетом 2015–2020 гг. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(6):113-123. [Petryaykina EE, Laptev DN, Vorontsova IG, Demidov NA, Ryapolova YuA. Diabetes mellitus type 1 in children and adolescents in Moscow. Data from the Moscow Segment of the Federal Register of Diabetic Patients 2015–2020. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(6):113-123. (In Russ.)]
- Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2020;(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.17458/per.vol17.2020.tol.epidemiologychildtype1diabetes>
- Parviainen A, But A, Siljander H, et al. Decreased Incidence of Type 1 Diabetes in Young Finnish Children. *Diabetes Care.* 2020;43(12):2953-2958. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0604>
- Felton JL, Redondo MJ, Oram RA, et al. Islet autoantibodies as precision diagnostic tools to characterize heterogeneity in type 1 diabetes: a systematic review. *Commun Med.* 2024;4(1):66. doi: <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00478-y>
- McNally RJQ, Court S, James PW, et al. Cyclical Variation in Type 1 Childhood Diabetes. *Epidemiology.* 2010;21(6):914-915. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181f38f3f>
- Абрамов Д.Д., Дедов И.И., Хаитов Р.М., Болдырева М.Н., Алексеев Л.П. Сравнение вклада системы HLA и других генов иммунного ответа в формирование генетической предрасположенности к развитию сахарного диабета 1-го типа *Иммунология.* 2012. 33(1):4-6. [Abramov DD, Dedov II, Haitov RM, Boldyreva MN, Alekseev LP. Sravnenie vkladov sistema HLA i drugih genov immunnogo otveta v formirovanie geneticheskoy predispozitsionnosti k razvitiyu saharnogo diabeta 1-go tipa. *Immunologiya.* 2012. 33(1):4-6
- Титович Е.В., Кураева Т.Л., Данилова Г.И., и др. Ассоциация сахарного диабета 1 типа с полиморфными аллелями генов HLA класса II в якутской и русской популяциях *Сахарный диабет.* — 2009. — Т. 12. — №3. — С. 26-32 [Titovich EV, Kuraeva TL, Danilova GI, et al. Associaciya saharnogo diabeta 1 tipa s polimorfnyimi allelyami genov HLA klassa II v yakutskoj i russkoj populyacijah. *Saharnyj Diabet.* 2009;12(3):26-32 (In Russ.)]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Кураева Т.Л., Титович Е.В., Никонова Т.В. Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета // *Вестник Российской Академии Медицинских Наук.* — 2015. — Т. 70. — №2. — С. 132-139. [Dedov II, Shestakova MV, Kuraeva TL, Titovich EV, Nikonova TV. Nozologicheskaya geterogennost', molekulyarnaya genetika i immunologiya autoimmunnogo saharnogo diabeta. *Vestnik Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk.* 2015;70(2):132-139]
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 2014;383(9911):69-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Романенкова Н.И., Голицына Л.Н., Бичурина М.А., и др. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией и особенности циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов на некоторых территориях России в 2017 году // *Журнал Инфектологии.* — 2018. — Т. 10. — №4. — С. 124-133. [Romanenkova NI, Golitsyna LN, Bichurina MA, et al. Enterovirus infection morbidity and peculiarities of nonpolio enteroviruses circulation on some territories of Russia in 2017. *Journal Infectology.* 2018;10(4):124-133. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-124-133>
- Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet.* 2016;387(10035):2340-2348. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4)
- Бичурина М.А., Железнова Н.В., Шарова А.А. Корь и краснуха на Северо-Западе России на этапе их элиминации // *Журнал Инфектологии.* — 2021. — Т. 13. — №4. — С. 106-112. [Bichurina MA, Zheleznova NV, Sharova AA. Measles and rubella in the North-West of Russia in period of elimination. *Journal Infectology.* 2021;13(4):106-112. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-106-112>
- Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care.* 2022;45(8):1762-1771. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0969>

Рукопись получена: 09.09.2024. Одобрена к публикации: 29.09.2024. Опубликовано online: 30.10.2024.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н., профессор [Dmitry N. Laptev, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; SPIN-код: 2419-4019; e-mail: [laptevdn@ya.ru](mailto:laptevdn@ya.ru)

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: [olgabezlepkina@mail.ru](mailto:olgabezlepkina@mail.ru)  
Шешко Елена Леонидовна, к.м.н., доцент [Elena L. Sheshko, PhD, Associate Professor], [sheshkoel@minzdrav.gov.ru](mailto:sheshkoel@minzdrav.gov.ru)  
Александрова Галина Александровна [Galina A. Alexandrova]; e-mail: [AlexandrovaGA@rosminzdrav.ru](mailto:AlexandrovaGA@rosminzdrav.ru)

**Чумакова Ольга Васильевна**, д.м.н., профессор [Olga V. Chumakova, PhD, Professor];

e-mail: ChumakovaOV@rosminzdrav.ru

**Крестовская Наталия Михайловна** [Natalya M. Krestovskaya]; e-mail: KrestovskayaNM@minzdrav.gov.ru

**Кулаев Аман Шабанович** [Aman S. Kulaev]; e-mail: KulaevAS@minzdrav.gov.ru

**Петеркова Валентина Александровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, professor, academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>;

SPIN-код: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Шешко Е.Л., Александрова Г.А., Чумакова О.В., Крестовская Н.М., Кулаев А.Ш., Петеркова В.А. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 76-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13515>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Bezlepkina OB, Sheshko EL, Aleksandrova GA, Chumakova OV, Krestovskaya NM, Kulaev ASh, Peterkova VA. Main epidemiological indicators of type 1 diabetes mellitus in children in the Russian Federation for 2014–2023. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):76-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13515>

## РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ КОУДЕНА



© Э.Б. Бричева<sup>1\*</sup>, Е.В. Нагаева<sup>1</sup>, Д.Н. Бровин<sup>1</sup>, М.С. Шеремета<sup>1</sup>, Е.В. Бондаренко<sup>1</sup>, О.Б. Безлепкина<sup>1</sup>, Т.С. Олина<sup>2</sup>, Т.В. Коваленко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Республиканская детская клиническая больница, Ижевск, Россия

<sup>3</sup>Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Болезнь Коудена (синдром Коудена) относится к PTEN-ассоциированным синдромам гамартомных опухолей. Возникает в связи с мутацией в гене гомолога фосфатазы и тензина, одной из основных функций которого является регуляция клеточного цикла. Наличие мутации в гене приводит к неконтролируемому росту клеток, а пациенты имеют пожизненный повышенный риск возникновения новообразований различной степени злокачественности. В статье представлен клинический случай синдрома Коудена с ранним дебютом — в 7 лет. Патогномичным для синдрома Коудена является сочетание макроцефалии (SDS окружности головы >2) с различными кожными проявлениями (трихилемомы лица, акральная кератоз, папилломатозные папулы), наличие доброкачественных и/или злокачественных образований. Из злокачественных образований чаще всего встречаются рак молочной и щитовидной железы, колоректальный рак, почечно-клеточная карцинома и рак эндометрия. Доказано, что карцинома щитовидной железы имеет более ранний возраст манифестации и зачастую встречается уже в детском возрасте. Это определяет необходимость скрининга пациентов с доказанной мутацией в гене *PTEN* на наличие узловых образований с раннего возраста. При необходимости выполнения хирургического лечения предпочтительным остается тиреоидэктомия в связи с частыми рецидивами узлообразования, а также неопределенным потенциалом злокачественности ввиду малой изученности узлов щитовидной железы у пациентов с мутациями в гене *PTEN*.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром Коудена; *PTEN*; синдром множественных гамартом; рак щитовидной железы; дети.

## THYROID CANCER IN A CHILD WITH COWDEN SYNDROME

© Ella B. Bricheva<sup>1\*</sup>, Elena V. Nagaeva<sup>1</sup>, Dmitry N. Brovin<sup>1</sup>, Ekaterina V. Bondarenko<sup>1</sup>, Marina S. Sheremeta<sup>1</sup>, Olga B. Bezlepikina<sup>1</sup>, Tatiana S. Olina<sup>2</sup>, Tatiana V. Kovalenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Republican children's clinical hospital, Izhevsk, Russia

<sup>3</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Cowden disease (Cowden syndrome) refers to PTEN-associated hamartoma tumor syndromes. It arises due to a mutation in the phosphatase and tensin homolog gene, one of the main functions of which is cell cycle regulation. The presence of a mutation in the gene leads to uncontrolled cell growth, and patients have a lifelong increased risk of neoplasms of various degrees of malignancy. This article presents a clinical case of Cowden syndrome with an early debut at the age of 7 years. The combination of macrocephaly (SDS of head circumference >2) with various skin manifestations (facial trichilemmomas, acral keratosis, papillomatous papules) and the presence of benign and/or malignant neoplasms are pathognomonic for Cowden syndrome. Of the malignancies, breast and thyroid cancer, colorectal cancer, renal cell carcinoma, and endometrial cancer are the most common. Thyroid carcinoma has been shown to have an earlier age of manifestation and often occurs already in childhood. This determines the need to screen patients with a proven mutation in the *PTEN* gene for nodal neoplasms from an early age. If surgical treatment is necessary, thyroidectomy remains preferable due to the frequent recurrence of nodules, as well as the uncertain potential for malignancy due to the low study of thyroid nodules in patients with mutations in the *PTEN* gene.

**KEYWORDS:** Cowden syndrome; *PTEN*; hamartoma tumor syndromes; thyroid cancer.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром множественных гамартом (опухольный синдром гамартом) — группа наследственных заболеваний с аутосомно-доминантным типом передачи, обусловленная мутацией в гене *PTEN* [1]. К ним относятся синдром Коудена, синдром Баннаяна-Райли-Рувалькаба,

Протей-подобный синдром, синдром Лермитта-Дюкло и ювенильный младенческий полипоз [2].

Ген гомолога фосфатазы и тензина (*PTEN* — Phosphatase and tensin homolog), расположенный на участке хромосомы 10q23, представляет собой ген-супрессор опухолевого роста, играющий важную роль в регуляции клеточного цикла. Мутации в гене *PTEN* приводят к потере

контроля над скоростью деления клеток, обуславливая тем самым их быстрый и неконтролируемый рост [1, 3].

Наиболее распространенное проявление мутации — синдром Коудена — имеет очень редкую встречаемость в популяции: 1 случай на 200 000–250 000 человек [4]. Классическими признаками синдрома Коудена являются макроцефалия, множественные поражения кожи и слизистых оболочек, а также гамартомы различных органов. Помимо этого, пациенты с синдромом Коудена имеют высокий пожизненный риск развития злокачественных новообразований, среди которых чаще всего встречаются рак молочной и щитовидной желез, эндометрия, почек и кишечника [5, 6, 7]. При этом только дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) имеет высокий риск развития не только у взрослых (35–38%), но и у детей (4–12%) с синдромом Коудена, в то время как риск возникновения других видов рака у детей равен общепопуляционному [8]. Описано, что не все узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) первоначально носят злокачественный характер, до 50% из них являются доброкачественными [8]. Вместе с тем до сих пор нет точных данных о потенциале таких узловых образований, в связи с чем наиболее предпочтительным методом лечения остается тиреоидэктомия [8, 9, 10]. Все это обуславливает необходимость проведения молекулярно-генетического тестирования при отягощенной наследственности и обязательного скрининга на наличие узловых образований в ЩЖ у детей с уже установленной мутацией в гене *PTEN*.

В статье представлен клинический случай ранней манифестации синдрома Коудена, описывающий появление герминогенной опухоли яичника и папиллярного рака щитовидной железы у ребенка.

### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В ноябре 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» впервые была госпитализирована девочка в возрасте

10 лет 7 мес. с жалобами на наличие узловых образований в обеих долях ЩЖ. Наследственный анамнез отягощен по онкологическим заболеваниям со стороны матери: двоюродный дедушка — саркома внутренних органов, смерть в 36 лет; двоюродная бабушка — рак молочной железы, смерть в 50 лет; у другой двоюродной бабушки (на момент написания статьи — 70 лет, жива) в анамнезе — тиреоидэктомия по поводу РЩЖ, родной дядя умер в возрасте 45 лет, причина внезапной смерти не установлена (рис. 1).

Из анамнеза известно, что в ноябре 2016 г. (в возрасте 7 лет 7 мес) в связи с жалобами на боли в правой подвздошной области ребенок был госпитализирован с предварительным диагнозом «острый аппендицит». В ходе обследования обнаружен крайне высокий уровень альфа-фетопротеина (АФП) — 925 МЕ/мл, на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) — признаки объемного кистозно-солидного образования правого яичника с четкими неровными контурами размерами 133x69x150 мм, равномерно накапливающее контрастное вещество. Образование распространялось на нижнюю треть брюшной полости, смещая прилегающие органы (преимущественно петли кишечника) без убедительных данных за вращение. Выявлены парааортальные, бифуркационные узлы до 8 мм в поперечнике. Выполнено удаление правого яичника с придатками. По результатам иммуногистохимического исследования описана картина смешанной герминогенной опухоли, включающая 90% зрелой тератомы с дермоидной, респираторной и мезенхимальной дифференцировкой и 10% опухоли желточного мешка (G2-3). После операции девочке была проведена полихимиотерапия (ПХТ): 3 блока ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) с положительным результатом.

Через месяц, в декабре 2016 г., во время госпитализации для проведения ПХТ при ультразвуковом исследовании (УЗИ) ЩЖ обнаружено узловое образование в левой доле. В течение 2 лет динамического наблюдения

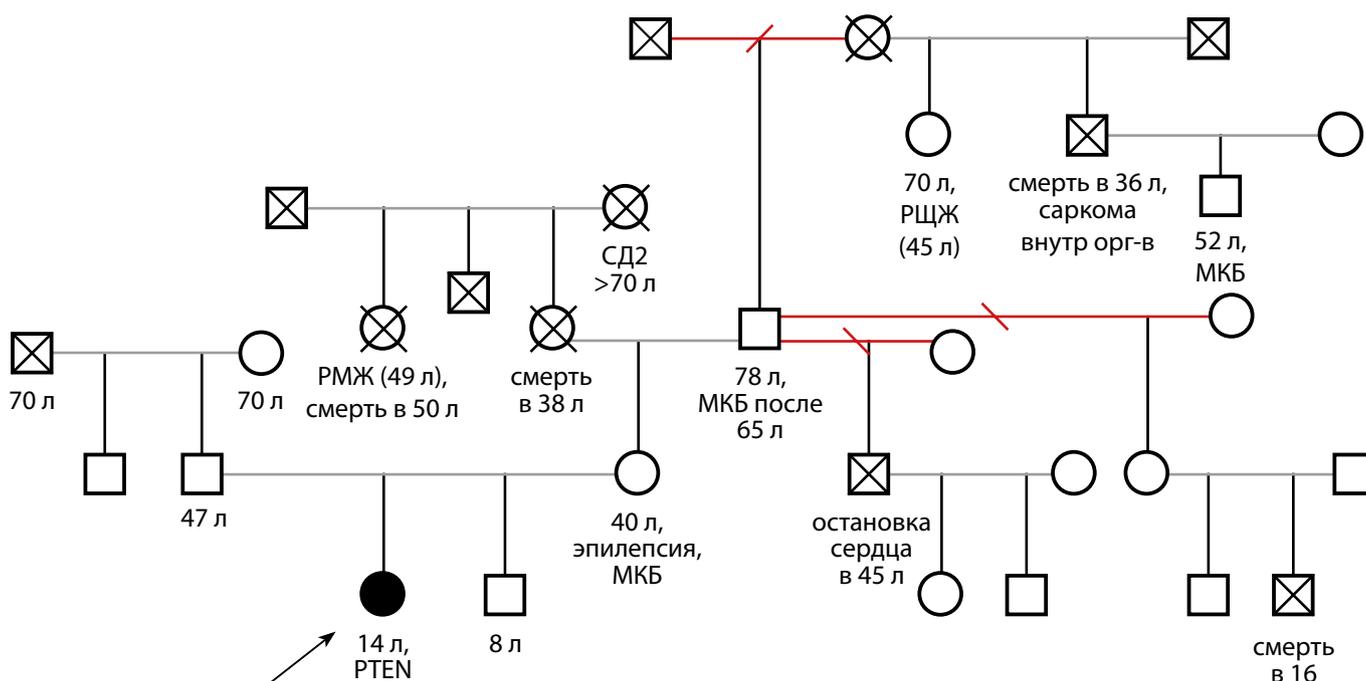


Рисунок 1. Генеалогическое древо семьи Т.

(декабрь 2016 — февраль 2019 гг.) зафиксировано выраженное увеличение количества и размеров узловых образований. При УЗИ ЩЖ от февраля 2019 г.: в правой доле — множественные участки изоэхогенной структуры; в левой — 2 узла размерами 16x22x16 мм и 5x4x6 мм (EU-TIRADS 3), по результатам тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) — Bethesda II.

В ноябре 2019 г. (в 10 лет 7 мес) девочка впервые поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». При объективном осмотре: антропометрические показатели соответствовали хронологическому возрасту (рост — 138 см, SDS роста: -0,38, вес — 37,6 кг, ИМТ — 19,7 кг/м<sup>2</sup>, SDS ИМТ: 0,93), окружность головы — 59 см (SDS: 4,24). Кожные покровы чистые, без патологических высыпаний. Щитовидная железа расположена типично, мягко-эластической консистенции, пальпировалось округлое узловое образование диаметром около 2 см в левой доле ЩЖ, шейные лимфатические узлы увеличены с двух сторон. Половые органы сформированы правильно, по женскому типу, Таннер 3, Ме отсутствовали. По данным лабораторной диагностики: гормональные и биохимические показатели крови без клинически значимых изменений. При УЗИ ЩЖ: в правой доле визуализировались 3 анэхогенных участка диаметром до 0,4 см с четкими контурами (EU-TIRADS 2-3), в левой доле — 3 узловых образования: в верхней трети доли — изоэхогенный узел с четкими контурами 2,3x1,5x1,3 см (EU-TIRADS 2-3), в нижней трети — два прилежащих друг к другу образования с четкими контурами, умеренно пониженной эхогенности 0,7x0,6x0,5 см и 0,9x0,7x0,6 см (EU-TIRADS 4). Проведена ТАБ узлов левой доли, по данным цитологического заключения: фолликулярная неоплазия (Bethesda IV). В феврале 2020 г. (в возрасте 10 лет 11 мес) выполнена гемитиреоидэктомия слева. По результатам морфологического исследования выявлена фолликулярная аденома левой доли ЩЖ, рекомендовано динамическое наблюдение.

Через год, в марте 2021 г., в возрасте 12 лет, при повторном обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» был зафиксирован рецидив двустороннего многоузлового зоба. При УЗИ ЩЖ: общий объем железы — 4,5 см<sup>3</sup>; правая доля — 4,0x1,5x1,3 см, объем — 3,7 см<sup>3</sup>; остаточная ткань левой доли: 2,5x1,0x0,7 см, объем 0,8 см<sup>3</sup>. В обеих долях определялись образования с четкими контурами гипо- и изоэхогенной структуры диаметром до 0,7 мм. Учитывая малый размер узлов, их доброкачественные характеристики, было принято решение продолжить динамическое наблюдение с контролем УЗИ ЩЖ через 6 месяцев.

В связи с отягощенным семейным анамнезом, сочетанием новообразований яичника и щитовидной железы, было проведено молекулярно-генетическое исследование — наиболее вероятным представлялось присутствие патогенного варианта в гене *DICER-1*, однако патогенный гетерозиготный вариант с.380G>A:p.G127E был обнаружен в 5 экзоне гена *PTEN*. Данный вариант ранее в литературе не описан, но другая аминокислотная замена в 127 кодоне *PTEN* (G127R, HGMD:CM128490) ранее описана при болезни Коудена.

При госпитализации в сентябре 2021 г. (в возрасте 12 лет 5 мес), учитывая отрицательную динамику данных УЗИ ЩЖ, повторно была проведена ТАБ узловых образований обеих долей: правая доля — Bethesda-II, левая до-

ля-Bethesda-IV. В связи с выраженным рецидивирующим характером узлового зоба, ростом образований и изменениями их сонографических и цитологических характеристик, а также наличием подтвержденной патогенной мутации в гене *PTEN*, в октябре 2021 г. (в возрасте 12 лет 6 мес) была проведена окончательная тиреоидэктомия, включающая удаление правой доли, а также перешейка с остаточной тканью левой доли ЩЖ. В ходе оперативного вмешательства был визуализирован и удален подозрительный паратрахеальный лимфоузел. По результатам морфологического исследования выявлен папиллярный рак ЩЖ солидно-фолликулярного строения с мультифокальным типом роста пораженной правой доли и перешейка размером до 0,6 см (pT1a(m)NxMx). В послеоперационном периоде у ребенка развилась клиническая картина гипопаратиреоза, в связи с чем, помимо левотироксина натрия, была инициирована заместительная терапия препаратами кальция и активными формами витамина Д.

В марте 2022 г., в возрасте 13 лет, девочке была проведена плановая радиоiodтерапия <sup>131</sup>I активностью 2,65 Гбк. На фоне 3-недельной отмены левотироксина натрия в гормональном профиле отмечался определяемый низкий уровень тиреоглобулина (ТГ) — 2 нг/мл (3,5–77), АТ к ТГ — 10 МЕ/мл (0–115). При УЗИ ложа: ЩЖ визуализировались множественные лимфоузлы неоднородной структуры с гиперэхогенными включениями: справа — до 1,0 см в диаметре, слева — до 1,9 см. По результатам посттерапевтической сцинтиграфии в режиме «все тело», описаны признаки накопления <sup>131</sup>I в проекции ложа ЩЖ (3,1%), что соответствует остаточной тиреоидной ткани, патологического включения радиофармпрепарата (РФП) в легких и скелете не выявлено.

Через полтора года после радиоiodтерапии выполнена диагностическая сцинтиграфия с введением <sup>131</sup>I активностью 70 МБк в режиме «все тело»: патологического накопления РФП не обнаружено. В лабораторных показателях зафиксирован неопределяемый уровень ТГ — 0,04 нг/мл (3,5–77), низкий уровень АТ к ТГ — 10 МЕ/мл (0–115), на фоне высокого уровня ТТГ — 91,3 мМЕ/л. По данным УЗИ ложа ЩЖ, данных за рецидив новообразования не обнаружено. Установлена полная лабораторная и инструментальная ремиссия заболевания.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В 1963 г. К.М. Lloyd et al. впервые описали клинический случай мультисистемного заболевания, включающего в себя папилломатоз губ и ротовой полости, многоузловой зоб ЩЖ и рак молочной железы у пациентки с фамилией Коуден [11]. С тех пор было описано много клинических случаев болезни Коудена, что, несомненно, помогло определить патогномичные фенотипические проявления, а также установить механизм их возникновения.

Ген гомолога фосфатазы и тензина кодирует белок, который принимает непосредственное участие в регуляции клеточного цикла. Продукт гена *PTEN* напрямую подавляет один из наиболее важных механизмов развития рака: сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), способствуя снижению клеточной пролиферации и стимулируя явление апоптоза в клетке. Гетерозиготные

мутации в гене *PTEN* приводят к потере его главной функции — супрессии избыточного роста клеток. Потеря активности *PTEN* вызывает усиление фосфорилирования различных клеточных белков, оказывая влияние на рост, миграцию и апоптоз клеток. Чрезмерная активация пути PI3K/AKT/mTOR вследствие дефицита *PTEN* может привести к избыточному росту клеток, увеличивая тем самым риски развития новообразований различной степени злокачественности в течение всей жизни [1, 3, 12].

Множество исследований доказывают, что заболевания, входящие в группу *PTEN*-ассоциированных синдромов, не имеют четкой корреляционной зависимости между генотипом и фенотипом [1, 13, 14]. Подтверждением этому служит мультисистемный характер поражения органов с отсутствием четких критериев, разграничивающих синдромы друг от друга. В части исследований главным образом подчеркивается возрастная зависимость между синдромами Коудена и Банная-Райли-Рувалькаба [14, 15, 16]. В зарубежной литературе есть описание случаев возникновения двух этих синдромов у кровных родственников при наличии одной и той же патогенной мутации в гене *PTEN* [15].

Несмотря на большое количество характерных компонентов, сохраняются трудности в диагностике *PTEN*-ассоциированных синдромов. В настоящее время Национальной комплексной онкологической сетью (NCCN — National Comprehensive Cancer Network) официально утверждены критерии диагностики только для синдрома Коудена [17] (табл. 1). В основу их легли характеристики, сформулированные еще в 1996 г. Международным консорциумом Коудена, а также данные системы клинической оценки, разработанной на осно-

вании проспективного исследования 3042 пробандов с синдромом Коудена, описанного Tan et al. [18, 19]. Согласно критериям, диагноз синдрома Коудена требует обязательной комбинированной оценки клинических и генетических данных.

Экстраполяция взрослых критериев на детскую популяцию продемонстрирована в ретроспективном исследовании Gerdi Tuli et al., где были описаны результаты 17 историй болезни детей с мутациями в гене *PTEN* [9]. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял  $9,43 \pm 3,2$ , поражение ЩЖ присутствовало у 12 (76,5%) из 17 пациентов: у 6 — многоузловой зоб, у 5 — одноузловой зоб, у 1 — фолликулярная аденома. Макроцефалия была у 100% детей (SDS окружности головы:  $3,89 \pm 1,52$  см). По данным многоцентровых исследований, именно макроцефалия выявляется у всех пациентов с подтвержденной мутацией в гене *PTEN* и является большим критерием в постановке диагноза [9–10, 19]. Gerdi Tuli et al., в своей работе также высказали важное предположение о возможной корреляции между образованиями ЩЖ и макроцефалией. При анализе историй болезни была замечена прямая зависимость, указывающая на то, что большая окружность головы ( $>3$  SD) может быть связана с более высоким риском развития узлов щитовидной железы. Сочетание макроцефалии (SDS: 4.24) с узловыми образованиями ЩЖ в нашем случае совпадает с данным утверждением. Однако немногочисленность выборки ограничивает это предположение и требует подтверждения в более крупных когортах. Тем не менее, сочетание множественных липом, макроцефалии и узлов ЩЖ смело можно считать патогномичными признаками, указывающими на необходимость

Таблица 1. Большие и малые критерии синдрома Коудена [17]

Большие критерии	Малые критерии
Макроцефалия (окружность головы $>2$ SD)	Расстройство аутистического спектра
Наличие родственника первого порядка с подтвержденной мутацией в гене <i>PTEN</i>	Умственная отсталость ( $IQ < 75$ )
Рак молочной железы	Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы
Рак щитовидной железы (не медулярный)	Многоузловой зоб
Рак эндометрия	Миома матки
Кожно-слизистые поражения: <ul style="list-style-type: none"> <li>• одна трихиллема, подтвержденная биопсией</li> <li>• множественные ладонно-подошвенные кератозы</li> <li>• мультифокальные кожные папулы на лице</li> <li>• макулярная пигментация головки полового члена</li> </ul>	Расширение периваскулярного пространства по данным МРТ головного мозга
	Аномалии белого вещества по данным МРТ головного мозга
	Липома или липоматоз
	Фибромы
Множественные гамартомы или ганглионевромы ЖКТ	Акантоз пищевода
	Опухоли мочеполовой системы (особенно почечно-клеточная карцинома)

проведения молекулярно-генетического исследования ребенку для поиска мутации в гене *PTEN*.

Установлено, что у детей с мутацией в гене *PTEN* только ДРЩЖ имеет повышенный риск развития по сравнению с другими новообразованиями. По разным источникам, частота возникновения узлов ЩЖ у детей с мутацией в гене *PTEN* составляет 4–12%, из них до 50% приходится на узловую зоб, потенциал злокачественности которого при данном генетическом заболевании мало изучен. Все это определяет необходимость скрининга детей с мутацией в гене *PTEN* на наличие узловых образований в ЩЖ, начиная с раннего возраста. Несмотря на то, что все едины в отношении необходимости скрининга на ДРЩЖ, имеются значительные расхождения по вопросам возраста его начала и методов проведения. Так, NCCN рекомендует ежегодное УЗИ ЩЖ с момента постановки диагноза [20]. В свою очередь, Американская тиреологическая ассоциация, во избежание гипердиагностики, советует ежегодно проводить лишь физикальные обследования (пальпацию ЩЖ), начиная с возраста постановки диагноза, с проведением УЗИ ЩЖ в случае обнаружения пальпируемых узлов, асимметрии щитовидной железы или увеличения шейных лимфатических узлов [21]. Британская группа по изучению генетики рака предлагает проводить ежегодное УЗИ ЩЖ в возрасте от 16 лет или раньше в случае наличия отягощенного по ДРЩЖ семейного анамнеза [22]. В настоящее время достигнут консенсус в отношении того, что онкологический скрининг у детей, в том числе и за опухолями с хорошим прогнозом, оправдан, если риск развития опухоли составляет 5% и более [23, 24].

В зарубежной литературе есть ряд исследований, описывающих частоту развития и характер узловых образований ЩЖ у детей с мутацией в гене *PTEN* [8, 9, 10]. По данным Bubien et al., кумулятивный риск развития ДРЩЖ в детской популяции составляет 5% [25]. Ten et al., подтвердили эти цифры: у 5 из 105 пациентов (4,76%) в возрасте от 3 до 78 лет ДРЩЖ развился в возрасте до 20 лет [19]. Аналогичные результаты были получены Riegert-Johnson et al., в когорте из 211 человек ДРЩЖ развился у 4% в возрасте до 20 лет, самому молодому пациенту было 10 лет [26]. В исследовании L.A. Jonker et al., обобщены данные о частоте и особенностях ДРЩЖ при *PTEN* в педиатрической популяции: средний возраст развития как доброкачественный узловых образований, так и ДРЩЖ составил 12 лет (диапазон от 4 до 17 лет). Большинство случаев ДРЩЖ обнаружено в возрасте от 10 до 14 лет, наименьший возраст диагностики фолликулярной карциномы ЩЖ соответствовал 4 годам. На сегодняшний день установлен наиболее частый тип ДРЩЖ при *PTEN*: в 51% случаев выявляется фолликулярная карцинома ЩЖ. Столь высокая частота встречаемости фолликулярной карциномы ЩЖ, по сравнению с общепопуляционной, предполагает рассмотрение возможности использования фолликулярной карциномы ЩЖ в качестве одного из важных критериев синдрома Коудена. Имеющиеся в литературе описания клинических случаев свидетельствуют об отсутствии достоверных данных, указывающих на более агрессивное течение, повышенных рисков метастазирования или рецидивов ДРЩЖ у детей с синдромом Коудена по сравнению с детьми со спорадическим ДРЩЖ. Единственное

исследование, посвященное этой теме, показало относительно низкую частоту метастазов и рецидивов у детей с мутацией в гене *PTEN* [27].

Объединив имеющиеся в литературе данные, с учетом всех рекомендаций, предложенных исследовательскими группами, было сформировано единое мнение о целесообразности проведения ежегодного УЗИ ЩЖ детям с мутацией в гене *PTEN*, начиная с 10 лет. Смысл скрининга заключается в выявлении РЩЖ на ранней стадии, предотвращении хирургических осложнений, таких как гипопаратиреоз и повреждение возвратного гортанного нерва, а также применения высоких доз радиоактивного йода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует картину редкого *PTEN*-ассоциированного синдрома — болезни Коудена. Сочетание у ребенка рака щитовидной железы с другими злокачественными образованиями, как в нашем случае — с герминовой опухолью яичника, указывает на возможную наследственную причину заболевания. Комбинация макроцефалии, различных кожных проявлений в виде трихеллем или папул, а также узловых образований ЩЖ в раннем возрасте говорит о необходимости проведения молекулярно-генетического исследования для поиска мутации в гене *PTEN*.

Начало узлообразования у ребенка в возрасте младше 7 лет и обнаружение папиллярного рака ЩЖ в 12 лет, продемонстрированные в нашем клиническом случае, еще раз, наряду с мировыми тенденциями, подтверждают необходимость ежегодного скрининга детей с синдромом Коудена на ДКЩЖ. Пациентам с подтвержденной мутацией в гене *PTEN* для своевременной диагностики и лечения РЩЖ рекомендуется проведение УЗИ ЩЖ один раз в год, начиная с возраста 10 лет. При необходимости хирургического лечения по поводу многоузловой зоба предпочтительным является тиреоидэктомия во избежание повторных операций в связи с частыми рецидивами узлообразования, а также неопределенным потенциалом злокачественности данных узлов. Учитывая повышенный риск развития злокачественных новообразований, присоединение других составляющих синдрома требует дальнейшего тщательного динамического наблюдения данных пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ НИОКТР №123021000039-3.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Согласие пациента.** Пациент/Законный представитель пациента добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ngeow J, Eng C. PTEN in Hereditary and Sporadic Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(4):a036087. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036087>
- Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(11):1289-300. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.162>
- Yehia L, Ni Y, Feng F, Seyfi M, Sadler T, Frazier TW, Eng C. Distinct Alterations in Tricarboxylic Acid Cycle Metabolites Associate with Cancer and Autism Phenotypes in Cowden Syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2019;105(4):813-821. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.09.004>
- Ngeow J, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: clinical risk assessment and management protocol. *Methods*. 2015;77-78:11-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymeth.2014.10.011>
- Garofola C, Jamal Z, Gross GP. Cowden Disease. [Updated 2023 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525984>
- Hendricks LAJ, Hoogerbrugge N, Schuurs-Hoeijmakers JHM, Vos JR. A review on age-related cancer risks in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Clin Genet*. 2021;99(2):219-225. doi: <https://doi.org/10.1111/cgge.13875>
- Lee J, Shin DM, Oh SJ, Park JH, Lee D. A Case of Cowden Syndrome Presenting with Diverse Cutaneous Manifestations. *Ann Dermatol*. 2023;35(2):146-150. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.20.265>
- Jonker LA, Lebbink CA, Jongmans MCJ, Nievelstein RAJ, Merks JHM, et al. Recommendations on Surveillance for Differentiated Thyroid Carcinoma in Children with PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. *Eur Thyroid J*. 2020;9(5):234-242. doi: <https://doi.org/10.1159/000508872>
- Tuli G, Munarin J, Mussa A, Carli D, Gastaldi R, et al. «Thyroid nodular disease and PTEN mutation in a multicentre series of children with PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS)». *Endocrine*. 2021;74(3):632-637. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02805-y>
- Plamper M, Gohlke B, Woelfle J. PTEN hamartoma tumor syndrome in childhood and adolescence—a comprehensive review and presentation of the German pediatric guideline. *Mol Cell Pediatr*. 2022;9(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s40348-022-00135-1>
- Lloyd KM, Dennis M. Cowden's disease: a possible new symptom complex with multiple system involvement. *Annals of internal medicine*. 1963;58(1): 136-142
- Eissing M, Ripken L, Schreibeitl G, Westdorp H, Ligtenberg M, et al. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome and Immune Dysregulation. *Transl Oncol*. 2019;12(2):361-367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.11.003>
- Ni Y, Zbuk KM, Sadler T, Patocs A, Lobo G, et al. Germline mutations and variants in the succinate dehydrogenase genes in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet*. 2008;83(2):261-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.07.011>
- Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, Temple IK. Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *J Med Genet*. 2007;44(9):579-85. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049981>
- Perriard J, Saurat JH, Harms M. An overlap of Cowden's disease and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome in the same family. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(2 Pt 2):348-50. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(00\)90109-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(00)90109-9)
- DJ Marsh, JB Kum, KL Lunetta, MJ Bennett, RJ Gorlin, et al. PTEN Mutation Spectrum and Genotype-Phenotype Correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome Suggest a Single Entity With Cowden Syndrome. *Human Molecular Genetics*. 1999;8(8):1461-1472. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/8.8.1461>
- Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(1):77-102. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0001>
- Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet*. 1996;13(1):114-6. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0596-114>
- Tan MH, Mester J, Peterson C, Yang Y, Chen JL, et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet*. 2011;88(1):42-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.11.013>
- Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(1):9-20. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0003>
- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-59. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460>
- Group UC. Guidelines for management of tumour risk in PTEN hamartoma syndrome. 2017. Available from: [https://www.ukccg.org/media/10879/pten\\_management\\_-\\_cgg\\_4may2017.pdf](https://www.ukccg.org/media/10879/pten_management_-_cgg_4may2017.pdf)
- Scott RH, Walker L, Olsen ØE, Levitt G, Kenney I, et al. Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):995-9. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2006.101295>
- Brodeur GM, Nichols KE, Plon SE, Schiffman JD, Malkin D. Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e1-e5. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0702>
- Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet*. 2013;50(4):255-63. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101339>
- Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, Boardman LA. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract*. 2010;8(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/1897-4287-8-6>
- Milas M, Mester J, Metzger R, Shin J, Mitchell J, Berber E, Siperstein AE, Eng C. Should patients with Cowden syndrome undergo prophylactic thyroidectomy? *Surgery*. 2012;152(6):1201-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.08.055>

Рукопись получена: 15.03.2024. Одобрена к публикации: 02.04.2024. Опубликовано online: 30.10.2024.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Бричева Элла Байзетовна [Ella V. Bricheva]**; Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7370-891X>; SPIN-код: 4400-8888; e-mail: e.bri4eva@yandex.ru

**Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; SPIN-код: 4878-7810; e-mail: nagaeva.elena@endocrincentr.ru

**Бровин Дмитрий Николаевич, к.м.н. [Dmitriy N. Brovin, MD, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3734-6510>; SPIN: 2518-9054; e-mail: brovin-dn@yandex.ru

**Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, MD, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; SPIN-код: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru

**Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>; SPIN: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

**Безлепкина Ольга Борисовна**, профессор, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, professor, Doctor of Medicine];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: [olga.bezlepkina@endocrincentr.ru](mailto:olga.bezlepkina@endocrincentr.ru)  
**Коваленко Татьяна Викторовна**, д.м.н., профессор [Tatiana V. Kovalenko, DMD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/10000-0003-4765-1911>; e-mail: [tatkov18@mail.ru](mailto:tatkov18@mail.ru)  
**Олина Татьяна Сергеевна** [Tatiana S. Olina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2204-6207>;  
e-mail: [olina031184@gmail.com](mailto:olina031184@gmail.com)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Бричева Э.Б., Нагаева Е.В., Бровин Д.Н., Бондаренко Е.В., Шеремета М.С., Безлепкина О.Б., Коваленко Т.В., Олина Т.С. Рак щитовидной железы у ребенка с синдромом Коудена // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 84-90. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13445>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Bricheva EB, Nagaeva EV, Brovin DN, Bondarenko EV, Sheremeta MS, Bezlepkina OB, Olina TS, Kovalenko TV. Thyroid cancer in a child with Cowden syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):84-90. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13445>

# МЕТААНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВЛИЯНИЯ МОНОТЕРАПИИ МЕЛАТОНИНОМ НА УРОВЕНЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ У КРЫС, СОДЕРЖАЩИХСЯ В СТАНДАРТНЫХ УСЛОВИЯХ



© Н.В. Кузьменко<sup>1,2\*</sup>, В.А. Цырлин<sup>1</sup>, М.Г. Плисс<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Известно, что мелатонин модулирует суточные и сезонные ритмы метаболизма, размножения и поведения. Однако до сих пор неясен эффект приема экзогенного мелатонина на функционирование щитовидной железы и надпочечников у видов без четко выраженной сезонности в репродукции.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** С помощью метаанализа публикаций исследовать эффект монотерапии мелатонином на концентрацию тиреотропного гормона гипофиза, тиреоидных гормонов (ТГ), адrenокортикотропного гормона гипофиза и кортикостерона (КС) у крыс, содержащихся в стандартных лабораторных условиях.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** С помощью программы Review Manager 5.3 мы провели метаанализ публикаций, исследующих влияние монотерапии мелатонином на функционирование щитовидной железы (22 работы) и надпочечников (20 работ) у крыс, содержащихся в стандартных условиях.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** По результатам нашего метаанализа, эффекты мелатонина на уровень ТГ и КС зависят от дозы и продолжительности терапии. Снижение ТГ и КС было ассоциировано с терапией продолжительностью не более 4–5 недель и с высокими дозами мелатонина. Увеличение КС и тенденция повышения уровня ТГ наблюдались при более длительной терапии. Однако в единичных исследованиях продемонстрировали снижение ТГ при очень длительной терапии мелатонином ( $\geq 32$  недели). Среди всех ТГ максимальную чувствительность к экзогенному мелатонину показал общий тироксин (Т4), что свидетельствует о влиянии мелатонина на секреторную функцию щитовидной железы. Кроме того, мелатонин увеличивал относительную массу надпочечников. Не было получено убедительных доказательств влияния на эффекты мелатонина способа и времени введения, а также времени забора проб крови.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В итоге экзогенный мелатонин может модулировать уровень ТГ и КС, даже у видов без четко выраженной сезонности в репродуктивной функции.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* мелатонин; щитовидная железа; надпочечники; тиреотропный гормон гипофиза; трийодтиронин; тироксин; кортикостерон.

## META-ANALYSIS OF EXPERIMENTAL STUDIES OF THE EFFECT OF MELATONIN MONOTHERAPY ON THE LEVELS OF THYROID HORMONES AND GLUCOCORTICOIDS IN RATS KEPT UNDER STANDARD CONDITION

© Natalya V. Kuzmenko<sup>1,2\*</sup>, Vitaliy A. Tsyrlin<sup>1</sup>, Mikhail G. Pliss<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Melatonin is known to modulate circadian and seasonal rhythms in metabolism, reproduction, and behavior. However, the effect of exogenous melatonin supplementation on the functioning of the thyroid and adrenal glands in species without a clear seasonality in reproduction is still unclear.

**AIM:** Using a meta-analysis of publications, to investigate the effect of melatonin monotherapy on the concentrations of pituitary thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones (TG), pituitary adrenocorticotrophic hormone and corticosterone (CS) in rats kept under standard laboratory conditions.

**MATERIALS AND METHODS:** In our work, using the Review Manager 5.3 program, we conducted a meta-analysis of publications examining the effect of melatonin monotherapy on the functioning of the thyroid gland (22 papers) and adrenal glands (20 papers) in rats kept under standard conditions.

**RESULTS:** According to the results of our meta-analysis, the effects of melatonin on the levels of TG and CS depend on the dose and duration of therapy. A decrease in TG and CS was associated with therapy lasting no more than 4–5 weeks and with high doses of melatonin. An increase in CS and a trend toward increased TG levels were observed with longer therapy. However, a few studies have observed a decrease in TG with very long-term melatonin therapy ( $\geq 32$  weeks). Among all TGs, total thyroxine (T4) showed maximum sensitivity to exogenous melatonin, which indicates the influence of melatonin on the secretory function of the thyroid gland. In addition, melatonin increased the relative weight of the adrenal glands.



There was no convincing evidence that the effects of melatonin were influenced by the route and timing of administration, or the timing of blood sampling.

**CONCLUSION:** As a result, exogenous melatonin can modulate TG and CS levels, even in species without a clear seasonality in reproductive function.

**KEYWORDS:** melatonin; thyroid gland; adrenal glands; pituitary thyroid-stimulating hormone; triiodothyronine; thyroxine; corticosterone.

## ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время гормон эпифиза мелатонин активно исследуется на предмет использования для профилактики и терапии сердечно-сосудистых, эндокринных, нервных, психических, онкологических и других заболеваний. Широкий спектр терапевтических эффектов мелатонина (гипотензивный, кардиопротективный, улучшение показателей липидного профиля, иммунопротективный, антипролиферативный, нейропротективный, антидепрессивный и др.) объясняется тем, что чувствительные к мелатонину мембранные и ядерные рецепторы расположены практически во всех органах и тканях [1]. Изучая терапевтическое действие мелатонина, исследователи делают основной акцент на его эффекты, реализующиеся через мелатонин-чувствительные рецепторы органов-мишеней (сердца, сосудов, печени, поджелудочной железы, селезенки, тимуса и т.д.), а также на антиоксидантные свойства. При этом часто игнорируется эффект мелатонина на активность тиреоидных гормонов (ТТГ) и кортикостерона (КС), которые определяют общий метаболизм.

Известно, что увеличение эндогенного мелатонина при уменьшении длины дня вызывает у позвоночных уменьшение секреции тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) в *pars tuberalis*, уменьшение активности дейодиназы 2, увеличение активности дейодиназы 3 и снижение уровня активного трийодтиронина (Т3) [2]. Несмотря на то, что уровень глюкокортикоидов также имеет четкий суточный и сезонный профиль, до сих пор нет однозначных представлений о механизмах регуляции секреции гормонов коры надпочечников с помощью мелатонина. Установлено, что супрахиазматическое ядро гипоталамуса контролирует циркадную секрецию глюкокортикоидов через моносинаптические проекции в паравентрикулярное ядро гипоталамуса, регулируя уровень кортикотропин-рилизинг гормона, а также через полисинаптический путь к надпочечникам [3, 4]. В работе [4] было продемонстрировано вызванное светом быстрое снижение уровня кортикостерона в плазме, которое не было связано с уменьшением уровня адренкортикотропного гормона гипофиза (АКТГ). Есть предположение, что эффект АКТГ на кору надпочечников будет определяться сезоном и уровнем половых гормонов. Также есть мнение, что масса надпочечников зависит от сезона [5]. В некоторых исследованиях была обнаружена взаимосвязь между уровнем тиролиберина и концентрацией АКТГ [6]. В структурах головного мозга, ассоциированных с биологическими ритмами (супрахиазматическое ядро, *pars tuberalis* гипофиза), а также в надпочечниках представлены в основном мелатонинергические рецепторы 1 типа (MT1) [7, 8, 9]. При этом в щитовидной железе (ЩЖ) были идентифицированы MT1 и MT2 рецепторы [10].

Исследования показали, что дефицит эндогенного мелатонина оказывает влияние на уровень ТГ и КС. Так, после удаления pineальной железы у крыс наблюдалось увеличение уровня ТТГ, свободного тироксина (свТ4) и свободного трийодтиронина (свТ3) без существенных изменений общего Т4 и Т3 [11, 12]. Постоянное освещение было ассоциировано со снижением Т4 у самцов, но не у самок [13]. У крыс, содержащихся при длинном дне, в среднем уровень ТГ и КС был выше, чем у животных, находящихся в условиях короткого дня или стандартного освещения [14]. Однако есть наблюдения, что постоянное освещение снижает средний уровень КС, поскольку полностью нивелирует акрофазу [15]. Пинеалэктомия вызвала у крыс увеличение среднего уровня АКТГ и КС, а также изменение циркадного профиля КС [12, 16, 17]. В противоположность, в исследовании [18] не было зафиксировано каких-либо изменений в суточном ритме и концентрации мелатонина и КС после пинеалэктомии. По результатам одних исследований, пинеалэктомия увеличивала массу надпочечников [19], по результатам других — не изменяла массу надпочечников, но увеличивала массу ЩЖ [20]. Введение экзогенного мелатонина нивелировало эффекты пинеалэктомии на уровень свТ3 и свТ4, но не КС [12]. В условиях постоянного освещения мелатонин незначительно снижал уровень Т3, но не Т4 [13].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель нашей работы — исследовать с помощью метаанализа публикаций эффект монотерапии мелатонином на концентрацию ТТГ, ТГ, АКТГ и КС у крыс без патологий, содержащихся в стандартных (или близких к стандартным) лабораторных условиях. Экспериментальные исследования действия мелатонина на параметры общего метаболизма у крыс интересны в том числе по причине того, что репродуктивная функция крыс, как и у людей, не имеет четко выраженной сезонности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск исследований осуществлялся весной-летом 2023 г. на английском и русском языках независимо двумя людьми в базах PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary без ограничения периода публикации. При поиске были использованы ключевые слова, связанные с ТГ и глюкокортикоидами (щитовидная железа, надпочечники, тиреотропный гормон гипофиза, тиролиберин, трийодтиронин, тироксин, адренкортикотропный гормон гипофиза, кортикотропин-рилизинг гормон, кортикостерон, кортизол), которые сочетались с воздействием (мелатонин, терапия мелатонином, инфузия мелатонина),

объектом исследования (крысы). Кроме того, дополнительно были просмотрены списки литературы публикаций, отобранных для метаанализа.

В метаанализ были включены исследования только монотерапии мелатонином. Отбирались работы, в которых животные содержались в стандартных лабораторных условиях или условиях, близких к стандартным. Были исключены исследования, в которых крысы находились при постоянных или непропорционально длительных темноте или освещении. Если в публикации не были уточнены условия содержания, то мы считали, что животные содержались в стандартных лабораторных условиях. Также мы исключили экспериментальные работы, поставленные на линиях крыс, чувствительных к изменению фотопериода (например Fisher) и с генетическими нарушениями метаболизма (например Zucker). В метаанализ включались исследования, проведенные только на интактных или ложнооперированных животных. Исключались работы с использованием крысят до 1,5 месяца возраста и беременных самок. Время введения мелатонина и регистрации показателей также имели значения для отбора работ, в которых мелатонин вводился однократно. В этом случае были отобраны только те исследования, в которых после однократного введения мелатонина регистрация показателей была осуществлена не позднее 60 мин после введения гормона. В статистический анализ не были включены работы, исследующие эффекты мелатонина при центральном введении. Кроме того, были исключены публикации, в которых результаты были отображены в непонятной форме, не позволяющей оценить среднее значение и SD / SEM.

Из отобранных работ извлекались данные по уровню в крови ТТГ, Т3, Т4, свТ3, свТ4, КС, массе щитовидной железы и надпочечников (абсолютной и относительной). После извлечения из публикаций значения исследуемых биохимических показателей были переведены в одинаковые единицы измерения с помощью online калькуляторов <http://unitslab.com/ru> и <http://www.scymed.com/en/smnxmtm/tmbbcbb1.htm> : мМЕ/л — для ТТГ, нг/мл — для Т3, КС и АКТГ, мкг/дл — для Т4, нг/дл — для свТ3 и свТ4. Для перевода ТТГ использовали стандарт Интернациональная Единица — 36,6 мМЕ [21], для АКТГ — стандарт 1 мкг/мл эквивалентен 0,014 мМЕ/100 мл [22].

Данные объединялись в подгруппы по времени терапии мелатонином (без учета дозы). Кроме того, там, где позволяло количество исследований, был проведен анализ зависимости эффекта от дозы, способа и времени введения мелатонина, времени забора крови, возраста животных.

Метаанализ результатов исследований был проведен с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). Для анализа был использован inverse variance тест (Mean Difference). Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию  $I^2$ . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществляли в соответствии с рекомендациями [23]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применяли Z-тест. Предвзятость при отборе публикаций проверяли с помощью графика-воронки. Доверительный интер-

вал — 95%. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . В тексте данные приведены в виде медианы и интерквартильного размаха или в виде среднего значения  $\pm$  стандартного отклонения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В базах было найдено 149 работ (из них 19 обзоров), изучающих влияние мелатонина на уровень ТТГ и ТГ у крыс, и 195 работ (из них 16 обзоров), исследующих влияние мелатонина на гормоны коры надпочечников. После исключения публикаций по заголовкам и резюме 39 публикаций были отобраны для метаанализа [12, 13, 24–60] (табл. 1).

### Влияние мелатонина на уровень ТТГ и тиреоидных гормонов

Для метаанализа были отобраны 22 публикации, исследующие влияния монотерапии мелатонином на уровень циркулирующего ТТГ и ТГ: ТТГ — 12 работ, Т3 — 16 работ, Т4 — 15 работ, 4 — свТ3 и свТ4 (табл. 1). Графики воронки не показали предвзятости при отборе публикаций. Два исследования [50, 55] не были включены в количественный статистический анализ по причине содержания крыс в условиях короткого дня (8/16) и естественного освещения. В двух работах исследовалось влияние однократного введения мелатонина на уровень гормонов, в остальных мелатонин вводился от 4 дней до 80 недель. В исследованиях был использован мелатонин в дозах от 0,05 до 10 мг/кг/день, который вводился подкожно, внутривентриально или орально (с питьевой водой или через зонд). В 4 работах сообщается о сборе проб крови натощак (табл. 1).

Однократное внутривенное введение мелатонина не изменяло уровень Т3 и Т4, но уменьшало уровень ТТГ (рис. 1). Исследование [29] продемонстрировало дозозависимый эффект мелатонина на уровень ТТГ, но из-за отсутствия других публикаций, подтверждающих это, сделать окончательный вывод нельзя.

Поскольку результаты работ очень гетерогенны, не было получено убедительных данных об изменении уровня ТТГ и ТГ после продолжительной терапии мелатонином (рис. 2), но наблюдалась тенденция снижения ТТГ, Т3 и Т4 при более высоких дозах мелатонина (табл. 2). Начало терапии было ассоциировано со снижением уровня Т4 в среднем на  $-0,82 [-1,45, -0,19]$  мкг/дл ( $I^2=93\%$ ,  $Z=2,54$ ,  $p=0,01$ ), однако при терапии более 7 недель отмечалось незначительное увеличение Т4 в среднем на  $0,56 [-0,07, 1,20]$  мкг/дл ( $I^2=83\%$ ,  $Z=1,73$ ,  $p=0,08$ ). Тенденции для Т3 были противоположны Т4 через 4–5 дней терапии, но если терапии длилась дольше, то Т3 и Т4 изменялись однонаправленно. В одном исследовании наблюдали снижение ТГ при очень длительной терапии мелатонином ( $\geq 32$  недели) [58] (рис. 2). Метаанализ не выявил взаимосвязи между способом введения мелатонина и эффектом терапии (табл. 2).

Эффект мелатонина на ТТГ и ТГ не был очевиден ни при дневном, ни при ночном заборе крови (рис. 3). Известно, что в течение суток у крыс, содержащихся в условиях 12 день: 12 ночь, уровень мелатонина максимален ночью и минимален днем, ТТГ максимален вечером

Таблица 1. Публикации, отобранные для метаанализа

Публикация	Доза, способ, время и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии	Возраст крыс (мес)	Объем выборки опыт / контроль	Параметры	Время регистр.
<b>Однократное введение</b>							
Arushanian E.B., 1994 [24]	0,1, 1, 10 мг/кг, в.б., 30 мин	естеств.	Белые лаб.	взрос.	8 / 8	КС	-
Barchas J., 1969 [25]	1 мг/кг, п.к., 30 мин	12 / 12	Long-Evans	2,5	10 / 10*	КС	-
Gromova E.A., 1967 [26]	0,5, 1, 2 мг/кг, п.к., 60 мин	12 / 12	Wistar	взрос.	4–6 / 12	КС	-
Maslova L.N., 1973 (1) [27]	4 мг/кг, п.к., 60 мин	-	Белые лаб.	взрос.	10 / 6	КС	-
Maslova L.N., 1973 (2) [27]	2 мг/кг, в.б., 60 мин	-	Белые лаб.	взрос.	5 / 5	КС	-
Maslova L.N., 1973 (2) [27]	4 мг/кг, в.б., 60 мин	-	Белые лаб.	взрос.	6 / 6	КС	-
Mattila J., 1981 [28]	1 и 10 мг/кг, в.в., 30 мин	12 / 12	Sp. Dawley	2	5 / 5	ТТГ, Т3, Т4	12:00–13:00
Mitsuma T., 1985 [29]	1, 1,25, 2,5, 5 мг/кг, в.в., 30 мин	12 / 12	Wistar	взрос.	7 / 7	ТТГ	-
Niles L.P., 1983 [30]	0,1 мг/кг, в.б., 60 мин	12 / 12	Sp. Dawley	3	8 / 8	КС	12:00
<b>Длительная терапия</b>							
Abd Allah E.S.H., 2018 [31]	10 мг/кг/день, в.б., 6 нед	12 / 12	Wistar	взрос.	6 / 6	КС	8:30–10:00
Ahmed H.H., 2005 [32]	5 мг/кг/день, в.б., 10 дней	12 / 12	Sp. Dawley	взрос.	6 / 6*	Т3, Т4#	-
Aoyama H., 1987 [33]	5 мг/крыса/день (20 мг/кг/день), в.б., 11 нед	-	Wistar	2	6 / 6	МН	-
Arushanian E.B., 1994 [24]	0,1, 1, 10 мг/кг, в.б., 12 дней	естеств.	Белые лаб.	взрос.	8 / 8	КС	-
Baltaci A.K., 2004 [34]	3 мг/кг/день, в.б., 4 нед	12 / 12	Sp. Dawley	взрос.	10 / 10	ТТГ, Т3, Т4, свТ3, свТ4	-
Barchas J., 1969 [25]	1 мг/кг/день, п.к., 10 дней	12 / 12	Long-Evans	2,5	10 / 10*	КС, АКТГ	-
Benova T., 2013 [35]	5 мг/кг/день (40 мкг/мл), п.о. с водой (ночью), 5 нед	-	Wistar	5	12 / 12	Т3, Т4#	8:00–9:00
Bojková B., 2006 (1) [36]	0,5 мг/кг/день (4 мкг/мл), п.о. с водой (15:00–8:00), 12 нед	12 / 12	Wistar самцы	1,5	14 / 14	КС, МН#	-
Bojková B., 2006 (2) [36]	0,5 мг/кг/день, п.о. с водой (15:00–8:00), 12 нед	12 / 12	Wistar самки	1,5	14 / 14	КС, МН#	-
Bojková B., 2008 (1) [37]	0,5 мг/кг/день (4 мкг/мл), п.о. с водой (15:00–8:00), 11 нед	12 / 12	Sp. Dawley самцы	6	8 / 12	КС, МН#	-
Bojková B., 2008 (2) [37]	0,5 мг/кг/день, п.о. с водой (15:00–8:00), 11 нед	12 / 12	Sp. Dawley самки	6	10 / 7	КС, МН#	-
Bondarenko L.A., 2009 (1) [38]	0,05 мг/кг/день, в.б. (перед темной фазой), 10 дней	12 / 12	Wistar	19	12 / 12	Т3, Т4, ТТГ	-
Bondarenko L.A., 2009 (2) [38]	0,5 мг/кг/день, в.б. (перед темной фазой), 10 дней	12 / 12	Wistar	19	13 / 12	Т3, Т4, ТТГ	-
Brazão V., 2020 (1) [39]	5 мг/кг/день, п.о., 9 дней	12 / 12	Wistar	1,5	5 / 5	КС	-
Brazão V., 2020 (2) [39]	5 мг/кг/день, п.о., 9 дней	12 / 12	Wistar	18	5 / 5	КС	-
Esquifino A., 1997 (1) [40]	0,125 мг/кг/день (25 мкг/крыса), п.к. (перед темной фазой), 4 дня	12 / 12	Wistar	2	6 / 6	Т3, Т4, ТТГ#	-
Esquifino A., 1997 (2) [40]	0,250 мг/кг/день (50 мкг/крыса), п.к. (перед темной фазой), 4 дня	12 / 12	Wistar	2	6 / 6	Т3, Т4, ТТГ#	-
Esquifino A., 1997 (3) [40]	0,5 мг/кг/день (100 мкг/крыса), п.к. (перед темной фазой), 4 дня	12 / 12	Wistar	2	6 / 6	Т3, Т4, ТТГ#	-

Продолжение таблицы 1

Публикация	Доза, способ, время и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии	Возраст крыс (мес)	Объем выборки опыт / контроль	Параметры	Время регистр.
Gevorkyan A.R., (1) [41]	0,05 мг/кг/день, в.б. (перед темной фазой), 10 дней	-	Wistar	3	10 / 10	T3, T4, МЩ	днем и ночью
Gevorkyan A.R., (2) [41]	0,5 мг/кг/день, в.б. (перед темной фазой), 10 дней	-	Wistar	3	10 / 10	T3, T4	днем и ночью
Gomaa A.M., 2017 [42]	10 мг/кг/день, в.б. (17:00), 6 нед	12 / 12	Wistar	взрос.	7 / 7 *	КС, МН #	-
Jiménez-Ortega V., 2012 [43]	0,5 мг/кг/день (3 мкг/мл), п.о. с водой, 4 нед	12 / 12	Wistar	1,5	45 / 45	ТТГ, КС	в течение суток
Kinson G.A., 1973 [44]	20 мг п.к. (3,5 мг/кг/день), 4 нед	12 / 12	Sp. Dawley	2	6 / 6	КС#	-
Konakchieva R., 1998 [45]	0,08 мг/кг/день, п.к. (19:00), 1 нед	12 / 12	Wistar	взрос.	5 / 5	КС	в течение суток
Mercau M.E., 2019 [46]	20 мг помпа п.к., 4,5 мг/кг/день, 3 нед	12 / 12	Wistar	взрос.	10 / 10	КС, АКТГ	9:00–10:00
Mirunalini S., 2005 (1) [47]	0,5 мг/кг/день, в.б. (17:30–18:00), 45 дней	12 / 12	Wistar	взрос.	6 / 6*	ТТГ, T3, T4	в течение суток
Mirunalini S., 2005 (2) [47]	1 мг/кг/день, в.б. (17:30–18:00), 45 дней	12 / 12	Wistar	взрос.	6 / 6*	ТТГ, T3, T4	в течение суток
Mustonen A.M., 2002 (1) [13]	п.к. помпа (12 мг, 2 мг/кг/день), 4 нед	12 / 12	Wistar самцы	2	10 / 10*	T3, T4	10:00–14:00
Mustonen A.M., 2002 (2) [13]	п.к. помпа (12 мг, 2 мг/кг/день), 4 нед	12 / 12	Wistar самки	2	10 / 10*	T3, T4	10:00–14:00
Nasiraei-Moghadam S.N., 2014 [48]	5 мг/кг/день, в.б., 2 нед	12 / 12	Лабор.	взрос.	7 / 7	КС	-
Nir I., 1978 [49]	100 мкг/100г/день (1 мг/кг/день), в.б. утром, 10 дней	12 / 12	Лабор.	взрос.	36 / 37	T3, T4	10:00–12:00
Nordio M., 1989 [50]	100 мкг/100г/день (1 мг/кг/день), п.к. (17:00), 7 нед	8 / 16	Sp. Dawley самки	1–2	10 / 10	T3, T4, МЩ#	9:00–12:00
Olukole S.G., 2019 [51]	10 мг/кг/день, в.б., 2 нед	12 / 12	Wistar	4	7 / 7	КС, АКТГ, МН	-
Ostrowska Z., 2003 [12]	50 мкг/100г/день (0,5 мг/кг/день), в.б. (17:00–18:00), 4 нед	12 / 12	Wistar	взрос.	48 / 48	свТ3, свТ4, КС	с 08:00 в течение дня
Ozturk G., 2000 [52]	10 мг/кг/день, п.к., за 2 часа до темной фазы, 1 нед	12 / 12	Sp. Dawley	2	12 / 12*	ТТГ, T3, T4	10:00 и 02:00
Poliandri A.H., 2006 [53]	3 мкг/мл (0,3 мг/кг/день), п.о. с водой, 1 мес	12 / 12	Wistar	2	6 / 6	ТТГ	09:00 и 01:00
Rasmussen D.D., 1999 [54]	4 мкг/мл (0,3 мг/кг/день), п.о. с водой, 48 нед	14 / 10	Sp. Dawley	10	8 / 8	T3, T4, КС	-
Rom-Bugoslavkaia E.S., 1986 (1) [55]	100 мкг/100г/день (1 мг/кг/день), в.б. (17:00–18:00), 10 дней	естеств. зима	Wistar	взрос.	18 / 16	ТТГ, T3, T4	-
Rom-Bugoslavkaia E.S., 1986 (2) [55]	100 мкг/100г/день (1 мг/кг/день), в.б. (17:00–18:00), 10 дней	естеств. лето	Wistar	взрос.	13 / 9	ТТГ, T3, T4	-
Sewerynek E., 1999 [56]	5 мг/кг/день, в.б. (15:00), 7 дней	14 / 10	Wistar	взрос.	9 / 9	свТ3, свТ4	-
Vaughan M.K., 1988 [57]	25 мкг/крыса/день (0,1 мг/кг/день), п.к. (16:00–18:00), 12 нед	14 / 10	Sp. Dawley	2–3	6 / 6	ТТГ, T3, T4	9:00–12:00
Vinogradova I.A., 2009 [58]	1,5 мг/кг/день (10 мг/л), п.о. с водой (ночью), 20 мес	12 / 12	Лабор.	4	16 / 16	ТТГ, свТ3, свТ4	-
Wang L., 2021 [59]	10 мг/кг/день, через зонд (в 16:00), 8 нед	12 / 12	Sp. Dawley	2	10 / 10*	T3	-
Wolden-Hanson T., 2000 [60]	0,04 мг/кг/день (0,4 мкг/мл), п.о. с водой, 12 нед	14 / 10	Sp. Dawley	10	19 / 18	КС, МН	день и ночь

**Примечание:** ТТГ — тиреотропный гормон гипофиза, T3 — общий трийодтиронин, свТ3 — свободный трийодтиронин, T4 — тироксин, свТ4 — свободный тироксин, АКТГ — аденокортикотропный гормон гипофиза, МЩ — масса щитовидной железы, МН — масса надпочечников, \* — есть сообщение о рандомизации, # — есть сообщение о заборе проб крови натошак, в.в. — внутривенное введение, в.б. — внутрибрюшинное введение, п.к. — подкожное введение, п.о. — пероральное введение.

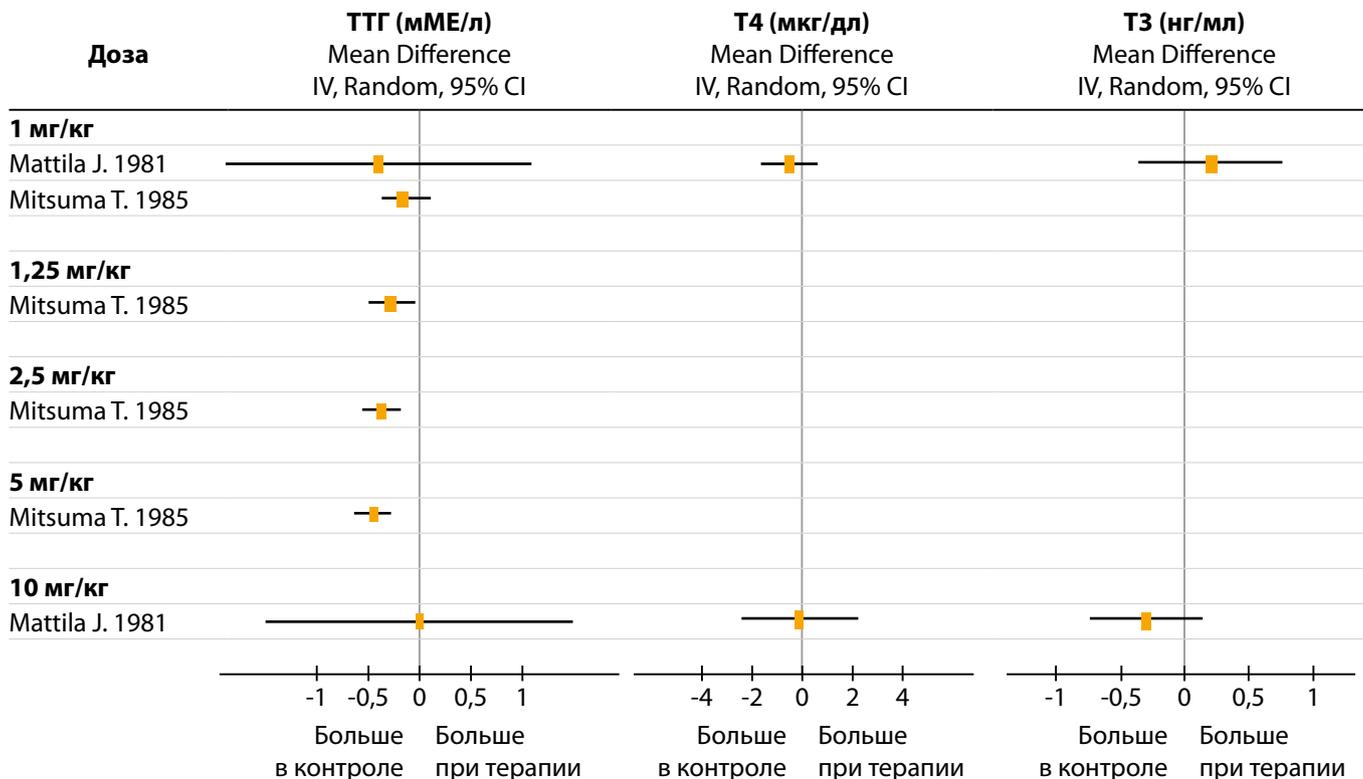


Рисунок 1. Влияние однократного внутривенного введения мелатонина на уровень ТТГ и тиреоидных гормонов.

и минимален утром, Т3 и Т4 максимальны утром и минимальны вечером [47]. Следует отметить, что введение мелатонина даже в малых дозах (0,5 и 1 мг/кг/день) существенно увеличивало уровень циркулирующего мелатонина в течение всего дня [13, 47]. Введение мелатонина перед темной фазой (17:00–18:30) смещало циркадные профили Т3 и Т4, но не мелатонина и ТТГ [47]. Однако при использовании аналогичных доз и времени введения мелатонина другие авторы не наблюдали изменения циркадного профиля свТ3 и свТ4 [12].

Молодой возраст животных был ассоциирован со значительным снижением Т4 при терапии мелатонином (без учета продолжительности) (табл. 2). Через 7–10 дней терапии у всех животных, кроме старых, отмечалось снижение уровня Т3 в среднем на -0,11 [-0,18, -0,04] нг/мл ( $I^2=55\%$ ,  $Z=2,96$ ,  $p=0,003$ ), а Т4 на -0,68 [-1,25, -0,11] мкг/дл ( $I^2=89\%$ ,  $Z=2,34$ ,  $p=0,02$ ). Показано, что у крыс максимальная активность ТГ наблюдается в 1,5–2-месячном возрасте, к 3 месяцам резко снижается и далее постепенно уменьшается [61]. У 24-месячных крыс по сравнению с 6-месячными уровень Т3 снижен в 3,4 раза, Т4 — в 2 раза, свТ3 — в 2 раза, свТ4 — в 4,6 раза, без существенных изменений ТТГ [62], что указывает на уменьшение секреторной активности ЩЖ у старых животных. По данным работы [38], 10-дневная терапия мелатонином восстанавливала функцию ЩЖ и дозозависимо повышала уровень Т3 и Т4 у 19-месячных крыс.

В работе [13] установили, что мелатонин после 4-недельной терапии (2 мг/кг/день, подкожно) снижает уровень Т4 у самцов и увеличивает Т4 у самок. В работе [50] также наблюдали у самок увеличение Т3 и Т4 после 7 недель подкожного введения мелатонина в дозе 1 мг/кг/день, однако в этом исследовании крысы содержались в условиях короткого дня (8/16).

При содержании животных в условиях естественного освещения введение мелатонина в течение 10 дней в дозе 1 мг/кг/день снижало уровень Т3 и зимой и летом, а уровень Т4 и ТТГ — только зимой [55]. Можно предположить, что преобладающий эффект экзогенного мелатонина заключается в угнетении превращения Т4 в Т3. На это также указывает и то, что в условиях постоянного освещения мелатонин незначительно снижал уровень Т3, но не Т4 [13]. Было установлено, что мелатонин может увеличивать экспрессию *DIO3*, уменьшая активность ДНК-метилтрансферазы [63]. Однако наш метаанализ показал высокую чувствительность Т4 к терапии мелатонином, что свидетельствует о влиянии экзогенного мелатонина на секреторную функцию ЩЖ. В исследованиях *in vitro* было обнаружено, что мелатонин снижает уровень цАМФ в эксплантатах щитовидной железы [64], а также дозозависимо уменьшает митотическую активность фолликулярных клеток ЩЖ [65, 66]. В работе [67] у крыс Wistar после 4-недельной терапии мелатонином (5 мг/кг/день) наблюдали подавление функциональной активности ЩЖ — уменьшение площади фолликулярного, интерфолликулярного эпителия и высоты тироцитов, увеличение накопления коллоида и соединительной ткани. По данным одних работ, после терапии масса ЩЖ уменьшается [41, 66], по данным других — не изменяется [68].

#### Влияние мелатонина на уровень кортикостерона

Для метаанализа было отобрано 20 публикаций, исследующих влияние монотерапии мелатонином на гормоны коры надпочечников крыс. В 5 работах оценивали влияние однократного введения мелатонина, в 16 — длительного (от 1 до 40 недель). Кроме того, в 3 работах исследовали изменение циркулирующего АКТГ после

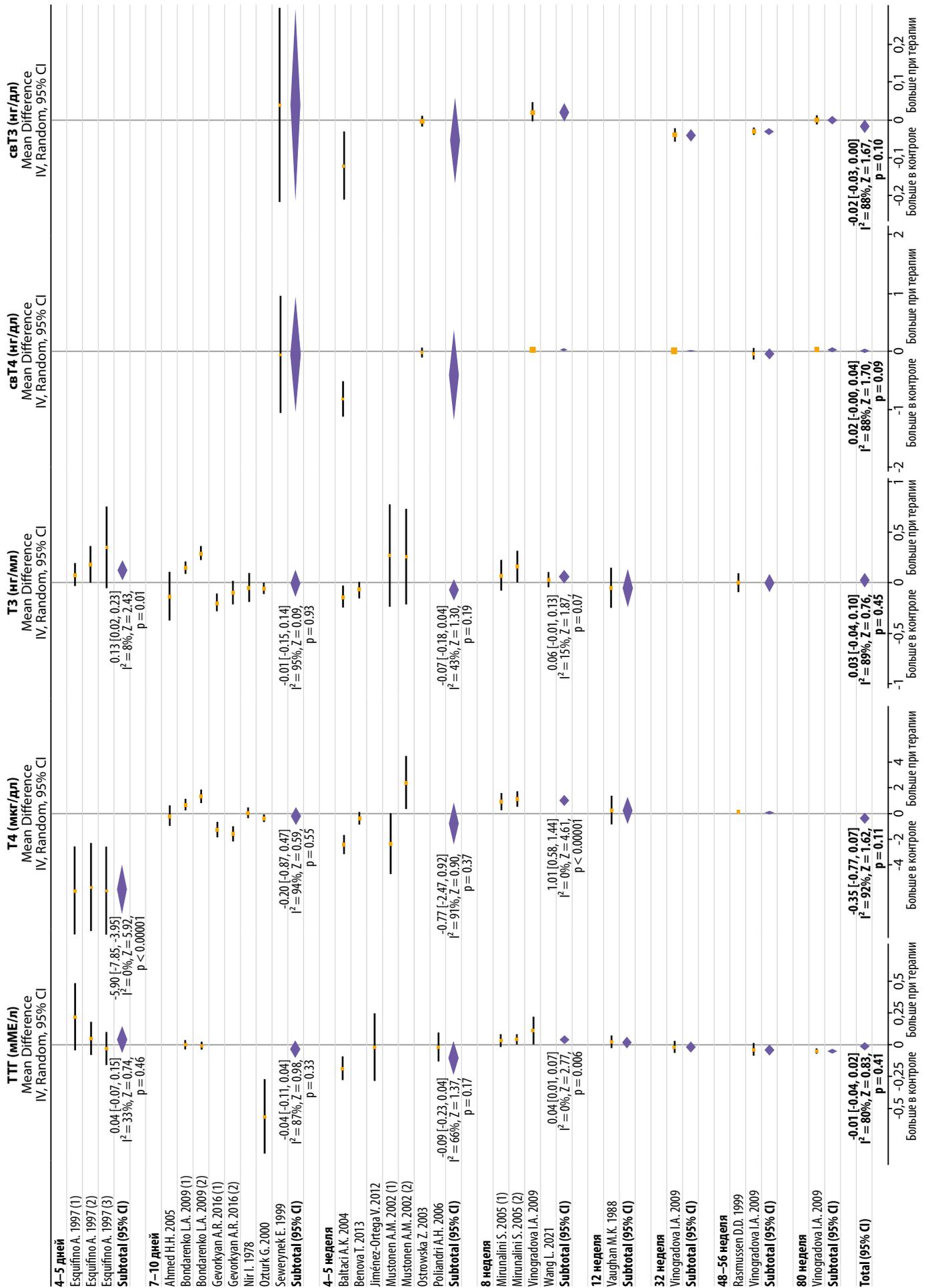


Рисунок 2. Влияние продолжительной терапии мелатонином на уровень циркулирующих ТТТ и тиреоидных гормонов. Без дополнительной стандартизации по дозе и способу введения.

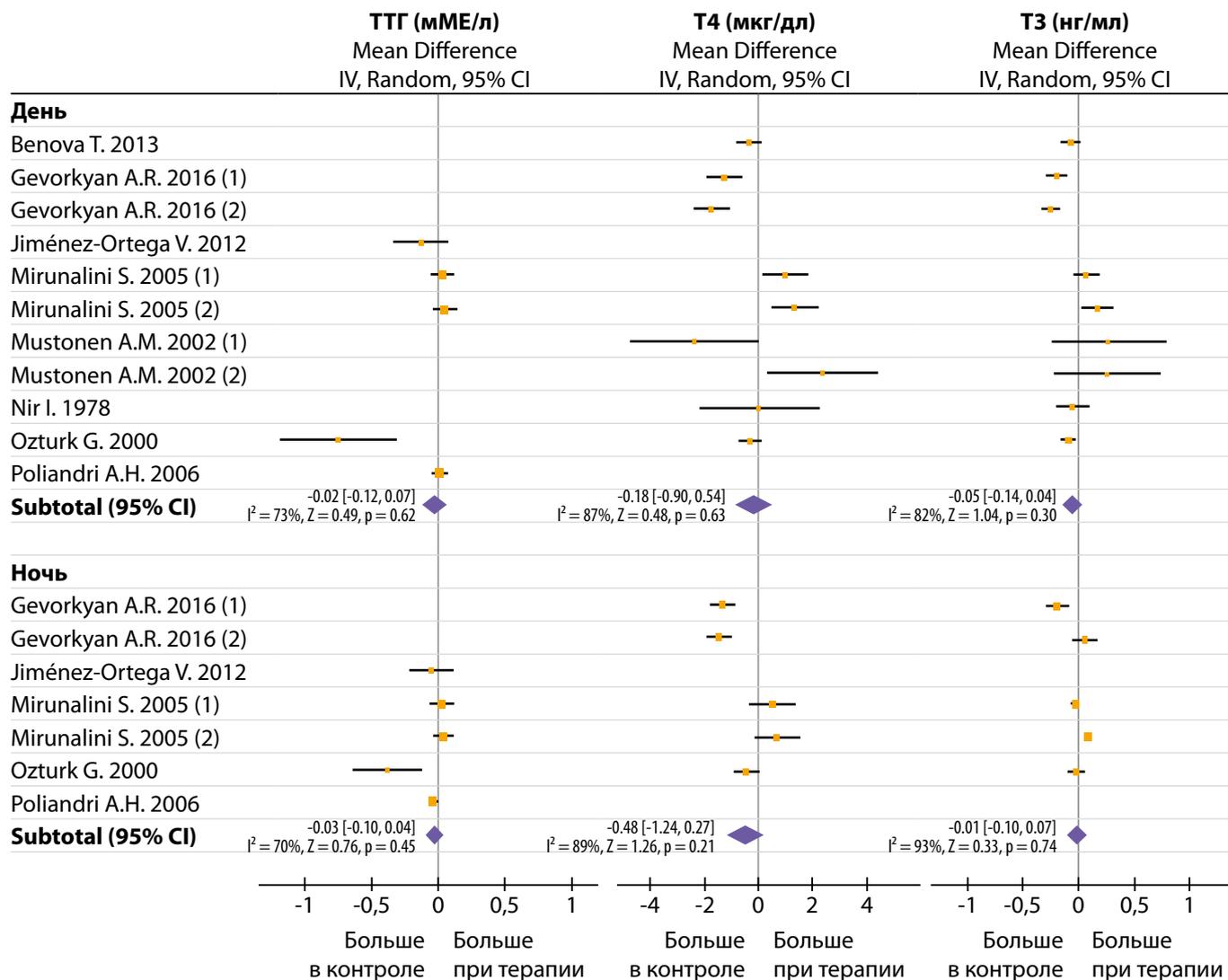


Рисунок 3. Влияние продолжительной терапии мелатонином на изменение дневных и ночных значений ТТГ и тиреоидных гормонов. Без дополнительной стандартизации по дозе и способу введения.

1–3 недели введения мелатонина и в 6 работах — массу надпочечников после 1–12-недельной терапии мелатонином (табл. 1). Мелатонин вводился подкожно, внутривенно и орально (в основном с питьевой водой). В 4 работах сообщается о сборе проб крови натощак (табл. 1).

Для однократного введения авторы использовали мелатонин в дозах 0,1–10 мг/кг, который вводили подкожно или внутривенно. Через 30–60 мин после введения мелатонина в дозе  $\geq 1$  мг/кг в большинстве работ наблюдали повышение уровня КС. В меньших дозах мелатонин не оказывал значимого влияния на уровень КС (рис. 4). По результатам одной работы [25], однократное подкожное введение мелатонина в дозе 1 мг/кг не изменяло уровень АКТГ (рис. 4). Интрацеребровентрикулярная инфузия мелатонина вызывала у крыс существенное снижение циркулирующих АКТГ, но не КС [69]. По данным другого исследования [27], центральное введение мелатонина существенно увеличивало уровень КС в крови. Эксперименты *in vitro* показали, что при обработке изолированных клеток коры надпочечников самок крыс мелатонином секреция КС уменьшается при низких дозах и не изменяется при

высоких дозах; при этом у самцов мелатонин вызывал дозозависимое увеличение КС. Ни у самцов, ни у самок мелатонин (независимо от дозы) не изменял стимулирующий эффект АКТГ на секрецию КС [70]. Однако в другом исследовании [8] после обработки АКТГ мелатонин снижал секрецию КС вечером, но не утром. В работе [30] наблюдали снижение КС через 1 час после введения мелатонина ночью, днем же аналогичная инъекция гормона не влияла на уровень КС. Эксперименты [71] показали, что активность эфферентных надпочечниковых нервов уменьшается при низких дозах и увеличивается при высоких дозах мелатонина.

Для длительной терапии авторы использовали мелатонин в дозах от 0,04 до 10 мг/кг/день. После 1–4 недель терапии большинство авторов наблюдали существенное снижение уровня КС, в среднем на  $-78,53 [-112,65, -44,40]$  нг/мл,  $I^2=96\%$ ,  $Z=4,51$ ,  $P<0,00001$ . Однако после 11–40 недель терапии уровень КС существенно увеличивался, в среднем на  $51,83 [17,88, 85,78]$  нг/мл,  $I^2=78\%$ ,  $Z=2,99$ ,  $P=0,003$  (рис. 5). Оценка зависимости эффекта терапии от дозы показала, что в дозе  $\leq 1$  мг/кг/день мелатонин существенно не изменяет уровень КС, а в дозе 3,5–10 мг/кг/день

значительно понижает КС (табл. 2). Однако по результатам работы [24], мелатонин, вводимый в течение 12 дней в дозах 0,1, 1 и 10 мг/кг/день, дозозависимо повышал уровень КС (данные не включены в статистический анализ, т.к. представлены в относительных единицах). Наш метаанализ показал, что способ введения мелатонина не оказывал существенного влияния на уровень КС (табл. 2).

Данные влияния мелатонина на уровень КС в зависимости от времени забора проб крови очень противоречивы. Одни исследователи наблюдали после терапии увеличение КС днем и уменьшение КС ночью, другие исследователи получили противоположные результаты (рис. 6). В течение суток у крыс минимальный уровень КС отмечается утром, максимальный — вечером. Введение мелатонина в дозе 0,5 мг/кг/день перед темной фазой (17:00–18:00) смещало акрофазу КС на утро, а надир на вечер [12], но более низкие дозы мелатонина и более позднее введение (19:00) не изменяли циркадный профиль КС [45].

По результатам метаанализа, у старых крыс снижение КС после терапии мелатонином было незначительно больше, чем у молодых животных (табл. 2). Известно, что при старении уровень КС увеличивается [39, 72], и при

одновременном исследовании 1,5-месячных и 18-месячных крыс 9-дневная терапия мелатонином (в дозе 5 мг/кг/день, орально) эффективнее снижала КС у старых животных [39].

По данным [25, 51], 10–14 дней терапии мелатонином в дозах 1 и 10 мг/кг/день не оказывали влияния на уровень циркулирующего АКТГ, однако после 3 недель терапии в дозе 4,5 мг/кг/день исследователи [46] наблюдали увеличение АКТГ в крови (рис. 5). Также есть наблюдения, что 10-дневное введение мелатонина в дозе 1 мг/кг/день существенно не изменяло уровень АКТГ в гипофизе [25]. 6-дневное введение мелатонина (1,25 мг/мл) снижало аффинность глюкокортикоидных рецепторов в гипоталамусе, гипофизе и гиппокампе [73].

Терапия мелатонином не влияла на абсолютный вес надпочечников, но значительно увеличивала их относительную массу как при низких [36, 37], так и при более высоких дозах гормона (рис. 5) [51]. Центральное введение мелатонина в течение 10 дней также увеличивало массу надпочечников [74].

Два исследования [36, 37] не выявили различий у самцов и самок в изменении КС и относительной массы надпочечников после терапии мелатонином в течение 11–12 недель.

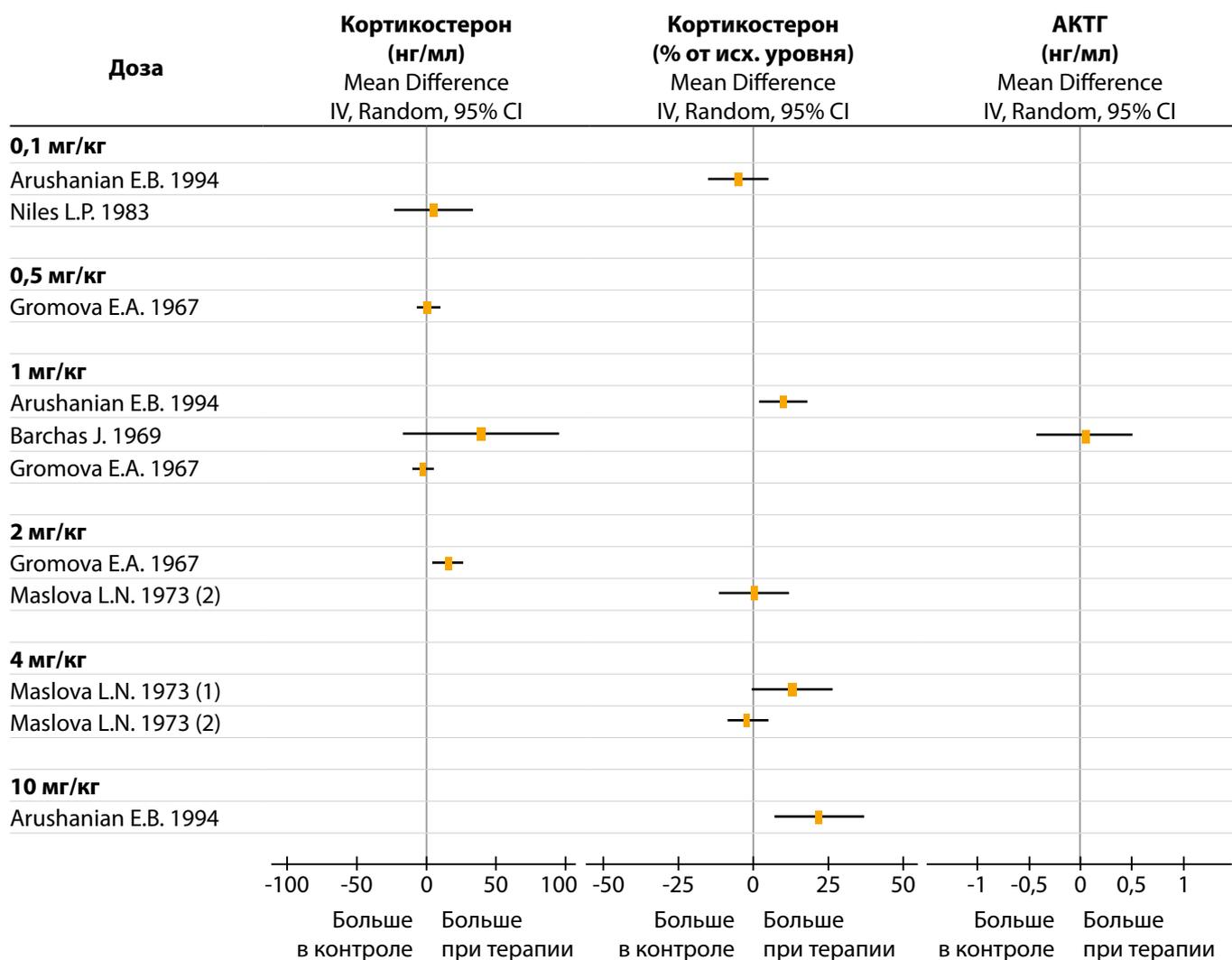


Рисунок 4. Влияние однократного введения мелатонина на уровень кортикостерона и АКТГ.

Таблица 2. Зависимость эффекта продолжительной терапии мелатонином на уровень тиреоидных гормонов и кортикостерона от дозы, способа, времени введения и возраста крыс

	Время нед.	Доза мг/кг/день	Н работ	Объем выборки терапия / контроль	Средняя разность	I <sup>2</sup> %	Z	P
<b>Т3 (нг/мл)</b>								
≤1 мг/кг/день	1–48	0,05–1	7	121 / 119	0,06 [-0,04, 0,16]	90	1,18	0,24
≥2 мг/кг/день	1–8	2–10	6	70 / 70	-0,05 [-0,11, 0,01]	50	1,56	0,12
подкожно	1–12	0,125–10	4	56 / 56	0,07 [-0,04, 0,18]	61	1,24	0,22
внутрибрюшинно	1–8	0,05–5	6	105 / 103	0,01 [-0,12, 0,14]	94	0,14	0,89
орально	5–48	0,3–10	3	30 / 30	-0,01 [-0,07, 0,05]	44	0,36	0,72
перед и в темную фазу	1–12	0,05–10	8	115 / 114	0,05 [-0,04, 0,14]	91	1,09	0,28
только молодые крысы (2–3 мес)	1–12	0,05–10	6	86 / 86	0,00 [-0,08, 0,08]	75	0,02	0,98
<b>Т4 (мкг/дл)</b>								
≤1 мг/кг/день	1–48	0,05–1	7	125 / 125	-0,23 [-0,78, 0,31]	93	0,84	0,40
≥2 мг/кг/день	1–5	2–10	5	60 / 60	-0,63 [-1,60, 0,33]	87	1,28	0,20
подкожно	1–12	0,125–10	4	56 / 56	-1,86 [-3,43, -0,30]	86	2,33	0,02
внутрибрюшинно	1–8	0,05–5	6	109 / 109	-0,17 [-1,08, 0,74]	95	0,36	0,72
орально	5 и 48	0,3–5	2	20 / 20	-0,09 [-0,48, 0,30]	68	0,44	0,66
перед и в темную фазу	1–12	0,05–10	7	105 / 104	-0,47 [-1,15, 0,21]	93	1,35	0,18
только молодые крысы (2–3 мес)	1–12	0,05–10	5	76 / 76	-1,38 [-2,26, -0,50]	87	3,08	0,002
<b>ТТГ (мМЕ/л)</b>								
≤1,5 мг/кг/день	1–80	0,05–1	7	123 / 123	0,00 [-0,02, 0,03]	73	0,08	0,94
≥3 мг/кг/день	1 и 4	3 и 10	2	22 / 22	-0,28 [-0,59, 0,04]	42	1,74	0,08
подкожно	1 и 12	0,125–10	3	36 / 36	-0,03 [-0,16, 0,10]	79	0,43	0,67
внутрибрюшинно	4 и 8	0,05–3	3	42 / 42	-0,01 [-0,05, 0,03]	83	0,49	0,62
орально	4–80	0,3–1,5	3	67 / 67	-0,03 [-0,06, 0,00]	50	1,70	0,09
перед и в темную фазу	1–80	0,05–10	6	84 / 84	-0,01 [-0,04, 0,02]	80	0,46	0,64
только молодые крысы (1,5–2 мес)	1–12	0,125–10	5	87 / 87	-0,02 [-0,11, 0,07]	69	0,42	0,67
<b>Кортикостерон (нг/мл)</b>								
≤1 мг/кг/день	1–48	0,04–1	8	181 / 181	19,78 [-9,50, 49,06]	84	1,32	0,19
3–10 мг/кг/день	1–6	3,5–10	7	53 / 53	-39,60 [-61,00, -18,20]	98	3,63	0,0003
подкожно	1–4	0,08–4,5	4	31 / 31	-10,12 [-39,08, 18,84]	95	0,68	0,49
внутрибрюшинно	2–6	0,5–10	5	75 / 75	-9,80 [-23,98, 4,37]	90	1,36	0,18
орально	1–48	0,04–5	7	128 / 128	-46,42 [-117,86, 25,02]	95	1,27	0,20
перед и в темную фазу	1–6	0,5–10	3	60 / 60	-12,53 [-32,42, 7,36]	70	1,23	0,22
только молодые крысы (1,5–4 мес)	1–12	0,5–10	6	101 / 101	-8,53 [-63,13, 46,07]	88	0,31	0,76
возрастные крысы (6–18 мес)	1–48	0,04–5	4	50 / 50	-55,99 [-152,16, 40,19]	97	1,14	0,25

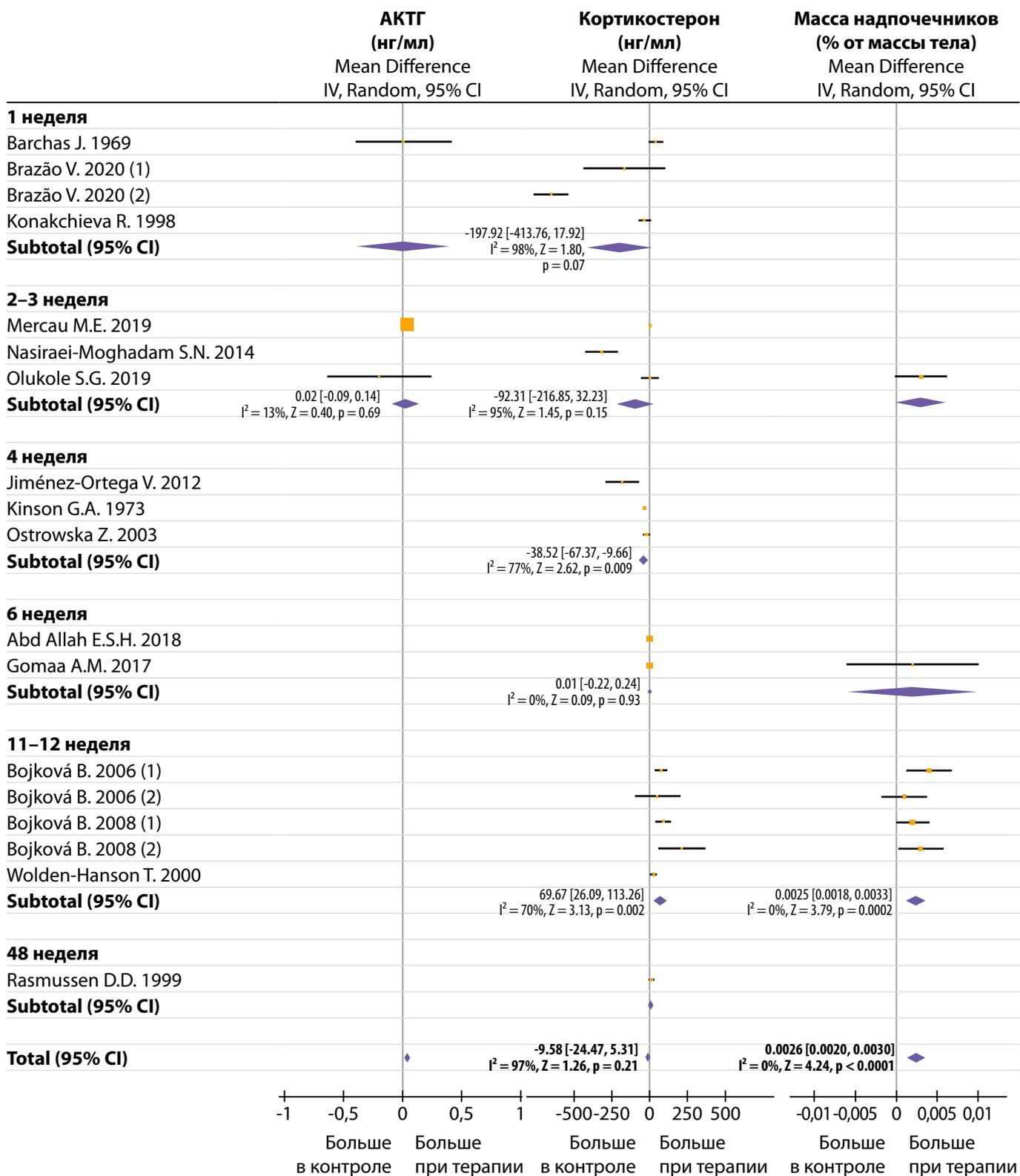


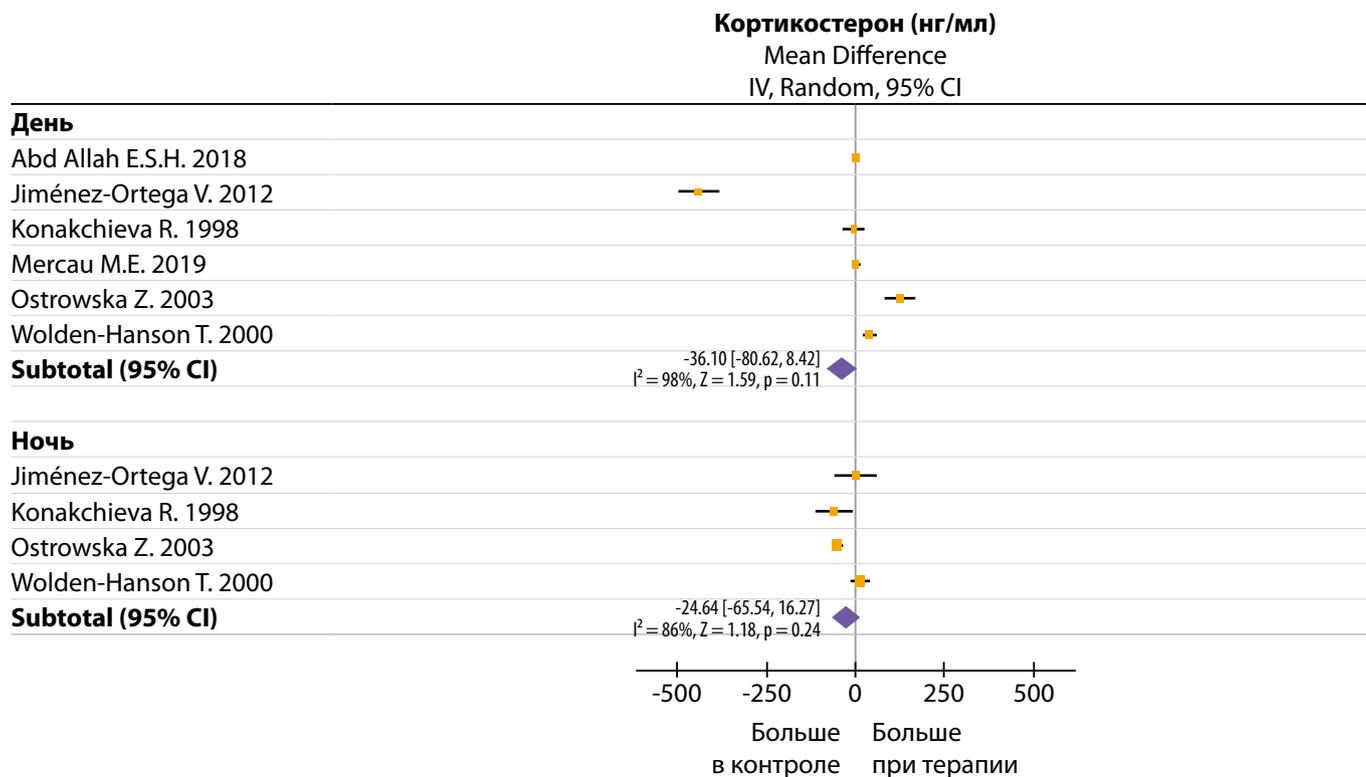
Рисунок 5. Влияние продолжительной терапии мелатонином на уровень циркулирующих АКТГ, кортикостерона и массу надпочечников. Без дополнительной стандартизации по дозе и способу введения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В итоге не было получено убедительных данных об изменении уровня ТТГ и ТГ после терапии мелатонином без учета дозы и сроков терапии, но наблюдалась тенденция снижения ТТГ, Т3 и Т4 при более высоких дозах мелатонина, однако работ слишком мало для окончательного вывода. Начало терапии было ассоциировано со снижением активности ТГ, после 7 недель терапии активность ТГ не-

значительно возрастала. Максимальную чувствительность к экзогенному мелатонину показал Т4, что свидетельствует о влиянии мелатонина на секреторную функцию ЩЖ.

По результатам нашего метаанализа, эффект мелатонина на уровень КС зависит от дозы и продолжительности терапии. Снижение КС было ассоциировано с терапией продолжительностью не более 4 недель и с высокими дозами мелатонина. Повышение КС наблюдалось при длительной терапии. Кроме того, мелатонин



**Рисунок 6.** Влияние продолжительной терапии мелатонином на изменение дневных и ночных значений кортикостерона. Без дополнительной стандартизации по дозе и способу введения.

увеличивал относительный вес надпочечников. К настоящему времени плохо изучена секреция КС при использовании мелатонина в дозах 10 мг/кг и более.

Интересно отметить, что ранее проведенный нами метаанализ показал: первые недели терапии мелатонином и более высокие дозы гормона ассоциированы с увеличением уровня циркулирующей глюкозы, триглицеридов, инсулина у крыс, содержащихся в стандартных условиях [75]. Результаты настоящего и предыдущего [75] метаанализов свидетельствуют о том, что воздействие мелатонина на углеводный и липидный обмен может осуществляться в том числе и через модулирование уровня ТГ и КС.

Следует учесть, что при каких-либо возмущающих воздействиях эффект мелатонина на параметры метаболизма может изменяться. Например, при стандартной диете мелатонин практически не влияет на липидный профиль, однако при высокофруктозной, высокожировой и высокохолестериновой диете мелатонин эффективно снижает уровень триглицеридов и холестерина [75]. Это

объясняется тем, что, с одной стороны, высококалорийные диеты могут изменять экспрессию и аффинность рецепторов, чувствительных к мелатонину; а с другой — мелатонин нивелирует окислительный стресс, вызванный диетами.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Финансирование из средств государственного задания №056-00119-22-00.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. — концепция, подбор литературы, проведение метаанализа; Кузьменко Н.В., Цырлин В.А. — написание текста; Кузьменко Н.В. — иллюстрации. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Emet M, Ozcan H, Ozel L, et al. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med.* 2016;48(2):135-41. doi: <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2015.0267>
- Dardente H, Hazlerigg DG, Ebling FJ. Thyroid hormone and seasonal rhythmicity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5(19). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00019>
- Kinlein SA, Karatsoreos IN. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a substrate for stress resilience: Interactions with the circadian clock. *Front Neuroendocrinol.* 2020;56:100819. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100819>
- Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuizen JJ, et al. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci.* 1999;11(5):1535-44. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00575.x>
- Romero LM. Seasonal changes in plasma glucocorticoid concentrations in free-living vertebrates. *Gen Comp Endocrinol.* 2002;128(1):1-24. doi: [https://doi.org/10.1016/s0016-6480\(02\)00064-3](https://doi.org/10.1016/s0016-6480(02)00064-3)
- Lim CT, Khoo B. *Normal Physiology of ACTH and GH Release in the Hypothalamus and Anterior Pituitary in Man.*; 2000.
- Ng KY, Leong MK, Liang H, Paxinos G. Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions. *Brain Struct Funct.* 2017;222(7):2921-2939. doi: <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1439-6>

8. Richter HG, Torres-Farfan C, Garcia-Sesnich J, et al. Rhythmic expression of functional MT1 melatonin receptors in the rat adrenal gland. *Endocrinology*. 2008;149(3):995-1003. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2007-1009>
9. Torres-Farfan C, Richter HG, Rojas-García P, et al. Mt1 melatonin receptor in the primate adrenal gland: Inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021048>
10. Ghosh H, Rai S, Manzar MD, et al. Differential expression and interaction of melatonin and thyroid hormone receptors with estrogen receptor  $\alpha$  improve ovarian functions in letrozole-induced rat polycystic ovary syndrome. *Life Sci*. 2022;295:120086. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120086>
11. Baltaci AK, Mogulkoc R, Bediz CS, et al. Pinealectomy and zinc deficiency have opposite effects on thyroid hormones in rats. *Endocr Res*. 2003;29(4):473-81. doi: <https://doi.org/10.1081/erc-120026953>
12. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Nowak M, et al. The relationship between bone metabolism, melatonin and other hormones in sham-operated and pinealectomized rats. *Endocr Regul*. 2003;37(4):211-24. [https://www.sav.sk/journals/endo/full/2003/2003\\_04c.pdf](https://www.sav.sk/journals/endo/full/2003/2003_04c.pdf)
13. Mustonen AM, Nieminen P, Hyvärinen H. Effects of continuous light and melatonin treatment on energy metabolism of the rat. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(8):716-23. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345106>
14. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, Kajdaniuk D. Influence of lighting conditions on daily rhythm of bone metabolism in rats and possible involvement of melatonin and other hormones in this process. *Endocr Regul*. 2003;37(3):163-74. [https://www.sav.sk/journals/endo/full/2003/2003\\_03d.pdf](https://www.sav.sk/journals/endo/full/2003/2003_03d.pdf)
15. Claustrat B, Valatx JL, Harthé C, Brun J. Effect of constant light on prolactin and corticosterone rhythms evaluated using a noninvasive urine sampling protocol in the rat. *Horm Metab Res*. 2008;40(6):398-403. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1065330>
16. Tchekalarova J, Atanasova M, Ivanova N, et al. Endurance training exerts time-dependent modulation on depressive responses and circadian rhythms of corticosterone and BDNF in the rats with pinealectomy. *Brain Res Bull*. 2020;162:40-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.05.012>
17. Acuña D, Garcia del Rio C, Garcia-Torres L, et al. Role of pineal gland in kidney-adrenal homeostasis. *Horm Metab Res*. 1984;16(11):589-92. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014858>
18. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, et al. Role for the pineal and melatonin in glucose homeostasis: pinealectomy increases night-time glucose concentrations. *J Neuroendocrinol*. 2001;13(12):1025-32. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2001.00717.x>
19. Fraschini F, Mess B, Martini L. Pineal gland, melatonin and the control of luteinizing hormone secretion. *Endocrinology*. 1968;82(5):919-24. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-82-5-919>
20. DeFronzo RA, Roth WD. Evidence for the existence of a pineal-adrenal and a pineal-thyroid axis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1972;70(1):35-42. doi: <https://doi.org/10.1530/acta.0.0700035>
21. Ekins R. Immunoassay standardization. *Scand J Clin Lab Invest*. 1991. doi: <https://doi.org/10.3109/00365519109104600>
22. Berson SA, Yalow RS. Radioimmunoassay of ACTH in plasma. *J Clin Invest*. 1968;47(12):2725-51. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI105955>
23. Borenstein M, Hedges L V, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. 2009. doi: <https://doi.org/10.1002/9780470743386>
24. Арушанян Е.Б., Эльбекьян К.С. Различные сдвиги плазменного кортикостерона в зависимости от дозы и схемы введения мелатонина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 1994. — Т. 57. — №5. — С. 34-5. [Arushanian EB, El'bek'ian KS. Different shifts in the plasma corticosterone content depending on the dose and administration route of melatonin. *Eksp Klin Farmakol*. 1994;57(5):34-5. (In Russian.)]
25. Barchas J, Conner R, Levine S, Vernikos-Danellis J. Effects of chronic melatonin and saline injections on pituitary adrenal secretion. *Experientia*. 1969;25(4):413-4. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01899954>
26. Gromova EA, Kraus M, Krecek J. Effect of melatonin and 5-hydroxytryptamine on aldosterone and corticosterone production by adrenal glands of normal and hypophysectomized rats. *J Endocrinol*. 1967;39(3):345-50. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.0390345>
27. Маслова Л.Н., Евтюгина Е.М., Онищенко Л.С. Влияние мелатонина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось // *Проблемы эндокринологии*. — 1973. — Т. 19. — №5. — С. 55-9. [Maslova LN, Evtiugina EM, Onischenko LS. Effect of melatonin on the hypothalamo-hypophyseal-adrenal system of rats. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 1973;19(5):55-9. (In Russian.)]
28. Mattila J, Männistö PT. Studies on the role of the pineal gland in the regulation of TSH secretion in postpuberal male rats. *Horm Res*. 1981;14(1):24-35. doi: <https://doi.org/10.1159/000179354>
29. Mitsuma T, Nogimori T. Effects of various drugs on thyrotropin secretion in rats. *Horm Metab Res*. 1985;17(7):337-41. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1013537>
30. Niles LP, Brown GM. Arginine vasotocin stimulates glucocorticoid secretion in male rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1983;7(4-6):841-4. doi: [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(83\)90079-9](https://doi.org/10.1016/0278-5846(83)90079-9)
31. Abd Allah ESH, Mahmoud AM. Melatonin attenuates chronic immobilization stress-induced muscle atrophy in rats: Influence on lactate-to-pyruvate ratios and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase activity. *Pathophysiology*. 2018;25(4):353-357. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2018.06.002>
32. Ahmed HH, Mannaa F, Elmegeed GA, Doss SH. Cardioprotective activity of melatonin and its novel synthesized derivatives on doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Bioorg Med Chem*. 2005;13(5):1847-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.10.066>
33. Aoyama H, Mori N, Mori W. Anti-glucocorticoid effects of melatonin on adult rats. *Acta Pathol Jpn*. 1987;37(7):1143-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1987.tb00431.x>
34. Baltaci AK, Mogulkoc R, Kul A, Bediz CS, Ugur A. Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. *Toxicology*. 2004;195(1):69-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2003.09.001>
35. Benova T, Viczenczova C, Radosinska J, et al. Melatonin attenuates hypertension-related proarrhythmic myocardial maladaptation of connexin-43 and propensity of the heart to lethal arrhythmias. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(8):633-9. doi: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2012-0393>
36. Bojková B, Marková M, Ahlersová E, et al. Metabolic effects of prolonged melatonin administration and short-term fasting in laboratory rats. *Acta Vet Brno*. 2006. doi: <https://doi.org/10.2754/avb200675010021>
37. Bojková B, Orendás P, Friedmanová L, et al. Prolonged melatonin administration in 6-month-old Sprague-Dawley rats: metabolic alterations. *Acta Physiol Hung*. 2008;95(1):65-76. doi: <https://doi.org/10.1556/APhysiol.95.2008.4>
38. Бондаренко Л.А., Геворкян А.Р. Влияние курсового введения мелатонина на гормональную активность гипофизарно-тиреоидной системы у старых крыс с возрастным гипотиреозом // *Буковинский медицинский вестник*. — 2009. — Т. 13. — №4. — С. 38-40. [Bondarenko LA, Gevorkyan AR. The influence of a course injection of melatonin on the hormonal activity of the hypophyseal-thyroid system in old rats with age-related hypophyroidism. *Buk. Med. Herald*. 2009;13(4):38-40. (In Ukraine.)]
39. Brazão V, Santello FH, Colato RP, et al. Melatonin down-regulates steroidal hormones, thymocyte apoptosis and inflammatory cytokines in middle-aged T. cruzi infected rats. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(11):165914. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165914>
40. Esquifino A, Agrasal C, Velázquez E, et al. Effect of melatonin on serum cholesterol and phospholipid levels, and on prolactin, thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels, in hyperprolactinemic rats. *Life Sci*. 1997;61(11):1051-8. doi: [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)00613-9](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)00613-9)
41. Gevorkyan AR. Chronobiological features of the effect of exogenous melatonin on hormone thyroid activity in young rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(10):547-556. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.167878>
42. Gomaa AM, Galal HM, Abou-Elgait AT. Neuroprotective effects of melatonin administration against chronic immobilization stress in rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2017;9(2):16-27. doi: <https://e-century.us/files/ijppp/9/2/ijppp0050029.pdf>
43. Jiménez-Ortega V, Cano Barquilla P, Fernández-Mateos P, et al. Cadmium as an endocrine disruptor: correlation with anterior pituitary redox and circadian clock mechanisms and prevention by melatonin. *Free Radic Biol Med*. 2012;53(12):2287-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.533>

44. Kinson GA, MacDonald NE, Liu CC. The effects of melatonin and serotonin on blood flow fraction and testosterone metabolism in selected organs of the male rat. *Can J Physiol Pharmacol*. 1973;51(5):313-8. doi: <https://doi.org/10.1139/y73-047>
45. Konakchieva R, Mitev Y, Almeida OF, Patchev VK. Chronic melatonin treatment counteracts glucocorticoid-induced dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Neuroendocrinology*. 1998;67(3):171-80. doi: <https://doi.org/10.1159/000054312>
46. Mercou ME, Calanni JS, Aranda ML, et al. Melatonin prevents early pituitary dysfunction induced by sucrose-rich diets. *J Pineal Res*. 2019;66(2):e12545. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12545>
47. Mirunalini S, Subramanian P. Temporal oscillations of thyroid hormones in long term melatonin treated rats. *Pharmazie*. 2005;60(1):52-6. doi: <https://www.ingentaconnect.com/content/govi/pharmaz/2005/00000060/00000001/art00010?crawler=true>
48. Nasiraei-Moghadam SN, Parivar K, Ahmadiani A, et al. Protective Effect of Melatonin against Inequality-Induced Damages on Testicular Tissue and Spermatogenesis. *Int J Fertil Steril*. 2014;7(4):313-22. doi: [https://www.ijfs.ir/article\\_45208.html](https://www.ijfs.ir/article_45208.html)
49. Nir I, Hirschmann N, Puder M, Petrank J. Changes in rodent thyroid hormones and cyclic-AMP following treatment with pineal indolic compounds. *Arch Int Physiol Biochim*. 1978;86(2):353-62. doi: <https://doi.org/10.3109/13813457809069910>
50. Nordio M, Vaughan MK, Sabry I, Reiter RJ. Undernutrition potentiates melatonin effects in maturing female rats. *J Endocrinol Invest*. 1989;12(2):103-10. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03349933>
51. Olukole SG, Lanipekun DO, Ola-Davies EO, Oke BO. Melatonin attenuates bisphenol A-induced toxicity of the adrenal gland of Wistar rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(6):5971-5982. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-018-4024-5>
52. Ozturk G, Coşkun S, Erbaş D, Hasanoglu E. The effect of melatonin on liver superoxide dismutase activity, serum nitrate and thyroid hormone levels. *Jpn J Physiol*. 2000;50(1):149-53. doi: <https://doi.org/10.2170/jjphysiol.50>
53. Poliandri AH, Esquifino AI, Cano P, et al. In vivo protective effect of melatonin on cadmium-induced changes in redox balance and gene expression in rat hypothalamus and anterior pituitary. *J Pineal Res*. 2006;41(3):238-46. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00360.x>
54. Rasmussen DD, Boldt BM, Wilkinson CW, et al. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology*. 1999;140(2):1009-12. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.140.2.6674>
55. Ром-Бугославская Е.С., ЩербакOVA В.С. Сезонные особенности влияния мелатонина на функцию щитовидной железы // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 1986. — Т. 101. — №3. — С. 268-9. [Rom-Bugoslavskaia ES, Shcherbakova VS. Seasonal characteristics of the effect of melatonin on thyroid function. *Biull Eksp Biol Med*. 1986;101(3):268-9 (In Russian).] doi: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00835913>
56. Sewerynek E, Wiktorska J, Lewinski A. Effects of melatonin on the oxidative stress induced by thyrotoxicosis in rats. *Neuro Endocrinol Lett*. 1999;20(3-4):157-161. <https://www.nel.edu/userfiles/articlesnew/NEL203499A01.pdf>
57. Vaughan MK, Oaknin S, Cozzi B, et al. Influence of melatonin on the testicular regression induced by subcutaneous testosterone pellets in male rats kept in long or short photoperiod. *J Reprod Fertil*. 1988;82(1):277-84. doi: <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0820277>
58. Виноградова И.А. Влияние препаратов «Мелатонин» и «Эпиталон» на возрастную динамику тиреотропной активности гипофиза и функции щитовидной железы в разных световых режимах // *Успехи геронтологии*. — 2009. — Т. 22. — №4. — С. 631-8. [Vinogradova IA. Effect of preparations melatonin and epitalon on the age-related dynamics of thyrotrophic activity of the hypophysis and thyroid gland function in different light regimes. *Adv Gerontol*. 2009;22(4):631-8 (In Russian).]
59. Wang L, McFadden JW, Yang G, et al. Effect of melatonin on visceral fat deposition, lipid metabolism and hepatic lipo-metabolic gene expression in male rats. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2021;105(4):787-796. doi: <https://doi.org/10.1111/jpn.13497>
60. Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, et al. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology*. 2000;141(2):487-97. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.141.2.7311>
61. Segal J, Troen BR, Ingbar SH. Influence of age and sex on the concentrations of thyroid hormone in serum in the rat. *J Endocrinol*. 1982;93(2):177-81. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.0930177>
62. Silvestri E, Lombardi A, de Lange P, et al. Age-related changes in renal and hepatic cellular mechanisms associated with variations in rat serum thyroid hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(6):E1160-8. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00044.2008>
63. Stevenson TJ, Prendergast BJ. Reversible DNA methylation regulates seasonal photoperiodic time measurement. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(41):16651-6. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1310643110>
64. Lewiński A, Sewerynek E, Zerek-Meleń G, et al. Influence of melatonin and N-acetylserotonin on the cyclic AMP concentration in the rat thyroid lobes incubated in vitro. *J Pineal Res*. 1989;7(1):55-61. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1989.tb00442.x>
65. Lewiński A, Sewerynek E. Melatonin inhibits the basal and TSH-stimulated mitotic activity of thyroid follicular cells in vivo and in organ culture. *J Pineal Res*. 1986;3(3):291-9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1986.tb00752.x>
66. Wajs E, Lewiński A. Inhibitory influence of late afternoon melatonin injections and the counter-inhibitory action of melatonin-containing pellets on thyroid growth process in male Wistar rats: comparison with effects of other indole substances. *J Pineal Res*. 1992;13(4):158-66. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1992.tb00071.x>
67. Янко Р.В. Морфологическая структура щитовидной железы молодых крыс, получавших мелатонин // *Эндокринология*. — 2014. — Т. 19. — №3. — С. 195-199. [Yanko RV. The morphological structure of thyroid gland in young rats obtained melatonin. *Endocrinology*. 2014; 19(3): 195-199. (In Ukraine).] <https://endokrynologia.com.ua/index.php/journal/article/download/268/239/>
68. De Prospo ND, Hurley J. A comparison of intracerebral and intraperitoneal injections of melatonin and its precursors on 131 I uptake by the thyroid glands of rats. *Agents Actions*. 1971;2(1):14-7. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01965374>
69. Juszczak M, Roszczyk M, Kowalczyk E, Stempniak B. The influence of melatonin receptors antagonists, luzindole and 4-phenyl-2-propionamidotetralin (4-P-PD0T), on melatonin-dependent vasopressin and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release from the rat hypothalamo-hypophysial system. In vitro and in vivo studies. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(6):777-84. [https://www.jppp.krakow.pl/journal/archive/12\\_14/pdf/777\\_12\\_14\\_article.pdf](https://www.jppp.krakow.pl/journal/archive/12_14/pdf/777_12_14_article.pdf)
70. Lesniewska B, Nowak M, Nussdorfer GG, Melendowicz LK. Sex-dependent effect of melatonin on the secretory activity of rat and hamster adrenal gland in vitro. *Life Sci*. 1990;47(3):241-5. doi: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(90\)90326-m](https://doi.org/10.1016/0024-3205(90)90326-m)
71. Nijijima A, Chun SJ, Shima T, et al. Effect of intravenous administration of melatonin on the efferent activity of the adrenal nerve. *J Auton Nerv Syst*. 1998;71(2-3):134-8. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-1838\(98\)00067-8](https://doi.org/10.1016/s0165-1838(98)00067-8)
72. Scaccianoce S, Di Sciuolo A, Angelucci L. Age-related changes in hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis activity in the rat. In vitro studies. *Neuroendocrinology*. 1990;52(2):150-5. doi: <https://doi.org/10.1159/000125566>
73. Marinova C, Persengiev S, Konakchieva R, et al. Melatonin effects on glucocorticoid receptors in rat brain and pituitary: significance in adrenocortical regulation. *Int J Biochem*. 1991;23(4):479-81. doi: [https://doi.org/10.1016/0020-711x\(91\)90177-o](https://doi.org/10.1016/0020-711x(91)90177-o)
74. De Prospo N, Hurley J. Effects of injecting melatonin and its precursors into the lateral cerebral ventricles on selected organs in rats. *J Endocrinol*. 1971;49(3):545-6. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.0490545>
75. Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс, М.Г. Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на уровень циркулирующих триглицеридов, холестерина, глюкозы и инсулина в зависимости от диеты крыс // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2023. — Т. 109. — №2. — С. 139–162. [Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Meta-analysis of experimental studies of diet-dependent effects of melatonin monotherapy on circulatory levels of triglycerides, cholesterol, glucose and insulin in rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(1):213–231. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.1134/S0022093023010180>

Рукопись получена: 01.11.2023. Одобрена к публикации: 08.12.2024. Опубликовано online: 30.08.2024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Кузьменко Наталия Владимировна**, к.б.н. [**Nataliya V. Kuzmenko**, PhD in biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-7325>; SPIN-код: 9318-5009; e-mail: [nat.kuzmencko2011@yandex.ru](mailto:nat.kuzmencko2011@yandex.ru)

**Цырлин Виталий Александрович**, д.м.н., профессор [Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD in medicine, DSc, professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7767-8560>; SPIN-код: 7733-0176; e-mail: [tsyrlinva@mail.ru](mailto:tsyrlinva@mail.ru)

**Плисс Михаил Гениевич**, к.м.н. [Mikhail G. Pliss, PhD in medicine]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1515-1616>;

SPIN-код: 6649-2348; e-mail: [pliss@niiekf.ru](mailto:pliss@niiekf.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на уровень тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов у крыс, содержащихся в стандартных условиях // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 91-105. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13396>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Meta-analysis of experimental studies of the effect of melatonin monotherapy on the levels of thyroid hormones and glucocorticoids in rats kept under standard condition. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):91-105. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13396>

## РОЛЬ ЛЕПТИНА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР



© К.Д. Иевлева\*, И.Н. Данусевич, Л.В. Сутурина

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Лептин является не только главным регулятором энергетического баланса в организме, но также оказывает влияние на репродуктивную и иммунную систему. Лептин и его рецепторы экспрессируются в эндометрии, активно участвуя в процессе имплантации эмбриона. По данным многочисленных исследований, изменение экспрессии и уровня лептина ассоциировано с развитием воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в том числе эндометриоза и хронического эндометрита. Гиперпластические и воспалительные заболевания матки сопровождаются нарушением рецептивности эндометрия за счет дисрегуляции множества факторов, участвующих в процессах пролиферации, васкуляризации и децидуализации клеток. Функциональная активность большинства из этих факторов обусловлена действием лептина, однако к настоящему моменту отсутствуют исследования прямой роли лептина в патогенезе нарушений функционального состояния эндометрия при гиперпластических и воспалительных заболеваниях органов малого таза.

Таким образом, цель настоящего литературного обзора — описать предполагаемые молекулярные механизмы влияния лептина на развитие патологии эндометрия.

Литературный поиск проводился в период с 20.03.2023 по 11.05.2023 с использованием баз научной литературы: NCBI PubMed, Google Scholar (зарубежные источники), Киберленинка, Elibrary (отечественные источники), анализировались литературные источники за период 1995-2023 гг. Для поиска использовались следующие ключевые слова: лептин, эндометриальная дисфункция, эндометриальная рецептивность, воспаление, воспалительные заболевания органов малого таза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** лептин; воспаление; эндометрит; эндометриоз; имплантация эмбриона.

### THE ROLE OF LEPTIN IN ENDOMETRIUM DISORDERS: LITERATURE REVIEW

© Ksennia D. levleva<sup>1\*</sup>, Irina N. Danusevich<sup>1</sup>, Larisa V. Suturina<sup>1</sup>

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

Leptin is not only the main regulator of energy balance, but also it affects the reproductive and immune systems. Leptin and its receptors are expressed in the endometrium and are actively involved in the embryo implantation. According to numerous studies, expression and level changes of leptin are associated with the inflammatory and autoimmune diseases, including endometriosis and chronic endometritis. Hyperplastic and inflammatory diseases of the uterus are accompanied by a violation of the receptivity of the endometrium due to the dysregulation of many factors involved in proliferation, vascularization and decidualization of cells. Activity of most of these factors is due to the leptin action, however, there are no studies of the direct effect of leptin in the pathogenesis of disorders of the endometrium in hyperplastic and inflammatory diseases.

Thus, the purpose of this literature review was to describe the putative molecular mechanisms of the effect of leptin on the development of endometrial pathology.

Literature search was carried out from 03/20/2023 to 05/11/2023 using scientific literature databases: NCBI PubMed, Google Scholar (foreign sources), Cyberleninka, Elibrary (domestic sources): references for the period 1995-2023 were analyzed. The following keywords were used for the search: leptin, endometrial dysfunction, endometrial receptivity, inflammation, pelvic inflammatory disease.

**KEYWORDS:** leptin; inflammation; endometritis; endometriosis; embryo implantation.

#### ВВЕДЕНИЕ

Лептин представляет собой полипептидный гормон длиной 16 кДа, кодирующийся геном *LEP* и в большинстве случаев продуцируемый в жировой ткани. Главная роль лептина в организме — регуляция энергетического баланса через влияние на клеточный метаболизм и аппетит [1, 2]. Рецепторы к лептину по строению

гомологичны первому классу семейства цитокиновых рецепторов [3]. Существует 6 изоформ рецептора к лептину [4], но непосредственно сигнальную функцию выполняет длинная изоформа OBR1 [3], которая экспрессируется в гипоталамусе [5], а также в периферических органах и тканях [5, 6]. Так, например, OBR экспрессируется на адипоцитах, иммунных клетках, в тканях яичника и эндометрия [7].



Помимо регуляции энергетического гомеостаза, лептин необходим для инициации пубертатного периода и оказывает влияние на функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [8]. При этом лептин воздействует на органы и ткани не только через центральные механизмы, но и напрямую, участвуя в регуляции метаболизма, репродуктивной функции и гемопоеза [9–11]. Так, например, в жировой ткани лептин стимулирует окисление липидов и регулирует клеточный гомеостаз триглицеридов [12]. В яичниках прямое воздействие лептина стимулирует выработку стероидных гормонов, а присутствие лептина в эндометрии необходимо для нормальной реализации процессов имплантации [13, 14]. Кроме того, лептин обеспечивает активность иммунной системы, стимулирует пролиферацию иммунных клеток, а также участвует в развитии воспаления [15–17].

В многочисленных исследованиях показана ассоциация уровня лептина с развитием различных хронических воспалительных заболеваний, в том числе аутоиммунных, а также с наличием заболеваний репродуктивной системы (синдром поликистозных яичников (СПКЯ), эндометриоз, хронический эндометрит), в патогенезе которых также играет роль воспаление [18–21].

Таким образом, лептин является гормоном, который играет важную роль не только в регуляции метаболизма, но также необходим для нормального функционирования иммунной системы и адекватного воспалительного ответа. Кроме того, лептин является активным участником регуляции репродуктивной функции, что позволяет предположить его роль в развитии патологии эндометрия. Целью настоящего литературного обзора явилось описать предполагаемые молекулярные механизмы влияния лептина на развитие патологии эндометрия.

Литературный поиск проводился в период с 20.03.2023 по 11.05.2023 с использованием баз научной литературы: NCBI PubMed, Google Scholar (зарубежные источники), Киберленинка, Elibrary (отечественные источники), анализировались литературные источники за период 1995–2023 гг. Для поиска использовались следующие ключевые слова: лептин, эндометриальная дисфункция, эндометриальная рецептивность, воспаление, воспалительные заболевания органов малого таза.

### **НОРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

Концентрация лептина в крови человека зависит не только от количества жировой ткани, но и от пола. Так, у женщин с нормальной массой тела ( $18,5 \leq$  индекс массы тела (ИМТ)  $\leq 5$  кг/м<sup>2</sup>) уровень лептина в сыворотке крови составляет  $23,5 \pm 1,5$  нг/мл с пределами колебаний 4,7–46 нг/мл, а у мужчин с нормальной массой тела —  $9 \pm 0,83$  нг/мл ( $2,65$ – $20,7$  нг/мл) [22]. Имеющиеся различия объясняются уровнем стероидных гормонов, так как эстрогены стимулируют секрецию лептина из жировой ткани, тогда как андрогены, наоборот ингибируют [23].

В течение менструального цикла концентрация лептина изменяется в пределах от 14,9 нг/мл в раннюю фолликулярную фазу до 20,4 нг/мл в середине лютеиновой фазы с максимальным уровнем в период пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) 21,7 нг/мл [24, 25]. Имеются

исследования, указывающие на синхронизацию ночной концентрации лептина с пиками ЛГ у нормально менструирующих женщин [26, 27], что совпадает с результатами исследований на животных. Так, сывороточная концентрация лептина, а также уровень его экспрессии в жировой ткани, повышается в период овуляции у самок крыс [28]. Данная синхронизация концентраций лептина, ЛГ и эстрадиола лучше всего устанавливается при определении в ночные часы, что, предположительно, подтверждает гипотезу о том, что лептин регулирует колебания уровней ЛГ и эстрадиола. Максимальный уровень концентрации лептина ассоциирован с пиками концентрации эстрадиола, прогестерона, тестостерона, ЛГ при овуляции и низкими концентрациями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [27, 29].

Таким образом, у женщин уровень лептина выше, чем у мужчин, и зависит от фазы менструального цикла. Кроме того, уровень лептина коррелирует с концентрациями ЛГ, эстрадиола, прогестерона и тестостерона, что подтверждает его влияние на регуляцию репродуктивной функции у женщин.

### **ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕПТИНА НА ЭНДОМЕТРИЙ**

Впервые влияние лептина на репродуктивную функцию установили в исследованиях на мышах с делецией гена лептина (*ob/ob*), где выявили, что отсутствие продукции лептина обуславливало развитие у животных бесплодия, которое корректировалось введением экзогенного лептина [30]. Лептин может воздействовать на репродуктивную функцию через центральные механизмы (соматотропный релизинг-фактор) и периферические механизмы (прямое воздействие на яичники и эндометрий) [31].

Лептин и его рецепторы экспрессируются в клетках яичников и матки, при этом наибольшая экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) рецепторов к лептину обнаружена в яичниках [32], а именно в гранулезных клетках и в клетках теки [33], где они участвуют в стимуляции продукции стероидов клетками [13]. Так, лептин в низкой концентрации стимулирует, а в высокой концентрации ингибирует экспрессию ферментов, участвующих в синтезе прогестерона [34]. Также низкие дозы лептина стимулируют секрецию прогестерона, тогда как высокие концентрации, наоборот, ингибируют этот процесс [35]. Таким образом, через регуляцию выработки гормонов яичников лептин может оказывать влияние на функциональное состояние эндометрия.

Рецепторы к лептину экспрессируются непосредственно в эндометриальных клетках. Обнаружено, что снижение экспрессии данных рецепторов приводит к снижению фертильности [36] за счет их участия в регуляции процессов имплантации [37].

Уровень экспрессии лептина в эндометрии зависит от фазы менструального цикла. В исследовании эндометрия здоровых женщин репродуктивного возраста Kitawaki et al. (2000 г.) установили экспрессию рецептора к лептину, но не самого гена лептина в клетках слизистой оболочки матки. При этом наименьший уровень экспрессии лептиновых рецепторов регистрировали в середине секреторной фазы менструального цикла [36]. Однако

в другом исследовании показано, что экспрессия лептина в эндометрии регистрируется только в стадию инвазии бластоцисты в эндометрий в преимплантационный период [38].

Karlınoğlu et al. (2019 г.) провели *in vitro* исследование кокультивирования эмбриональных и эндометриальных клеток, по результатам которого обнаружили увеличение экспрессии рецепторов к лептину на поверхности эндометриальных клеток [39], что подтверждает необходимость присутствия лептина для реализации имплантации. В исследовании на мышах с недостаточностью лептина и бесплодием введение рекомбинантного лептина в течение восьми дней приводило к наступлению беременности. При этом беременность не наступала, если лептин прекращали вводить через 0,5–3,5 дня после спаривания, но регистрировалась, если лептин прекращали вводить через 6,5–14,5 дней после спаривания [40]. Исходя из того, что у мышей имплантация происходит на пятый день после спаривания, можно сделать вывод, что лептин необходим для этой стадии беременности [38]. Кроме того, к нарушению процессов имплантации приводило блокирование рецепторов к лептину на третий день беременности [41].

Дальнейшие исследования механизмов влияния лептина на процесс имплантации обнаружили, что лептин способен стимулировать пролиферацию и апоптоз эндометриальных эпителиальных клеток, влиять на эндометриальную рецептивность, иммунную систему матки и децидуализацию клеток эндометрия [42–44].

Так, Tanaka et al. (2008 г.) в исследовании *in vitro* на эндометриальных эпителиальных клетках установили, что инкубация клеточной культуры с лептином в концентрации, соответствующей физиологической норме, обуславливала пролиферацию эндометриальных клеток. Кроме того, лептин стимулировал экспрессию рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а также функционального Fas-антигена, который является активатором клеточного апоптоза [42]. В эксперименте на человеческих эндометриальных клетках установили, что лептин влияет на децидуализацию стимулированных эпителиальных клеток эндометрия путем ингибирования секреции в них пролактина. Авторы предположили, что высокие концентрации лептина могут ингибировать апоптоз в ткани эндометрия, что в свою очередь будет тормозить децидуализацию ткани и может приводить к развитию бесплодия [43].

Yang et al. обнаружили, что лептин стимулирует экспрессию  $\alpha$ - и  $\beta$ 3-интегрина в мышечных эпителиальных клетках матки, что обуславливает его действие на рецептивность эндометрия [44]. Стимулируя выработку  $\beta$ 3-интегрина, лептин повышает адгезию бластоцисты к эндометрию [44]. Установлено, что в клетках эндометрия лептин дозозависимо стимулирует экспрессию  $\beta$ 3-интегрина, а также матричной металлопротеиназы (MMP) 9, связывающегося с гепарином EGF-подобного фактора роста (HB-EGF) и интерлейкина (IL) 1 $\beta$ , остеопонтина и фактора ингибирования лейкемии (LIF), которые являются важными факторами рецептивности эндометрия [46].

Благодаря своим провоспалительным свойствам лептин также стимулирует экспрессию некоторых цитокинов: IL-6 и IL-8, регулирующего роста онкогена  $\alpha$

(GRO $\alpha$ ), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) и макрофагального воспалительного белка 3 $\alpha$  (MIP3 $\alpha$ ) в эндометриальных эпителиальных и стромальных клетках [40]. Данные провоспалительные цитокины в свою очередь принимают участие в процессе имплантации эмбриона.

Таким образом, главной функцией лептина в эндометрии является регуляция процесса имплантации, которую лептин обеспечивает через влияние на факторы рецептивности эндометрия.

### ВЛИЯНИЕ ЛЕПТИНА НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ И РАЗВИТИЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Так как для лептина установлена ассоциация с развитием заболеваний, в патогенезе которых участвует воспаление [16], в том числе заболевания репродуктивной системы [19], а также нарушение иммунного ответа [21], ниже нами представлены имеющиеся сведения о влиянии лептина на данные процессы.

Лептин обладает плейотропным действием на клетки иммунной системы. В моноцитах и макрофагах лептин стимулирует фагоцитарную активность, пролиферацию моноцитов, оксидативный стресс, хемотаксис и индукцию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, IL-12), приводящие к воспалительной инфильтрации [16]. В нейтрофилах лептин оказывает стимулирующее воздействие на выработку свободных радикалов, а также поддерживает секрецию IL-1 $\beta$ , внутриклеточной молекулы адгезии 1 (ICAM-1) и хемокинов, которые обеспечивают процесс хемотаксиса [17]. В эозинофилах и базофилах лептин является активатором хемотаксиса, выброса цитокинов и клеточного выживания [47]. В клетках натуральных киллеров данный адипокин активирует созревание, дифференцировку, активацию и цитотоксичность, а также секрецию IL-2, IL-12, фактора роста клеток киллеров и перфорина [48].

Лептин может действовать как провоспалительный цитокин благодаря структурной схожести с IL-6. В этом случае лептин повышает экспрессию TNF- $\alpha$  и IL-6 [49]. Провоспалительные цитокины в свою очередь также способны регулировать уровень лептина. В исследовании *in vitro* на клеточной линии мышечных адипоцитов 3T3-L1 установили, что TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  зависимо от дозы и времени снижали продукцию и секрецию лептина клетками [50]. Однако в другом исследовании TNF- $\alpha$  снижал экспрессию лептина в клетках 3T3-L1 и жировой ткани мышей, кроме того, уровень мРНК лептина была значимо ниже у мышей с недостаточностью TNF- $\alpha$  в сравнении с обычными мышами [51, 52]. По результатам острого эксперимента установили, что IL-1 $\beta$  может индуцировать повышение уровня лептина в плазме и экспрессию его гена в жировой ткани [50, 53], а также в клетках эндометрия. При этом в другом исследовании на клетках 3T3-L1 инкубация с IL-1 $\beta$  приводила к снижению экспрессии гена лептина [54].

В исследованиях на экспериментальных моделях животных было выявлено, что лептин оказывает стимулирующее действие на развитие аутореактивности. Так, у мышей ob/ob и мышей с делецией рецептора к лептину (db/db) наблюдали резистентность к развитию индуцированных аутоиммунных заболеваний [15, 55]. При этом

в животной модели спонтанной аутореактивности обнаружили, что у самок мышей с нормальной массой тела и сахарным диабетом первого типа (СД1) повышенный уровень лептина предшествовал развитию заболевания. Кроме того, внутрибрюшинное введение рекомбинантного лептина животным ускоряло аутоиммунную деструкцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин, и значительно повышало продукцию интерферона  $\gamma$  (INF $\gamma$ ) в периферических Т-клетках. Эти результаты показывают, что лептин может способствовать провоспалительным клеточным ответам и непосредственно влиять на развитие аутоиммунных заболеваний [56].

Роль лептина в развитии аутоиммунной патологии также подтверждена в многочисленных клинических исследованиях. Так, повышение периферической секреции лептина у человека ассоциировано с развитием таких заболеваний, имеющих в своей основе аутоиммунные механизмы, как эндометриоз, неалкогольный гепатит, хроническое воспаление легких, гломерулонефрит, синдром Бехчета, болезнь Грейвса, СД1 и ревматоидный артрит [15]. Однако результаты исследования взаимосвязи уровня лептина и перечисленных заболеваний у людей крайне противоречивы. Во многих исследованиях указывается отсутствие повышения лептина у пациентов с хроническими воспалительными аутоиммунными заболеваниями [57, 58]. Интересно, что снижение потребляемых калорий или голодание приводит к снижению симптомов воспаления при некоторых аутоиммунных состояниях [59]. Однако стоит отметить, что данные улучшения могут быть связаны не только со снижением уровня вырабатываемого лептина, но и с изменениями уровня других гормонов [15].

Таким образом, основная роль лептина в регуляции иммунной системы заключается в способности повышать активность иммунитета и клеточной пролиферации и снижать апоптоз клеток киллеров. Кроме того, лептин является провоспалительным цитокином, активно участвующим в развитии воспаления, а повышение его уровня ассоциировано с развитием аутоиммунных заболеваний.

### **РОЛЬ ЛЕПТИНА В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ**

К настоящему моменту накоплено небольшое количество данных о роли лептина в патогенезе хронических воспалительных и гиперпластических заболеваний матки. В нашем исследовании мы установили, что у женщин с хроническим эндометритом наблюдаются более низкие концентрации сывороточного лептина. Однако это характерно для женщин без СПКЯ, тогда как у женщин с СПКЯ и хроническим эндометритом такой зависимости не прослеживается [19]. По данным Масякиной и соавт. (2015 г.), гиперлептинемия может являться фактором развития миомы матки, аденомиоза и гиперплазии эндометрия [60].

Наибольшее количество исследований, направленных на установление роли лептина в развитии воспалительных и гиперпластических заболеваний матки, связаны с изучением уровня данного гормона у пациенток с различными формами эндометриоза. Matarese et al.

(2000 г.) выявили повышенный уровень лептина в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом органов малого таза по сравнению со здоровыми женщинами [21]. Также показано, что уровень лептина в перитонеальной жидкости коррелирует со стадией эндометриоза и ассоциированной с ним болью [61]. Кроме того, высокий уровень лептина наблюдается у женщин с эндометриозом, у которых могут наблюдаться проблемы с имплантацией [43].

При исследовании эктопической эндометриальной ткани выявили повышенную экспрессию лептина в ее клетках [62]. Кроме того, в исследовании с участием бесплодных женщин с эндометриомой яичника установили, что экспрессия рецептора к лептину была выше в тканях яичника с эндометриомой у бесплодных пациенток по сравнению с экспрессией рецептора к лептину в тканях нормального яичника у здоровых женщин. Также у женщин с эндометриомой наблюдали положительную корреляцию между уровнем лептина и экспрессией рецептора к нему и высокую концентрацию лептина в содержимом эндометриомы [63]. В другом исследовании у женщин с эндометриозом установили более высокий уровень сывороточного лептина по сравнению со здоровыми женщинами, при этом не выявили статистически значимых различий концентрации лептина в перитонеальной жидкости. Однако у женщин с эндометриомой яичника наблюдали более низкие значения сывороточного и перитонеального лептина в сравнении с пациентками без эндометриомы [64].

Таким образом, к настоящему моменту данные о роли лептина в развитии гиперпластических и воспалительных заболеваний матки фрагментарны и противоречивы, что может быть обусловлено как использованием различных дизайнов и методов выявления такой зависимости, так и сложностью установления механизмов влияния лептина на развитие рассматриваемой патологии.

### **ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕЙСТВИЕМ ЛЕПТИНА**

В регуляции функциональной активности эндометрия ключевую роль играют маточные натуральные киллеры (uNK), которые обеспечивают процессы ангиогенеза и децидуализации в ткани эндометрия, тем самым способствуя имплантации эмбриона и нормальному течению беременности. Giuliani et al. (2014 г.) выявили, что у женщин с привычным невынашиванием беременности и бесплодием с неустановленной причиной (в том числе у женщин с эндометриозом) наблюдается повышенное содержание в эндометрии цитотоксичных uNK [65].

В норме uNK вырабатывают васкулярно-эндотелиальные факторы роста (VEGF) A и C, являющиеся главным активатором ангиогенеза в эндометрии. Кроме того, uNK вырабатывают такие провоспалительные цитокины, как IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , которые также способствуют ремоделированию эндометрия [66–68].

Perdu et al. (2016 г.) установили, что у женщин с ожирением по сравнению со здоровыми женщинами с нормальной массой тела наблюдается значимое снижение количества uNK в эндометрии. При этом в uNK, выделенных от женщин с ожирением, обнаружили повышенную

экспрессию различных белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста (IGFBPs) и тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP), а также матричных металлопротеиназ (MMPs), которые ингибируют процессы развития трофобласта и ремоделирования сосудов [69]. Однако авторы не установили механизм снижения количества uNK в матке женщин с ожирением. Одним из возможных механизмов может быть влияние повышенной концентрации лептина, которая наблюдается при ожирении, так как лептин способен увеличивать экспрессию MMPs. Так, лептин опосредованно стимулирует экспрессию MMP-2 и 9, которые принимают активное участие в имплантации [70]. Кроме того, в NK лептин активирует созревание, дифференцировку, активацию и цитотоксичность, а также секрецию IL-2, IL-12, фактора роста клеток киллеров и перфорина [48]. Однако на настоящий момент отсутствуют данные о проявлении данных свойств лептина непосредственно на uNK.

Wu et al. (2007 г.) установили, что аномальная экспрессия лептина в эктопических эндометриальных клетках может возникать вследствие пролонгированного гипоксического стресса в перитонеальной полости под действием фактора, индуцированного гипоксией 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), который активирует промотор гена лептина [71]. Кроме того, HIF-1 $\alpha$  стимулирует индуцированный гипоксией ангиогенез через активацию VEGF [72]. Установлено, что лептин коэкспрессируется с VEGF и стимулирует необходимые ангиогенные факторы, которые в дальнейшем повышают экспрессию VEGF. Так лептин обеспечивает процессы неоваскуляризации и модулирует ангиогенную активность VEGF в этих тканях [73, 74]. Стоит отметить, что оптимальный уровень VEGFA необходим для регуляции эндометриальной рецептивности [75]. Роль лептина

в развитии эндометриоза может быть объяснена его ангиогенными свойствами, однако описанные выше исследования проводились на эндотелиальных клетках сосудов, но не на клетках эндометрия.

Эндометриоз считается воспалительным заболеванием, при развитии которого наблюдают повышение уровней IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  в перитонеальной жидкости и в сыворотке крови пациенток [76, 77]. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов наблюдается также в эндометриальной ткани женщин, страдающих хроническим эндометритом [78, 79]. Наличие данных изменений может быть связано с повышенным уровнем лептина у таких пациенток, который обуславливает избыточную экспрессию и секрецию данных цитокинов [49].

Установлено, что индукцию HIF-1 $\alpha$  в эндометриальных эпителиальных клетках может вызывать комбинация таких провоспалительных факторов, как IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и липополисахариды (ЛПС), которые принимают активное участие в патогенезе хронического эндометрита [80]. В свою очередь лептин обладает провоспалительными свойствами и повышает секрецию TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-12 [49]. Исходя из данных, что рецепторы к лептину экспрессируются в клетках эндометрия [7] и участвуют в процессе имплантации [38], в том числе за счет модулирования экспрессии провоспалительных цитокинов [46], можно предположить, что лептин способен участвовать в патогенезе развития хронического эндометрита. К настоящему моменту отсутствуют исследования, напрямую указывающие на наличие такого механизма. Предположительная схема патогенетического действия повышенного уровня лептина на рецептивность эндометрия представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1.** Предположительный механизм влияния повышенной концентрации лептина на рецептивность эндометрия у женщин с воспалительными и гиперплазивными заболеваниями матки.

**Примечание:** IL-1 $\beta$  — интерлейкин 1 $\beta$ ; TNF $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; uNK-клетки — маточные натуральные киллеры; MMP2 — металлопротеиназа 2; MMP9 — металлопротеиназа 9; пунктирными стрелками показаны предположительные пути воздействия лептина на клетки и ткани слизистой оболочки матки.

В нашем предыдущем исследовании мы установили, что у женщин более низкая сывороточная концентрация лептина являлась протективным фактором по отношению к развитию хронического эндометрита. Однако мы не проводили исследований по установлению молекулярных механизмов выявленной зависимости [19].

Таким образом, в нарушении функции эндометрия при гиперпластических и воспалительных заболеваниях эндометрия принимают участие большое количество различных иммунных, ангиогенных и провоспалительных факторов, дисрегуляция которых может быть обусловлена различными механизмами, в том числе аномальной экспрессией, продукцией и активностью лептина. Однако в большинстве исследований прямая роль лептина в регуляции данных факторов установлена для клеток и тканей, находящихся за пределами матки, что требует проведения дополнительных исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лептин представляет собой гормон жировой ткани, основной функцией которого является регуляция энергетического обмена и пищевого поведения. При этом за последние десятилетия накоплены данные об его активном участии в регуляции других функций организма, в том числе репродуктивной. Рецепторы к лептину и сам лептин активно экспрессируются в тканях яичника и эндометрия [32, 33], оказывая влияние на выработку стероидных гормонов [13], овуляцию и рецептивность эндометрия [14].

Нормальный уровень лептина в организме женщины зависит не только от количества жировой ткани, но и от стадии менструального цикла, что указывает на зависимость продукции лептина от уровня гипофизарных и половых гормонов [24, 25]. Показано, что уровень лептина в сыворотке крови коррелирует с сывороточными концентрациями эстрадиола, прогестерона, тестостерона и ЛГ [26, 27].

Уровень лептина и его рецептора в эндометрии также зависит от стадии менструального цикла [36], а его адекватная экспрессия обуславливает процесс имплантации эмбриона [38] в результате регуляции пролиферации, апоптоза и децидуализации эндометриальных клеток, а также участия в функционировании иммунной системы матки [42–44].

В многочисленных исследованиях показана ассоциация уровня лептина с развитием различных хронических воспалительных заболеваний [15], в том числе заболеваний органов малого таза (хронический эндометрит, эндометриоз) [19, 21]. Это может быть обусловлено тем, что лептин за счет сродства к IL-6 обладает провоспалительными свойствами [49], а также является активным стимулятором функции лейкоцитов, в том числе натуральных киллеров [16, 48].

Известно, что в регуляции функциональной активности эндометрия и имплантации эмбриона ключевую

роль играют uNK. У женщин с ожирением наблюдают сниженное количество uNK в эндометрии. При этом данные клетки обладают повышенной цитотоксичностью [65]. Одним из механизмов развития данного состояния может быть повышенный уровень лептина, наблюдающийся при ожирении. В результате может происходить дисрегуляция таких важных факторов имплантации как MMPs, IGFBPs и VEGF, которые обеспечивают процессы децидуализации и неоваскуляризации эндометрия [70, 73, 74] а также гиперпродукция провоспалительных цитокинов IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  [49].

Несмотря на установленную роль лептина в регуляции процесса имплантации, к настоящему моменту отсутствуют исследования, подтверждающие патогенетическое значение изменений экспрессии и продукции лептина и его рецептора в развитии воспалительных и гиперпластических заболеваний эндометрия. В большинстве исследований установлена ассоциация изменения уровня лептина с наличием заболевания, но не механизмы его воздействия на развитие патологии [19, 21, 60]. Кроме того, отсутствуют данные о роли лептина в функционировании uNK, а также экспрессии VEGF и провоспалительных цитокинов непосредственно в эндометрии как здоровых женщин, так и женщин с воспалительными и гиперпластическими заболеваниями матки.

Таким образом, согласно имеющимся данным лептин является активным участником регуляции репродуктивной функции у женщин за счет его роли в реализации процесса имплантации эмбриона. Несмотря на установленную ассоциацию уровня лептина с наличием воспалительных и гиперпластических заболеваний эндометрия, на настоящий момент отсутствуют данные о его патогенетической роли в развитии данной патологии. Это обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на установление роли лептина в регуляции факторов рецептивности эндометрия как в норме, так и при патологических состояниях.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственной бюджетной темы №121022500180-6 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Иевлева К.Д. — концепция и написание рукописи; Данусевич И.Н. — концепция и редактирование рукописи; Сутурина Л.В. — концепция и редактирование рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med.* 2010;152:93-100. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00008>
- Zhang F, Chen Y, Heiman M, DiMarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm.* 2005;71:345-372. doi: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(05\)71012-8](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(05)71012-8)
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 1995;83:1263-1271. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90151-50](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90151-50)
- Guan XM, Hess JF, Yu H, et al. Differential expression of mRNA for leptin receptor isoforms in the rat brain. *Mol Cell Endocrinol.* 1997;133:1-7. doi: [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(97\)00138-X](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(97)00138-X)
- Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, et al. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(13):6231-5. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.13.6231>
- Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, et al. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ hybridization. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;232(2):383-7. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6245>
- LEPR leptin receptor [Internet]. *National Library of Medicine.* c2022 – [cited 16 May 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3953>
- Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth – a review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:869-874. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802328>
- Shimabukuro M, Ohneda M, Lee Y, Unger RH. Role of nitric oxide in obesity-induced beta cell disease. *J Clin Invest.* 1997;100(2):290-5. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119534>
- Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, et al. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood.* 1997;89(5):1507-12
- Bjørbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem.* 1997;272(51):32686-95. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.51.32686>
- Reidy SP, Weber J-M. Leptin: An essential regulator of lipid metabolism. *Comp Biochem Physiol Part A Mol Integr Physiol.* 2000;125:285-298. doi: [https://doi.org/10.1016/S1095-6433\(00\)00159-8](https://doi.org/10.1016/S1095-6433(00)00159-8)
- Hausman GJ, Barbb CR, Lents CA. Leptin and reproductive function. *Biochimie.* 2012;94:2075-2081. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.02.022>
- González RR, Caballero-Campo P, Jasper M, et al. Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4883-4888. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7060>
- La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(5):371-379. doi: <https://doi.org/10.1038/nri1350>
- Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilarinho-García T, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in inflammation and vice versa. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):1-24. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21165887>
- Hellewell G, Weetman AP, Ross Hamid M, et al. α Neutrophils via Induction of TNF-Leptin Indirectly Activates Human. *J Immunol References.* 2004;172:1809-1814. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.3.1809>
- Иевлева КД., Данусевич И.Н., Сутурина Л.В. Роль лептина и ядерного рецептора PPARγ в патогенезе синдрома поликистоза яичников // *Проблемы эндокринологии.* — 2021. — Т. 66. — №6. — С. 74–80. [Ievleva KD, Danusevich IN, Suturina LV. Role of leptin and nuclear receptor PPARγ in PCOS pathogenesis. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(6):74-80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12620>
- Шарифулин Э.М., Игумнов И.А., Круско О.В., и др. Особенности хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников // *Acta Biomedica Scientifica.* — 2020. — Т. 5. — №6. — С. 27. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.3> [Sharifulin EM, Igumnov IA, Krusko OV, et al. Features of Chronic Endometritis in Women of Reproductive Age with Polycystic Ovary Syndrome. *Acta Biomedica Scientifica.* 2020;5(6):27-36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.3>
- Peng Y, Yang H, Song J, et al. Elevated serum leptin levels as a predictive marker for polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol.* 2002;13:84516. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.845165>
- Matarese G, Alviggi C, Sanna V, et al. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2483-2487. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6703>
- Isidori AM, Strollo F, More M, et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1954-1962. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6572>
- Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(3):293-311. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1430293>
- Riad-Gabriel MG, Jinagouda SD, Sharma A, et al. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol.* 1998;139(5):528-531. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1390528>
- Ahrens K, Mumford SL, Schliep KC, et al. Serum leptin levels and reproductive function during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):248e241-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.009>
- Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, et al. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(5):2541-2546. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.5.2541>
- Sir-Petermann T, Piwonka V, Perez F, et al. Are circulating leptin and luteinizing hormone synchronized in patients with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod.* 1999;14(6):1435-1439. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/14.6.1435>
- Fungfuang W, Nakada T, Nakao N, et al. Serum leptin concentrations, leptin mRNA expression, and food intake during the estrous cycle in rats. *Lab Anim Res.* 2013;29(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.5625/lar.2013.29.1.1>
- Licinio AB, Mantzoros C, Kaklamani V, et al. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(5):2541-2546. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.5.2541>
- Zhao Y, Kreger DO, Brannian JD. Leptin concentrations in serum and follicular fluid during gonadotropin stimulation cycles. *J Soc Gynecol Invest.* 1998;5:51-50A
- Childs GV, Odle AK, MacNicol MC, MacNicol AM. The Importance of Leptin to Reproduction. *Endocrinol.* 2021;162(2):bqaa204. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa204>
- Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Novel. B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med.* 1996;2(5):585-589. doi: <https://doi.org/10.1038/nm0596-585>
- Karlsson C, Lindell K, Svensson E, et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4144-4148. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.12.4446>
- Bilbao MG, Di Yorio MP, Faletti AG. Different levels of leptin regulate different target enzymes involved in progesterone synthesis. *Fertil. Steril.* 2013;99:1460-1466. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.014>
- Galvão A, Tramontano A, Rebordão MR, et al. Opposing roles of leptin and ghrelin in the equine corpus luteum regulation: an in vitro study. *Mediat Inflamm.* 2014;2014:1-13. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/682193>
- Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H, et al. Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1946-50. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6567>
- González RR, Caballero-Campo P, Jasper M, et al. Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4883-4888. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7060>
- Cervero A, Horcajadas JA, Martín J, et al. The leptin system during human endometrial receptivity and preimplantation development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2442-2451. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032127>
- Kaplanoğlu S, Kaplanoğlu GT, Çinar Ö, et al. Is leptin receptor expression triggered in the case of embryo transfer to endometrium coculture? *Turk J Med Sci.* 2019;49:1014-1018. doi: <https://doi.org/10.3906/sag-1810-160>
- Malik NM, Carter ND, Murray JF, et al. Leptin requirement for conception, implantation, and gestation in the mouse. *Endocrinol.* 2001;142:5198-5202. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.142.12.8535>

41. Ramos MP, Rueda BR, Leavis PC, Gonzalez RR. Leptin serves as an upstream activator of an obligatory signaling cascade in the embryo implantation process. *Endocrinol.* 2005;146:694-701. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-1186>
42. Tanaka T, Umesaki N. Leptin regulates the proliferation and apoptosis of human endometrial epithelial cells. *Int J Mol Med.* 2008;22:683-689. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.00000073>
43. Tanaka T, Utsunomiya T, Bai T, et al. Leptin inhibits decidualization and enhances cell viability of normal human endometrial stromal cells. *Int J Mol Med.* 2003;12:95-98. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.12.1.95>
44. Yang YJ, Cao YJ, Bo SM, et al. Leptin-directed embryo implantation: leptin regulates adhesion and outgrowth of mouse blastocysts and receptivity of endometrial epithelial cells. *Anim Reprod Sci.* 2006;92:155-167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2005.05.019>
45. Altmae S, Reimand J, Hovatta O, et al. Research resource: interactome of human embryo implantation: identification of gene expression pathways, regulation, and integrated regulatory networks. *Mol Endocrinol.* 2012;26(1):203-217. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2011-1196>
46. Fukuda J, Nasu K, Sun B, et al. Effects of leptin on the production of cytokines by cultured human endometrial stromal and epithelial cells. *Fertil Steril.* 2003;80(Suppl. 2):783-787. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00776-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00776-3)
47. Conus S, Bruno A, Simon HU. Leptin is an eosinophil survival factor. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1228-1234. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2005.09.003>
48. Zhao Y, Sun R, You L, et al. Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;300(2):247-252. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)02838-3](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)02838-3)
49. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine.* 2017;98:51-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.10.011>
50. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;190(1-2):91-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(02\)00007-2](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(02)00007-2)
51. Kirchgessner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest.* 1997;100:2777-2782. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119824>
52. Langhans W, Hrupka B. Interleukins and tumor necrosis factor  $\alpha$  as inhibitors of food intake. *Neuropeptides.* 1999;33:415-424. doi: <https://doi.org/10.1054/npep.1999.0048>
53. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest.* 1996;97:2152-2157. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI118653>
54. Granowitz EV. Transforming growth factor- $\beta$  enhances and pro-inflammatory cytokines inhibit ob gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997;240:382-385. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7663>
55. Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J Immunol.* 2002;168:875-82. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.2.875>
56. Matarese G, Sanna V, Lechler RI, et al. Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diabetes.* 2002;51(5):1356-61. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1356>
57. Hoppin AG, M KL, Zurakowski D, et al. Serum leptin in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26(5):500-505. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-199805000-00003>
58. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4):1215-1219. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9806134>
59. Beach RS, Gershwin ME, Hurley LS. Nutritional factors and autoimmunity. III. Zinc deprivation versus restricted food intake in MRL/l mice – the distinction between interacting dietary influences. *J Immunol.* 1982;129(6):2686-2692
60. Масыкина А.В., Кудрина Е.А. Диагностика и лечение доброкачественных гиперпластических заболеваний матки у женщин с эндокринно-обменными нарушениями // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* — 2015. — №3. — С. 20-24. [Masyakina AV, Kudrina EA. Diagnosis and treatment of benign hyperplastic diseases of the uterus in women with endocrine metabolic disorders. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2015;3:20-24. (In Rus)]
61. Bedaiwy MA, Falcone T, Goldberg JM, et al. Peritoneal fluid leptin is associated with chronic pelvic pain but not infertility in endometriosis patients. *Hum Reprod.* 2006;21:788-91. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dei376>
62. Wu MH, Chuang PC, Chen SM, et al. Increased leptin expression in endometriosis cells is associated with endometrial stromal cell proliferation and leptin gene-upregulation. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:456-464. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/8.5.456>
63. Zendron C, Gonçalves HF, Cavalcante FS, et al. Increased expression of the leptin receptor in human ovaries affected by endometrioma and detection of high levels of leptin in the ovarian endometrial fluid. *J Ovarian Res.* 2014;7:2. doi: <https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-2>
64. Gonçalves HF, Zendron C, Cavalcante FS, et al. Leptin, its receptor and aromatase expression in deep infiltrating endometriosis. *J Ovarian Res.* 2015;8:53. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0180-0>
65. Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA, et al. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or current pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(3):262-269. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12259>
66. Kim M, Park HJ, Seol JW, et al. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodelling during pregnancy. *EMBO Mol Med.* 2013;5(9):1415-30. doi: <https://doi.org/10.1002/emmm.201302618>
67. Xiong S, Sharkey AM, Kennedy PR, et al. Maternal uterine NK cell-activating receptor KIR2DS1 enhances placentation. *J Clin Invest.* 2013;123(10):4264-72. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI68991>
68. Kieckbusch J, Gaynor LM, Moffett A, Colucci F. MHC-dependent inhibition of uterine NK cells impedes fetal growth and decidual vascular remodelling. *Nat Commun.* 2014;5:3359. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms4359>
69. Perdu S, Castellana B, Kim Y, et al. Maternal obesity drives functional alterations in uterine NK cells. *JCI Insight.* 2016;1(11):e85560. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.85560>
70. Olea-Flores M, Zuñiga-Eulogio M, Tacuba-Saavedra A, et al. Leptin promotes expression of EMT-related transcription factors and invasion in a src and FAK-dependent pathway in MCF10a mammary epithelial cells. *Cells.* 2019;8(10):1133. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8101133>
71. Wu MH, Chen KF, Lin SC, et al. Aberrant expression of leptin in human endometriotic stromal cells is induced by elevated levels of hypoxia inducible factor-1. *Am J Pathol.* 2007;170(2):590-598. doi: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060477>
72. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol.* 1996;16(9):4604-13. doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.16.9.4604>
73. Nwadozi E, Ng A, Strömberg A, et al. Leptin is a physiological regulator of skeletal muscle angiogenesis and is locally produced by PDGFR $\alpha$  and PDGFR $\beta$  expressing perivascular cells. *Angiogenesis.* 2019;22(1):103-115. doi: <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9641-6>
74. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, et al. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(11):6390-5. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.101564798>
75. Guo X, Yi H, Li TC, et al. Role of Vascular endothelial growth factor (VEGF) in human embryo implantation: Clinical Implications. *Biomolecules.* 2021;11(2):253. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11020253>
76. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789-99. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17403-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17403-5)
77. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64:151-154
78. Danusevich IN, Lazareva LM, Nemchenko UM, Kolesnikova LI. Endometrial Cytokines in Women with Reproductive Disorders. *International Journal of Biomedicine.* 2021;11(4):526-531. doi: [https://doi.org/10.21103/Article11\(4\)\\_OA20](https://doi.org/10.21103/Article11(4)_OA20)
79. Danusevich IN, Sharifulin EM, Nemchenko UM, Kolesnikova LI. Features of the immune system functioning with persistence of infectious agents in women with chronic endometrial inflammation and reproductive disorders. *International Journal of Biomedicine.* 2020;10(4):362-368. doi: [https://doi.org/10.21103/Article10\(4\)\\_OA6](https://doi.org/10.21103/Article10(4)_OA6)
80. Hashimoto Y, Tsuzuki-Nakao T, Kida N, et al. Inflammatory cytokine-induced HIF-1 activation promotes epithelial-mesenchymal transition in endometrial epithelial cells. *Biomolecules.* 2023;11:210. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11010210>

Рукопись получена: 07.11.2024. Одобрена к публикации: 19.12.2024. Опубликовано online: 30.10.2024.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Иевлева Ксения Дмитриевна**, к.м.н. [Ievleva Kseniia Dmitrievna, Can. of Med. Sc.]; 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16 [664003, Irkutsk, 16 Timiryazev st.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0177-234X>; SPIN-код: 2743-9932; e-mail: [asiy91@mail.ru](mailto:asiy91@mail.ru)

**Данусевич Ирина Николаевна**, д.м.н. [Danusevich Irina Nicolaevna, Doc. of Med. Sc.];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>; SPIN-код: 6289-3358; e-mail: [irinaemails@gmail.com](mailto:irinaemails@gmail.com)

**Сутурина Лариса Викторовна**, профессор, д.м.н. [Suturina Larisa Victorovna, professor, Doc. of Med. Sc.];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>; SPIN-код: 9419-0244; e-mail: [lsuturina@mail.ru](mailto:lsuturina@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Иевлева К.Д., Данусевич И.Н., Сутурина Л.В. Роль лептина в развитии патологии эндометрия: литературный обзор // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — № — С. 106-114. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13397>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Ievleva KD, Danusevich IN, Suturina LV. The role of leptin in endometrium disorders: literature review. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(5):106-114. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13497>



