

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КУБГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

На правах рукописи

Кузнецова Елена Анатольевна

**ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА
И ОПТИМИЗАЦИЯ ИХ ДИАГНОСТИКИ У МУЖЧИН
С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

1.5.4. Биохимия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор биологических наук, доцент

Есауленко Елена Евгеньевна

Краснодар – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Проблема ожирения в XXI веке	13
1.2. Специфика висцерального ожирения	17
1.3. Взаимосвязь висцерального ожирения, метаболического синдрома и мужского гипогонадизма	19
1.4. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома	22
1.5. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и дефицит тестостерона у мужчин	26
1.6. Роль альдостерона и кортизола в развитии метаболического синдрома	29
1.7. Взаимосвязь гиперкортицизма и андрогенного дефицита у мужчин	31
1.8. Проблемы диагностики мужского гипогонадизма	33
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Общая характеристика и дизайн исследования	36
2.2. Характеристика основной и контрольной группы пациентов	37
2.3. Методы исследования	44
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ	51
3.1. Комплексная оценка антропометрических, гемодинамических параметров и биохимических показателей	51
3.1.1. Характеристика антропометрических параметров	51

3.1.2. Исследование показателей артериального давления	53
3.1.3. Характеристика показателей липидного спектра	55
3.1.4. Изменения параметров углеводного обмена	57
3.1.5. Анализ биохимических маркеров цитолиза и фиброза печени ...	60
3.1.6. Обобщение результатов раздела	62
3.2. Анализ клинических и биохимических параметров андрогенного статуса мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени	63
3.2.1. Анализ клинической симптоматики дефицита андрогенов	63
3.2.2. Характеристика лабораторных показателей андрогенного статуса	67
3.3. Исследование зависимости возраста, концентрации тестостерона и сексстероид-связывающего глобулина	75
3.3.1. Результаты сравнительного анализа в возрастных подгруппах ..	76
3.3.2. Результаты регрессионного анализа зависимости общего тестостерона, возраста и сексстероид- связывающего глобулина	79
3.3.3. Изучение чувствительности и специфичности определения тестостерона в слюне в зависимости от времени суток	80
3.3.4. Взаимосвязь параметров андрогенного статуса с показателями цитолиза и фиброза печени	81
3.4. Обобщение результатов анализа андрогенного статуса пациентов	83
3.5. Оценка стероидпродуцирующей функции надпочечников при ожирении и метаболически ассоциированной жировой болезни печени у мужчин	84
3.5.1. Результаты сравнительного и корреляционного анализа продукции альдостерона	85
3.5.2. Результаты сравнительного и корреляционного анализа продукции кортизола	86
3.5.3. Обобщение результатов раздела	92

Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	113
ПРИЛОЖЕНИЯ	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Распространенность ожирения в мире носит характер неинфекционной эпидемии: избыточный вес имеет 39 % мирового населения, из них более 650 млн страдают ожирением [18]. Особенности «мужского» типа ожирения способствуют развитию артериальной гипертензии, нарушений углеводного и липидного обмена, сочетание которых именуется как «метаболический синдром», компонентом которого считается метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) [2]. Распространенность МАЗБП у мужчин молодого и среднего возраста в 2,5–3 раза выше, чем у паритетных по возрасту женщин, только после менопаузы заболеваемость МАЗБП у женщин достигает уровней, наблюдаемых у мужчин, что объясняется различиями в уровне половых гормонов [85].

У мужчин висцеральное ожирение и инсулинорезистентность, характерные для МАЗБП, тесно связаны с нарушением баланса стероидных гормонов, в частности, тестостерона и гормонов коркового вещества надпочечников [200; 220]. Наличие данной взаимосвязи подчеркивает необходимость диагностики нарушений андрогенного статуса у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

Однако на сегодняшний день общепринятый стандартизированный метод исследования уровня тестостерона отсутствует, диагностические лаборатории используют различные тест системы для определения стероидных гормонов, что затрудняет интерпретацию результатов [79; 105]. Наиболее точной методикой определения концентрации тестостерона является жидкостная тандемная хромато-масс-спектрометрия [19], но этот метод в настоящее время не является общедоступным из-за финансовых и технических ограничений [30]. Перспективной в данном отношении является методика определения содержания свободного тестостерона в слюне

методом иммуноанализа, т.к. современные технологии иммуноанализа позволяют определять очень малые концентрации слюнных стероидов.

Степень разработанности темы. За последние годы опубликовано немало работ, посвященных изучению взаимосвязей мужского гипогонадизма и МАЖБП мужчин [118; 130; 179; 191; 196], однако для оценки уровня свободного тестостерона во всех случаях используется математический метод, основанный на знании концентраций общего тестостерона, сексстероид-связывающего глобулина и альбумина. Учитывая данный факт, возможность оценки свободного тестостерона в слюне у мужчин с МАЖБП требует изучения. Также не изучен вопрос, касающийся изменений свободного тестостерона в слюне у мужчин с МАЖБП при прогрессировании данного заболевания и развитии фибротических изменений печени.

В современных рекомендациях по диагностике и лечению мужского гипогонадизма [14; 79; 132] отсутствуют упоминания об использовании исследования слюны для определения уровня свободного тестостерона. По всей видимости, это связано с противоречивой оценкой метода. Есть работы, доказывающие, что тестостерон слюны является стабильным и надежным маркером гипогонадизма у мужчин, т.к. он высоко коррелирует с сывороточными концентрациями свободного тестостерона [8; 29; 51; 65; 107; 163]. Однако, часть исследований демонстрирует достаточно резкие колебания концентраций слюнных стероидов [226] и отсутствие значимых корреляций между свободным тестостероном сыворотки крови и слюны [143], что является основанием для исследования возможности использования показателей тестостерона слюны в качестве маркеров гипогонадизма при МАЖБП у мужчин.

Роль кортикостероидов в патогенезе висцерального ожирения достаточно хорошо изучена. Известно, что продукция кортизола и тестостерона взаимно влияют друг на друга [220; 227], однако, исследования

данной взаимосвязи проводились в условиях физической нагрузки или психического стресса, тогда как данные о взаимовлиянии кортизола и тестостерона у мужчин с МАЖБП нуждаются в изучении. Саливадиагностика, благодаря простоте сбора материала, является предпочтительной для оценки свободных, наиболее информативных форм стероидов, изучение которых может внести дополнительный вклад в диагностику гормональных изменений, развивающихся при ожирении и МАЖБП.

Цель исследования: совершенствование диагностики функционального гипогонадизма и гиперкортицизма у мужчин молодого и среднего возраста с абдоминальным ожирением и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

Задачи исследования:

1. Провести оценку андрогенного статуса мужчин с абдоминальным ожирением и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени в зависимости от степени фиброза печени.

2. На основании изучения взаимовлияния дефицита тестостерона и метаболически ассоциированной жировой болезни печени выделить косвенные маркеры фиброза печени у мужчин с абдоминальным ожирением.

3. Оценить диагностическую значимость исследования свободного тестостерона в слюне для выявления гипогонадизма у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

4. Изучить особенности суточного ритма продукции тестостерона и кортизола и их концентраций в слюне в утренние и вечерние часы у мужчин с абдоминальным ожирением и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

Научная новизна:

1. Впервые у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени оценена возможность исследования свободных форм

тестостерона в слюне. На основании сравнительного анализа математического метода определения свободного тестостерона и исследования свободного тестостерона в слюне, а также на основании изучения чувствительности и специфичности данных методов диагностики мужского гипогонадизма установлено, что тестостерон слюны является адекватным маркером дефицита тестостерона при метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Чувствительность и специфичность данного исследования повышается при совместной оценке концентрации тестостерона в утренней и вечерней порциях слюны.

2. Впервые проведена комплексная оценка андрогенного статуса в зависимости от стадии фиброза печени.

3. Впервые исследовано взаимное влияние изменений концентрации кортизола и тестостерона слюны у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Выявлены разнонаправленные циркадные особенности взаимодействия тестостерона и кортизола: в утренние часы наблюдаются прямые корреляционные взаимосвязи уровня этих гормонов, тогда как в вечернее время регистрируются обратные корреляционные взаимосвязи.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Теоретическая значимость работы заключается в расширении имеющихся представлений о патобиохимии изменений гормонального статуса у мужчин, страдающих метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Проведенное исследование показало, что определение свободных форм тестостерона в слюне может быть широко использовано в клинической практике в качестве адекватного неинвазивного и недорогого метода диагностики нарушений стероидогенеза при ожирении и МАЖБП у мужчин. Для уточнения характера гормональных нарушений, возникающих при ожирении и МАЖБП мужчин, рекомендуется проводить исследование суточной вариабельности свободного тестостерона и кортизола слюны с обязательным определением этих гормонов в вечерние часы.

Методология и методы исследования. В рамках настоящего исследования было обследовано 155 мужчин молодого и среднего возраста (от 20 до 50 лет), из них 125 пациентов составили основную группу. Для достижения цели и решения поставленных задач пациенты основной группы были поделены на две подгруппы в зависимости от наличия и степени фиброза по данным ультразвуковой эластометрии печени: подгруппа 1 – пациенты с отсутствием фиброза или легким фиброзом (F_{0-1}) – 78 мужчин, подгруппа 2 – пациенты с фиброзом средней или тяжелой степени (F_{2-3}) – 47 мужчин. Группы были паритетны по возрасту ($p < 0,05$). Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте от 23 до 50 лет. Для оценки биохимических показателей проводился забор венозной крови натощак. В день забора крови у исследуемых пациентов также осуществляли сбор слюны в утреннее и вечернее время ($8^{30} - 9^{00}$ час и $21^{30} - 22^{00}$ час).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Самым мощным предиктором дефицита общего тестостерона при метаболически ассоциированной жировой болезни печени у мужчин молодого и среднего возраста является уменьшение концентрации сексстероид-связывающего глобулина.

2. О наличии фиброза печени у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени свидетельствует увеличение уровня и сексстероид-связывающего глобулина и уменьшение концентрации свободного тестостерона.

3. Исследование концентрации свободного тестостерона в слюне является информативным методом, так как, в отличие от традиционного математического расчета, позволяет оценить особенности метаболизма тестостерона. Тестостерон слюны, собранной в вечернее время ($21^{30} - 22^{00}$ час), является более адекватным маркером дефицита андрогенов при неалкогольной жировой болезни печени у мужчин, чем тестостерон утренней слюны ($8^{30} - 9^{00}$ час).

4. Уровни кортизола и тестостерона у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени значимо коррелируют друг с другом, причем направленность взаимного влияния изменяется в зависимости от времени суток.

Степень достоверности и апробации работы. Лабораторные биохимические исследования выполнены на базе биохимических лабораторий кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и ГБУЗ «ГКБ № 1 г. Краснодара» МЗ КК, оснащенных современным биохимическим оборудованием, необходимым для выполнения поставленных задач в соответствии с дизайном работы. Материал для статистической обработки данных включал протоколы исследования биоматериала 155 пациентов, у которых осуществлялся забор слюны и венозной крови. Это позволило сформировать объемные выборки, достаточные для проведения статистической обработки данных, которая проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 Windows, StatSoft, Inc., США.

Диссертационное исследование выполнено в рамках комплексных тем научно-исследовательской работы кафедры фундаментальной и клинической биохимии: № АААА-А17-117060610055-4 (2016–2021 гг.) «Изучение молекулярных механизмов и разработка инновационных биохимических подходов диагностики, мониторинга и коррекции адаптационного потенциала у лиц, работающих в экстремальных условиях, при высоких физических нагрузках и различных патологических состояниях», № 121110900082-3 (2021–2026 гг.) «Исследование молекулярных механизмов патологических процессов в условиях коморбидных форм социально значимых заболеваний» в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; и комплексных тем научно-исследовательской работы кафедры пропедевтики внутренних болезней: № АААА-А18-118062590124-7 (2017–2021 гг.) «Оптимизация методов диагностики и лечения больных кардиологического и эндокринологического профиля», № 122070700039-5

(2022–2026 гг.) «Совершенствование методов диагностики и лечения больных терапевтического профиля с учётом коморбидных состояний».

Основные результаты выполненной диссертационной работы доложены и обсуждены на VII Съезде биохимиков России, X Российском симпозиуме «Белки и пептиды», VII Съезде физиологов СНГ (Сочи-Дагомыс, 2021), научно-практической конференции с международным участием «Биохимия XXI века» (Краснодар, 2021), на международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения внутренних болезней» (Фергана, 2022).

Внедрение результатов исследования. Разработанные в диссертации положения внедрены в педагогический процесс на кафедре фундаментальной и клинической биохимии и на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Основные практические результаты диссертации внедрены в лабораторную практику Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ «ГКБ № 1 г. Краснодара» МЗ КК.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 5 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Диссертантом проведена разработка дизайна исследования (90 %), проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных источников (97 %). Самостоятельно автором выполнено: общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, исследование объективного статуса; анкетирование пациентов для выявления клинических симптомов андрогенного

дефицита, забор венозной крови и подготовка к автоматизированному исследованию биохимических параметров и гормонального профиля (центрифугирование, аликвотирование), дальнейшая интерпретация, систематизация и статистический анализ полученных данных с использованием пакетов прикладных программ (85 %). Соискатель принимал непосредственное участие в составлении выводов и формулировании научных положений, положений для внедрения, разработке практических рекомендаций (86 %), написании статей (80 %) и тезисов (90 %), подготовил текст и иллюстративный материал диссертации (97 %).

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 34 рисунками, 18 таблицами. Библиографический указатель включает 236 источников: 42 отечественных и 194 зарубежных авторов.

Глава 1.
БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У МУЖЧИН
С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Проблема ожирения в XXI веке

На сегодняшний день ожирение является глобальной медицинской, социальной и экономической проблемой, что связано с неуклонным ростом как заболеваемости, так осложнений и смертности от тех или иных причин, связанных с ожирением [20; 127].

По данным ВОЗ за последние сорок лет распространенность ожирения резко возросла. На сегодняшний день около 39 % мирового населения в возрасте 18 лет и старше имеют избыточный вес, а около 13 % страдают ожирением. При этом отмечается, что большая часть людей проживает в странах, где смертность от болезней, ассоциированных с ожирением, превышает смертность, связанную с низким весом [18]. В то время как США в настоящее время занимают первое место по уровню распространенности ожирения (36,5 %), Европа находится на втором месте в мире со средней распространенностью 15,9 % [129].

В Российской Федерации по результатам выборочного исследования, проведенного росстатом в 2018 г., избыточной массой тела и ожирением страдают 63,0 % женщин и 66,1 % мужчин, при этом ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м²) выявлено у 27,5 % женщин и у 18,8 % мужчин [31].

Социально-экономическая значимость ожирения определяется угрозой инвалидизации трудоспособных граждан и снижением общей продолжительности жизни в связи с развитием ассоциированных заболеваний и тяжелых осложнений [24; 138].

Среди патологии, ассоциированной с ожирением, наиболее значимыми представляются кардиоваскулярные заболевания, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа, некоторые виды рака, неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, синдром апноэ во сне, остеоартрит, гиперурикемия и подагра, депрессивные состояния, расстройства репродуктивной функции у мужчин и женщин [5; 13; 83].

Хорошо известна взаимосвязь между абдоминальным (висцеральным) ожирением и сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией – сочетание, именуемое как «метаболический синдром» (МС) [34; 59; 188; 209; 229]. Долгое время вокруг МС существовали споры о целесообразности его выделения в клинической практике и о необходимости включения в дефиниции тех или иных диагностических критериев. В 2009 году эксперты крупнейших международных организаций провели совещание с целью разрешить сохраняющиеся противоречия, результатом которого явилось совместное утверждение IDF (International Diabetes Federation), NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute), AHA (American Heart Association), WHF (World Heart Federation), ВОЗ, IAS (International Atherosclerosis Society) и IASO (International Association for the Study of Obesity) 2009 года [45]. Все стороны пришли к единому мнению о том, что абдоминальное ожирение не должно выступать обязательным условием. Для констатации МС необходимо 3 критерия и более:

- 1) увеличение окружности талии (ОТ) – с учетом пола, страны, этнической группы;
- 2) артериальное давление (АД) $> 130/85$ мм рт.ст.;
- 3) глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л;
- 4) уровень триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л;
- 5) уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин.

Наконец, в 2010 году было проведено консультативное совещание экспертов ВОЗ, которые оценивали полезность концепции МС в отношении четырех ключевых областей: патофизиологии, эпидемиологии, клинической практики и общественного здравоохранения. Ключевые выводы экспертов следующие: МС является преморбидным состоянием, это понятие нельзя использовать в качестве клинического диагноза, и, соответственно, оно исключает лиц с установленным сахарным диабетом и сердечно-сосудистой патологией. Пересмотр дефиниций МС неуместен в свете современных знаний, а эпидемиологические исследования, в которых сравниваются различные определения МС, имеют ограниченное применение. МС является больше образовательной, нежели лечебно-диагностической концепцией. Будущие исследования должны быть направлены на:

- 1) дальнейшее выяснение общих метаболических путей, лежащих в основе развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе находящихся в рамках метаболического синдрома;
- 2) раннее выявление детерминант метаболического риска;
- 3) разработку стратегий для выявления и сокращения риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, с учетом имеющихся ресурсов;
- 4) разработку и оценку глобальных стратегий профилактики [205].

В клиническом отношении МС важен как кластер факторов, позволяющий четко выделить пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа.

В свою очередь, с абдоминальным ожирением и МС тесно связана неалкогольная жировая болезнь печени, также именуемая в настоящее время как метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Эти состояния имеют общие патогенетические механизмы, и главную роль здесь играет инсулинорезистентность, в условиях которой происходит избыточное накопление триглицеридов в гепатоцитах с последующим развитием воспаления и фиброза [16; 22].

Следует отметить, что жировая ткань в настоящее время рассматривается не как пассивное энергетическое депо, но, скорее, как высоко активный эндокринный орган, который производит и выделяет широкий спектр цитокинов, гормонов (адипокинов) и ростовых факторов [38; 101; 136; 210].

Секретируя адипокины, обладающие местными и системными эффектами, жировая ткань участвует в регуляции энергетического баланса, приема пищи и аппетита, иммунитета, чувствительности к инсулину, артериального давления и репродукции [155; 215].

В целом, только тридцать процентов жировой ткани составляют зрелые адипоциты. Остальная часть представлена плюрипотентными стволовыми клетками, мелкими кровеносными сосудами, нервной тканью, фибробластами и преадипоцитами в различных стадиях дифференцировки [50]. Жировая ткань способна накапливать, метаболизировать и синтезировать различные стероидные гормоны, которые активно вовлечены в процессы липогенеза и липолиза и могут влиять на дифференцировку преадипоцитов. Дисфункция адипоцитов и нарушение выработки и метаболизма стероидных гормонов (в частности, половых стероидов, глюко- и минералокортикоидов) приводят к развитию и прогрессированию ожирения [28; 144; 223]. Так, андрогенный дефицит считается одним из компонентов «мужского» МС. Развитие гипогонадизма может являться как следствием, так и причиной абдоминального ожирения у мужчин [11; 54; 87; 166; 213]. Функциональный гиперкортицизм и повышение секреции альдостерона в надпочечниках также сопровождают висцеральное ожирение и являются одним из звеньев в патогенезе инсулинорезистентности, гипергликемии, артериальной гипертензии [1; 62; 68; 106; 164].

Целью данного обзора является анализ современных клинических и экспериментальных доказательств взаимосвязи ожирения, МС, МАЖБП, мужского гипогонадизма и дисфункции коры надпочечников, а также

характеристика актуальных методов биохимической диагностики данных состояний.

1.2. Специфика висцерального ожирения

Ожирение, как и многие другие заболевания, имеет гендерные особенности [71]. Хотя женщины по данным многих российских и зарубежных эпидемиологических исследований страдают ожирением чаще [3; 5; 33; 126; 168], однако мужчины в целом имеют большие метаболические риски. Для женщин до наступления менопаузы характерно отложение жира в периферических жировых депо, таких как грудь, ягодицы и бедра, причем половые различия в регионарном распределении жира наблюдаются уже в период пубертата. У мужчин накопление жира происходит в области живота (как подкожно, так и в висцеральных жировых депо) и, как правило, висцеральных жировых отложений больше, чем у женщин [71; 104; 181].

Считается, что увеличение висцеральной жировой массы способствует метаболическим нарушениям, высвобождению медиаторов воспаления и сердечно-сосудистых факторов риска [94; 193], тогда как хранение жира в подкожных депо считается более безопасным [224].

Не только распределение жира отличается между полами, но также различны размер адипоцитов и жировой обмен [194; 236]. Количество жира в определенных депо зависит от числа и размеров жировых клеток. Жировые клетки в ягодичной и бедренной зоне больше, чем в брюшной полости. Активность липопротеинлипазы (фермент, ответственный за накопление триглицеридов в жировых клетках) и плотность α -адренергических и инсулиновых рецепторов выше в ягодично-бедренной области, поэтому здесь преобладают процессы липогенеза, а активность липолиза низкая [174].

Напротив, висцеральная жировая ткань лучше кровоснабжается, богаче иннервируется, метаболически более активна, причем отток венозной крови

осуществляется по портальной вене в печень. Интраабдоминальные жировые клетки отличаются значительной экспрессией β -адренергических, тестостероновых, глюкокортикоидных, ангиотензиновых (АТ-1) рецепторов. Стимуляция β -адренорецепторов ведет к так называемому катехоламин-индуцированному липолизу и способствует мобилизации свободных жирных кислот (СЖК) через портальную систему [136].

Таким образом, висцеральный жир представляет собой быстро доступный источник энергии, что оправдано эволюционно, но в современных условиях пищевого изобилия и гиподинамии является одним из факторов развития МС [101; 109]. С увеличением количества висцерального жира в портальной вене повышается концентрация СЖК [218]. Высокий уровень СЖК, поступающих в воротную вену, приводит к увеличению производства ЛПОНП и развитию инсулинорезистентности в печени (портальная теория). Это, в свою очередь, способствует нарастанию гликемии, гиперинсулинемии и атерогенной гиперлипидемии, основных компонентов МС [73].

Продукция висцеральными адипоцитами провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин-6 (IL-6), приводит к развитию системного субклинического воспаления и усугубляет нарушение инсулиночувствительности [44; 52; 176; 217]. При прогрессирующем ожирении ключевыми медиаторами воспаления инсулинорезистентности и нарушения функции адипоцитов являются макрофаги жировой ткани. В дополнение к обычным функциям, таким как очистка от продуктов клеточного метаболизма и участие в буферизации липидов, макрофаги жировой ткани способны участвовать в патологическом ремоделировании жировой ткани и координировать воспалительные реакции за счет высвобождения цитокинов и внеклеточных РНК [186]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия приводит к катехоламининдуцированному накоплению свободных радикалов и усилению активности процессов перекисного окисления липидов [40; 91; 124]. В свою очередь результатом оксидативного стресса является подавление

передачи сигналов инсулина в клетках-мишенях инсулина, включая эндотелиальные клетки, гепатоциты, миоциты, нейроны гипоталамуса и адипоциты [170].

1.3. Взаимосвязь висцерального ожирения, метаболического синдрома и мужского гипогонадизма

Ряд исследований показывает высокую распространенность гипогонадизма у мужчин, страдающих ожирением: от 45 до 57,5 % [15; 35; 63; 213]. Однако вопрос о том, является ли ожирение первичным или вторичным по отношению к гипогонадизму, является дискуссионным. Находят подтверждение и та, и другая точка зрения [66; 94; 120; 169].

Мужской гипогонадизм – это клинический и биохимический синдром, обусловленный как снижением уровня тестостерона, так и отсутствием чувствительности рецепторов к самому тестостерону и его метаболитам, который оказывает негативное воздействие на различные органы и системы, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [110; 154]. Принято делить гипогонадизм на первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипогонадотропный). Последний зачастую является следствием висцерального ожирения и является потенциально обратимым [80].

Тестостерон циркулирует в кровеносном русле в свободном (2 %) и связанном с белками виде (98 %). Сексстероид-связывающий глобулин (СССГ) образует прочную связь с молекулой тестостерона, тогда как комплекс с альбумином быстро диссоциирует, поэтому суммарное количество свободного и связанного с альбумином тестостерона обозначают как «биодоступный» тестостерон [12].

Начало снижения уровня половых гормонов (т.е. начало формирования возрастного гипогонадизма) у мужчин приходится на возраст 30–40 лет [78].

Доказано, что у мужчин с возрастным дефицитом андрогенов окружность талии и количество висцерального жира больше, чем в группе

мужчин с нормальным тестостероном [11; 14]. Низкий уровень общего тестостерона сыворотки является предиктором развития интраабдоминального ожирения [15; 78].

При этом существует обратная корреляция между содержанием висцерального жира и уровнем тестостерона [32; 95]. Однако корреляционные исследования не могут объяснить, является ли низкий уровень тестостерона причиной или следствием висцерального ожирения.

Интраабдоминальные жировые клетки отличаются высокой экспрессией рецепторов к тестостерону. Экспериментально доказано, что тестостерон подавляет активность липопротеинлипазы, способствует увеличению количества β -адренергических рецепторов на адипоцитах, тормозит липогенез в подкожной и интраабдоминальной жировой ткани [162].

Показано, что тестостерон тормозит развитие адипоцитов из плюрипотентных стволовых клеток, стимулируя при этом развитие миоцитов [140]. Тестостерон и его активный метаболит дигидротестостерон ингибируют дифференцировку преадипоцитов *in vitro* [197].

Индукция андрогенного дефицита путем введения агониста гонадотропин-рилизинг гормона при лечении рака предстательной железы приводит к увеличению жировой массы [81].

Напротив, терапия тестостероном способствует снижению массы тела [96] и соотношения ОТ/ОБ, улучшает инсулиночувствительность и функцию β -клеток [97; 141].

С другой стороны существует множество доказательств того, что ожирение предшествует развитию мужского гипогонадизма. Ожирение является важным фактором в снижении уровня циркулирующего тестостерона у мужчин в возрасте до 40 лет [198]. Выявлено несколько механизмов развития дефицита тестостерона при ожирении, связанных как с нарушением функционирования системы гипоталамус-гипофиз-тестикулы, так и с подавлением тестикулярного стероидогенеза.

Ароматаза преадипоцитов превращает тестостерон в эстрадиол, что при избыточном количестве жировой ткани приводит к увеличению концентрации эстрадиола и к последующему подавлению синтеза гонадотропин-рилизинг-фактора и лютеинизирующего гормона. Это в свою очередь способствует снижению продукции тестостерона клетками Лейдига. Эстрадиол также способен стимулировать образование зрелых адипоцитов из преадипоцитов, увеличивая тем самым количество жировой ткани [75; 203; 228].

Помимо повышенной ароматизации тестостерона, существуют другие пути подавления гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси при избыточном весе – это повышение уровня медиаторов воспаления [214] и лептина [149; 235]. В нормальных физиологических условиях лептин действует через нейроны кисспептина, стимулируя выработку гонадотропин-рилизинг фактора и тем самым секрецию лютеинизирующего гормона [115]. Тестостерон подавляет секрецию лептина в жировой ткани. При дисфункции адипоцитов, вызванной ожирением, происходит повышенное высвобождение лептина из адипоцитов, что, в свою очередь, вызывает центральную резистентность к лептину на гипоталамо-гипофизарном уровне. Это снижает экспрессию гена кисспептина в гипоталамусе, что впоследствии снижает секрецию гонадотропин-рилизинг гормона и лютеинизирующего гормона и усугубляет дефицит тестостерона [115]. Более того, лептин напрямую подавляет стимулирующие эффекты гонадотропинов на клетки Лейдига, что еще больше снижает секрецию тестостерона за счет периферической резистентности к лептину [93; 235].

Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α и IL-6, могут непосредственно воздействовать на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, уменьшая ее активность за счет нарушения передачи сигналов кисспептина [190; 207], или опосредованно – через уменьшение чувствительности к инсулину [44]. Таким образом, формируется вторичный (гипогонадотропный или, в некоторых случаях, нормогонадотропный) гипогонадизм, индуцированный ожирением. В настоящее время он рассматривается как

отдельный подтип гипогонадизма и определяется как «функциональный гипогонадизм».

Четкое различие между «органической» и «функциональной» формой гипогонадизма было сформулировано несколько лет назад в статье Grossmann M., Matsumoto A.M. [110]. Органический гипогонадизм – это по сути необратимое состояние, характеризующееся специфическими симптомами и признаками и очень низким уровнем тестостерона. Напротив, «функциональный» гипогонадизм является обратимой формой с погранично низким уровнем тестостерона, характеризуется стертой клинической симптоматикой. На долю функционального гипогонадизма приходится около 85 % всех случаев дефицита андрогенов, а в подавляющем большинстве вторичные формы являются следствием ожирения и метаболического синдрома [159]. Для «функционального» гипогонадизма изменение образа жизни и устранение основного состояния, является рекомендуемой стратегией увеличения эндогенного тестостерона.

1.4. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – это хроническое заболевание, для которого характерно повышенное накопление триглицеридов в гепатоцитах, связанное с системной дисфункцией обмена веществ (метаболическим синдромом) [25; 148]. До недавнего времени для обозначения данного заболевания использовался термин неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Диагноз НАЖБП выставлялся при наличии печеночного стеатоза после исключения других хронических заболеваний печени и при отсутствии употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах [139; 160; 225]. Последние годы активно обсуждался вопрос о необходимости изменения названия болезни с исключением акронима «неалкогольная» [26]. И, наконец, в 2020 году был проведен

международный консенсус с участием экспертов из двадцати двух стран мира, на котором предложено заменить термин НАЖБП на МАЖБП, дефиниции которой были пересмотрены [88]. Теперь для постановки диагноза МАЖБП требуется подтверждение наличия стеатоза путем применения визуализирующих методов и исследования биомаркеров в сочетании с избыточной массой тела (индекс массы тела более 25 кг/м^2) или сахарным диабетом 2 типа. В группу больных МАЖБП входят также пациенты с нормальной массой тела (индекс массы тела менее 25 кг/м^2), имеющие два и более признака метаболической дисрегуляции (метаболического синдрома), таких как увеличение окружности талии для мужчин более 102 см и 88 см для женщин, уровень артериального давления более 130/85 мм рт.ст., снижение уровня холестерина ЛПВП менее 1 ммоль/л для мужчин и 1,3 ммоль/л для женщин, признаки предиабета (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, гликированный гемоглобин от 5,7 до 6,4 %), индекс инсулинорезистентности НОМА-IR более 2,5 и уровень С-реактивного белка более 2 мг/л. При этом МАЖБП может сочетаться с другими хроническими заболеваниями печени, не являясь диагнозом исключения [26].

В настоящее время МАЖБП считается лидирующей в структуре хронических заболеваний печени [121; 153; 172], ее распространенность как в развитых, так и в развивающихся странах составляет около 20 % и продолжает увеличиваться, что связано с высокими темпами роста числа лиц с ожирением [131]. МАЖБП диагностируется во всех возрастных группах, но с возрастом ее распространенность возрастает с 20 % у пациентов моложе 20 лет до 40 % и более у лиц старше 60 лет [48; 151]. Доказано, что МАЖБП может начинаться уже во внутриутробном периоде. Так, по данным некоторых исследований, у детей, рожденных от матерей с гестационным диабетом и ожирением, наблюдалась более высокая распространенность печеночного стеатоза, чем у младенцев, рожденных от здоровых матерей [119; 151; 219].

МАЗБП включает в себя спектр патологических состояний, как то: простой стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [196], который характеризуется прогрессирующим фиброзом, может трансформироваться в цирроз и, в конечном итоге, гепатоцеллюлярную карциному [64]. Простой стеатоз – это доброкачественное состояние, при котором содержание жира составляет более 5 % всей массы печени, а воспаление и цитолиз отсутствуют [160]. НАСГ характеризуется наличием воспаления и повреждения гепатоцитов. Риск прогрессирования НАСГ до цирроза у пациентов с НАСГ высокий, а распространенность НАСГ среди всей популяции МАЗБП составляет около 15–25 % [173]. Вероятность развития НАСГ возрастает с повышением степени ожирения. Так, НАСГ диагностируется у 15–20 % пациентов с индексом массы тела более 35 кг/м^2 , при этом выявляется прямая корреляционная связь тяжести симптомов МАЗБП со степенью ожирения [37; 156]. Напротив, постепенное уменьшение массы тела на фоне диетических мероприятий и увеличения физической активности, приводит к снижению сывороточных трансаминаз, воспаления, степени жировой инфильтрации и даже фиброза печени [27; 175].

Данные об истинной распространенности МАЗБП отсутствуют, поскольку ранние стадии заболевания протекают относительно бессимптомно, а единый неинвазивный скрининговый тест отсутствует. Чаще всего МАЗБП выявляется случайно, при проведении стандартного ультразвукового исследования органов брюшной полости или при наличии патологических изменений в результатах лабораторного обследования [146]. Несмотря на то, что биопсия печени является «золотым стандартом» для диагностики стеатоза, воспалительных изменений и стадии фиброза, ее рутинное применение у пациентов с МАЗБП остается предметом споров, поскольку это инвазивный метод, и взятие проб может привести к ошибкам и осложнениям [133]. На сегодняшний день биопсию печени применяют все реже, что связано как с увеличением точности и качества магнитно-резонансной томографии, так и

введением ультразвуковой эластометрии печени в клиническую практику [167]. Таким образом, биопсия печени используется в основном для диагностики нетипичных клинических ситуаций [204].

Помимо ожирения, факторами риска развития МАЖБП являются мужской пол, пожилой возраст, особенности образа жизни и питания, синдром обструктивных сонных апноэ, а также наличие таких компонентов МС, как гипер- так и дислипидемия, инсулинорезистентность и нарушенная гликемия натощак [123]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются ключевыми условиями для развития МАЖБП [6; 72; 111; 184]. На фоне инсулинорезистентности происходит усиление липолиза и увеличение притока в печень свободных жирных кислот. Гиперинсулинемия, развивающаяся вследствие инсулинорезистентности, способствует еще большему образованию и накоплению триглицеридов в гепатоцитах и приводит к стеатозу [61]. Было показано, что СЖК в процессе их этерификации и синтеза триглицеридов также могут напрямую повреждать гепатоциты и активировать воспалительные процессы [36].

При ожирении снижается уровень противовоспалительных адипокинов и адипонектина и повышается выработка провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, ФНО- α , С-реактивный белок [76]. В результате наблюдается повреждение паренхимы печени, вызываемое воспалением, окислительным стрессом и дисфункцией митохондрий, а также такими веществами, как эндотоксины кишечного происхождения и адипокины. В условиях окислительного стресса происходит нарушение регенерация гепатоцитов, что, приводит к еще большему повреждению печени [108].

Исследования, оценивавшие роль пола в происхождении МАЖБП, продемонстрировали, что данное заболевание чаще наблюдается у мужчин молодого и среднего возраста [152], тогда как у женщин частота МАЖБП резко возрастает в постменопаузе, пик заболеваемости приходится на возраст 60–69 лет. Это объясняется защитными эффектами эстрогенов в отношении

гепатоцитов и подтверждено данными исследований групп женщин, получающих заместительную гормональную терапию, на фоне которой встречаемость МАЖБП значимо ниже, чем у женщин, не получавших заместительную гормональную терапию [41]. Роль основного андрогена, тестостерона, в происхождении МАЖБП у мужчин продолжает исследоваться.

1.5. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и дефицит тестостерона у мужчин

Тестостерон синтезируется в клетках Лейдига, стартовым субстратом для выработки тестостерона является холестерин, содержащийся в липопротеинах низкой плотности или синтезируемый в клетках Лейдига *de novo* из ацетил-коэнзима А. Большая часть тестостерона секретируется в кровь и транспортируется в связанном виде: 54 % связывается с альбумином, 44 % связывается с сексстероид-связывающим глобулином, который продуцируется в гепатоцитах. Процесс производства СССГ регулируется половыми стероидами, при этом эстрогены стимулируют, а андрогены ингибируют его выработку. Только 2 % общего тестостерона у здоровых мужчин циркулирует в крови в свободном виде, и именно свободная фракция является биологически активной [12].

Исследования, проведенные на животных, и клинические исследования показали, что тестостерон оказывает положительное влияние на метаболизм липидов в печени, что реализуется через превращение тестостерона в эстрадиол и последующую стимуляцию рецептора эстрогена α [55].

Андрогенный дефицит усиливает процессы воспаления и апоптоза в эндотелии сосудов, и в результате увеличивает риск развития кардиоваскулярных заболеваний, МС и сахарного диабета 2 типа независимо от возраста и ожирения. Показано, что наиболее сильным предиктором низкого уровня тестостерона является увеличение окружности талии, в том числе у мужчин, не страдающих сахарным диабетом 2 типа [57].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что у мужчин с метаболическим синдромом уровни СССГ, общего и свободного тестостерона более низкие, чем у здоровых мужчин [56; 117]. СССГ является предиктором развития метаболического синдрома и сахарного диабета наряду с дефицитом тестостерона [201]. Некоторые авторы придают СССГ самостоятельное значение в развитии инсулинорезистентности [92; 93; 171]. Есть мнение, что именно СССГ модифицирует влияние тестостерона на сердечно-сосудистый риск [49, 53]. Связь между ожирением и СССГ опосредована гиперинсулинемией, которая подавляет печеночный синтез СССГ [171; 199].

Снижение концентрации СССГ и повышение активности ароматазы в жировой ткани, связанные с ожирением и усиленные инсулинорезистентностью, приводят к локальному превращению тестостерона в эстрадиол в адипоцитах, что воздействует на ось гипоталамус-гипофиз-гонады и по принципу отрицательной обратной связи снижает выработку лютеинизирующего гормона [94]. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению продукции тестостерона и увеличению количества жира преимущественно в висцеральных депо. Гиперинсулинемия, обусловленная инсулинорезистентностью, подавляет синтез СССГ в печени, что является причиной снижения доставки тестостерона к периферическим тканям и увеличения его свободной фракции. Свободный тестостерон, аналогично указанному выше эстрадиолу, подавляет высвобождение гонадотропинов в гипофизе и, как следствие, снижает синтез тестостерона в тестикулах. Кроме того секреция тестостерона клетками Лейдига подавляется инсулином в условиях гиперинсулинемии [145]. Андрогенный дефицит, возникающий вследствие вышеупомянутых молекулярных нарушений, может, в свою очередь, увеличить накопление висцерального жира и еще больше ухудшить метаболическую дисфункцию [77].

Учитывая взаимосвязь висцерального ожирения и андрогенного дефицита у мужчин, логично предполагать наличие подобной корреляции

между печеночным стеатозом печени и концентрацией тестостерона в сыворотке крови, однако данный вопрос исследован не полностью, и взаимосвязь МАЖБП и мужского гипогонадизма продолжает изучаться. Анализ исследования состояния здоровья и питания, проведенного в США, установил, что риск развития МАЖБП возрастает при снижении уровня тестостерона, причем не только у мужчин, но и у женщин в постменопаузе [233]. Основной патофизиологический механизм взаимосвязи МАЖБП и мужского андрогенного дефицита – это обратная корреляционная связь между концентрацией общего тестостерона и инсулинорезистентностью [200; 118]. Еще одним возможным патогенетическим звеном между развитием МАЖБП и низким уровнем тестостерона является увеличенная продукция провоспалительных гепатоцитокинов, которая приводит к снижению выработки лютеинизирующего гормона в гипофизе, вследствие чего снижается секреторная активность клеток Лейдига [158]. Кроме того на содержание общего тестостерона влияет изменение печеночной продукции СССГ. В нескольких исследованиях, проведенных среди мужчин с МАЖБП, ожирением и сахарным диабетом 2 типа, обнаружено снижение уровня СССГ, обусловленное инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией [191, 222]. СССГ в свою очередь тоже влияет на метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы и может играть одну из ключевых ролей в развитии МАЖБП и инсулинорезистентности у пациентов с МАЖБП [187; 232]. Напротив, увеличение уровня СССГ в крови тесно связано с уменьшением количества жира в гепатоцитах [232]. Высокая концентрация СССГ может отражать меньшее отложение жира в печени не только в отсутствие МАЖБП, но и при ее прогрессировании. Важно отметить, что количество жира в печени может уменьшаться по мере прогрессирования фиброза [100]. Снижение СССГ при простом стеатозе и повышение его уровня при фиброзе может быть объяснено тем, что СССГ оказывает противовоспалительное и липолитическое действие на культивируемые адипоциты и макрофаги [231].

1.6. Роль альдостерона и кортизола в развитии метаболического синдрома

В ряде клинических исследований выявлена значимая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), кортизола и дисрегуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники в патогенезе ожирения и метаболического синдрома.

Альдостерон является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку индуцирует процессы фиброза миокарда, нефросклероза и атеросклероза, которые происходят в том числе у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [112; 116; 135]. Min S. H. и соавторы выявили, что уровни альдостерона были выше в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом и напрямую коррелировали с окружностью талии, артериальным давлением и триглицеридами плазмы [157].

Влияние РААС на развитие гипертензии при ожирении не вызывает сомнений [137; 195]. Но гиперальдостеронизм также способствует развитию ряда других нарушений при ожирении и метаболическом синдроме. Так, обнаружена связь гипертриглицеридемии, печеночного стеатоза и повышенной секреции альдостерона [212]. Избыток альдостерона может нарушить секрецию инсулина и чувствительность к инсулину [58; 82].

Минералокортикоидные рецепторы обнаружены во многих тканях, в том числе в миокарде, сосудах, жировой ткани [50]. Они играют важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы и регуляции метаболических процессов [102]. Экспрессия минералокортикоидных рецепторов на адипоцитах выше при ожирении, особенно в висцеральной жировой ткани по сравнению с подкожной жировой тканью [195; 211]. Чрезмерная активация минералокортикоидных рецепторов, наблюдаемая при ожирении, способствует гипертрофии и дисфункции адипоцитов [50], способствует увеличению окислительного стресса, высвобождению провоспалительных адипокинов и нарушению регуляции аутофагии адипоцитов [134].

В физиологических условиях основным стимулом для выработки альдостерона является ангиотензин II, однако, по данным исследований последних лет, выработка альдостерона при ожирении стимулируется лептином [89; 90].

Таким образом, гиперинсулинемия и высокие уровни циркулирующих адипоцитокинов активируют симпатическую нервную систему, которая, в свою очередь, активирует РААС. Провоспалительный адипоцитокин лептин также способствует гиперальдостеронизму, напрямую стимулируя выработку альдостерона надпочечниками [89; 122]. Наконец, сама жировая ткань производит альдостерон [60]. Альдостерон, в свою очередь, способствует созреванию и дисфункциональной дифференцировке адипоцитов через рецептор минералокортикоидов, что приводит к локальному увеличению жировой массы, увеличению выработки адипоцитокинов, резистентности к инсулину [134] и формированию дезадаптивного порочного круга.

Также имеются данные о стимуляции производства глюко- и минералокортикоидов окисленными производными эндогенных жирных кислот, освобожденных из висцеральных жировых депо [28; 161; 202].

Доказательством роли гиперкортизолизма в развитии и поддержании инсулинорезистентности является сходство пациентов с метаболическим синдромом и синдромом Иценко-Кушинга но, в отличие от последнего, при метаболическом синдроме наблюдается более «мягкий» гиперкортицизм. При метаболическом синдроме, также как и при болезни Иценко-Кушинга, наблюдается увеличение концентрации кортизола в вечерние и ночные часы [4; 47]. В недавних исследованиях, проведенных в Корее и Италии отмечались похожие данные [69; 128], когда у обследованных пациентов с ожирением и МАЖБП наблюдалось повышение уровня ночного кортизола в слюне без нарушения суточной секреции кортизола.

Зачастую у пациентов с метаболическим синдромом имеется нормальный диапазон значений концентрации кортизола. Нормальные или

субнормальные уровни плазменного кортизола у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом в литературе объясняются увеличением его внутритканевой концентрации [189]. Вместе с этим наблюдается повышение периферической активности кортизола и дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [17]. Например, существуют данные о повышении соотношения кортизон/кортизол в моче у женщин с абдоминальным ожирением, что указывает на увеличение периферического метаболизма кортизола [46]. Это объясняется возрастанием активности 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы 1 типа в висцеральных адипоцитах, под действием которой кортизон превращается в биологически активный кортизол [47; 150; 230]. Далее кортизол поступает по портальной вене в печень, где индуцирует глюконеогенез, что приводит к развитию нарушений углеводного обмена и печеночной инсулинорезистентности [103].

Хорошо известно, что глюкокортикоиды стимулируют дифференцировку и пролиферацию адипоцитов, а их рецепторы более многочисленны в висцеральной жировой ткани [7]. Под действием глюкокортикоидов происходит перераспределение жировой массы из периферии в центральное депо [68].

Повышение концентрации кортизола при ожирении ассоциировано с повышенным уровнем систолического и диастолического артериального давления, низким уровнем ЛПВП в сочетании с гипертриглицеридемией, увеличением резистентности к инсулину и гликемии натощак [86; 125].

1.7. Взаимосвязь гиперкортицизма и андрогенного дефицита у мужчин

Существуют данные о взаимовлиянии тестостерона и кортизола, реализуемом и на центральном, и на периферическом уровнях. Так, при увеличении уровня кортизола подавляется выработка тестостерона как за

счет торможения выработки лютеинизирующего гормона, так и за счет прямого воздействия на клетки Лейдига [165; 221; 227].

Повышение кортизола в сочетании со снижением уровня тестостерона у мужчин является компонентом хронического физического и психологического стресса [43; 67; 98; 114; 165; 177; 178; 183]. Глюкокортикоид-индуцированная инактивация андрогенов нивелирует ингибирующее действие тестостерона на адипогенез. Таким образом, структура распределения жира, вероятно, зависит от местного баланса между активными андрогенами и глюкокортикоидами в жировой ткани [192].

В свою очередь, тестостерон оказывает влияние на выработку аденокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, воздействуя на тестостерон-чувствительные афференты, регулируя таким образом социальное и репродуктивное поведение [113]. В условиях андрогенной депривации и медикаментозной стимуляции синтеза АКТГ, смоделированных в исследовании американских ученых [185], значимо более низкие уровни кортизола регистрировались у мужчин, которым вводился экзогенный тестостерон. Причем в этой же группе был выше стимулированный АКТГ. Полученные данные свидетельствуют о подавлении тестостероном выработки кортизола в коре надпочечников.

В настоящее время вновь вырос интерес исследователей к изучению суточных ритмов регуляции метаболизма, нарушение которых является одним из патогенетических механизмов развития метаболического синдрома и ожирения [147; 182]. Как известно, выработка кортизола и тестостерона происходит в соответствии с циркадными ритмами [74], изучение которых может иметь значение в диагностике гормональных нарушений при висцеральном ожирении. В данном случае перспективным и наиболее предпочтительным лабораторным методом является определение свободных форм тестостерона и кортизола в слюне, поскольку, благодаря простоте сбора материала, исследование слюны позволяет оценивать суточный профиль биологически активных форм стероидов.

1.8. Проблемы диагностики мужского гипогонадизма

Известно, что биологической активностью обладает свободный и отчасти связанный с альбумином тестостерон, т.к. скорость диссоциации тестостерона с альбумином в 20 раз превышает таковую с СССГ. Поэтому для диагностики гипогонадизма необходимо определение концентрации как общего, так и свободного тестостерона. The International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) [154] нижней границей нормы общего тестостерона рекомендует считать 12,1 нмоль/л. Для свободного тестостерона нижним порогом является 225 пмоль/л, однако, экспертами отмечено, что наличие симптомов гипогонадизма может наблюдаться и при более высоких пороговых значениях общего и свободного тестостерона. В частности, для свободного тестостерона указывается пороговое значение 243 пмоль/л. Отмечено, что в клинических рекомендациях различных урологических и андрологических сообществ пороговые значения общего и свободного тестостерона несколько отличаются [105; 206].

Лабораторное определение уровня свободного тестостерона в сыворотке крови – трудоемкий процесс. Его концентрация крайне низка, поэтому требуется предварительное разделение свободной и связанной фракций и применение высокочувствительных методов. Использование прямых методов является недопустимым [9].

Наиболее широко применяемым и доступным является математический расчет концентрации свободного тестостерона по формуле, предложенной Vermeulen A. и соавторами. [216]. Для расчета требуется адекватный лабораторный анализ общего сывороточного тестостерона и СССГ, а также обязательная оценка уровня альбумина. Недавние исследования продемонстрировали существование полиморфизма гена, кодирующего синтез СССГ, что оказывает влияние на его сродство к эстрогенам, андрогенам и на другие биохимические свойства [142]. Этот факт ставит под

сомнение использование формул для расчета свободных и биодоступных концентраций тестостерона. Кроме того, расчетный метод не учитывает индивидуальную чувствительность андрогеновых рецепторов, а также скорость диссоциации тестостерона из связи с альбумином.

Перспективной альтернативой вышеуказанным методам является определение свободного тестостерона в слюне, отличающееся простотой, неинвазивностью и высокой аналитической чувствительностью [10]. Скорость слюноотделения не влияет на концентрацию неполярных молекул с низкой молекулярной массой, в слюну проникают только свободные формы стероидов. Именно эти факты позволяют использовать саливадиагностику в качестве адекватного подхода для оценки андрогенного статуса [9].

Диагностика мужского гипогонадизма на сегодняшний день остается до конца не решенной проблемой, что связано с несколькими факторами. Во-первых, это отсутствие специфических симптомов недостаточности тестостерона (существование эндокринологических, урологических, терапевтических и неврологических «масок») и, в связи с этим, отсутствие высокоспецифичных опросников и четких общепринятых диагностических критериев гипогонадизма [79].

Во-вторых, имеются индивидуальные различия в чувствительности к тестостерону, связанные с мутациями гена андрогеновых рецепторов, а также различия в «половой конституции», которые приводят к появлению понятия «индивидуальной нормы тестостерона» и являются ощутимым препятствием для формирования лабораторных критериев гипогонадизма [12].

В-третьих, концентрация тестостерона изменчива. Она обусловлена физической активностью, курением, сезоном и временем суток, психосоматическим состоянием, характером питания и т.д. [105; 180; 234].

В-четвертых, существование свободной и связанной с белками фракций, завышение показателей при использовании прямых (безэкстракционных) методов определения тестостерона, отсутствие единого

стандартизированного лабораторного метода измерения концентрации тестостерона, различие референсных значений, зависящее от фирмы-производителя набора, создает сложности для лабораторного определения уровня тестостерона и интерпретации полученных результатов [208]. В работе Н.М. Малышевой проведен детальный сравнительный анализ различных лабораторных методов определения общего и свободного тестостерона [29]. Установлено, что концентрация общего тестостерона, определяемая различными современными автоматизированными системами, широко варьирует в одних и тех же образцах сыворотки, особенно при уровне общего тестостерона ниже 10 нмоль/л. Отмечено, что идеального лабораторного маркера андрогенного статуса не существует, однако содержание тестостерона в слюне, определенное методом усиленной хемилюминесценции, хорошо отражает уровень свободного тестостерона крови. Однако в литературе недостаточно данных о применении данной методики в группах мужчин, страдающих ожирением и МАЖБП.

Таким образом, в мире наблюдается неуклонное увеличение распространенности ожирения и связанных с ним метаболических проблем, в частности МАЖБП. Представлены убедительные доказательства взаимного влияния висцерального ожирения и мужского гипогонадизма, но при этом существует ряд сложностей в клинической и лабораторной диагностике последнего. Проблема взаимосвязи МАЖБП и дефицита тестостерона, а также нарушения баланса надпочечниковых стероидов требует дальнейшего изучения. Преобладание лабораторных симптомов гипогонадизма над клиническими его проявлениями у мужчин молодого возраста диктует необходимость дальнейшего поиска оптимальных лабораторных методов измерения концентрации тестостерона. Также необходимы простые неинвазивные методы для выявления фиброза печени у мужчин с МАЖБП. Это определило направление и цель нашей работы.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика и дизайн исследования

Работа выполнялась на кафедре фундаментальной и клинической биохимии и на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, на базе ГБУЗ «ГКБ № 1 г. Краснодара» МЗ КК. Всего обследовано 125 мужчин молодого и среднего возраста (от 20 до 50 лет). Проведенное исследование (рисунок 1) представляет собой обсервационное диагностическое исследование «случай-контроль».

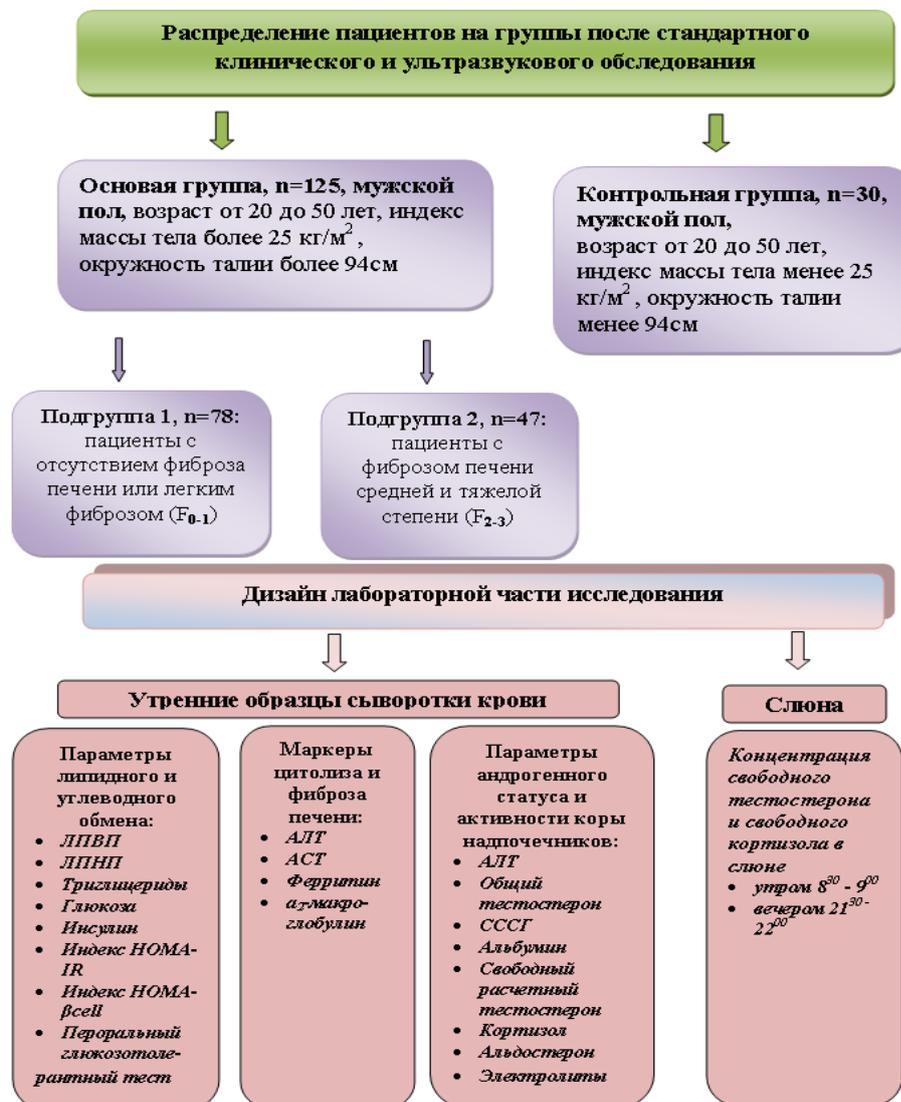


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Характеристика основной и контрольной группы пациентов

Объектом исследования (основная группа) служили страдающие ожирением амбулаторные пациенты, консультируемые на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, и стационарные пациенты, находившиеся на госпитализации в терапевтическом, кардиологическом и эндокринологическом отделениях ГБУЗ «ГКБ № 1 г. Краснодара» МЗ КК.

Количество пациентов основной группы – 125 человек, в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст $38,5 \pm 8,9$ лет). Критериями включения являлись мужской пол, наличие метаболического синдрома, признаков стеатоза печени по данным УЗИ, возраст от 20 до 50 лет, наличие информированного согласия пациента. В случае приема антигипертензивных препаратов, в исследование включались пациенты, принимающие метаболически нейтральные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов альдостерона II, блокаторы кальциевых каналов, индапамид).

Метаболический синдром диагностировался с использованием двух альтернативных дефиниций. Согласно унифицированным критериям IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS и IASO 2009 года [45] для подтверждения МС требовалось наличие любых трех и более признаков:

- 1) окружность талии (ОТ) более 94 см;
- 2) повышение уровня триглицеридов до 1,7 ммоль/л и более;
- 3) снижение концентрации холестерина ЛПВП до 1,03 ммоль/л и менее;
- 4) повышенное артериальное давление: систолическое (САД) 130 и более мм рт.ст., диастолическое (ДАД) 85 и более мм рт.ст. или проведение антигипертензивной терапии;
- 5) содержание глюкозы плазмы натощак 5,6 ммоль/л и более.

Согласно критериям ВНОК 2009 года [34] требовалось обязательное наличие абдоминального ожирения (ОТ > 94 см) плюс два и более из

следующих признаков: триглицериды $> 1,7$ ммоль/л, АД $> 130/85$ мм рт.ст., ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л для мужчин, ЛПНП $3,0$ ммоль/л, глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) по данным перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). В конечном итоге, количество пациентов, включенных в исследование, не отличалось при использовании обоих определений, поскольку все исследуемые мужчины имели окружность талии более 94 см, что нивелировало отличия применяемых критериев в отношении «обязательности» присутствия абдоминального ожирения.

Критерии исключения: сахарный диабет 1 и 2 типа, тиреотоксикоз, гипотиреоз, заболевания надпочечников и гипофиза, гепатит и цирроз, прием гормональных препаратов, прием алкоголя в гепатотоксичных дозах (более 40 граммов чистого этанола в сутки), терапия метформином или медикаментозное лечение ожирения, тяжелая соматическая патология (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность, гипертоническая болезнь III стадии), острый период заболеваний внутренних органов; прием гипотензивных препаратов, влияющих на липидный или углеводный обмен (β -блокаторы, тиазидные и петлевые диуретики, моксонидин), прием антагонистов альдостерона (спиронолактон); нарушение режима сна и бодрствования (работа в ночную смену), что могло бы повлиять на циркадные ритмы гормонов.

Артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 72 % мужчин основной группы, при этом гипотензивную терапию регулярно получали лишь 25 % пациентов. В 35 % случаев артериальная гипертензия была выявлена впервые, 10 % мужчин отмечали повышение АД в анамнезе, однако не принимали гипотензивные препараты или получали их эпизодически.

Признаки фиброза печени различной степени выявлено у 79 % исследуемых мужчин, распределение пациентов по степени фиброза представлено на рисунке 2.

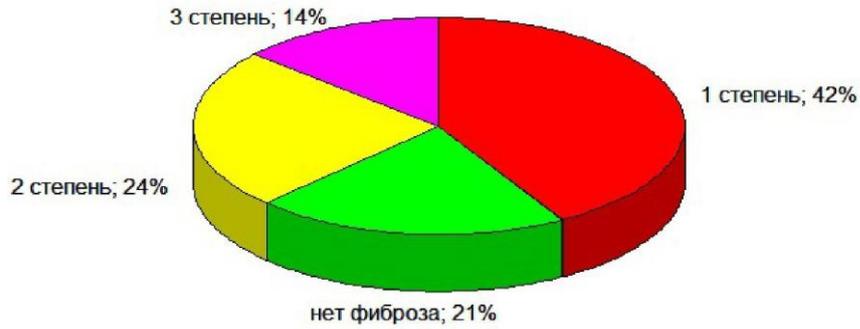


Рисунок 2 – Распределение пациентов основной группы (n = 125) по наличию и степени фиброза печени, %

Распределение пациентов основной группы в зависимости от степени ожирения, согласно индексу массы тела, представлено на рисунке 3.

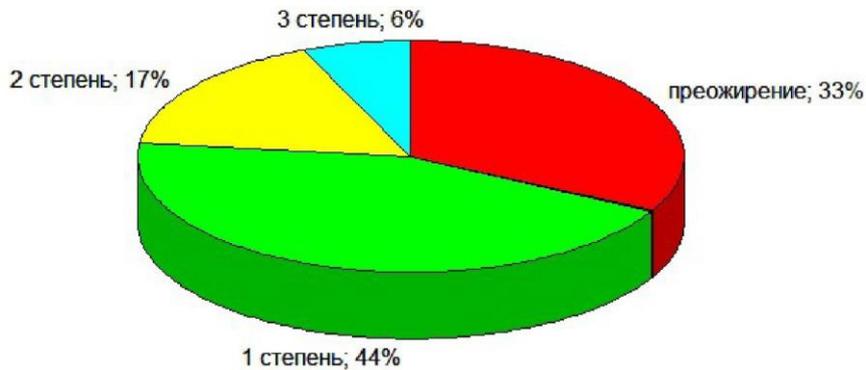


Рисунок 3 – Распределение пациентов основной группы (n = 125) по степени ожирения, %

Уровень физической активности более чем у половины мужчин основной группы оценивался как низкий. Распределение пациентов по уровню физической активности представлено на рисунке 4.

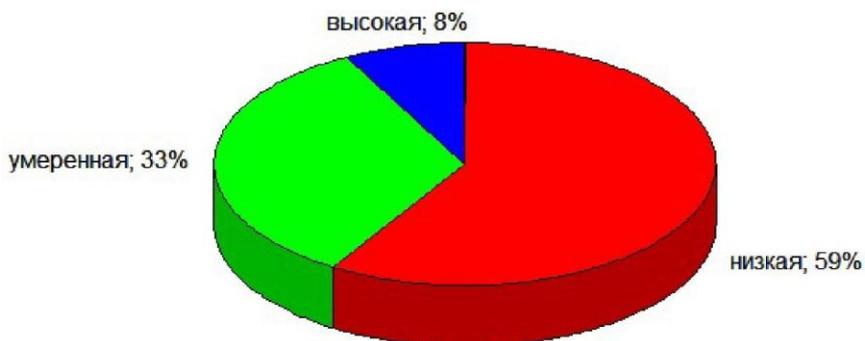


Рисунок 4 – Распределение пациентов основной группы (n = 125) по уровню физической активности, %

Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев-мужчин, паритетных по возрасту (23–50 лет, средний возраст $35,6 \pm 8,1$ лет) с нормальной массой тела (ИМТ = 20,8–24,7 кг/м²), артериальным давлением ниже 140/90 мм рт.ст. Следует отметить, что уровень физической активности мужчин контрольной группы был значимо выше, чем в основной группе ($p < 0,001$). Уровень физической активности пациентов контрольной группы представлен на рисунке 5.

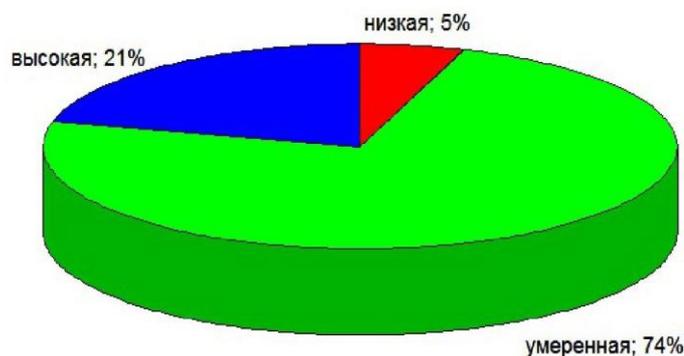


Рисунок 5 – Распределение пациентов контрольной группы (n = 30) по уровню физической активности, %

В контрольной группе отсутствовали пациенты с артериальной гипертензией, уровень артериального давления оценивался как оптимальное, нормальное и высоконормальное. Соотношение данных категорий артериального давления в контрольной группе представлено на рисунке 6.

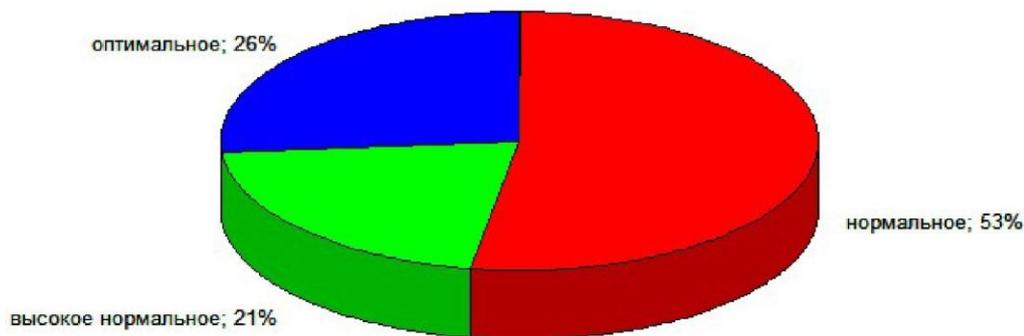


Рисунок 6 – Распределение пациентов контрольной группы (n = 30) по уровню артериального давления, %

По количеству курящих основная и контрольная группа достоверно не отличались ($p = 0,198$), что исключает влияние курения, как фактора риска

кардиоваскулярной патологии, на межгрупповые различия изучаемых параметров.

Средние значения параметров, полученных в ходе общеклинического и лабораторного исследования, представлены в таблицах 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3.

Пациенты основной и контрольной групп являются паритетными по возрасту. Все исследуемые антропометрические параметры в основной группе статистически значимо выше, чем в контрольной (таблица 2.2.1).

Средний уровень систолического артериального давления (САД) в основной группе $141,45 \pm 18,24$ мм рт.ст., в контрольной группе $118,42 \pm 8,17$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Статистически значимо отличались и показатели диастолического артериального давления (ДАД): в основной группе средние значения составили $95,67 \pm 10,59$ мм рт.ст., в контрольной $73,16 \pm 6,91$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

Таблица 2.2.1 – Характеристика возраста и антропометрических параметров основной и контрольной групп пациентов

Параметры	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)		p
	среднее	ст. откл.	среднее	ст. откл.	
Возраст (годы)	33,5	8,2	35,6	8,15	> 0,05
Окружность талии (ОТ), см	108,8	11,4	80,7	12,6	< 0,001
Окружность бедер (ОБ), см	106,6	12,3	93,3	9,5	< 0,001
Индекс ОТ/ОБ	1,02	0,11	0,86	0,1	< 0,001
Индекс ОТ/рост	63,16	7,81	46,27	4,35	< 0,001
Индекс ожирения тела (ИОТ)	27,55	6,35	21,25	3,81	< 0,001
Масса тела, кг	102,8	16,7	72,8	7,2	< 0,001
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	32,7	4,9	22,7	1,3	< 0,001

Показатели липидного спектра в основной группе статистически значимо отличались от параметров контрольной группы (таблица 2.2.2). Также достоверно выше были глюкоза натощак и параметры, характеризующие инсулинорезистентность (инсулин, индексы НОМА-IR и НОМА-βcell %)

Таблица 2.2.2 – Характеристика показателей углеводного и липидного обмена основной и контрольной групп пациентов

Параметры	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)		p
	среднее	ст. откл.	среднее	ст. откл.	
Триглицериды, ммоль/л	2,4	1,7	1,04	0,5	< 0,001
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	0,94	0,23	1,4	0,49	< 0,001
Холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	2,8	0,6	2,6	0,6	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,5	0,7	4,5	0,75	< 0,001
Иммунореактивный инсулин (ИРИ), мкЕд/мл	13,3	9,8	6,75	6,2	< 0,001
Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR	3,3	2,7	1,3	1,04	< 0,001
Индекс функциональной активности β -клеток НОМА- β cell %	63,50	53,7	30,3	43,8	< 0,001

У пациентов с МАЖБП в сравнении с мужчинами контрольной группы были статистически значимо выше активность аминотрансфераз, уровень ферритина и макроглобулина и эластометрический коэффициент жесткости печени. Между группами отсутствовали значимые различия величины коэффициента де Ритиса (таблица 2.2.3).

Таблица 2.2.3 – Характеристика показателей цитолиза и фиброза печени в основной и контрольной группе пациентов

Параметры	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)		p
	среднее	ст. откл.	среднее	ст. откл.	
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л	36,7	11,5	24,8	6,5	< 0,001
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), Ед/л	33,8	21,5	10,7	5,1	< 0,001
АСТ/АЛТ	2,8	0,6	2,6	0,6	> 0,05
Ферритин мкг/л	88,9	36,7	69,2	10,01	< 0,05
α_2 -макроглобулин, г/л	2,03	0,63	1,6	0,41	< 0,001
кПа	6,9	2,01	4,6	0,54	< 0,001

Гормональный профиль также имел достоверные отличия: была снижена концентрация общего, свободного расчетного и биодоступного тестостерона, тестостерона вечерней слюны, сексстероид-связывающего глобулина; повышен уровень кортизола вечерней слюны, уровня альдостерона, что свидетельствует в пользу влияния ожирения и компонентов метаболического синдрома на обмен тестостерона и надпочечниковых стероидов (таблица 2.2.4).

Таблица 2.2.4 – Характеристика показателей гормонального профиля основной и контрольной групп пациентов

Параметры	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)		p
	среднее	ст. откл.	среднее	ст. откл.	
Тестостерон общий (нмоль/л)	11,6	3,7	18,4	5,07	< 0,001
Сексстероид-связывающий глобулин (СССГ), нмоль/л	22,9	11,67	41,8	19,6	< 0,001
Тестостерон свободный расчетный, пмоль/л	264,7	91,3	333,2	84,6	< 0,001
Тестостерон биодоступный расчетный, нмоль/л	7,05	2,4	8,4	2,2	< 0,001
Тестостерон слюны (9 ⁰⁰ час), пмоль/л	318,6	341,1	110,01	88,6	> 0,05
Тестостерон слюны (22 ⁰⁰ час), пмоль/л	272,8	103,1	296,6	72,2	< 0,05
Балл по опроснику AMS	29,4	8,9	21,03	2,8	< 0,001
Кортизол сыворотки крови, нмоль/л	348,8	127,3	296,4	105,5	> 0,05
Кортизол слюны (9 ⁰⁰ час), нмоль/л	12,9	6,4	13,6	4,2	> 0,05
Кортизол слюны (22 ⁰⁰ час), нмоль/л	4,4	2,9	2,5	5,6	< 0,01
Альдостерон, нмоль/л	368,4	282,2	203,4	142,2	< 0,05

Для достижения цели и решения поставленных задач пациенты основной группы поделены на две подгруппы в зависимости от наличия и степени фиброза печени по данным эластографии: подгруппа 1 – пациенты с отсутствием фиброза или легким фиброзом (F₀₋₁) – 78 мужчин, подгруппа 2 – пациенты с фиброзом средней или тяжелой степени (F₂₋₃) – 47 мужчин.

Средний возраст в 1-й подгруппе составил $31,3 \pm 7,1$ лет, во 2-й подгруппе – $37,2 \pm 8,6$ лет. Отметим, что первая, вторая и контрольная группы достоверно не отличались по возрасту ($p > 0,05$). Однако, медиана, квартили и максимальное значение возраста во второй подгруппе несколько превышает данные показатели первой подгруппы (рисунок 7).

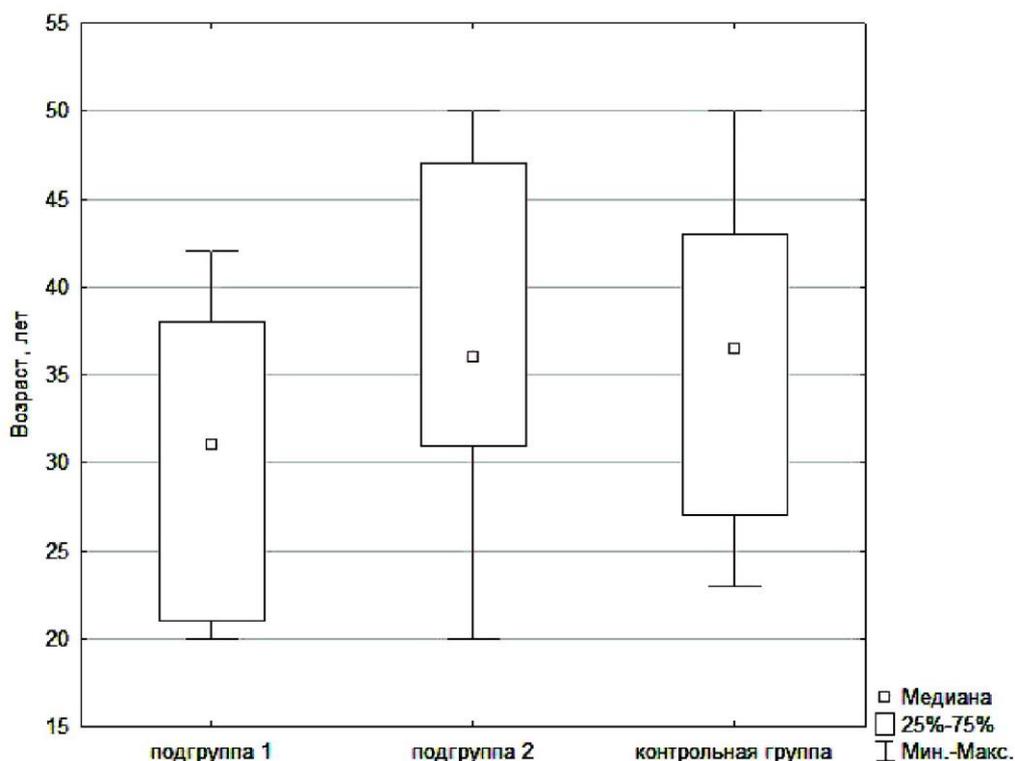


Рисунок 7 – Характеристика исследуемых групп пациентов по возрасту
($p_{1-2} = 0,109$, $p_{1-3} = 1,000$, $p_{2-3} = 0,798$)

Это позволяет предположить увеличение степени фиброза печени у больных МАЖБП с возрастом.

2.3. Методы исследования

Применяли следующие методы исследования: общеклинические, лабораторные, инструментальные, статистические.

Общеклинические исследования включали стандартное клиническое обследование, антропометрические измерения, анкетирование.

Осуществлялся традиционный сбор жалоб, анамнеза заболевания при их наличии (ожирение, артериальная гипертензия), семейного анамнеза. Учитывалось наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя), характер питания, уровень физической активности (низкая, средняя, высокая).

Для оценки выраженности «возрастных симптомов мужчины» (симптомов андрогенного дефицита) использовался высокочувствительный опросник AMS (Aging Males Symptoms) (см. приложения), который рекомендован ISSAM в качестве предварительного метода оценки андрогенного статуса [12]. Он состоит из 17 вопросов с оценкой ответов по 5-ти балльной шкале и позволяет выявить сексуальные (14–17 пункты), психологические (6, 7, 8, 11, 12, 13 пункты) и соматические (пункты 1–5 и 9, 10) нарушения, связанные с дефицитом андрогенов (см. приложения).

Выраженность клинических симптомов дефицита андрогенов оценивалась по общему количеству набранных баллов. Симптомы считались не выраженными при сумме баллов от 17 до 26, слабо выраженными – от 27 до 36, умеренно выраженными – от 37 до 49 и резко выраженными при результате 50 и более.

Физическая активность пациентов оценивалась с использованием опросника, рекомендованного Минздравом России [13].

Антропометрические измерения включали регистрацию роста, массы тела, ИМТ, ОТ, окружности бедер (ОБ). Рост, ОТ, ОБ измерялись с точностью до 0,5 см, масса тела – с точностью до 0,5 кг. Индекс Кетле рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

В зависимости от величины ИМТ диагностировались: избыточная масса тела при ИМТ = 25–29,9 кг/м², ожирение 1 степени при ИМТ = 30–34,9 кг/м², ожирение 2 степени при ИМТ = 35–39,9 кг/м², ожирение 3 степени при ИМТ ≥ 40 кг/ м². Кроме того, для оценки распределения жира и общей степени

ожирения использовались следующие суррогатные индексы: ОТ/ОБ (норма < 1), ОТ/рост (норма 0,43–0,53), индекс ожирения тела (ИОТ) [34].

$$\text{ИОТ} = \text{ОБ (см)}/\text{рост (м}^{1.5}\text{)} - 18.$$

Нормой для мужчин 20–39 лет считались значения ИОТ от 8 до 21, а ожирение регистрировалось при значениях ИОТ более 26. Для мужчин 40–59 лет цифры несколько выше: норма 11–23, при ИОТ более 29 констатировалось ожирение.

Измерение артериального давления (АД) осуществлялось по методу Н.С. Короткова [21]. АД измерялось после 5-минутного отдыха, на обеих руках, трижды, с интервалом не менее 1 минуты. Регистрировалось минимальное из трех измерений. Артериальная гипертензия (АГ) диагностировалась с учетом анамнестических данных и результатов измерения АД: при величине АД от 140 и/или 90 до 159 и/или 99 мм рт.ст. – АГ 1 степени, при АД от 160 и/или 100 до 179 и/или 109 мм рт.ст. – АГ 2 степени, при цифрах 180 и/или 110 мм рт.ст. и выше – АГ 3 степени.

Лабораторные методы включали биохимический анализ крови натощак, гормональный анализ слюны, пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ).

Предварительно утром натощак производился забор 15 мл крови из промежуточной вены локтя. Для проведения биохимического анализа 5 мл крови помещались в стеклянную центрифужную пробирку и немедленно доставлялись в лабораторию. В пробах определялась концентрация глюкозы гексокиназным методом (набор реагентов фирмы DIALAB, артикул D96226), альбумина (DIALAB, артикул D97203), холестерина ЛПВП (Human GmbH, артикул 10084600) и холестерина ЛПНП (Human GmbH, артикул 10094) фотометрическим колориметрическим методом, триглицеридов ферментативным колориметрическим методом (Human GmbH, артикул 10724), АЛТ (DIALAB, артикул D98624) и АСТ (DIALAB, артикул D98616)

кинетическим методом, α_2 -макроглобулина (Sentiel, артикул 110118DM) и ферритина (Human GmbH, артикул 11610) методом иммунотурбодиметрии, калия (Human GmbH, артикул 10118) и натрия (Human GmbH, артикул 573351) ионселективным методом на автоматическом анализаторе AU-5800 Beckman Coulter (США).

В утренних образцах сыворотки крови определялось содержание общего тестостерона (Human GmbH, артикул 55010), сексстероид-связывающего глобулина (Siemens Healthcare, артикул 10283087), иммунореактивного инсулина (ИРИ), (Вултор-Бест, артикул 4002), кортизола (Human GmbH, артикул 55050), альдостерона (DVC, артикул 749-8600). Общий тестостерон и кортизол анализировался методом усиленной хемиллюминесценции на автоматическом анализаторе Vitros Eci (Ortho Clinical Diagnostics, США). СССГ и ИРИ определяли методом отсроченной во времени флюоресценции на анализаторе Autodelfia (США), альдостерон иммунохемиллюминесцентным методом на анализаторе Liaison Diasorin (Италия).

Для проведения гормонального анализа 10 мл крови помещались в стеклянную центрифужную пробирку, пробы крови отстаивались в течение часа при комнатной температуре, затем центрифугировались в течение 10 минут на скорости 1,5 тыс. оборотов в минуту. Полученная сыворотка аликвотировалась по 1,5 мл в 3 пробирки типа «эппендорф».

Для исследования концентрации свободного тестостерона и кортизола в слюне, в день взятия крови утром и вечером собирались образцы слюны. Сбор слюны осуществлялся в контейнеры (пробирки) SaliCaps (IBL-Гамбург, Германия) с помощью специальной полипропиленовой соломинки, не сорбирующей стероиды.

Пациентами соблюдались следующие правила:

– Для сбора слюны нужно направить слюну через соломинку в пробирку:

- процесс сбора слюны в пробирку обычно занимает 1-2 минуты;

- процедуру сбора слюны рекомендуется выполнять перед зеркалом, чтобы контролировать заполнение пробирки;
- собирать слюну удобней, если верхний конец соломинки сплюснен;
- в ходе сбора не рекомендуется вынимать соломинку изо рта и пробирки;
- пробирки должны быть подписаны;
- после сбора слюны пробирку плотно закрыть крышкой и поместить в холодильник.

– Количество слюны, которое нужно собрать – от 0,6 до 1 мл (не менее половины пробирки), в пробирке должно быть данное количество жидкой слюны, но не пены.

– Нельзя есть, пить, использовать жевательную резинку или чистить зубы за 30 минут до взятия образцов. В противном случае следует тщательно прополоскать рот холодной водой в течение 5 минут перед сбором слюны.

– Не собирать слюну, если в ротовой полости имеются воспалительные заболевания и травмы, которые могут привести к попаданию крови в образцы.

Образцы слюны, контаминированные кровью, исключались из исследования. Слюна собиралась утром в 8³⁰ и 9⁰⁰ час и вечером в 21³⁰ и 22⁰⁰ час. Такое дублирование необходимо для более достоверного определения концентрации стероидов, что достигается смешиванием проб, собранных в течение получаса, в равных количествах непосредственно перед исследованием.

Определение свободного тестостерона и кортизола слюны проводилось люминесцентным LIA-методом (IBL-Гамбург, Германия). Регистрацию люминесцентного сигнала проводили на мультианализаторе Victor (Wallac, Финляндия). Референсные значения тестостерона слюны 75–160 пг/мл (260–555 пмоль/л). Референсные значения кортизола слюны в утренние часы – 6,8–25,9 нмоль/л, в вечерние часы – 0,6–3,3 нмоль/л.

Содержание свободного тестостерона в крови определяли математическим методом по формуле, предложенной Vermeulen A. и соавт. [216], с помощью интернет-калькулятора (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Поскольку уровень альбумина достоверно отличался между пациентами основной и контрольной группы, свободный тестостерон рассчитывался с учетом концентрации альбумина.

Для характеристики инсулинорезистентности рассчитывали индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance):

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)} / 22,5.$$

Наличие инсулинорезистентности констатировали при определении данного показателя на уровне 2,77 и более.

Для оценки общей функциональной активности β -клеток применялся Индекс НОМА- β cell (Homeostasis Model Assessment of β -Cell Function) [70]:

$$\text{НОМА-}\beta\text{cell} = 20 \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)} / (\text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} - 3,5).$$

Условно в норме функция β -клеток равна 100 %. Однако, это относительный показатель, рост которого отмечается у пациентов с метаболическим синдромом и гиперинсулинемией.

Всем пациентам был проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Тест проводился утром на фоне 3-дневного употребления углеводов более 150 г в сутки и обычной физической активности, после 10–14 часового ночного голодания. После забора венозной крови натощак испытуемые выпивали 75 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды. Гликемия определялась натощак, через 1 и 2 часа после нагрузки гексокиназным методом на автоматическом анализаторе AU-5800 Beckman Coulter (США).

Ультразвуковое исследование печени проводилось на аппарате SonoScape S30 конвексным датчиком 2,8–5,1 МГц. В ходе эластографии печени на ультразвуковом аппарате системы Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) определялся коэффициент жесткости, степень фиброза

оценивалась с помощью классификационной шкалы METAVIR с учетом значения коэффициента жесткости (кПа):

- 1) коэффициент менее 5,8 кПа – F₀ (нет фиброза);
- 2) 5,8–7,1 кПа – F₁ (фиброз 1 степени);
- 3) 7,2–9,5 кПа – F₂ (фиброз 2 степени);
- 4) 9,6–12,5 кПа – F₃ (фиброз 3 степени);
- 5) более 12,5 кПа F₄ – цирроз.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 Windows, StatSoft, Inc., США.

Нормальность распределения оценивалась по критерию Хи-квадрат. 75 % величин имели нормальное или логнормальное распределение. Но, учитывая наличие показателей, не соответствующих закону нормального (логнормального) распределения, мы использовали методы непараметрической статистики.

Объекты описательной статистики представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, а также в виде среднего и стандартного отклонения.

Значимость различий в трех группах исследовалась с помощью критерия Краскела-Уоллиса и медианного теста. При парных сравнениях применялся критерий Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Различия на уровне $p < 0,1$ не считались достоверными, но обозначались как «статистическая тенденция».

Теснота связи между показателями определялась с использованием коэффициента корреляции Спирмена и статистики гамма для качественных показателей. Корреляция считалась слабой при $r < \pm 0,25$, умеренной при $r \geq \pm 0,25 \leq \pm 0,75$ и сильной при $r > \pm 0,75$. Для уточнения характера полученных взаимосвязей применялся многофакторный пошаговый регрессионный анализ. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

3.1. Комплексная оценка антропометрических, гемодинамических параметров и биохимических показателей

В этом разделе представлены результаты сравнительного и корреляционного анализа антропометрических данных, характеризующих ожирение, показателей артериального давления, липидного спектра, углеводного обмена и биохимических маркеров цитолиза и фиброза печени.

3.1.1. Характеристика антропометрических параметров

Обратимся вначале к антропометрическим параметрам, увеличение которых может служить отправной точкой в формировании нарушений углеводного, липидного, гормонального метаболизма и НАЖБП. Распределение пациентов 1 и 2 подгрупп по степени ожирения представлено на рисунке 8 и рисунке 9.

Признаки абдоминального ожирения имели все пациенты основной группы. При делении их на 2 подгруппы значимых различий в окружности талии между ними найдено не было, однако различия в показателях окружности талии (ОТ) были достоверны при сравнении показателей 1-й и 2-й подгруппы с контрольной группой. Аналогичная картина наблюдается при изучении показателей индекса массы тела (ИМТ), окружности бедер (ОБ), индекса ОТ/рост, индекса ожирения тела (ИОТ) (таблица 3.1.1).

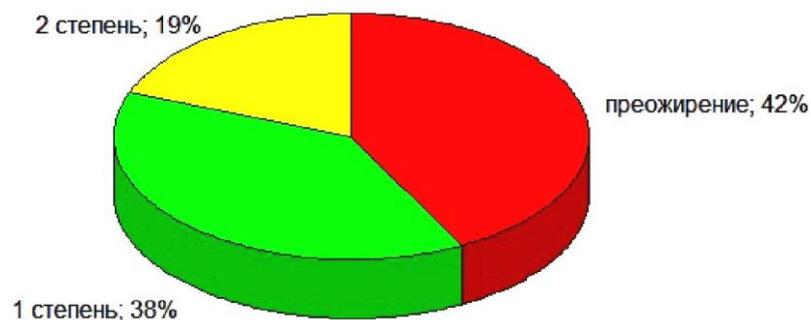


Рисунок 8 – Распределение пациентов по степени ожирения (%) в 1-й подгруппе (n = 78)

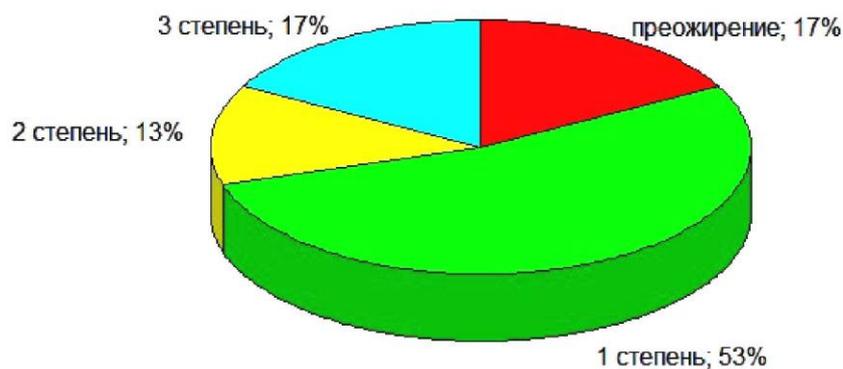


Рисунок 9 – Распределение пациентов по степени ожирения (%) во 2-й подгруппе (n = 47)

Что касается параметра ОТ/ОБ, то он статистически значимо выше у пациентов с более выраженным фиброзом печени (подгруппа 2) в сравнении с подгруппой 1 и контрольной группой, что косвенно указывает на большее содержание висцерального жира.

Таблица 3.1.1 – Сравнительный анализ антропометрических параметров

Параметры Ме (25 % – 75 %)	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)	p
	подгруппа 1 (F ₀₋₁) (n = 78)	подгруппа 2 (F ₂₋₃) (n = 47)		
ОТ (см)	104 (99,5–110)	112 (106–124)	84 (78–88)	p ₁₋₂ = 0,119 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,002
ОБ (см)	103,5 (100–112)	108 (100–115)	96 (88–99)	p ₁₋₂ = 1,000 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,003
ОТ/ОБ	0,99 (0,96–1,02)	1,05 (1,02–1,09)	0,89 (0,86–0,93)	p ₁₋₂ = 0,014 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,021
ИМТ (кг/м ²)	31 (29–33)	33 (30–39)	22,5 (21,6–23,7)	p ₁₋₂ = 0,568 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
ОТ/рост	58,6 (57,3–62,4)	62,9 (59,3–70,5)	47,1 (44,7–49,1)	p ₁₋₂ = 0,243 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
ИОТ	28 (23–31)	27 (24–30)	22 (20–24)	p ₁₋₂ = 1,000 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,001

В 1 подгруппе ранговый корреляционный анализ выявил взаимосвязь ИМТ и ОТ ($r = 0,9$; $p < 0,05$), ИМТ и индекса ОТ/рост ($r = 0,88$; $p < 0,05$), ИМТ и ИОТ ($r = 0,86$; $p < 0,05$).

У пациентов 2-й подгруппы наблюдался рост индекса массы тела с возрастом ($r = 0,35$; $p < 0,05$), кроме того индекс массы тела высоко коррелировал с окружностью талии ($r = 0,9$; $p < 0,05$), индексом ОТ/рост ($r = 0,93$; $p < 0,05$), индексом ожирения тела ($r = 0,77$; $p < 0,05$) и умеренно с показателем ОТ/ОБ ($r = 0,4$; $p < 0,05$). У пациентов 2-й подгруппы с увеличением ИМТ наблюдался рост систолического ($r = 0,4$; $p < 0,05$) и диастолического ($r = 0,4$; $p < 0,05$) артериального давления. Систолическое артериальное давление также умеренно коррелировало с индексом ОТ/рост ($r = 0,35$; $p < 0,05$) и ИОТ ($r = 0,4$; $p < 0,05$). У пациентов 1-й подгруппы корреляция между уровнем систолического артериального давления и изучаемыми антропометрическими индексами усиливалась ($r = 0,6$; $p < 0,05$).

3.1.2. Исследование показателей артериального давления

В 1 подгруппе у двадцати шести (56 %) мужчин выявлена артериальная гипертензия (АГ) 1 степени, причем у большинства из них (20 человек) существовала изолированная диастолическая гипертензия. Оставшиеся пациенты 1 подгруппы имели нормальный (9 человек – 19 %) и «высоконормальный» (12 человек – 25 %) уровень артериального давления (рисунок 10).

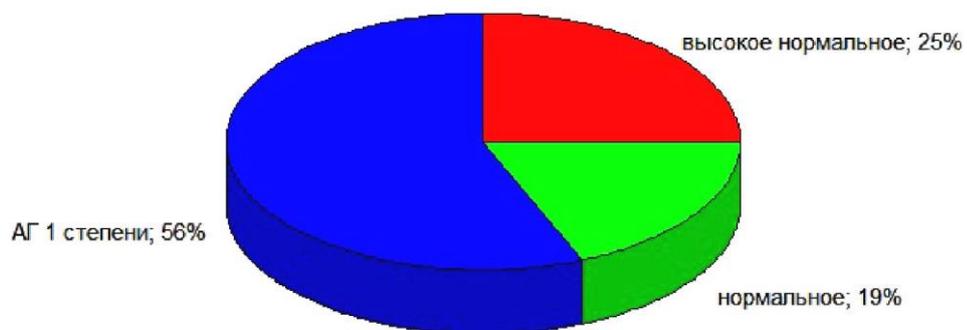


Рисунок 10 – Распределение пациентов по уровню артериального давления (%) в 1-й подгруппе ($n = 78$)

У 60 из 78 мужчин 2 подгруппы (77 %) выявлены признаки артериальной гипертензии: у 27 (34 %) – артериальная гипертензия 1 степени, у двадцати (26 %) – артериальная гипертензия 2 степени, у тринадцати (17 %) – 3 степени. У восемнадцати мужчин (23 %) не обнаружено признаков артериальной гипертензии, однако уровень артериального давления во всех случаях относился к категории «высокое нормальное» (рисунок 11).

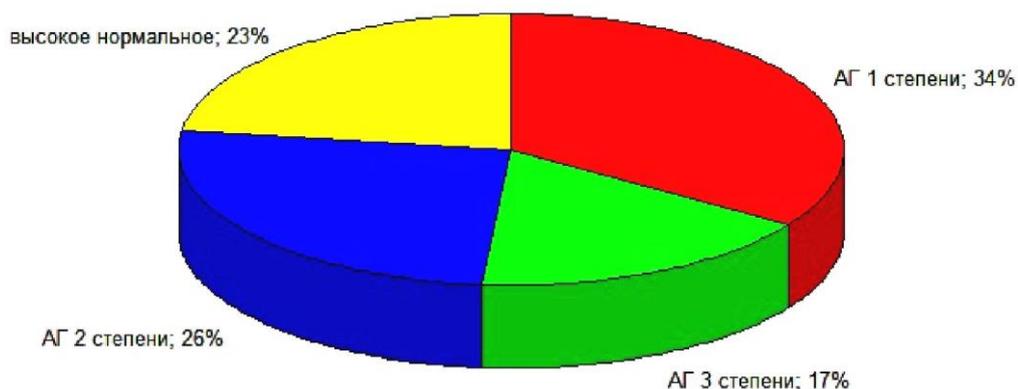


Рисунок 11 – Распределение пациентов по уровню артериального давления (%) во 2-й подгруппе (n = 47)

Систолическое артериальное давление во 2 подгруппе достоверно выше, чем в 1-й и контрольной, тогда как уровень диастолического артериального давления сопоставим у больных обеих подгрупп, разница достигает степени значимости только при сравнении 1 и 2 подгруппы с контрольной. Показатели артериального давления представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 – Сравнительный анализ уровня артериального давления

Параметры Me (25 % – 75 %)	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)	p
	подгруппа 1 (F ₀₋₁) (n = 78)	подгруппа 2 (F ₂₋₃) (n = 47)		
САД (мм рт.ст.)	123 (120–130)	140 (130–150)	120 (110–125)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,833
ДАД (мм рт.ст.)	90 (80–90)	90 (85–100)	70 (70–77,5)	p ₁₋₂ = 0,132 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,008

3.1.3. Характеристика показателей липидного спектра

Нарушение липидного обмена зафиксировано у 54 пациентов 1-й подгруппы (69 %), но только у 11 мужчин (14 %) наблюдались изменения всех изучаемых параметров липидного обмена (повышение уровня триглицеридов и ЛПНП, снижение ЛПВП). Все пациенты 2-й подгруппы имели нарушения липидного состава крови, причем у 59 % наблюдалось сочетанное нарушение всех трех исследуемых параметров. В 1-й подгруппе 69 % пациентов (54 человека) имели нормальный уровень триглицеридов (рисунок 12).

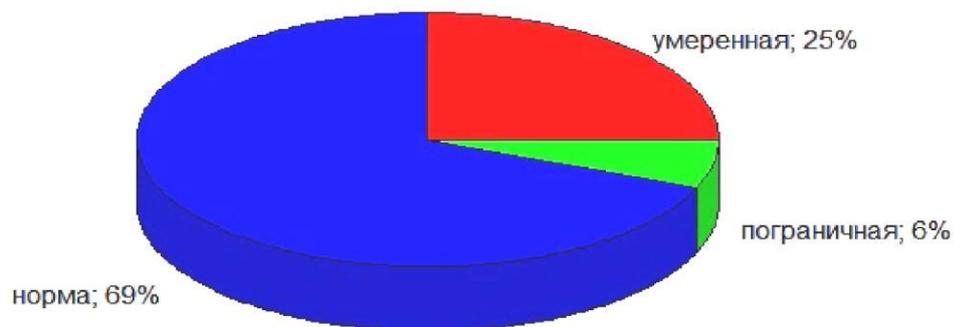


Рисунок 12 – Анализ уровня триглицеридов в 1-й подгруппе (n = 78)

У пяти пациентов (6 %) зафиксирована пограничная, у девятнадцати (25 %) – умеренная гипертриглицеридемия [39]. При анализе уровня триглицеридов во 2-й подгруппе выявлено 42 пациента (89 %) с гипертриглицеридемией. Пограничное повышение триглицеридов (1,69 – 2,24 ммоль/л) наблюдалось у одиннадцати мужчин (23 %), умеренная гипертриглицеридемия (2,25–5,5 ммоль/л) – у 23 (49 %), тяжелая гипертриглицеридемия (> 5,6 ммоль/л) – у восьми пациентов (17 %) (рисунок 13).

Итак, у мужчин 2-й подгруппы наблюдалась более выраженная гипертриглицеридемия, значительно чаще выявлялась дислипидемия.

Сравнительный анализ показателей липидного спектра представлен в таблице 3.1.3.

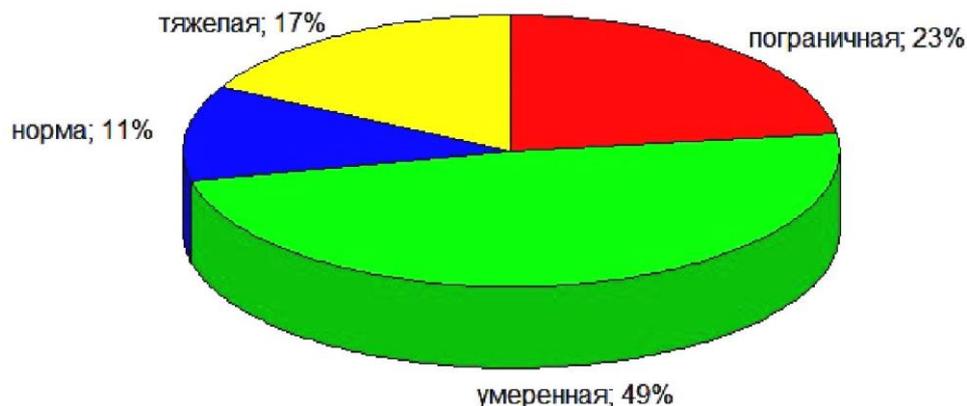


Рисунок 13 – Анализ уровня триглицеридов во 2-й подгруппе (n = 47)

Таблица 3.1.3 – Сравнительный анализ показателей липидного спектра

Параметры Me (25 % – 75 %)	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)	p
	подгруппа 1 (F ₀₋₁) (n = 78)	подгруппа 2 (F ₂₋₃) (n = 47)		
Триглицериды (ммоль/л)	1,35 (1–2,2)	2,4 (2,0–4,4)	0,9 (0,6–1,4)	p ₁₋₂ = 0,002 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,259
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	0,99 (0,79–1,16)	0,79 (0,69–0,94)	1,4 (1–1,7)	p ₁₋₂ = 0,131 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,184
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	2,74 (2,32–2,9)	3,18 (2,7–3,62)	2,64 (2,0–2,8)	p ₁₋₂ = 0,145 p ₂₋₃ = 0,013 p ₁₋₃ = 1,000

Таким образом, липидный обмен у пациентов с выраженным фиброзом печени (подгруппа 2) характеризовался более высокими показателями триглицеридов и холестерина ЛПНП и меньшими уровнями холестерина ЛПВП. Значимая разница между 1-й и 2-й подгруппой найдена только в уровне триглицеридов, между 2-й и контрольной группой разница значима при сравнении всех исследуемых липидов. В 1-й и контрольной группе показатели липидного спектра значимо не отличались.

В ходе корреляционного анализа во второй подгруппе найдена обратная зависимость между концентрацией холестерина ЛПВП и иммунореактивным

инсулином (ИРИ) ($r = -0,4$; $p < 0,05$), индексом НОМА-IR ($r = -0,4$; $p < 0,05$), НОМА- β cell % ($r = -0,4$; $p < 0,05$), а также увеличение холестерина ЛПНП с ростом индекса ОТ/ОБ ($r = 0,4$; $p < 0,05$).

В целом у пациентов основной группы были найдены прямые статистически значимые взаимосвязи между концентрацией триглицеридов и массой тела ($r = 0,3$; $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,3$; $p < 0,05$), индексом ОТ/ОБ ($r = 0,4$; $p < 0,05$), индексом НОМА-IR ($r = 0,4$; $p < 0,05$), систолическим артериальным давлением ($r = 0,3$; $p < 0,05$), глюкозой натощак ($r = 0,4$; $p < 0,05$), уровнем инсулина ($r = 0,35$; $p < 0,05$) и ЛПНП ($r = 0,35$; $p < 0,05$). Уровень холестерина ЛПНП также повышался с ростом ИМТ ($r = 0,3$; $p < 0,05$) и ОТ ($r = 0,3$; $p < 0,05$), с увеличением отношения ОТ/рост ($r = 0,34$; $p < 0,05$). Наблюдалось уменьшение содержания холестерина ЛПВП с увеличением массы тела ($r = -0,3$; $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,3$; $p < 0,05$), ИРИ ($r = -0,3$; $p < 0,05$), индекса НОМА-IR ($r = -0,4$; $p < 0,05$).

3.1.4. Изменения параметров углеводного обмена

Во второй подгруппе обращали на себя внимание нарушения углеводного обмена в виде инсулинорезистентности с компенсаторным увеличением функции β -клеток и гиперинсулинемией, а также достоверно более высокие значения базальной гликемии (таблица 3.1.4).

Так, гликемия натощак, инсулинемия и индексы НОМА-IR и НОМА- β cell % во 2-й подгруппе значимо превышали показатели 1-й и контрольной групп. В подгруппе 1 значения глюкозы и индекса НОМА-IR значимо не отличались от контрольной группы, но ИРИ и индекс НОМА- β cell % достоверно превышали таковые у группы контроля. Таким образом, у пациентов основной группы в целом наблюдалось повышение функциональной активности β -клеток. Значения иммунореактивного инсулина достоверно отличались между всеми группами, увеличиваясь в направлении: контроль \rightarrow подгруппа 1 \rightarrow подгруппа 2 (рисунок 14).

Таблица 3.1.4 – Сравнительный анализ показателей углеводного обмена

Параметры Ме (25 % – 75 %)	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)	p
	подгруппа 1 (F ₀₋₁) (n = 78)	подгруппа 2 (F ₂₋₃) (n = 47)		
Глюкоза (ммоль/л)	4,85 (4,5–5,7)	5,9 (4,9–6,4)	4,4 (3,5–5)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,006 p ₁₋₃ = 1,000
ИРИ (Ед/л)	8,45 (5,4–11,65)	14,4 (10,0–22,1)	4,5 (2,6–8,0)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,005
НОМА-IR	1,39 (1,01–2,15)	2,78 (2,3–5,4)	0,86 (0,58–1,55)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,415
НОМА-βcell %	44,2 (20,7–61,9)	55,6 (41–84,6)	23,6 (7,9–30,3)	p ₁₋₂ = 0,231 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,003

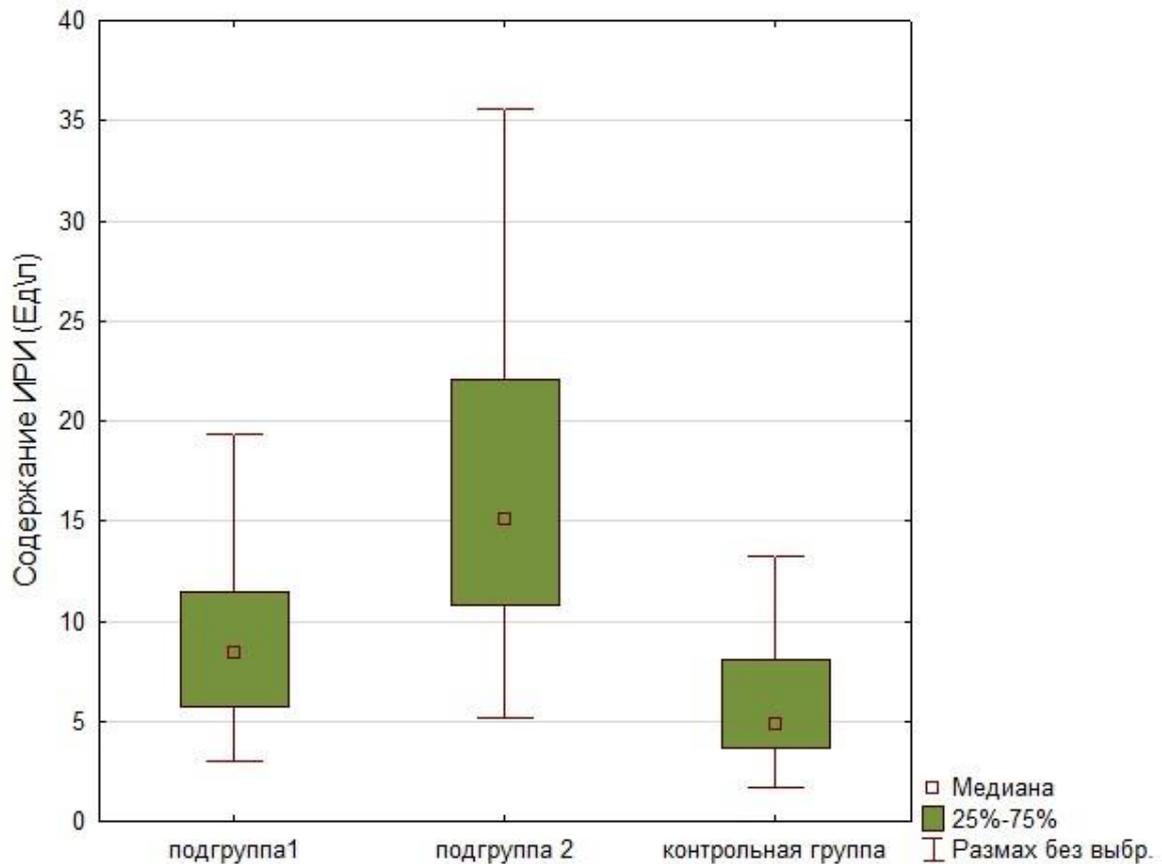


Рисунок 14 – Содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ)
в группах исследования и контрольной группе

Найденные в процессе исследования изменения параметров, характеризующих углеводный обмен, диктовали необходимость проведения перорального глюкозотолерантного теста для уточнения характера нарушений метаболизма глюкозы, выявления нарушенной толерантности к глюкозе и исключения впервые выявленного сахарного диабета. В целом, сравнительный анализ (таблица 3.1.5) показал достоверные различия уровня гликемии натощак между 2-й подгруппой и группами 1-й и контрольной.

Таблица 3.1.5 – Результаты перорального глюкозотолерантного теста в группах

Параметры Ме (25 % – 75 %)	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)	p
	подгруппа 1 (F ₀₋₁) (n = 78)	подгруппа 2 (F ₂₋₃) (n = 47)		
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,7 (4,5–5,2)	5,6 (4,9–6,8)	4,45 (4,1–5,1)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,733
Гликемия через 1 час (ммоль/л)	8,3 (7,8–9,0)	8,9 (7,9–10,8)	6,7 (6,0–6,8)	p ₁₋₂ = 0,885 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,002
Гликемия через 2 часа (ммоль/л)	6,5 (5,7–6,7)	7,0 (6,1–7,6)	5,1 (4,6–5,4)	p ₁₋₂ = 0,324 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,011

Через 60 минут глюкоза плазмы нарастала в большей степени в 1-й и 2-й подгруппах в сравнении с контрольной. Через 120 минут гликемия в 1-й и 2-й подгруппе также была достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы.

По результатам перорального глюкозотолерантного теста ни у одного мужчины не был диагностирован сахарный диабет, а нарушение толерантности к глюкозе было выявлено только в 2-й подгруппе у двенадцати (26 %) пациентов, нарушенная гликемия натощак – у десяти мужчин в первой подгруппе (13 %) и у семнадцати пациентов 2-й подгруппы (36 %).

При проведении корреляционного анализа, у пациентов основной группы, помимо изложенных выше взаимосвязей показателей углеводного и липидного обмена, были также выявлены умеренные корреляционные взаимосвязи между уровнем глюкозы, инсулина, индексом НОМА-IR и антропометрическими величинами. Так, при нарастании индекса массы тела достоверно увеличивалась гликемия ($r = 0,5$; $p < 0,05$), индекс НОМА-IR ($r = 0,4$; $p < 0,05$), концентрация инсулина ($r = 0,35$; $p < 0,05$). Аналогичные изменения прослеживались в отношении окружности талии и гликемии ($r = 0,6$; $p < 0,05$), окружности талии и ИРИ ($r = 0,4$; $p < 0,05$), окружности талии и индекса НОМА-IR ($r = 0,5$; $p < 0,05$). Коэффициент корреляции между индексом ОТ/рост и названными выше параметрами углеводного обмена также находился в данных пределах ($r = 0,5$; $p < 0,05$), а индекс ожирения тела был достоверно связан с уровнем глюкозы ($r = 0,5$; $p < 0,05$) и индексом НОМА-IR ($r = 0,4$; $p < 0,05$).

Уровень систолического артериального давления и диастолического артериального давления у мужчин 2 подгруппы проявлял умеренную связь с гликемией натощак ($r = 0,5$ и $0,4$ соответственно; $p < 0,05$).

У пациентов 1-й подгруппы мы обнаружили положительную зависимость уровня инсулина от массы тела ($r = 0,5$; $p < 0,05$).

3.1.5. Анализ биохимических маркеров цитолиза и фиброза печени

Как показано в таблице 3.1.6, при сравнительном анализе в обеих подгруппах основной группы выявлено статистически значимое увеличение активности АЛТ, АСТ в сравнении с показателями контрольной группы.

В подгруппе 1 было выявлено 29,5 % пациентов (23 мужчины) с синдромом цитолиза, во 2-й подгруппе 36 % (17 мужчин). При этом активность АЛТ не отличалась между подгруппами основной группы, тогда как уровень АСТ во второй подгруппе был достоверно выше, чем в первой, за счет чего наблюдалось статистически значимое увеличение соотношения АСТ/АЛТ у

пациентов с более выраженным фиброзом (подгруппа 2) в сравнении с пациентами 1 подгруппы. Во второй подгруппе больных также были статистически значимо выше уровни не прямых маркеров фиброза – ферритина и α_2 -макроглобулина – в сравнении с подгруппой 1 и контрольной группой.

Таблица 3.1.6 – Сравнительный анализ маркеров цитолиза и фиброза печени

Параметры Me (25 % – 75 %)	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)	p
	подгруппа 1 (F ₀₋₁) (n = 78)	подгруппа 2 (F ₂₋₃) (n = 47)		
АЛТ (Ед/л)	31,0 (27,1–47,5)	33,6 (26,4 –54,2)	27,1 (16–30)	p ₁₋₂ = 0,064 p ₁₋₃ = 0,009 p ₂₋₃ = 0,007
АСТ (Ед/л)	26,9 (19,8–38,6)	32,2 (27,6–46,5)	21,6 (16–26)	p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ = 0,013 p ₂₋₃ < 0,001
АСТ/АЛТ	0,83 (0,81–0,89)	0,92 (0,85–1,04)	0,91 (0,8–1,00)	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,039 p ₂₋₃ = 0,594
Ферритин (мкг/л)	73,6 (52–76,5)	77,5 (62,2–84,6)	59,3 (41,2–78,1)	p ₁₋₂ = 0,564 p ₁₋₃ = 0,046 p ₂₋₃ = 0,018
α_2 -макро-глобулин (г/л)	1,78 (1,34–2,03)	2,47 (1,99–3,02)	1,45 (1,25–2,1)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,065 p ₂₋₃ < 0,001
Индекс фиброза печени (кПа)	5,9 (4,7- 6,5)	8,7 (7,7–9,8)	4,65 (4,3–5,2)	p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001

При проведении корреляционного анализа выявлены умеренные прямые статистически значимые корреляции между активностью АЛТ, и уровнем иммунореактивного инсулина ($r = 0,5$; $p < 0,05$), индексом НОМА-IR ($r = 0,5$; $p < 0,05$), активностью АЛТ, АСТ и уровнем ферритина ($r = 0,7$ и $r = 0,6$ соответственно; $p < 0,05$), α_2 -макроглобулина ($r = 0,5$ в обоих случаях; $p < 0,05$), с ростом индекса массы тела увеличивался ферритин ($r = 0,3$; $p < 0,05$) и α_2 -макроглобулин ($r = 0,3$; $p < 0,05$).

Регрессионный анализ выявил зависимость эластометрического коэффициента жесткости печени, отражающего наличие и выраженность фиброза, от активности трансаминаз и уровня непрямых маркеров фиброза – ферритина и α_2 -макроглобулина. По результатам данного анализа наиболее сильными предикторами фиброза печени (F) в основной группе являются концентрация α_2 -макроглобулина (коэффициент $\beta = 0,41$; $p < 0,05$) и активность АСТ (коэффициент $\beta = 0,22$; $p < 0,05$). Уравнение регрессии имеет вид:

$$F = 2,84 + 0,04\text{АСТ} + 1,3\alpha_2\text{-макроглобулин.}$$

Во второй подгруппе была более выражена регрессионная взаимосвязь степени фиброза печени и уровня ферритина (коэффициент $\beta = 0,53$; $p < 0,05$).

3.1.6. Обобщение результатов раздела

Обобщая результаты статистического анализа данных, можно говорить о следующих закономерностях:

1) по антропометрическим параметрам пациенты с выраженным фиброзом печени (подгруппа 2) отличались от пациентов подгруппы 1 величиной индекса ОТ/ОБ;

2) пациенты подгруппы 2 имели более выраженные нарушения углеводного, липидного обмена и более высокие цифры систолического артериального давления;

3) антропометрические величины значимо коррелировали с параметрами липидного, углеводного метаболизма и артериальным давлением во всех группах;

4) гликемия, инсулинемия, липидемия и артериальное давление оказывали взаимное влияние друг на друга, что проявлялось множественными статистически значимыми корреляциями, которые чаще выявлялись в 1-й подгруппе;

5) гиперинсулинемия и инсулинорезистентность были значимо связаны с увеличением показателей цитолиза;

б) с увеличением активности АЛТ и АСТ повышался уровень ферритина и α_2 -макроглобулина. Последние также возрастали с увеличением индекса массы тела.

3.2. Анализ клинических и биохимических параметров андрогенного статуса мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени

3.2.1. Анализ клинической симптоматики дефицита андрогенов

Предварительная оценка андрогенного статуса, проведенная путем анкетирования пациентов, выявила признаки вероятного дефицита андрогенов (от слабо до резко выраженных) у 54 % мужчин 1-й подгруппы и у 74 % мужчин 2-й подгруппы. В контрольной группе у 100 % мужчин симптоматика андрогенного дефицита, согласно опроснику, оценивалась как не выраженная. В 1-й подгруппе максимальная сумма баллов – 44 (умеренно выраженные симптомы). Распределение пациентов 1-й подгруппы по набранным баллам опросника AMS представлено на рисунке 15.

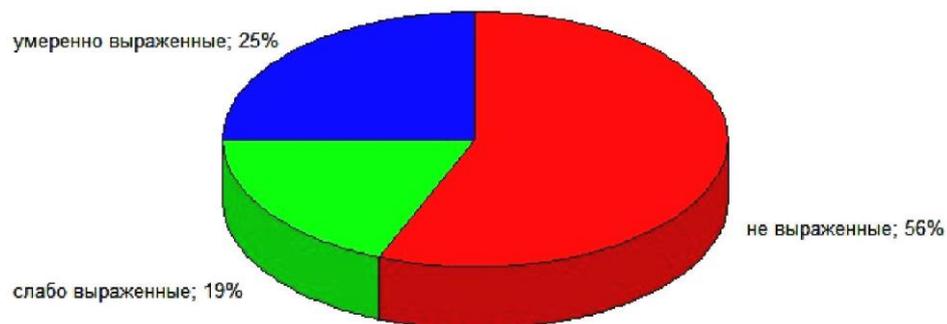


Рисунок 15 – Выраженность клинических симптомов андрогенного дефицита в 1-й подгруппе, % (n = 78)

Только во 2-й подгруппе имелось 7 пациентов (15 %) с резко выраженными симптомами дефицита тестостерона (суммарный балл от 50 до 61). Распределение пациентов 2-й подгруппы по набранным баллам опросника AMS представлено на рисунке 16.



Рисунок 16 – Выраженность клинических симптомов андрогенного дефицита во 2-й подгруппе, %, (n = 47)

Сравнительная характеристика результатов анализа опросника AMS представлена в таблице 3.2.1. Общее количество набранных баллов было максимальным во 2-й подгруппе, однако значимая разница между 1-й и 2-й подгруппой отсутствовала, различия становились достоверными при сравнении с контрольной группой.

Таблица 3.2.1 – Анализ опросника AMS в группах

Параметры Me (25 % – 75 %)	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)	p
	подгруппа 1 (F ₀₋₁) (n = 78)	подгруппа 2 (F ₂₋₃) (n = 47)		
Общий балл	25,5 (21–37)	29 (26–37)	21 (18–23)	p ₁₋₂ = 0,299 P ₂₋₃ < 0,001 P ₁₋₃ = 0,018
Психологический подраздел	9 (7–15)	9 (8–12)	9 (7–11)	p ₁₋₂ = 1,000 P ₂₋₃ = 1,000 P ₁₋₃ = 1,000
Соматический подраздел	10 (9–15)	13 (11–18)	7 (7–8)	p ₁₋₂ = 0,428 P ₂₋₃ < 0,001 P ₁₋₃ = 0,001
Сексуальный подраздел	5,5 (4–6)	7 (6–9)	4 (4–5)	p ₁₋₂ = 0,009 P ₂₋₃ < 0,001 P ₁₋₃ = 0,379

Психологические симптомы, такие как нервозность, раздражительность, чувство подавленности, отмечались во всех группах, сравнительный анализ показал схожие результаты по баллам.

Статистически значимые различия отмечены в количестве соматических жалоб между контрольной группой и обеими подгруппами основной группы. Количество симптомов сексуального подраздела было максимально в подгруппе 2, статистически значимые различия найдены между подгруппой 2 и подгруппой 1, подгруппой 2 и контрольной группой.

Путем корреляционного анализа у пациентов второй подгруппы мы выявили отрицательные умеренные взаимосвязи между клиническими симптомами андрогенного дефицита (общий балл по AMS) и уровнем свободного расчетного ($r = -0,4$; $p < 0,05$), биодоступного тестостерона ($r = -0,4$; $p < 0,05$) и тестостерона вечерней слюны ($r = -0,7$; $p < 0,05$). Аналогичные по уровню и значимости корреляции выявлены между выраженностью психологических и сексуальных жалоб и расчетным свободным, биодоступным тестостероном, тестостероном слюны. Обратная, близкая к высокой, зависимость отмечалась между тестостероном вечерней слюны и соматическими симптомами ($r = -0,7$; $p < 0,05$), психологическими симптомами ($r = -0,7$; $p < 0,05$). Что касается признаков эректильной дисфункции и снижения либидо, то их взаимосвязь с уровнем тестостерона вечерней слюны также была выше, чем с расчетным свободным и биодоступным тестостероном ($r = -0,5$; $p < 0,05$). Зависимость между сексуальными симптомами и концентрацией тестостерона вечерней слюны у пациентов основной группы представлена на рисунке 17. Результат менее 10 баллов мы условно обозначили как незначительно (слабо) выраженные сексуальные нарушения, а 10 и более баллов – как значительно (умеренно и сильно) выраженные.

Кроме того, выраженность сексуальной симптоматики во 2-й подгруппе умеренно коррелировала с возрастом пациентов ($r = 0,5$; $p < 0,05$). С возрастом также увеличивалось количество общих баллов и баллов психологического подраздела опросника ($r = 0,5$; $p < 0,05$).

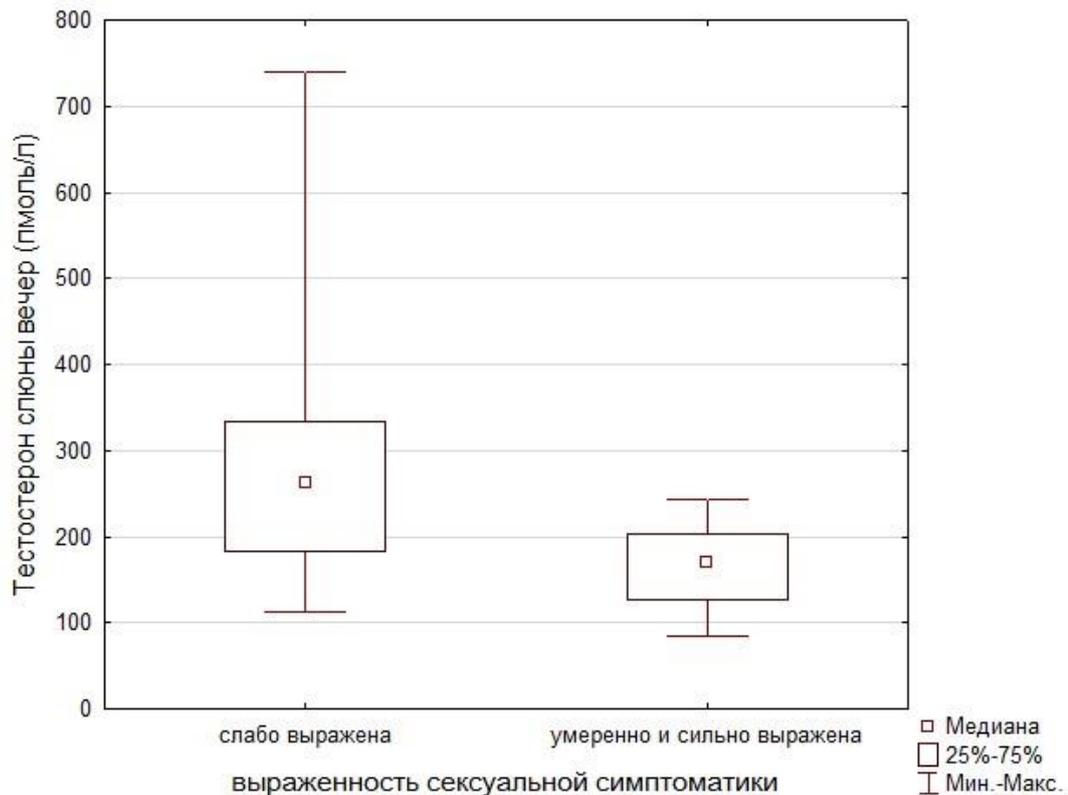


Рисунок 17 – Зависимость сексуальных нарушений от уровня тестостерона вечерней слюны ($p = 0,043$)

Корреляционные связи между общим тестостероном и клиническими симптомами, оцениваемыми с помощью опросника AMS, у мужчин основной группы были слабыми.

Выявлены умеренные достоверные корреляции между общим количеством набранных баллов и ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ ($r = 0,5$; $p < 0,05$), триглицеридемией ($r = 0,4$; $p < 0,05$), содержанием ЛПВП ($r = -0,3$; $p < 0,05$), САД ($r = 0,4$; $p < 0,05$), диастолическим артериальным давлением ($r = 0,6$; $p < 0,05$), гликемией ($r = 0,4$; $p < 0,05$), ИРИ ($r = 0,3$; $p < 0,05$), индексом НОМА ($r = 0,4$; $p < 0,05$). Теснота данных взаимосвязей усиливалась при анализе соматического подраздела (коэффициент корреляции соматических симптомов с указанными выше параметрами был выше на 0,1), что указывает на низкую специфичность опросника AMS.

Степень выраженности сексуальных нарушений также достоверно коррелировала с ИМТ ($r = 0,6$; $p < 0,05$), ОТ, ОТ/ОБ, ОТ/рост, САД, ДАД

($r = 0,5$; $p < 0,05$), ИОТ, индексом НОМА-IR ($r = 0,4$; $p < 0,05$), уровнем триглицеридов ($r = 0,5$; $p < 0,05$), холестерина ЛПВП ($r = -0,3$; $p < 0,05$), глюкозы, ИРИ ($r = 0,3$; $p < 0,05$).

В контрольной группе достоверная обратная взаимосвязь была найдена между уровнем тестостерона утренней и вечерней слюны и баллами сексуального подраздела. Хотя выраженность сексуальных жалоб в контрольной группе была минимальной, однако мужчины старше 30 лет ($n = 10$) отмечали снижение количества утренних эрекций и частоты сексуальных контактов. Общий тестостерон у пациентов контрольной группы показал более высокую корреляционную зависимость с набранными баллами опросника AMS ($r = -0,4$; $p > 0,05$), чем в основной группе.

3.2.2. Характеристика лабораторных показателей андрогенного статуса

Лабораторные показатели, характеризующие андрогенный статус, представлены в таблице 3.3.2. У мужчин 1-й и 2-й подгруппы наблюдалось статистически значимое снижение содержания общего тестостерона в сравнении с контрольной группой, при этом наименьший уровень был зафиксирован у мужчин с умеренным и тяжелым фиброзом. При сравнении показателей свободного и биодоступного тестостерона, определяемого математическим методом, разница также достоверна между обеими подгруппами основной группы и контрольной.

СССГ в большей степени снижался у пациентов 1 подгруппы, тогда как у пациентов с более выраженным фиброзом его уровень был выше, разница достигала степени статистической значимости при сравнении обеих подгрупп основной группы с контрольной. Концентрация СССР возрастала в направлении подгруппа 1 → подгруппа 2 → контрольная группа.

Таблица 3.2.2 – Сравнительный анализ показателей андрогенного статуса

Параметры Ме (25 % – 75 %)	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)	p
	подгруппа 1 (F ₀₋₁) (n = 78)	подгруппа 2 (F ₂₋₃) (n = 47)		
Тестостерон общий (нмоль/л)	12,9 (9,2–14,3)	9,8 (8,3–11,6)	18,1 (14,8–22,3)	p ₁₋₂ = 0,006 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
СССГ (нмоль/л)	19,3 (8,2–27,2)	22,4 (14,3–30,7)	39,3 (29,7–44)	p ₁₋₂ = 0,835 p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Тестостерон свободный расчетный (пмоль/л)	260 (213–321)	221 (195–286)	347,5 (295–391)	p ₁₋₂ = 0,007 p ₁₋₃ = 0,006 p ₂₋₃ < 0,001
Тестостерон биодоступный расчетный (нмоль/л)	7,1 (5,8–8,6)	5,9 (4,8–7,6)	8,8 (7,4–10,3)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,059 p ₂₋₃ < 0,001
Тестостерон слюны (9 ⁰⁰ час) (пмоль/л)	319 (277–385)	271 (231–329)	338 (284–399)	p ₁₋₂ = 0,026 p ₁₋₃ = 1,000 p ₂₋₃ = 0,023
Тестостерон слюны (22 ⁰⁰ час) (пмоль/л)	283 (225–352)	237 (183–278)	294 (247–364)	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 1,000 p ₂₋₃ < 0,001

Наименьшее содержание свободного расчетного тестостерона крови наблюдалось у пациентов 2-й подгруппы ($p < 0,05$). Также в данной подгруппе выявлена наименьшая концентрация свободного тестостерона в порциях утренней и вечерней слюны в сравнении с подгруппой 1 и контрольной группой ($p < 0,05$). Наибольшее содержание свободного тестостерона в порциях утренней и вечерней слюны, сходное с показателями контрольной группы испытуемых добровольцев, найдено в 1 подгруппе пациентов. Исследование суточной вариабельности тестостерона слюны показало нарушение циркадного ритма продукции андрогенов. Так, у пациентов 1 подгруппы концентрация утреннего и вечернего тестостерона достоверно не отличалась (рисунок 18).

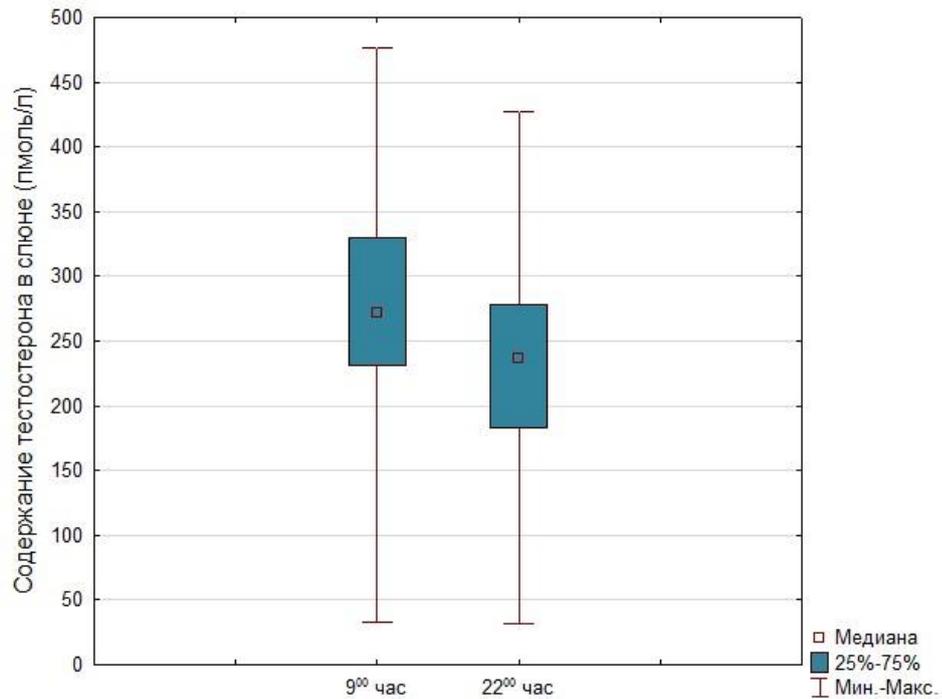


Рисунок 18 – Суточная динамика тестостерона слюны в 1-й подгруппе ($p = 0,063$)

У пациентов 2 подгруппы также не было статистически значимых различий концентрации тестостерона в порциях утренней и вечерней слюны (рисунок 19).

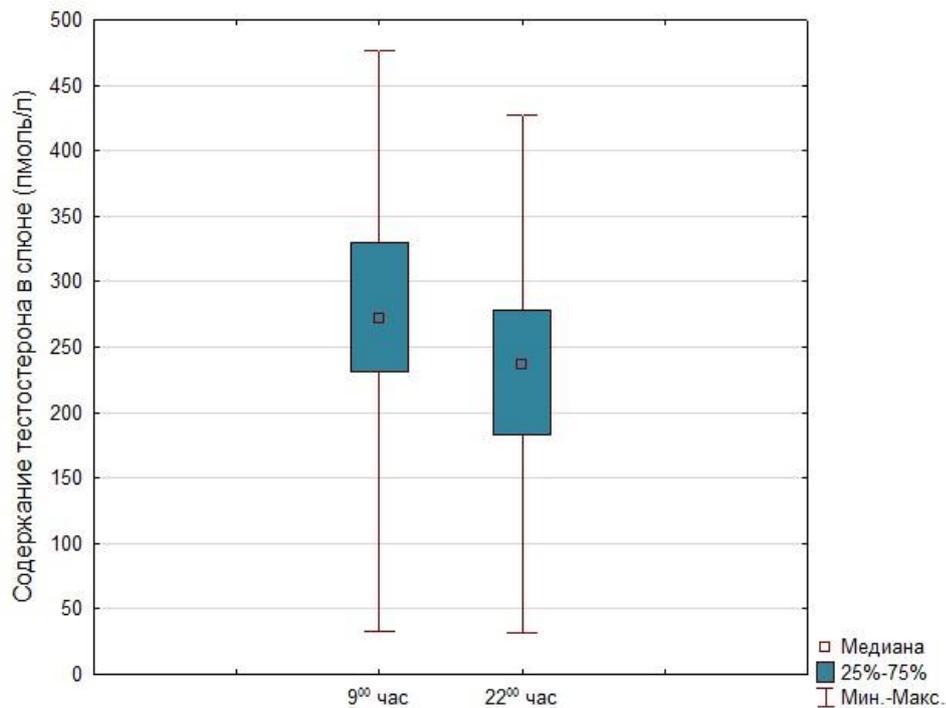


Рисунок 19 – Суточная динамика тестостерона слюны во 2-й подгруппе ($p = 0,083$)

Напротив, в контрольной группе суточная динамика концентрации тестостерона в слюне сохранена (рисунок 20).

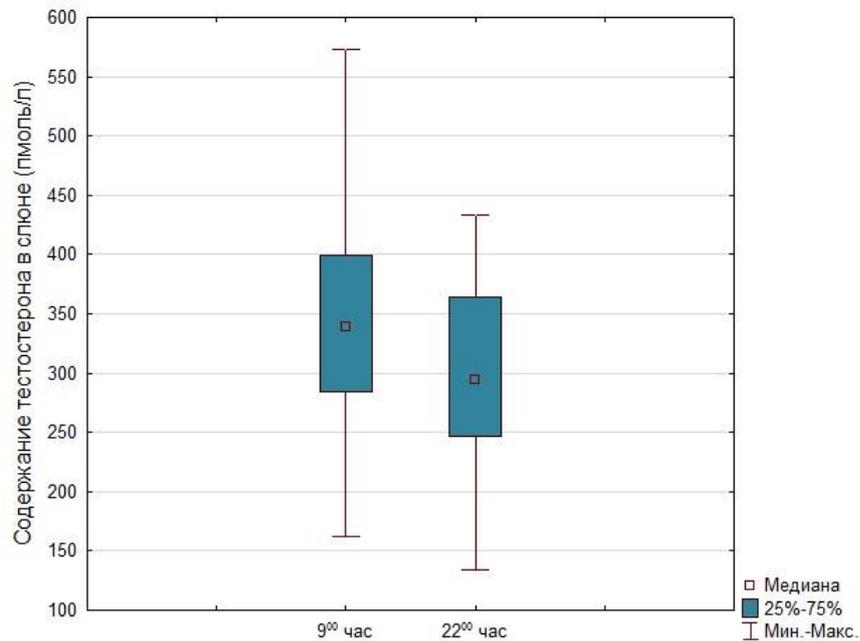


Рисунок 20 – Суточная динамика тестостерона слюны в контрольной группе ($< 0,001$)

При сравнении двух методов определения свободного тестостерона (в утренней слюне и расчетный тестостерон в крови), найдены достоверные различия его уровня у пациентов 1-й подгруппы (рисунок 21)

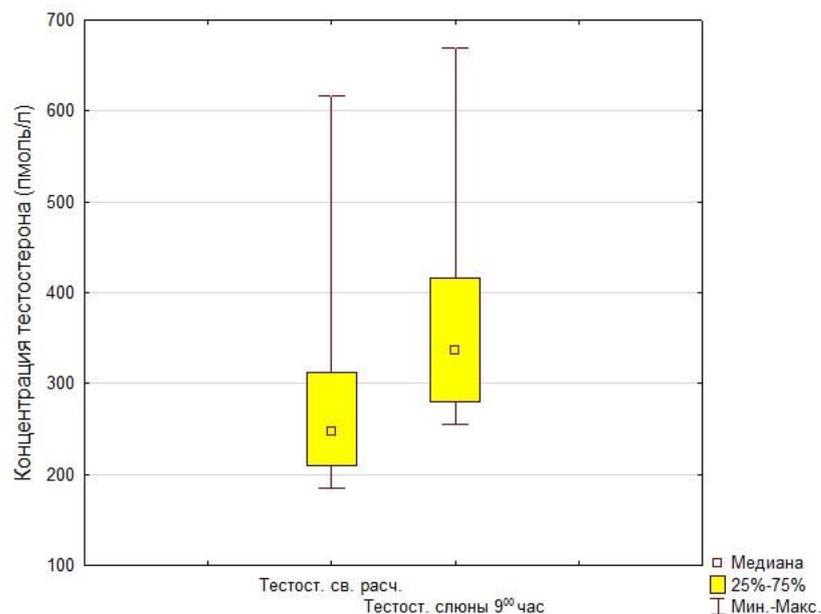


Рисунок 21 – Сравнительный анализ уровня свободного тестостерона в 1-й подгруппе ($p = 0,011$)

У пациентов 2-й подгруппы также наблюдались статистически значимые различия концентрации свободного расчетного тестостерона и тестостерона утренней слюны (рисунок 22).

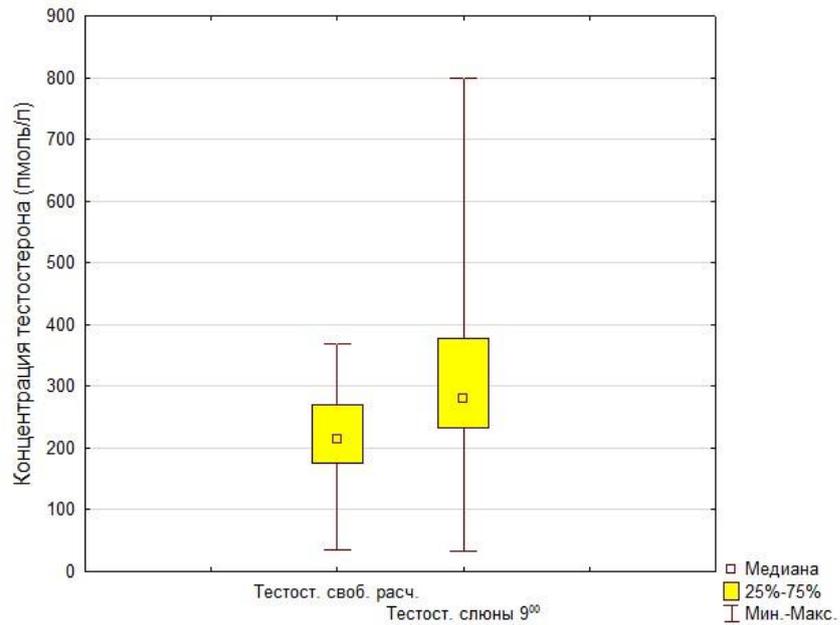


Рисунок 22 – Сравнительный анализ уровня свободного тестостерона во 2-й подгруппе ($p = 0,009$)

В контрольной группе статистически значимые различия отсутствовали (рисунок 23).

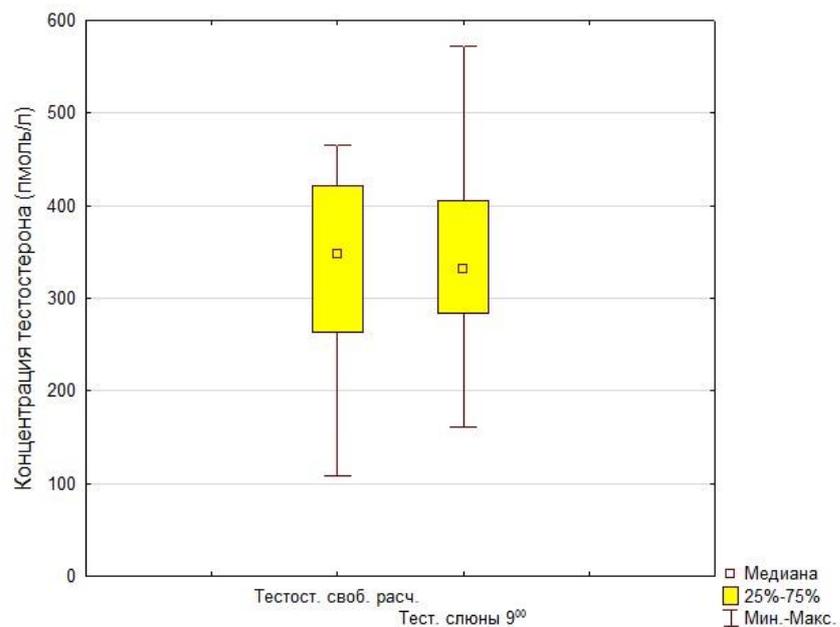


Рисунок 23 – Сравнительный анализ уровня свободного тестостерона в контрольной группе ($p = 0,601$)

Несмотря на различия концентраций, свободный расчетный тестостерон крови и свободный тестостерон слюны коррелировали друг с другом. Так, у пациентов 1-й подгруппы свободный расчетный тестостерон высоко коррелировал с уровнем тестостерона вечерней слюны ($r = 0,8$; $p < 0,05$). У всех пациентов основной группы (при объединении 1 и 2 подгрупп) найдена достоверная умеренная взаимосвязь уровня свободного вычисленного тестостерона и свободного тестостерона утренней ($r = 0,5$; $p < 0,05$) и вечерней ($r = 0,74$; $p < 0,05$) слюны.

При исследовании зависимости свободного тестостерона и исследуемых параметров у пациентов 2 подгруппы умеренные статистически значимые отрицательные корреляции выявлены между содержанием свободного расчетного тестостерона и массой тела ($r = -0,3$; $p < 0,05$), индексом массы тела ($r = -0,35$; $p < 0,05$), окружностью бедер ($r = -0,3$; $p < 0,05$), окружностью талии ($r = -0,4$; $p < 0,05$), индексом ОТ/рост, глюкозой ($r = -0,5$; $p < 0,05$), суммарным баллом по AMS ($r = -0,4$; $p < 0,05$), систолическим ($r = -0,5$; $p < 0,05$) и диастолическим артериальным давлением ($r = -0,3$; $p < 0,05$); между свободным тестостероном утренней слюны и массой тела ($r = -0,5$; $p < 0,05$), окружностью талии и индексом и ОТ/рост ($r = -0,6$; $p < 0,05$), ИМТ ($r = -0,4$; $p < 0,05$), индексом НОМА ($r = -0,5$; $p < 0,05$), глюкозой ($r = -0,4$; $p < 0,05$); свободным тестостероном вечерней слюны и индексом массы тела ($r = -0,4$; $p < 0,05$), окружностью талии ($r = -0,4$; $p < 0,05$), индексом ОТ/ОБ ($r = -0,4$; $p < 0,05$), уровнем глюкозы натощак ($r = -0,3$; $p < 0,05$).

У пациентов 1 подгруппы статистически значимые корреляции найдены между свободным расчетным тестостероном и холестерином ЛПНП ($r = -0,3$; $p < 0,05$), глюкозой ($r = -0,3$; $p < 0,05$) уровнем систолического артериального давления ($r = -0,6$; $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,3$; $p < 0,05$); между тестостероном утренней слюны и концентрацией иммунореактивного инсулина ($r = -0,4$, $p < 0,05$).

Общий тестостерон значимо отрицательно коррелировал с возрастом в 1 подгруппе ($r = -0,8$; $p < 0,05$) и положительно с уровнем СССГ во всех группах: в 1 подгруппе ($r = 0,6$; $p < 0,05$), во 2 подгруппе ($r = 0,5$; $p < 0,05$), в контрольной группе ($r = 0,6$; $p < 0,05$). Достоверные корреляции во второй подгруппе выявлены также между возрастом пациентов и расчетным свободным тестостероном ($r = -0,6$; $p < 0,05$), между возрастом и тестостероном вечерней слюны ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Общий тестостерон также был отрицательно взаимосвязан с уровнем гликемии натощак ($r = -0,3$; $p < 0,05$) в первой подгруппе; с холестерином ЛПВП ($r = -0,4$; $p < 0,05$), глюкозой ($r = -0,3$; $p < 0,05$), уровнем триглицеридов ($r = -0,3$; $p < 0,05$) и систолического артериального давления ($r = -0,3$; $p < 0,05$) в подгруппе 2.

СССГ, в свою очередь, был взаимосвязан не только с общим тестостероном. Так, уровень СССГ уменьшался с увеличением окружности талии ($r = -0,6$; $p < 0,05$), ОБ ($r = -0,6$; $p < 0,05$), инсулина ($r = -0,4$; $p < 0,05$) и индекса НОМА ($r = -0,4$; $p < 0,05$) в контрольной группе.

При объединении первой и второй подгруппы в ходе корреляционного анализа появлялись достоверные взаимосвязи между общим тестостероном и ОТ ($r = -0,4$, $p < 0,05$), концентрацией триглицеридов ($r = -0,3$; $p < 0,05$), глюкозы ($r = -0,4$; $p < 0,05$), уровнем систолического артериального давления ($r = -0,3$; $p < 0,05$). А объединив все три группы, мы обнаружили умеренные статистически значимые корреляции между уровнем общего тестостерона и практически всеми изученными антропометрическими величинами, параметрами углеводного, липидного обмена, АД, что можно объяснить усилением корреляций с увеличением выборки (таблица 3.2.3). При этом вычисленные свободный и биодоступный тестостерон достоверно умеренно коррелировали с теми же величинами (за исключением СССГ), что и общий тестостерон.

При объединении 3-х групп мы выявили статистически значимые отрицательные корреляции между содержанием СССГ и массой тела, ИМТ, ОТ,

ОТ/ОБ, ОТ/рост, триглицеридемией, ИРИ, НОМА-IR, НОМА-βcell % (все корреляции на уровне $r = -0,4$; $p < 0,05$), менее тесной, но достоверной, была связь с ОБ, ИОТ, САД и ДАД, концентрацией альдостерона ($r = -0,4$; $p < 0,05$).

Таблица 3.2.3 – Коэффициент корреляции Спирмена (r) между уровнем тестостерона и изучаемыми показателями при объединении групп (n = 155)

Параметры / r	Тестостерон общий	Тестостерон свободный расчетный	Тестостерон биодоступный	Тестостерон слюны 9 ⁰⁰ час	Тестостерон слюны 22 ⁰⁰ час
Возраст	-0,3*	-0,5*	-0,6*	-0,3*	-0,45*
Масса тела	-0,5*	-0,4*	-0,4*	-0,3*	-0,3*
ИМТ	-0,3*	-0,3*	-0,3*	-0,3	-0,3*
ОТ	-0,6*	-0,4*	-0,4*	-0,3*	-0,3*
ОТ/ОБ	-0,6*	-0,4*	-0,4*	-0,3	-0,4
ОТ/рост	-0,4*	-0,5*	-0,4*	-0,3*	-0,25
Триглицериды	-0,4*	-0,5*	-0,4*	-0,3*	-0,2
ЛПВП	0,3*	0,25*	0,2	0,4*	0,4*
ЛПНП	-0,3*	-0,3*	-0,25*	-0,1	-0,1
САД	-0,6*	-0,5*	-0,4*	-0,3*	-0,5*
ДАД	-0,5*	-0,4*	-0,3*	-0,1	-0,1
Глюкоза	-0,4*	-0,4*	-0,3*	-0,3*	-0,6*
ИРИ	-0,4*	-0,3*	-0,2	-0,3	-0,3
НОМА-IR	-0,6*	-0,45*	-0,4*	-0,3*	-0,3
Тестостерон общий	1,0*	0,8*	0,8*	0,2	0,5*
Тестостерон своб. расч.	0,8*	1,0*	0,96*	0,45*	0,7*
Тестостерон биодост.	0,7*	0,96*	1,0*	0,4*	0,65*
Тестостерон слюны 9 ⁰⁰	0,3*	0,5*	0,4*	1,0*	0,7*
Тестостеро слюны 22 ⁰⁰	0,5*	0,7*	0,65*	0,7*	1,0*
СССГ	0,6*	0,1	0,07	0,4	0,3

* отмечены статистически значимые корреляции ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал, что с показателями общего свободного расчетного тестостерона более тесно коррелирует тестостерон, определяемый в вечерней порции слюны.

3.3. Исследование зависимости возраста, концентрации тестостерона и сексстероидсвязывающего глобулина

Полученный в ходе исследования факт взаимного влияния СССГ, тестостерона и возраста мужчин (рисунок 24) требовал проведения более тщательной статистической обработки данных для получения целостной картины, отображающей пространственно-временные связи между изучаемыми показателями. С этой целью мы разделили пациентов основной группы на возрастные подгруппы, в которых проводился сравнительный анализ исследуемых параметров.

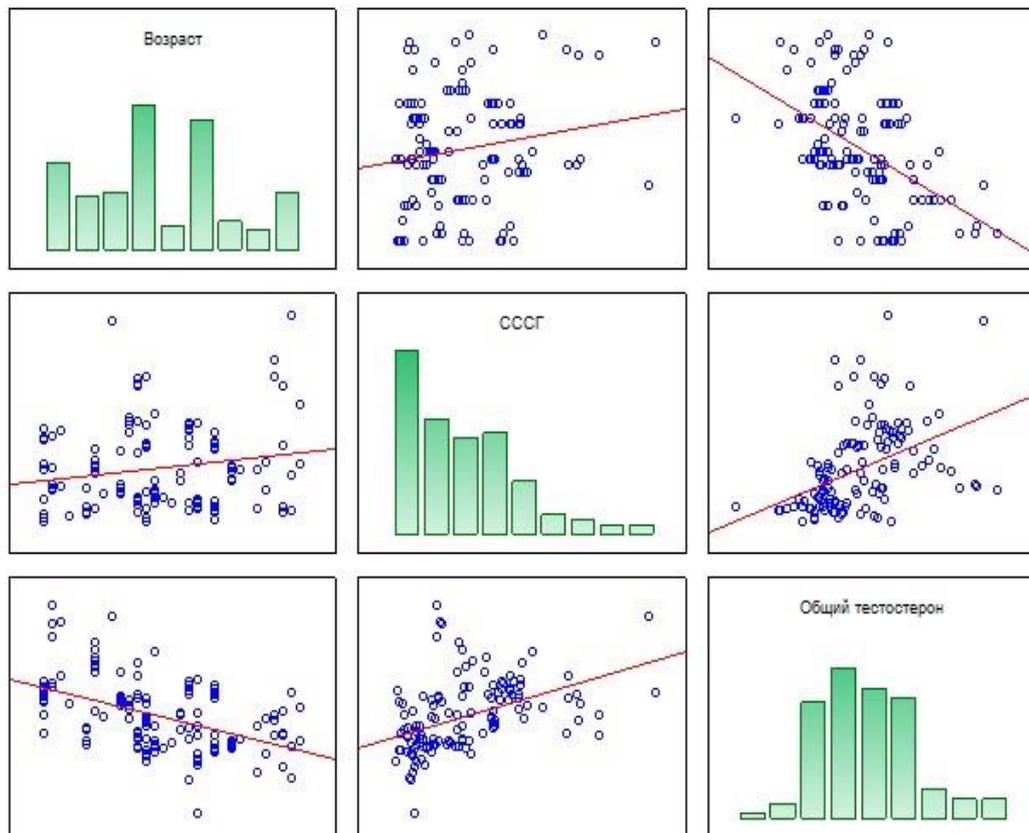


Рисунок 24 – Корреляционная зависимость общего тестостерона, возраста и СССГ в основной группе (n = 125)

3.3.1. Результаты сравнительного анализа в возрастных подгруппах

В первую очередь были сформированы 2 подгруппы: 1-я возрастная подгруппа – молодые мужчины в возрасте 20–35 лет ($n = 61$), 2-я возрастная подгруппа – мужчины среднего возраста, 36–50 лет ($n = 64$). Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1 – Сравнительная характеристика исследуемых возрастных подгрупп основной группы ($n = 125$)

Параметры	возраст ≤ 35 лет ($n = 61$)	возраст > 35 лет ($n = 64$)	p
	Me (25 % – 75 %)	Me (25 % – 75 %)	
Возраст, лет	27,5 (22,9–32,1)	43,1 (37,5–48,6)	$p < 0,001$
ИМТ, кг/м ²	32,5 (28,1–36,9)	35,8 (27,9–42,8)	$p = 0,075$
САД, мм рт.ст.	128,8 (119,3–138,2)	146,3 (126,4–165,3)	$p < 0,001$
ДАД, мм рт.ст.	86,0 (79,2–92,5)	95,6 (84,3–107,1)	$p = 0,003$
Тестостерон общий, нмоль/л	12,3 (8,2–16,7)	9,4 (6,7–12,4)	$p = 0,031$
СССГ, нмоль/л	20,8 (11,4–32,1)	28,3 (14,2–35,8)	$p = 0,113$
Тестостерон свободный расчетный, пмоль/л	284,6 (185,2–379,1)	203,3 (115,2–265,7)	$p = 0,001$
Тестостерон биодоступный, нмоль/л	7,7 (6,2–9,8)	5,3 (3,9–6,8)	$p < 0,001$
Тестостерон слюны утро, пмоль/л	329,5 (241,3–442,7)	314,0 (198,1–416,0)	$p = 0,655$
Тестостерон слюны вечер, пмоль/л	385,0 (115,5–454,2)	220,2 (108,4–386,5)	$p = 0,095$
AMS, баллы	27,0 (21,3–35,7)	35,5 (25,6–44,2)	$p = 0,003$

Итак, у пациентов старше 35 лет наблюдались достоверно более высокие цифры САД, ДАД и более выраженные клинические проявления дефицита андрогенов по результатам анкетирования, тенденция к

увеличению ИМТ, достоверно более низкий уровень общего, свободного расчетного и биодоступного тестостерона и статистическая тенденция к снижению тестостерона вечерней слюны.

При дополнительных сравнениях, ИМТ начинал значимо увеличиваться после 40 лет ($p = 0,031$), тогда же наблюдалось значимое снижение вечернего слюнного тестостерона ($p = 0,013$) (рисунок 25).

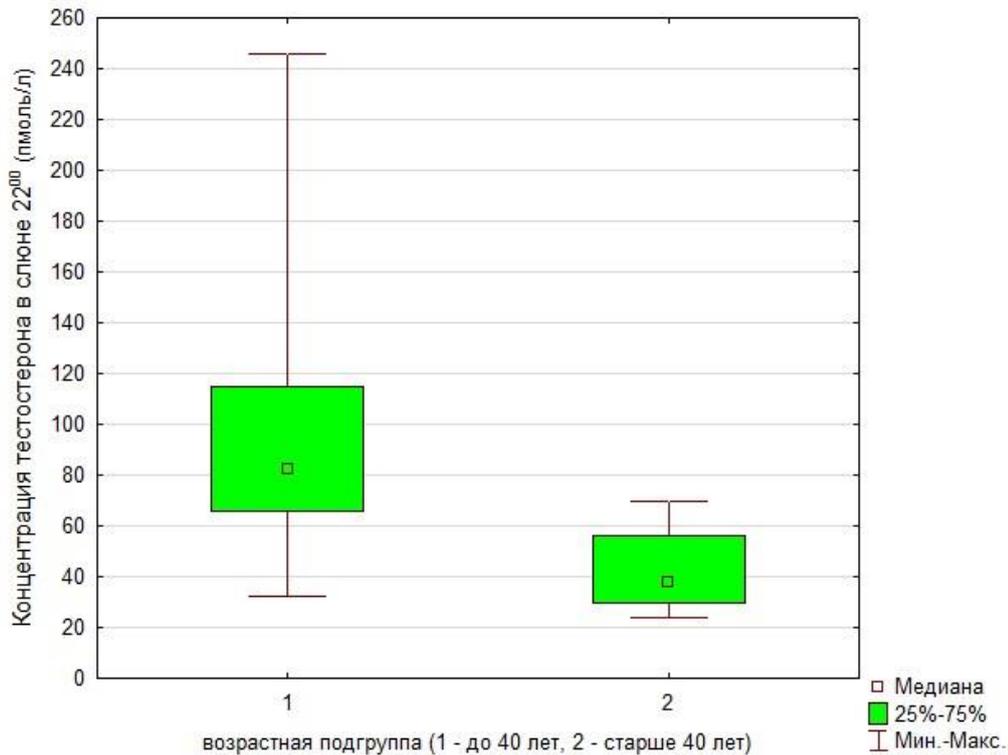


Рисунок 25 – Концентрация тестостерона вечерней слюны в зависимости от возраста (порог 40 лет)

Разница в содержании утреннего слюнного тестостерона у мужчин старше и моложе 40 лет еще не достигала степени значимости ($p = 0,416$), статистическая тенденция к его снижению появлялась только после 45 лет ($p = 0,091$) (рисунок 26).

У исследуемых пациентов в возрастных подгруппах различия в концентрации СССГ не достигли степени статистической значимости. Тем не менее, СССГ проявлял устойчивую тенденцию к возрастному повышению. Данная тенденция продемонстрирована на рисунке 27 для возрастного порога 40 лет.

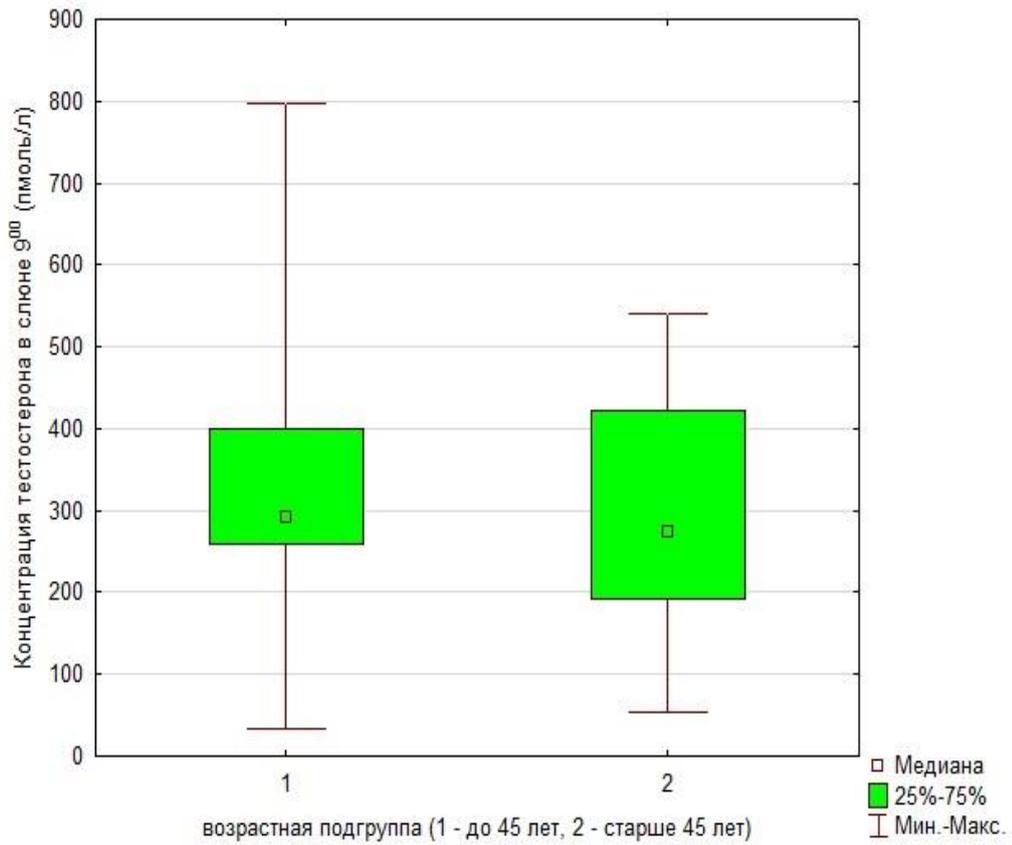


Рисунок 26 – Концентрация тестостерона утренней слюны в зависимости от возраста (порог 45 лет) ($p = 0,091$)

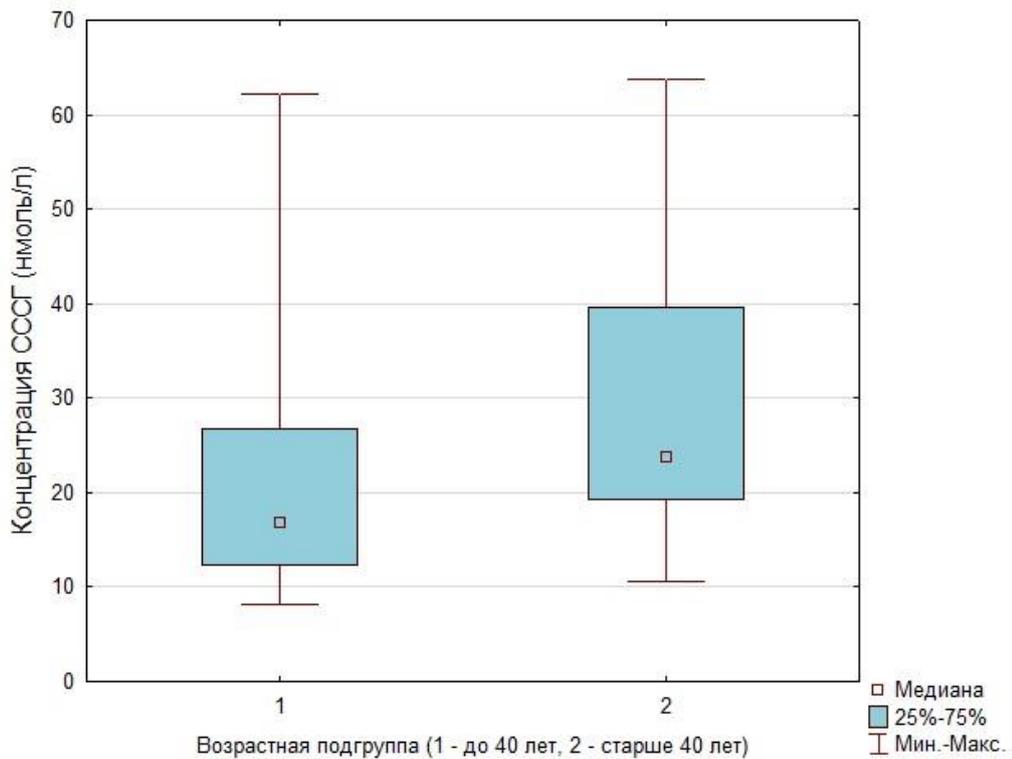


Рисунок 27 – Концентрация СССГ в зависимости от возраста (порог 40 лет) ($p = 0,077$)

Разница в концентрации СССГ при возрастном пороге 45 лет более значима (рисунок 28).

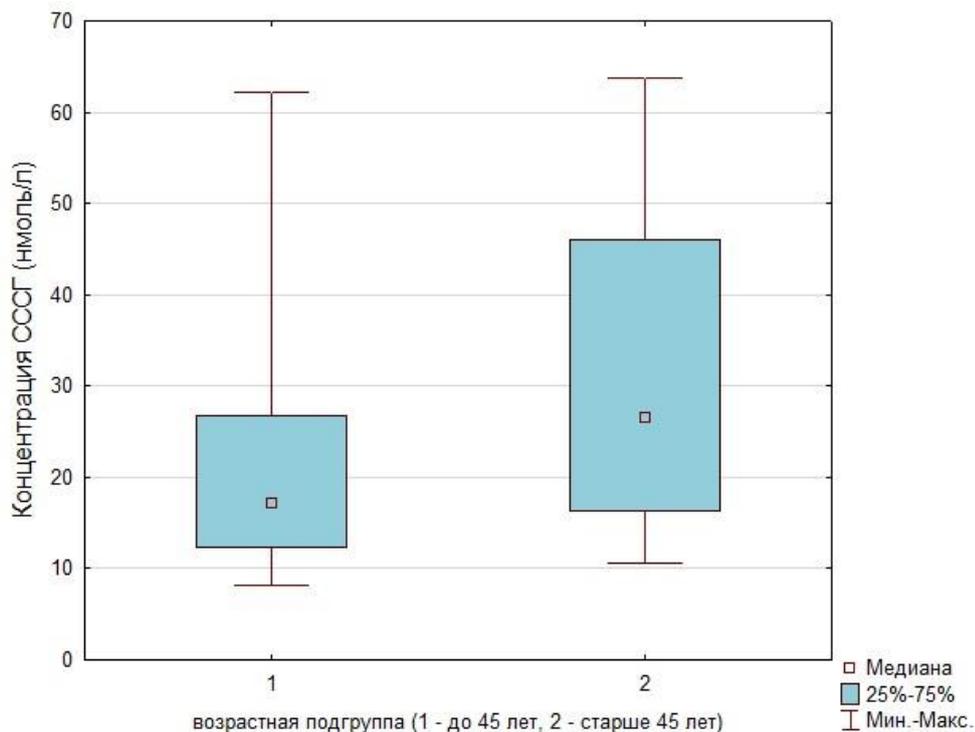


Рисунок 28 – Концентрация СССГ в зависимости от возраста (порог 45 лет) ($p = 0,053$)

3.3.2. Результаты регрессионного анализа зависимости общего тестостерона, возраста и сексстероидсвязывающего глобулина

При проведении регрессионного анализа для основной группы построена адекватная модель зависимости уровня общего тестостерона от возраста (регрессионный коэффициент бета = $-0,58$; $p < 0,05$) и СССГ (коэффициент бета = $0,54$; $p < 0,05$). Уравнение регрессии имеет вид:

$$\text{Тобщий} = 16,5 - 0,26\text{Возраст} + 0,175\text{СССГ}.$$

Так как коэффициент бета для возраста отрицательный, а для СССГ положительный, это означает, что с увеличением возраста общий тестостерон снижается, а с увеличением СССГ – растет. При этом, так как коэффициент бета для СССГ больше, чем коэффициент бета для возраста, можно утверждать, что СССГ в большей степени влияет на значения общего тестостерона, чем возраст.

Содержание общего тестостерона в подгруппе 1 уменьшалось с возрастом (коэффициент бета = 0,59; $p < 0,05$) и увеличивалось при возрастании СССГ (коэффициент бета = 0,37; $p < 0,05$).

Уравнение регрессии имеет вид:

$$\text{Тобщий} = 18,74 - 0,3\text{Возраст} + 0,367\text{СССГ}.$$

Аналогичная модель построена для подгруппы 2, где справедливы те же закономерности. Но СССГ сильнее влияет на общий тестостерон (коэффициент бета = 0,77; $p < 0,05$), чем возраст (коэффициент бета = -0,49; $p < 0,05$).

Уравнение регрессии имеет вид:

$$\text{Тобщий} = 13,3 - 0,2\text{Возраст} + 0,193\text{СССГ}.$$

3.3.3. Изучение чувствительности и специфичности определения тестостерона в слюне в зависимости от времени суток

Учитывая полученные данные о различиях показателей свободного тестостерона слюны и сыворотки крови в утренние часы, более тесные корреляционные взаимосвязи вечернего тестостерона слюны с изучаемыми параметрами, был проведен расчет чувствительности и специфичности саливадиагностики для выявления дефицита андрогенов у мужчин с абдоминальным ожирением и МАЖБП. Андрогенный дефицит считался подтвержденным при уровне общего тестостерона 8 нмоль/л и ниже, или при уровне более 8, но менее 12 нмоль/л в сочетании со снижением уровня свободного расчетного тестостерона менее 245 пмоль/л и признаками эректильной дисфункции. В зависимости от концентрации тестостерона в слюне пациенты делились на группы: а – истинноположительный результат (совпадение диагноза при использовании стандартного метода и саливадиагностики), б – ложноположительный результат (андрогенный дефицит не подтвержден стандартным методом, но уровень тестостерона слюны меньше нижнего референсного предела), с – ложноотрицательный

результат (есть дефицит андрогенов при использовании стандартного метода, но тестостерон слюны в пределах референсного диапазона), d – истинно-отрицательный результат (отсутствие дефицита тестостерона по результатам всех используемых методов) (табл. 3.3.2).

Таблица 3.3.2 – Чувствительность и специфичность определения тестостерона в слюне (основная группа, n = 125)

Результат	Тестостерон слюны утро	Тестостерон слюны вечер
a – истинноположительный	41 пациент	66 пациентов
b – ложноположительный	3 пациента	–
c – ложноотрицательный	34 пациента	17 пациентов
d – истинноотрицательный	47 пациентов	42 пациента
Чувствительность = $a/(a + c)$	55 %	79 %
Специфичность = $d/(d + b)$	95 %	100 %

Полученные результаты свидетельствуют о том, что определение тестостерона в слюне обладает высокой специфичностью при выявлении дефицита андрогенов. Исследование тестостерона слюны в вечернее время является более чувствительным методом для выявления дефицита андрогенов, чем исследование тестостерона слюны в утренние часы.

3.4.4. Взаимосвязь параметров андрогенного статуса с показателями цитолиза и фиброза печени

В подгруппе 1 статистически значимые отрицательные корреляции между содержанием общего тестостерона и α_2 -макроглобулина ($r = -0,4$; $p < 0,05$), уровень свободного расчетного тестостерона уменьшался с увеличением ферритина ($r = -0,3$; $p < 0,05$) и активности АЛТ ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Концентрация тестостерона в вечерней порции слюны снижалась при повышении активности АЛТ ($r = -0,4$; $p < 0,05$) и эластометрического коэффициента жесткости печени ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Аналогично с коэффициентом жесткости печени коррелировал и свободный расчетный тестостерон ($r = -0,4$; $p < 0,05$).

Напротив, уровень СССГ достоверно повышался с увеличением коэффициента жесткости печени в подгруппе пациентов с умеренным и выраженным фиброзом ($r = 0,6$; $p < 0,05$).

Множественный регрессионный анализ в основной группе выявил зависимость степени фиброза печени (F), оцениваемой с помощью эластометрического коэффициента жесткости, от активности АСТ (коэффициент $\beta = 0,25$; $p < 0,05$), СССГ (коэффициент $\beta = 0,25$; $p < 0,05$) тестостерона вечерней слюны (ТслВеч) (коэффициент $\beta = -0,39$; $p < 0,05$).

Уравнение регрессии имеет вид:

$$F = 6,38 - 0,0075\text{ТслВеч} + 0,0047\text{АСТ} + 0,043\text{СССГ}.$$

Поскольку коэффициент β для тестостерона вечерней слюны больше, чем коэффициент β для АСТ и СССГ, в данном случае наиболее сильным предиктором является тестостерон слюны.

В подгруппе 1 регрессионная взаимосвязь СССГ с коэффициентом жесткости печени возрастала. Анализ выявил зависимость степени фиброза от уровня активности АСТ (коэффициент $\beta = 0,39$; $p < 0,05$), СССГ (коэффициент $\beta = 0,45$; $p < 0,05$) и свободного расчетного тестостерона (ТсвРасч) (коэффициент $\beta = -0,33$; $p < 0,05$).

Уравнение регрессии имеет вид:

$$F = 4,37 - 0,003 \text{ТсвРасч} + 0,0036\text{АСТ} + 0,044\text{СССГ}.$$

Адекватная регрессионная модель также построена в подгруппе 2, но здесь единственным статистически значимым предиктором печеночного фиброза был СССГ (коэффициент $\beta = 0,75$; $p < 0,05$). Высокий коэффициент β свидетельствует о тесной взаимосвязи содержания СССГ и коэффициента жесткости печени.

Уравнение регрессии имеет вид:

$$F = 7,2 + 0,079\text{СССГ}.$$

3.4. Обобщение результатов анализа андрогенного статуса пациентов

По результатам проведенного статистического анализа, в данном разделе можно сделать следующие выводы:

1) концентрация общего тестостерона статистически значимо снижается у мужчин с ожирением и МАЖБП, в большей степени у пациентов с умеренным и тяжелым фиброзом печени;

2) наиболее значимыми прогностическими факторами снижения общего тестостерона являются СССГ и возраст;

3) СССГ достоверно снижается у мужчин с ожирением; концентрация СССГ уменьшается при увеличении индекса массы тела, окружности талии, индекса ОТ/ОБ, инсулина, индекса НОМА, триглицеридов ($r = -0,4$; $p < 0,05$);

4) СССГ положительно взаимосвязан со степенью фиброзных изменений печени (эластометрическим коэффициентом жесткости), что показывают результаты корреляционного и регрессионного анализов. Наиболее сильная зависимость коэффициента жесткости и СССГ наблюдается у мужчин с умеренным и тяжелым фиброзом (коэффициент бета = $0,75$; $p < 0,05$);

5) статистически значимое снижение общего тестостерона наблюдается у мужчин старше 35 лет ($p < 0,05$), свободного тестостерона вечерней слюны – после 40 лет ($p < 0,05$). Тенденция к снижению свободного тестостерона утренней слюны наблюдается после 45 лет ($p < 0,1$), к увеличению СССГ – после 45 лет ($p < 0,1$);

6) свободный тестостерон утренней слюны и расчетный свободный тестостерон сыворотки умеренно коррелируют ($p < 0,05$), однако, уровень свободного тестостерона в утренней слюне у мужчин с МАЖБП значимо отличается от уровня свободного расчетного тестостерона сыворотки, часто превышая расчетные показатели;

7) у мужчин с ожирением нарушается суточный ритм продукции тестостерона;

8) более чувствительным маркером развития гипогонадизма при ожирении у мужчин является снижение вечернего тестостерона слюны в сравнении с утренним тестостероном слюны. Это подтверждают анализ чувствительности и специфичности метода и результаты корреляционного анализа. Так, клинические проявления дефицита андрогенов, оцениваемые по опроснику AMS, более выражено коррелировали с уровнем тестостерона слюны, собранной в вечерние часы ($r = -0,7$; $p < 0,05$). Вечерний тестостерон слюны более выражено коррелировал и с уровнем общего тестостерона ($r = 0,5$; $p < 0,05$), показателями расчетного свободного ($r = 0,7$; $p < 0,05$) и биодоступного тестостерона ($r = 0,65$; $p < 0,05$) в сравнении с утренним тестостероном слюны;

9) тестостерон вечерней слюны проявлял регрессионную зависимость с коэффициентом жесткости печени (коэффициент бета = $-0,33$; $p < 0,05$) наряду со свободным расчетным тестостероном (коэффициент бета = $-0,39$; $p < 0,05$), тогда как зависимости утреннего тестостерона слюны и фиброза печени найдено не было.

3.5. Оценка стероидпродуцирующей функции надпочечников при ожирении и метаболически ассоциированной жировой болезни печени у мужчин

В данной части исследования проводился сравнительный анализ содержания в крови альдостерона и кортизола в группах пациентов, а также поиск взаимосвязей между изменением плазменных и слюнных концентраций стероидов коры надпочечников, метаболическими нарушениями, изменениями андрогенного статуса.

3.5.1. Результаты сравнительного и корреляционного анализа продукции альдостерона

Концентрация альдостерона достоверно не различалась между группами, хотя средние значения были выше в 1-й и 2-й подгруппе в сравнении с контрольной группой (таблица 3.5.1). При сравнении концентрации альдостерона между основной группой ($n = 125$) и контрольной было найдено статистически значимое ($p = 0,006$) увеличение альдостерона у мужчин с МАЖБП (рисунок 29).

Таблица 3.5.1 – Сравнительный анализ концентрации альдостерона и показателей электролитов крови в исследуемых группах

Параметры Me (25 % – 75 %)	Основная группа ($n = 125$)		Контрольная группа ($n = 30$)	p
	подгруппа 1 (F_{0-1}) ($n = 78$)	подгруппа 2 (F_{2-3}) ($n = 47$)		
Альдостерон (пмоль/л)	226,5 (126–518)	304 (145–577)	185,5 (121–215)	$p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 0,339$ $p_{2-3} = 0,284$
Калий (ммоль/л)	4,17 (3,9–4,7)	4,2 (3,8–4,8)	4,5 (4,0–5,1)	$p_{1-2} = 1,000$ $p_{1-3} = 0,841$ $p_{2-3} = 0,751$
Натрий (ммоль/л)	142,8 (137,9–144,4)	140,5 (136,3–141,4)	142,5 (137–149)	$p_{1-2} = 0,219$ $p_{1-3} = 1,000$ $p_{2-3} = 0,319$

Содержание натрия и калия крови не выходило за границы референсного интервала у всех исследуемых пациентов, уровень электролитов статистически значимо не отличался между группами. Содержание альдостерона находилось в прямой зависимости от уровня калия, что является отражением регуляции секреции данного гормона. Эта зависимость была максимально выражена во 2-й подгруппе ($r = 0,7$; $p < 0,05$).

Ранговый корреляционный анализ выявил обратную зависимость уровня альдостерона и возраста ($r = -0,6$; $p < 0,05$) в основной группе,

уменьшение содержания СССГ ($r = -0,3$; $p < 0,05$) и повышение функциональной активности β -клеток ($r = 0,3$; $p < 0,05$) при увеличении концентрации альдостерона у пациентов основной группы ($n = 125$).

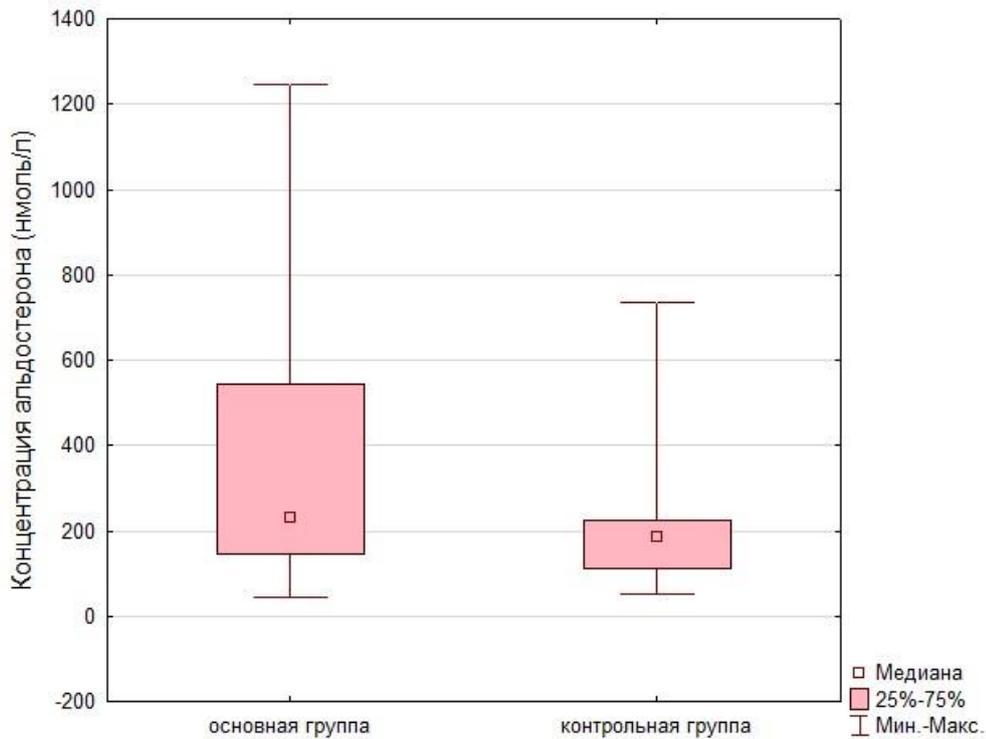


Рисунок 29 – Сравнительный анализ концентрации альдостерона у пациентов основной и контрольной групп ($p = 0,006$)

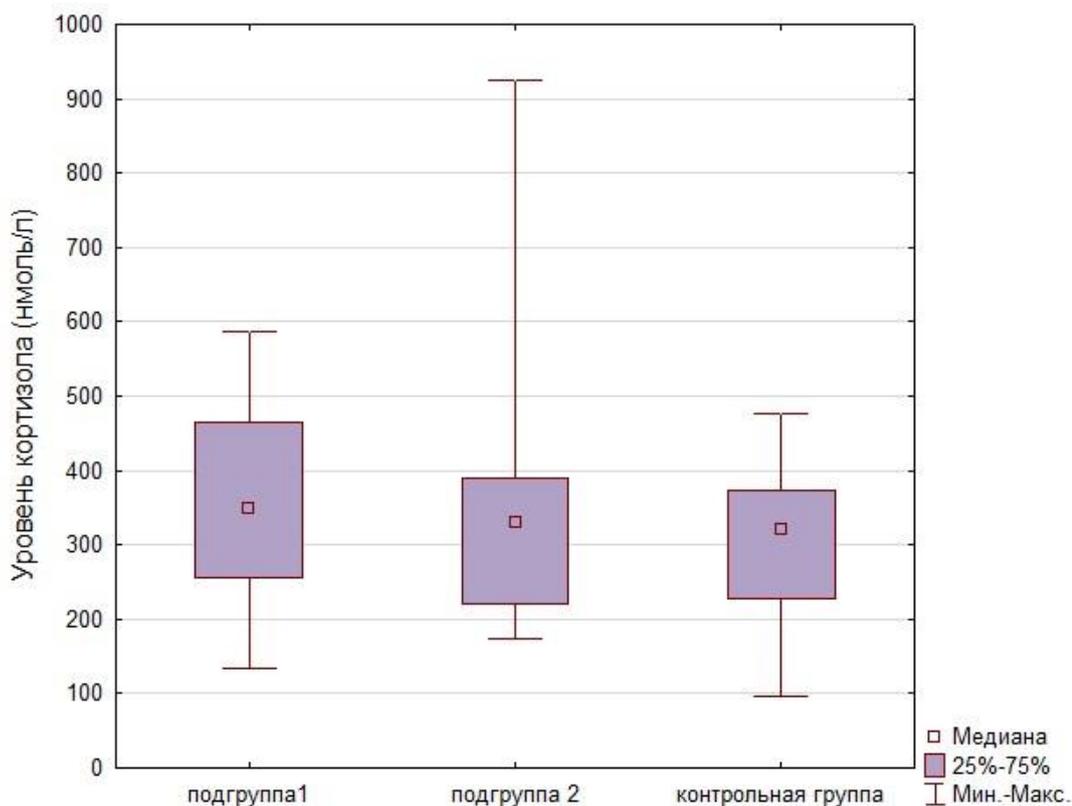
3.5.2. Результаты сравнительного и корреляционного анализа продукции кортизола

В целом содержание кортизола в сыворотке находилось в пределах нормальных референсных значений у 124 (99 %) обследованных мужчин основной группы за исключением одного пациента с морбидным ожирением, у которого уровень кортизола составил 925 нмоль/л.

Итак, концентрация кортизола в сыворотке крови достоверно не отличалась между группами (таблица 3.5.2), но на рисунке 30 можно увидеть тенденцию к снижению минимальных и максимальных значений кортизола сыворотки в направлении подгруппа 2 → подгруппа 1 → контроль.

Таблица 3.5.2 – Сравнительный анализ уровня кортизола в исследуемых группах

Параметры Me (25 % – 75 %)	Основная группа (n = 125)		Контрольная группа (n = 30)	p
	подгруппа 1 (F ₀₋₁) (n = 78)	подгруппа 2 (F ₂₋₃) (n = 47)		
Кортизол сыворотки крови, нмоль/л	331 (222–382)	327,5 (226,5–457,5)	318 (227–400)	p ₁₋₂ = 0,438 p ₂₋₃ = 1,000 p ₁₋₃ = 0,114
Кортизол слюны 9 ⁰⁰ час, нмоль/л	11,7 (7,5–15,3)	15,9 (7,6–19,5)	14,3 (9,5–17,1)	p ₁₋₂ = 0,627 p ₂₋₃ = 0,288 p ₁₋₃ = 1,000
Кортизол слюны 22 ⁰⁰ час, нмоль/л	2,4 (1,4–3,3)	2,4 (1,6–4,6)	1,1 (0,9–2,0)	p ₁₋₂ = 1,000 p ₂₋₃ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000

**Рисунок 30** – Сравнительный анализ уровня кортизола сыворотки крови в подгруппах

Поскольку в основной группе (где окружность талии более 94 см) и контрольной группе (где окружность талии менее 94 см) сывороточный кортизол не отличался, мы дополнительно разделили пациентов основной группы на подгруппы по величине окружности (ОТ > 102 см и ОТ < 102 см).

В результате была выявлена статистическая тенденция к увеличению концентрации кортизола сыворотки ($p = 0,069$) в подгруппе с более высокой окружностью талии (рисунок 31). Таким образом, можно сделать вывод о повышении концентрации кортизола в сыворотке крови при увеличении окружности талии.

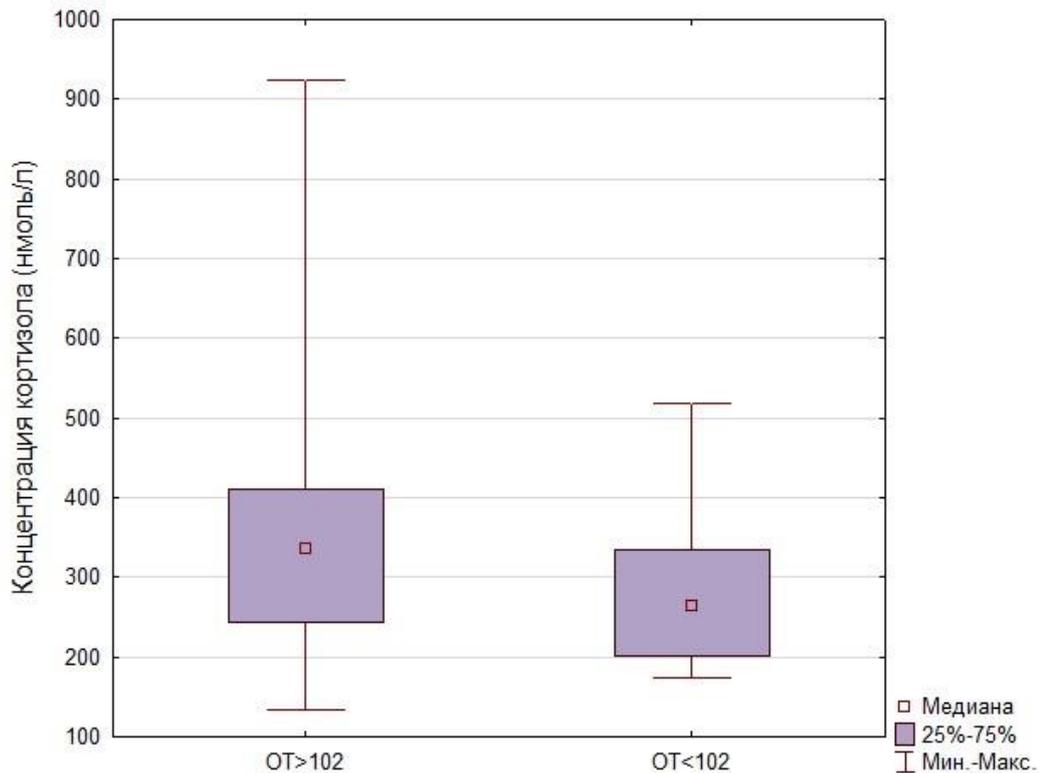


Рисунок 31 – Концентрация кортизола в зависимости от величины окружности талии (см)

Превышение референсной нормы кортизола утренней слюны наблюдалось у четырех пациентов в 1-й подгруппе и у трех пациентов во 2-й подгруппе (5,6 %; $n = 125$). Вечерний слюнный кортизол превысил верхний референсный предел у 29 (23 %; $n = 125$) мужчин основной группы (четырнадцать пациентов в 1-й и пятнадцать во 2-й подгруппе).

В 1-й и 2-й подгруппе кортизол вечерней слюны был значимо выше, чем в контрольной: $p_{1-3} = 0,015$, $p_{2-3} = 0,026$. Напротив, уровень утреннего слюнного кортизола не отличался между группами, однако во второй подгруппе найдена самая низкая медиана его концентрации (таблица 3.5.2).

Циркадный ритм продукции кортизола был в целом сохранен во всех группах ($p < 0,05$) (рисунки 32, 33, 34).

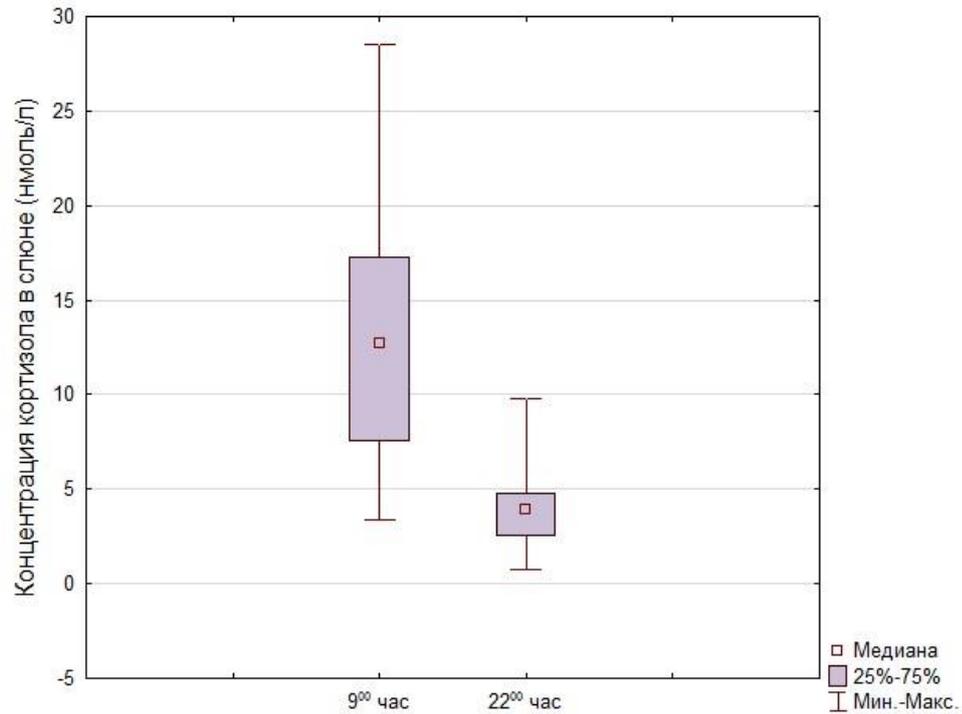


Рисунок 32 – Концентрация кортизола в утренней и вечерней слюне в 1-й подгруппе, $n = 78$ ($p < 0,001$)

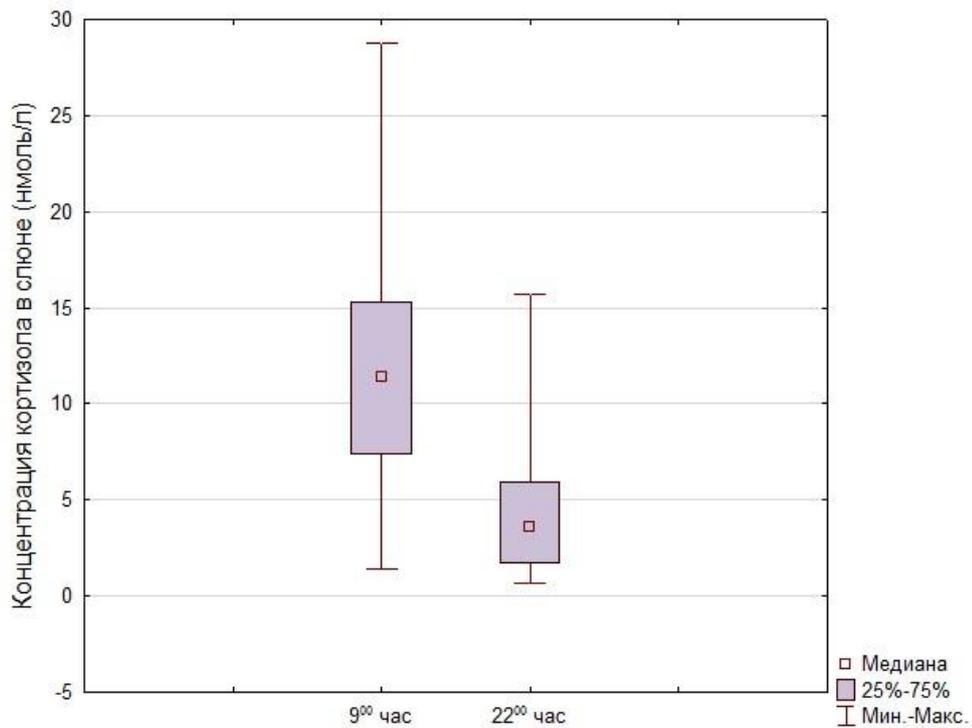


Рисунок 33 – Концентрация кортизола в утренней и вечерней слюне во 2-й подгруппе, $n = 47$ ($p = 0,001$)

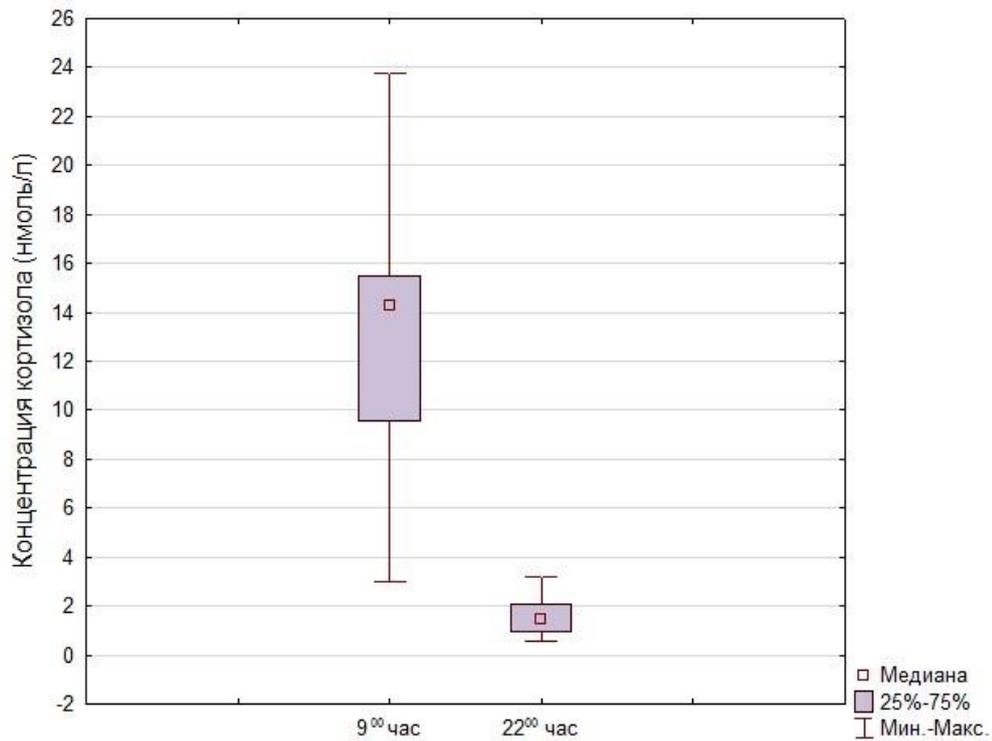


Рисунок 34 – Концентрация кортизола в утренней и вечерней слюне в контрольной группе, n = 30 ($p < 0,001$)

Однако у небольшой части пациентов основной группы (9 мужчин; 7,2 %) рутинный анализ выявил «инверсию» суточного ритма кортизола: вечерний слюнный кортизол у них был выше, чем утренний.

У пациентов 2-й подгруппы кортизол сыворотки крови достоверно положительно коррелировал с ОБ ($r = 0,5$; $p < 0,05$) и в несколько меньшей степени с ОТ ($r = 0,4$; $p < 0,05$), САД ($r = 0,3$; $p < 0,05$), ДАД ($r = 0,4$; $p < 0,05$), уровнем глюкозы ($r = 0,4$; $p < 0,05$). В этой же подгруппе вечерний кортизол слюны был значимо связан с триглицеридемией ($r = 0,4$; $p < 0,05$).

У мужчин 1-й подгруппы сывороточный кортизол отрицательно коррелировал с уровнем холестерина ЛПВП ($r = -0,5$; $p < 0,05$) и альбумином ($r = -0,6$; $p < 0,05$). В этой подгруппе найдена достаточно тесная корреляция кортизола сыворотки крови и утренней слюны ($r = 0,6$; $p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа в основной группе, объединяя пациентов 1-й и 2-й подгрупп, мы выявили разнонаправленные взаимодействия утреннего и вечернего слюнного кортизола с

антропометрическими параметрами, гликемией натощак и показателями андрогенного статуса (таблица 3.5.3).

Таблица 3.5.3 – Коэффициент корреляции Спирмена (r) между уровнем кортизола слюны и изучаемыми параметрами (n = 125)

Параметры	Кортизол утренней слюны	Кортизол вечерней слюны
Масса тела	r = -0,3*	r = 0,3*
Окружность талии	r = -0,3*	r = 0,3*
Глюкоза	r = -0,3*	r = 0,3*
Тестостерон общий	r = 0,4*	r = -0,45*
Тестостерон свободный расчетный	r = 0,4*	r = -0,4
Тестостерон биодоступный	r = 0,45*	r = -0,4
Тестостерон утренней слюны	r = 0,4*	r = -0,1
Тестостерон вечерней слюны	r = 0,4	r = -0,3*

* отмечены статистически значимые корреляции (p < 0,05)

Так, кортизол вечерней слюны умеренно положительно коррелировал с массой тела, окружностью талии, гликемией натощак, и отрицательно с общим, свободным расчетным и биодоступным тестостероном, тестостероном вечерней слюны. А кортизол утренней слюны проявлял обратную корреляционную связь с теми же антропометрическими параметрами и глюкозой, тогда как взаимосвязь с концентрацией общего тестостерона была положительной. Кортизол утренней слюны также положительно коррелировал со свободным расчетным и биодоступным тестостероном, тестостероном утренней слюны. Таким образом, можно заключить, что с формированием гипогонадизма при ожирении и МАЖБП тесно связано увеличение кортизола слюны, собранной в вечернее время.

Ярким клиническим примером, демонстрирующим такую зависимость, являлся пациент Г., 38 лет: жалобы на прогрессирующее увеличение массы

тела, одышку при умеренной физической нагрузке, повышение АД до 160/100 мм рт.ст., снижение работоспособности, снижение либидо. Результат опросника AMS – 46 баллов. Из анамнеза: в подростковом возрасте наблюдался у эндокринолога с диагнозом «гипоталамический синдром», в течение последних 5 лет с диагнозом «морбидное ожирение» находится на учете у эндокринолога в центре СКАЛ г. Краснодара, где были исключены синдром Иценко-Кушинга и наследственные генетические синдромы, сопровождающиеся ожирением и гипогонадизмом. Работает в офисе за компьютером, причем ежедневно проводит за компьютером около 12 часов, мало двигается. Рекомендованную диету не соблюдает. Объективно: избыточное отложение жира в области живота, ягодиц, бедер, ложная гинекомастия, ИМТ 42,5 кг, ОТ 159 см, ОБ 148 см; лабораторно: триглицериды 7 ммоль/л, ЛПВП 0,65 ммоль/л, ЛПНП 3,8 ммоль/л, АД 160/100 мм рт.ст., глюкоза натощак 5,6 ммоль/л, ИРИ 40,1 мкЕд/мл, НОМА-IR 9,9; нарушенная толерантность к глюкозе (гликемия через 2 часа после нагрузки 8,4 ммоль/л). Тестостерон общий 1,34 нмоль/л, свободный расчетный – 36 пмоль/л, слюнной утренний 33 пмоль/л, слюнной вечерний 25 пмоль/л. Кортизол сыворотки крови составил 925 нмоль/л. Кортизол слюны утром 4,5 нмоль/л, кортизол слюны вечером 13,6 нмоль/л. Таким образом, у данного пациента имелась развернутая клиническая картина МС с резко выраженной симптоматикой, что сочеталось с выраженным дефицитом тестостерона, увеличением кортизолемии и свободного кортизола вечерней слюны, тогда как утренний слюнной кортизол был снижен.

3.5.3. Обобщение результатов

У мужчин основной группы мы видим статистически значимое повышение концентрации альдостерона сыворотки ($p < 0,05$). Найдено уменьшение уровня альдостерона при увеличении возраста пациентов ($p < 0,05$) и положительная корреляционная взаимосвязь альдостерона и

инсулина ($p < 0,05$). Достоверных корреляций альдостерона с показателями тестостерона выявлено не было, но, тем не менее, можно говорить о некой связи альдостерона с изменениями андрогенного статуса, реализуемой через СССГ, с которым альдостерон статистически значимо отрицательно коррелирует.

Резюмируя результаты анализа показателей кортизола, можно выделить следующее:

1) статистическая тенденция к увеличению сывороточного кортизола у мужчин наблюдалась при увеличении окружности талии более 102 см ($p = 0,069$);

2) кортизол сыворотки крови превышал верхний референсный предел у 0,8 % мужчин основной группы (1 пациент, $n = 125$), утренний слюнный кортизол – у 5,6 % (7 пациентов, $n = 125$), тогда как увеличение вечернего кортизола слюны в основной группе выявлялось у 23 % обследованных (29 пациентов, $n = 125$);

3) у мужчин основной группы выявлено статистически значимое увеличение вечернего слюнного кортизола в сравнении с мужчинами без ожирения;

4) увеличение уровня кортизола сыворотки крови и вечерней слюны коррелировало с увеличением массы тела, окружности талии и гликемии натощак ($p < 0,05$). Напротив, наблюдалось уменьшение данных параметров при увеличении уровня кортизола в утренней слюне ($p < 0,05$). Такое расхождение результатов находит подтверждение в крупном исследовании, проведенном De Santis A.S. и соавторами [84], где у пациентов с метаболическим синдромом определялось уменьшение площади под кривой секреции кортизола в течение дня в сравнении с пациентами без метаболического синдрома, а наличие данного синдрома и большее число его компонентов были связаны с более низким уровнем кортизола, определяемого после пробуждения;

5) у большинства обследованных пациентов суточный ритм секреции кортизола сохранялся, но у 7 % пациентов основной группы наблюдалась его «инверсия»: вечерний кортизол слюны был выше, чем утренний;

б) увеличение вечернего кортизола слюны было ассоциировано со снижением концентрации общего, свободного расчетного и биодоступного тестостерона, тестостерона вечерней слюны. Напротив, рост уровня кортизола в порции утренней слюны сопровождался увеличением общего, свободного расчетного, биодоступного и утреннего слюнного тестостерона ($p < 0,05$).

Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К началу XXI века темпы роста ожирения приобрели характер неинфекционной эпидемии [18]. Особенности висцерального типа ожирения, характерного для лиц мужского пола, приводят к развитию метаболически ассоциированной жировой болезни печени [3]. Среди множества патофизиологических механизмов, лежащих в основе абдоминального ожирения, представляет интерес расстройство функций эндокринных желез, в частности, стероидпродуцирующей функции надпочечников и тестостеронпродуцирующей функции семенников у мужчин.

Малоподвижный образ жизни и избыточное потребление калорий в условиях пищевого изобилия, особенности современного ритма жизни, хронический стресс приводят к росту численности молодых мужчин, страдающих ожирением, связанной с ним метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП) и дефицитом андрогенов. Доказано, что наличие ожирения у мужчин молодого и среднего возраста способствует раннему развитию так называемого функционального гипогонадизма [15; 110].

Несмотря на широкое изучение указанных проблем, все же остаются нерешенными некоторые вопросы диагностики дефицита тестостерона, в частности, вопрос о применении с этой целью исследования свободного тестостерона в слюне, несмотря на видимые технические и экономические преимущества данной методики.

Кроме того, вопросы, касающиеся особенностей выработки альдостерона и кортизола в надпочечниках при ожирении и неалкогольной жировой болезни печени у мужчин молодого и среднего возраста, а также взаимосвязи между продукцией кортизола и тестостерона, нуждаются в дополнениях.

Целью нашей работы было совершенствование диагностики функционального гипогонадизма и гиперкортицизма у мужчин молодого и

среднего возраста с абдоминальным ожирением и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

В рамках настоящего исследования было обследовано 155 мужчин молодого и среднего возраста, из них 125 пациентов (средний возраст $33,5 \pm 8,2$ лет) составили основную группу. Критериями включения являлись признаки метаболического синдрома и стеатоза печени по данным ультразвукового исследования, наличие информированного согласия пациента. Для достижения цели и решения поставленных задач пациенты основной группы были поделены на две подгруппы в зависимости от наличия и степени фиброза по данным ультразвуковой эластометрии печени: подгруппа 1 – пациенты с отсутствием фиброза или легким фиброзом (F_{0-1}) – 78 мужчин, подгруппа 2 – пациенты с фиброзом средней или тяжелой степени (F_{2-3}) – 47 мужчин. В основной группе фиброз печени 1 степени выявлен у 42 % мужчин, фиброз 2 степени у 24 %, 3 степени – у 14 %, отсутствие признаков фиброза наблюдалось у 21 % пациентов. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев-мужчин (средний возраст $35,6 \pm 8,15$ лет). Группы были паритетны по возрасту ($p < 0,05$).

На первом этапе нашей работы в группах исследования и контроля проводился сравнительный и корреляционный анализ антропометрических данных, характеризующих ожирение, показателей артериального давления, липидного спектра и углеводного обмена, изменения которых включены в общепринятые критерии метаболического синдрома. Также проводился анализ биохимических маркеров цитолиза и фиброза печени.

Мужчины с фиброзом 2–3 степени отличались от мужчин с отсутствием фиброза печени и легким фиброзом и от пациентов контрольной группы достоверно более высокими показателями индекса массы тела ($Me(25 \% - 75 \%) = 33(30-39) \text{ кг/м}^2$), окружности талии ($112(106-124) \text{ см}$), индекса ОТ/ОБ ($1,05(1,02-1,09)$), триглицеридов ($2,4(2,0-4,4) \text{ ммоль/л}$) и холестерина ЛПНП ($3,18(2,7-3,62) \text{ ммоль/л}$), гликемии натощак ($5,9(4,9-6,4) \text{ ммоль/л}$),

иммунореактивного инсулина (14,4(10–22,1) Ед/л), индекса НОМА-IR (2,78(2,3–5,4)), более низкими значениями холестерина ЛПВП (0,79(0,69–0,94) ммоль/л) ($p < 0,05$). Во всех группах были выявлены множественные сильные корреляции между показателями углеводного и липидного обмена и антропометрическими параметрами. Таким образом, метаболический профиль пациентов с выраженным фиброзом печени, развившимся на фоне МАЖБП, характеризовался более глубокими нарушениями липидного и углеводного обмена, в частности гипертриглицеридемией, гипергликемией натощак, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью.

Что касается маркеров цитолиза, активность АЛТ была статистически значимо выше в обеих подгруппах основной группы в сравнении с контрольной группой. В первой подгруппе значения активности АЛТ (Ме(25 % – 75 %)) составили 31(27,1–45,7) Ед/л, во второй подгруппе – 33,6(26,4–54,2) Ед/л, в контрольной группе – 27,1(16–30) Ед/л. У пациентов с более выраженным фиброзом (во второй подгруппе) выявлены наибольшие значения активности АСТ (32,2(27,6–45,6) Ед/л), отличающиеся от показателей подгруппы 1 (26,9(19,8–38,6) Ед/л) и контрольной группы (21,6(16–26) Ед/л). Во второй подгруппе с увеличением активности трансаминаз статистически значимо коррелировало повышение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и концентрации иммунореактивного инсулина ($r = 0,6$ для АЛТ и $r = 0,5$ для АСТ; $p < 0,05$). В свою очередь показатели активности АЛТ и АСТ прямо влияли на уровень ферритина и α_2 -макроглобулина ($r = 0,7$; $p < 0,05$). Концентрация последних также увеличивались с повышением индекса массы тела ($r = 0,3$; $p < 0,05$). Взаимосвязь непрямых маркеров фиброза печени и уровня трансаминаз закономерна, поскольку развитие фиброза является следствием наличия и активности цитолитических процессов.

В работе был проведен регрессионный анализ зависимости эластометрического коэффициента жесткости печени, отражающего наличие

и выраженность фиброза, от активности трансаминаз и уровня не прямых маркеров фиброза – ферритина и α_2 -макроглобулина. По результатам данного анализа наиболее сильными предикторами фиброза печени (F) в основной группе являются концентрация α_2 -макроглобулина (коэффициент $\beta = 0,41$; $p < 0,05$) и активность АСТ (коэффициент $\beta = 0,22$; $p < 0,05$). Уравнение регрессии имеет вид:

$$F = 2,84 + 0,04\text{АСТ} + 1,3\alpha_2\text{-макроглобулин.}$$

Во второй подгруппе была более выражена регрессионная взаимосвязь степени фиброза печени и уровня ферритина (коэффициент $\beta = 0,53$; $p < 0,05$).

Следующий этап нашей работы был посвящен изучению андрогенного статуса исследуемых мужчин. Предварительная оценка андрогенного статуса, проведенная путем анкетирования пациентов, выявила признаки вероятного дефицита андрогенов (от слабо до резко выраженных) у 54 % мужчин 1-й подгруппы и у 75 % мужчин 2-й подгруппы. Резко выраженные симптомы дефицита тестостерона имелись только во 2-й подгруппе у 15 % пациентов (суммарный балл от 50 до 61). Путем корреляционного анализа у пациентов второй подгруппы мы выявили отрицательные умеренные взаимосвязи между клиническими симптомами андрогенного дефицита (общий балл по AMS) и уровнем свободного расчетного ($r = -0,4$; $p < 0,05$), биодоступного тестостерона ($r = -0,4$; $p < 0,05$) и тестостерона вечерней слюны ($r = -0,7$; $p < 0,05$). Следует отметить, что общий тестостерон в основной группе значимо не коррелировал с клинической симптоматикой дефицита андрогенов, в отличие от контрольной группы, где общий тестостерон проявлял умеренную корреляционную зависимость с набранными баллами опросника AMS ($r = -0,4$; $p > 0,05$). Таким образом, клиническая симптоматика гипогонадизма у мужчин с МАЖБП появляется при снижении свободного, но не общего, тестостерона в отличие от мужчин, не страдающих ожирением и МАЖБП, что подчеркивает необходимость

лабораторной оценки свободного тестостерона для диагностики гипогонадизма у данной категории пациентов.

Нами выявлено статистически значимое снижение уровня общего тестостерона у мужчин в обеих подгруппах основной группы в сравнении с контрольной группой. Так, у 67 % мужчин основной группы общий тестостерон был ниже 12,1 нмоль/л – общепринятого порогового значения.

Наименьшее содержание свободного расчетного тестостерона крови наблюдалось у пациентов 2-й подгруппы, оно составляло 221(195–286) пмоль/л, ($p < 0,05$). Также в данной подгруппе выявлена наиболее низкая концентрация свободного тестостерона в порциях утренней (271(231–329) пмоль/л) и вечерней (237(183–278) пмоль/л) слюны в сравнении с подгруппой 1 (319(277–385) пмоль/л в 9⁰⁰ час и 283(225–352) пмоль/л в 22⁰⁰ час) и контрольной группой (338(284–399) пмоль/л; $p < 0,05$). Содержание свободного тестостерона в порциях утренней и вечерней слюны в 1-й подгруппе пациентов достоверно не отличалось от показателей контрольной группы испытуемых добровольцев. Несмотря на различия концентраций, свободный расчетный тестостерон крови и свободный тестостерон слюны коррелировали друг с другом. Так, у пациентов 1-й подгруппы свободный расчетный тестостерон высоко коррелировал с уровнем тестостерона вечерней слюны ($r = 0,8$; $p < 0,05$). У всех пациентов основной группы (при объединении 1 и 2 подгрупп) найдена достоверная умеренная взаимосвязь уровня свободного вычисленного тестостерона и свободного тестостерона утренней ($r = 0,5$; $p < 0,05$) и вечерней ($r = 0,74$; $p < 0,05$) слюны.

При исследовании зависимости свободного тестостерона слюны, свободного расчетного тестостерона крови и исследуемых параметров у пациентов 2 подгруппы умеренные статистически значимые отрицательные корреляции выявлены:

а) между содержанием свободного расчетного тестостерона и массой тела ($r = -0,3$; $p < 0,05$), индексом массы тела ($r = -0,35$; $p < 0,05$),

окружностью бедер ($r = -0,3$; $p < 0,05$), окружностью талии ($r = -0,4$; $p < 0,05$), уровнем глюкозы натощак ($r = -0,5$; $p < 0,05$), суммарным баллом по AMS ($r = -0,4$; $p < 0,05$), систолическим ($r = -0,5$; $p < 0,05$) и диастолическим артериальным давлением ($r = -0,3$; $p < 0,05$);

б) между свободным тестостероном утренней слюны и массой тела ($r = -0,5$; $p < 0,05$), окружностью талии ($r = -0,6$; $p < 0,05$), индексом массы тела ($r = -0,4$; $p < 0,05$), индексом НОМА-IR ($r = -0,5$; $p < 0,05$), глюкозой ($r = -0,4$; $p < 0,05$);

в) между свободным тестостероном вечерней слюны и индексом массы тела ($r = -0,4$; $p < 0,05$), окружностью талии ($r = -0,4$; $p < 0,05$), индексом ОТ/ОБ ($r = -0,4$; $p < 0,05$), уровнем глюкозы натощак ($r = -0,3$; $p < 0,05$).

У пациентов 1 подгруппы статистически значимые корреляции найдены между свободным расчетным тестостероном и холестерином ЛПНП ($r = -0,3$; $p < 0,05$), глюкозой ($r = -0,3$; $p < 0,05$) и уровнем систолического артериального давления ($r = -0,6$; $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,3$; $p < 0,05$); между тестостероном утренней слюны и концентрацией иммунореактивного инсулина ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Полученные корреляционные взаимосвязи между основными параметрами метаболического синдрома, МАЖБП, тестостероном слюны и свободным расчетным тестостероном сыворотки крови говорят о необходимости исследования свободного тестостерона у мужчин с висцеральным ожирением и МАЖБП.

Факторы, приводящие к снижению концентрации тестостерона у мужчин, можно классифицировать как «модифицируемые и немодифицируемые». Результаты регрессионного анализа продемонстрировали наличие двух предикторов, значимо влияющих на уровень общего тестостерона (Т общий): немодифицируемый – возраст (коэффициент $\beta = -0,58$; $p < 0,05$) и модифицируемый – СССГ (коэффициент $\beta = 0,54$; $p < 0,05$).

Уравнение регрессии имеет вид:

$$T_{\text{общий}} = 16,5 - 0,26 \text{Возраст} + 0,175 \text{СССГ}.$$

Аналогичная модель построена для подгруппы 2, где справедливы те же закономерности. Но СССГ сильнее влияет на общий тестостерон (коэффициент $\beta = 0,77$; $p < 0,05$), чем возраст (коэффициент $\beta = -0,49$; $p < 0,05$).

Сексстероид-связывающий глобулин, по результатам нашего исследования, выступает как наиболее значимый модифицируемый фактор, влияющий на уровень общего тестостерона. Изменение концентрации СССГ является тем основным универсальным механизмом, который связывает между собой ожирение, метаболический синдром и МАЖБП с одной стороны и мужской гипогонадизм с другой. Концентрация СССГ в основной группе была в два раза ниже, чем у мужчин контрольной группы, что характерно для висцерального ожирения. В то же время, содержание СССГ (нмоль/л) у исследуемых пациентов увеличивалось при сравнении групп в направлении подгруппа 1 \rightarrow подгруппа 2 \rightarrow контрольная группа: в первой подгруппе – 19,3(8,2–27,2) нмоль/л, во второй подгруппе – 22,4(14,3–30,7) нмоль/л, в контрольной группе – 39,3(29,7–44) нмоль/л. Повышение секреции СССГ при увеличении степени фиброза – это своеобразный защитный механизм, уменьшающий прогрессирование фиброза. Наряду с этим, СССГ может представлять собой полезный маркер фиброза печени. Множественный регрессионный анализ в основной группе выявил зависимость степени фиброза печени (F), оцениваемой с помощью эластометрического коэффициента жесткости, от активности АСТ (коэффициент $\beta = 0,25$; $p < 0,05$), СССГ (коэффициент $\beta = 0,25$; $p < 0,05$) тестостерона вечерней слюны (*ТслВеч*) (коэффициент $\beta = -0,39$; $p < 0,05$).

Уравнение регрессии имеет вид:

$$F = 6,38 - 0,0075 \text{ТслВеч} + 0,0047 \text{АСТ} + 0,043 \text{СССГ}.$$

Поскольку коэффициент β для тестостерона вечерней слюны больше, чем коэффициент β для АСТ и СССГ, в данном случае наиболее сильным предиктором является тестостерон слюны.

В подгруппе 1 регрессионная взаимосвязь СССГ с коэффициентом жесткости печени возрастала. Анализ выявил зависимость степени фиброза от уровня активности АСТ (коэффициент $\beta = 0,39$; $p < 0,05$), СССГ (коэффициент $\beta = 0,45$; $p < 0,05$) и свободного расчетного тестостерона (*ТсвРасч*) (коэффициент $\beta = -0,33$; $p < 0,05$).

Уравнение регрессии имеет вид:

$$F = 4,37 - 0,003 \text{ ТсвРасч} + 0,0036 \text{ АСТ} + 0,044 \text{ СССГ}.$$

Адекватная регрессионная модель также построена в подгруппе 2, но здесь единственным статистически значимым предиктором печеночного фиброза был СССГ (коэффициент $\beta = 0,75$; $p < 0,05$). Высокий коэффициент β свидетельствует о тесной взаимосвязи содержания СССГ и коэффициента жесткости печени.

Уравнение регрессии имеет вид:

$$F = 7,2 + 0,079 \text{ СССГ}.$$

В последние годы биопсия печени постепенно вытесняется неинвазивными методиками диагностики фиброза печени. В лабораторной диагностике фиброза широко используются различные сывороточные маркеры (гиалуроновая кислота, N-терминальный пропептид проколлагена III типа, ферритин, α_2 -макроглобулин, фактор роста гепатоцитов и др.) и интегральные индексы, такие как FIB4 (fibrosis-4 index), APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) [23; 42]. Результаты нашей работы продемонстрировали диагностическую значимость как роль уже известных непрямых маркеров (ферритина и α_2 -макроглобулина), так и роль параметров андрогенного статуса в оценке печеночного фиброза. Помимо регрессионной зависимости коэффициента жесткости печени с СССГ и свободного

тестостерона, были найдены корреляционные взаимосвязи между уровнем тестостерона и сывороточными маркерами цитолиза и фиброза. Так, в подгруппе 1 статистически значимые отрицательные корреляции между содержанием общего тестостерона и α_2 -макроглобулина ($r = -0,4$; $p < 0,05$), уровень свободного расчетного тестостерона уменьшался с увеличением ферритина ($r = -0,3$; $p < 0,05$) и активности АЛТ ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Аналогично с коэффициентом жесткости печени коррелировал и свободный расчетный тестостерон ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Уровень СССГ достоверно повышался с увеличением коэффициента жесткости печени в подгруппе пациентов с умеренным и выраженным фиброзом ($r = 0,6$; $p < 0,05$). Концентрация тестостерона в вечерней порции слюны снижалась при повышении активности АЛТ ($r = -0,4$; $p < 0,05$) и эластометрического коэффициента жесткости печени ($r = -0,4$; $p < 0,05$).

В нашем исследовании у пациентов основной группы выявлены статистически значимые корреляции между тестостероном слюны и свободным расчетным тестостероном, а большие значения тестостерона в утренней слюне (305(253–377) пмоль/л) при МАЖБП (в сравнении с показателями расчетного свободного тестостерона (264(204–300) пмоль/л)) могут свидетельствовать о хорошей информативности метода, поскольку увеличение свободной фракции тестостерона является следствием снижения уровня СССГ, наблюдаемого при ожирении и стеатозе печени. Показатели тестостерона утренней слюны статистически значимо коррелировали с расчетными значениями свободного ($r = 0,5$; $p < 0,05$) и биодоступного тестостерона ($r = 0,4$; $p < 0,05$) и с общим тестостероном ($r = 0,3$; $p < 0,05$).

Показатели тестостерона вечерней слюны (261(210–318) пмоль/л) значимо не отличались от уровня свободного расчетного тестостерона крови (264(204–300) пмоль/л) и сильнее (чем показатели тестостерона утренней слюны) коррелировали с изменениями общего ($r = 0,5$; $p < 0,05$), свободного расчетного ($r = 0,7$; $p < 0,05$) и биодоступного тестостерона ($r = 0,7$; $p < 0,05$).

Был проведен расчет чувствительности и специфичности саливадиагностики для выявления дефицита андрогенов у мужчин с абдоминальным ожирением и МАЖБП. Результаты свидетельствуют о том, что при выявлении дефицита андрогенов определение тестостерона в порциях вечерней слюны обладает более высокой специфичностью (100 %), чем исследование тестостерона утренней слюны (95 %), и более высокой чувствительностью (79 %) в сравнении с тестостероном утренней слюны (55 %).

На основании полученных данных мы считаем использование исследования свободного тестостерона в слюне адекватной альтернативой расчетному методу определения свободного тестостерона. Определение тестостерона в слюне для оценки андрогенного статуса может включаться в программу обследования мужчин с висцеральным ожирением и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени наряду с другими методами исследования тестостерона. Тестостерон слюны является адекватным маркером изменения метаболизма стероидов при ожирении и МАЖБП, равно как и маркером индивидуальных особенностей обмена тестостерона, что требует дальнейших исследований в этой области.

Нельзя не подчеркнуть, что корреляционный анализ также свидетельствует о преимуществах определения тестостерона в вечерней слюне для диагностики мужского гипогонадизма, связанного с ожирением и МАЖБП, так как он (в сравнении с тестостероном утренней слюны) сильнее коррелировал с возрастом пациентов ($r = -0,45$; $p < 0,05$), индексом ОТ/ОБ ($r = -0,4$; $p < 0,05$), гликемией натощак ($r = -0,6$; $p < 0,05$), клиническими проявлениями дефицита андрогенов ($r = -0,7$; $p < 0,05$).

Таким образом, снижение вечернего тестостерона слюны у мужчин с МАЖБП является адекватным маркером дефицита андрогенов. Это подтверждают анализ чувствительности и специфичности метода и результаты корреляционного анализа. Кроме того, тестостерон вечерней

слюны проявлял регрессионную зависимость с эластометрическим коэффициентом жесткости печени (коэффициент $\beta = -0,33$; $p < 0,05$) наряду со свободным расчетным тестостероном (коэффициент $\beta = -0,39$; $p < 0,05$), тогда как регрессионной зависимости утреннего тестостерона слюны и фиброза печени найдено не было.

В следующей части исследования проводился сравнительный анализ содержания в крови альдостерона и кортизола в группах пациентов, а также поиск взаимосвязей между изменением плазменных и слюнных концентраций стероидов коры надпочечников, метаболическими нарушениями и изменениями андрогенного статуса у мужчин с МАЖБП.

Результаты статистического анализа продемонстрировали статистически значимое увеличение уровня альдостерона в основной группе пациентов (231 (146–543) нмоль/л) у мужчин основной группы в сравнении с контрольной группой (185,5(121–215) нмоль/л), ($p = 0,006$). Наблюдались положительные корреляции между содержанием альдостерона и иммунореактивным инсулином, индексом НОМА- β cell % ($r = 0,3$; $p < 0,05$). Интересным моментом явилось выявление отрицательной корреляционной взаимосвязи СССГ и альдостерона ($r = -0,3$; $p < 0,05$). По всей видимости, уменьшение уровня СССГ при повышении альдостерона опосредованно гиперинсулинемией и является отражением участия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии инсулинорезистентности и метаболического синдрома.

У подавляющего большинства наших пациентов (99 %) кортизол сыворотки находился в пределах референсной нормы и не отличался в группах, хотя у мужчин с окружностью талии более 102 см найдена статистическая тенденция к увеличению концентрации кортизола ($p = 0,069$).

Результаты нашей работы продемонстрировали возможность определения кортизола слюны (22^{00} час) в качестве чувствительного диагностического маркера функционального гиперкортицизма при ожирении

и МАЖБП. Содержание кортизола в порции вечерней слюны в основной группе (3,4(2,2–5,2) нмоль/л) было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе (1,1(0,9–2,0) нмоль/л). Ориентируясь на уровень кортизола в порции вечерней слюны, мы обнаружили лабораторные признаки функционального гиперкортицизма у 23 % обследованных мужчин, что в четыре раза превышало процент выявления данного состояния при определении кортизола утренней слюны (5,6 %). Хотя циркадный ритм продукции кортизола был сохранен во всех группах, у небольшой части пациентов основной группы (9 мужчин; 7,2 %) рутинный анализ выявил «инверсию» суточного ритма кортизола: вечерний слюнный кортизол у них был выше, чем утренний.

Наряду с прямыми статически значимыми корреляциями величины окружности талии ($r = 0,3$; $p < 0,05$), массы тела ($r = 0,3$; $p < 0,05$), гликемии натощак ($r = 0,3$; $p < 0,05$) с уровнем вечернего слюнного кортизола, мы выявили обратные статистически значимые корреляции между указанными показателями и кортизолом утренней слюны ($r = -0,3$; $p < 0,05$).

Противоположные изменения корреляций в течение суток регистрировались также в отношении кортизола слюны и показателей андрогенного статуса. Так, выявлены обратные корреляции между кортизолом вечерней слюны и содержанием общего, свободного расчетного и биодоступного тестостерона ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Напротив, взаимосвязь утреннего кортизола слюны с общим, свободным расчетным, биодоступным тестостероном крови и тестостероном утренней и вечерней слюны была положительной ($r = 0,4$; $p < 0,05$). Вероятно, снижение уровня тестостерона при увеличении концентрации кортизола в вечерние часы и, наоборот, повышение концентрации тестостерона совместно с уровнем кортизола утром является следствием тех же причин, которые обусловили разную направленность корреляций кортизола и основных показателей метаболического синдрома в зависимости от времени суток. Этот вопрос практически не освещен в литературе и требует дальнейшего изучения.

В заключении нельзя не подчеркнуть, что ожирение в целом и МАЖБП в частности являются проблемами общеклиническими, касающимися врачей различных специальностей, что обусловлено, прежде всего, многогранностью проявлений. Гормональный дисбаланс – это только одна из граней, часть которой была затронута в нашем исследовании. Тонкие взаимоотношения гормонов и их транспортеров, индивидуальная чувствительность рецепторов, суточная вариабельность ритма секреции создают ряд диагностических трудностей, которые должны преодолеваются путем внедрения в практику информативных и, в то же время, экономически выгодных и технически несложных методов диагностики. По результатам нашей работы, определение тестостерона слюны может использоваться не только в научных исследованиях, но и более широко применяться в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. При метаболически ассоциированной жировой болезни печени у мужчин молодого и среднего возраста статистически значимо снижается концентрация общего тестостерона, что обусловлено уменьшением уровня сексстероид-связывающего глобулина (регрессионный коэффициент $\beta = 0,77$; $p < 0,05$) и значимо не зависит от степени печеночного фиброза.

2. При увеличении степени фиброза печени статистически значимо уменьшается концентрация свободного расчетного тестостерона (регрессионный коэффициент $\beta = -0,33$; $p < 0,05$), тестостерона вечерней слюны (регрессионный коэффициент $\beta = -0,39$; $p < 0,05$). Концентрация сексстероид-связывающего глобулина повышается при увеличении эластометрического коэффициента жесткости печени у мужчин с выраженным фиброзом (регрессионный коэффициент $\beta = 0,75$; $p < 0,05$).

3. При ожирении и неалкогольной жировой болезни печени у мужчин концентрация свободного тестостерона в слюне, полученной утром, выше, чем уровень свободного расчетного тестостерона в сыворотке крови ($p < 0,05$). Концентрация свободного тестостерона в слюне, полученной вечером, у исследуемой группы больных статистически значимо не отличается от показателей расчетного тестостерона сыворотки крови ($p > 0,05$). Расчетный тестостерон сыворотки крови и утренний тестостерон слюны значимо умеренно коррелируют ($r = 0,4$; $p < 0,05$). Тестостерон сыворотки крови и вечерний тестостерон слюны значимо высоко коррелируют ($r = 0,8$; $p < 0,05$).

4. Определение тестостерона в слюне является высокоспецифичным методом выявления дефицита андрогенов (специфичность 95 %), при этом исследование тестостерона слюны в 22⁰⁰ час обладает более высокой чувствительностью (79 %), чем исследование тестостерона в слюне 9⁰⁰ час (55 %).

5. С большей выраженностью проявлений андрогенной недостаточности ассоциировано увеличение концентрации кортизола слюны, полученной вечером ($r = 0,4$; $p < 0,05$) и уменьшение концентрации кортизола слюны, полученной утром ($r = -0,4$; $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики андрогенного дефицита у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени, рекомендуется определение свободного тестостерона слюны, собранной в вечернее время (21⁰⁰ – 22⁰⁰ час). Учитывая простоту и неинвазивность данного метода, он может использоваться для первичного скрининга мужского гипогонадизма у данной категории пациентов.

2. При увеличении концентрации сексстероид-связывающего глобулина у мужчин с ожирением и/или снижении свободного расчетного тестостерона, снижении свободного тестостерона в вечерней порции слюны у мужчин с признаками висцерального ожирения рекомендуется проведение ультразвуковой эластометрии печени с целью оценки наличия и степени выраженности фиброза печени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТ-II – ангиотензин II типа

ВГ – возрастной гипогонадизм

ВНОК – всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИМТ – индекс массы тела

ИОТ – индекс ожирения тела

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МС – метаболический синдром

МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

НГН – нарушение гликемии натощак

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СССГ – сексстероид-связывающий глобулин

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

АНА – American Heart Association (Американская кардиологическая ассоциация)

AMS – Aging Males Symptoms (опросник «симптомы старения мужчин»)

ЕСИР – European Group for the Study of Insulin Resistance (Европейская группа по изучению резистентности к инсулину)

F_{0,1,2,3,4} – стадии фиброза печени

НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
(гомеостатическая модель для оценки инсулинорезистентности)

НОМА- β cell % – Homeostasis Model Assessment of β -Cell Function
(гомеостатическая модель для оценки функции β -клеток)

IDF – International Diabetes Federation (Международная диабетическая федерация)

IL-6 – интерлейкин-6

ISSAM – The International Society for the Study of the Aging Male
(Международное общество изучения старения мужчин)

MMAS – Massachusetts Male Ageing Study (Массачусетское исследование стареющих мужчин)

NHLBI – National Heart, Lung, and Blood Institute (Национальный институт сердца, легких и крови)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемова, Е.В. Особенности синтеза, активации и дезактивации глюкокортикоидов. Биологическая роль кортизола в метаболических нарушениях / Е.В. Артемова // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – № 2. – С. 48–52.
2. Бабенко, А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом / А.Ю. Бабенко, М.Ю. Лаевская // РМЖ. – 2018. – Т. 26. – № 1. – С. 34–40.
3. Баланова, Ю.А. Ожирение в российской популяции-распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, А.Э. Имаева, А.В. Концевая [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 123–130.
4. Белая, Ж.Е. Диагностические возможности исследования кортизола слюны в ходе малой пробы с дексаметазоном [Электронный ресурс] / Ж.Е. Белая, А.А. Малыгина, Т.А. Гребенникова, А.В. Ильин, Л.Я. Рожинская [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – № 1. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskie-vozmozhnosti-issledovaniya-kortizola-slyuny-v-hode-maloy-proby-s-deksametazonom>
5. Богданова, Т.М. Распространность избыточной массы тела и ожирения в развитых странах в период конца XX – начала XXI в., взаимосвязь ожирения и других неинфекционных заболеваний / Т.М. Богданова, Д.С. Савинова, И.С. Давыдов, А.С. Демин, А.В. Косарева // Психосоматические и интегративные исследования. – 2018. – Т. 4. – № 4. – С. 402–402.
6. Волкова, Н.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: что мы знаем и что предстоит узнать / Н.И. Волкова, М.И. Поркшеян // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – № 2. – С. 91–98.

7. Гончаров, Н.П. Кортикостероиды: метаболизм, механизмы действия и клиническое применение / Г.С. Колесникова. – М. : Издательство «Адамантъ», 2002. – 180 с.

8. Гончаров, Н.П. Свободный тестостерон в слюне как диагностический маркер андрогенного статуса мужчин / Н.П. Гончаров, Г.В. Каця, А.Д. Добрачева, А.Н. Нижник, Г.С. Колесникова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2006. – № 3. – С. 32–38.

9. Гончаров, Н.П. Возрастной андрогенный дефицит и его диагностика / Н.П. Гончаров, Г.В. Каця, Н.М. Малышева [Электронный ресурс] // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastnoy-androgennyu-defitsit-i-ego-diagnostika>

10. Гончаров, Н.П. Современные методы гормонального анализа / Н.П. Гончаров // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57. – № 1. – С. 86–91.

11. Гусова, З.Р. Роль висцерального ожирения и дефицита тестостерона в формировании метаболических нарушений у мужчин / З.Р. Гусова, Е.О. Дзантиева // Вестник урологии. – 2019. – Т. 7. – № 3. – С. 14–22.

12. Дедов, И.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: монография / И.И. Дедов, С.Ю. Калинин. – М. – 2-е изд. Дополненное. Практическая медицина, 2020. – 336 с.

13. Дедов, И.И. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» [Электронный ресурс] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 1. – URL : <https://doi.org/10.14341/omet12714>.

14. Дедов, И.И. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин» / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 496–507.

15. Демидова, Т.Ю. Роль андрогенов в развитии ожирения и сахарного диабета 2-го типа / Т.Ю. Демидова, Д.В. Скуридина // Focus Эндокринология. – 2021. – Т. 2. – № 1. – С. 25–30.

16. Денисов, Н.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени как новая компонента метаболического синдрома в свете современных методов диагностики / Н.Л. Денисов, В.Б. Гриневич, Е.В. Чернецова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т. 9. – № 1. – С. 34–41.

17. Дзеранова, Л.К. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения / Л.К. Дзеранова, Ю.В. Панкратова, Ж.Е. Белая // Ожирение и метаболизм. – 2012. – Т. 9. – № 2. – С. 57–61.

18. Информационный бюллетень ВОЗ 2021 г. [Электронный ресурс]. – URL : <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

19. Калинин, С.Ю. Диагностика и лечение гипогонадизма у пациентов с проявлениями сиаладеноза: определение стероидных гормонов в слюне методом тандемной масс-спектрометрии / С.Ю. Калинин, В.В. Афанасьев, А.Н. Нижник, Д.А. Белов, Р.С. Степаненко [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21. – № 2. – С. 79–82.

20. Ким, О.Т. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов / О.Т. Ким, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 72–79.

21. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [Электронный ресурс] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertenziya-u-vzroslyh-klinicheskie-rekomendatsii-2020>

22. Комшилова, К.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени персонализированные подходы коррекции метаболических рисков /

К.А. Комшилова, Е.А. Трошина // Медицинский совет. – 2018. – № 6. – С. 132–136.

23. Краснер, Я.А. Неалкогольная жировая болезнь печени – взгляд на диагностические перспективы / Я.А. Краснер, М.Ф. Осипенко, Н.В. Литвинова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 7. – С. 62–67.

24. Кузнецова, О.С. Социальные и экономические последствия ожирения (по данным литературы) / О.С. Кузнецова, А.В. Чернышев // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – № 3. – С. 1012–1014.

25. Маев, И.В. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, Р.М. Умярова. – М. : Прима Принт, 2021. – 80 с.

26. Маев, И.В. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый // CONSILIUM MEDICUM. – 2022. – Т. 24. – № 5. – С. 15–22.

27. Маевская, М.В. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени, и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ / М.В. Маевская, М.Ю. Надинская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 29. – № 6. – С. 22–29.

28. Мазурина, Н.В. Жировая ткань и функция надпочечников: механизмы взаимного влияния [Электронный ресурс] / Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, Е.А. Трошина [и др.]. // Медицинский совет. – 2019. – № 4. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/zhirovaya-tkan-i-funktsiya-nadpocheknikov-mehanizmy-vzaimnogo-vliyaniya>

29. Малышева, Н.М. Свободные биологически активные формы тестостерона как наиболее адекватные маркеры для оценки андрогенного

статуса : автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Наталья Михайловна Малышева. – М., 2009. – 33 с.

30. Малышева, Н.М. Сравнительный анализ результатов определения тестостерона в сыворотке крови на анализаторах Architect и Vitros и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии / Н.М. Малышева, Г.С. Колесникова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – № 10. – С. 592–599.

31. Мартинчик, А.Н. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России / А.Н. Мартинчик, К.Э. Лайкам, Н.А. Козырева // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90. – № 3. – С. 67–76.

32. Мельниченко, Г.А. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа / Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Р.В. Роживанов // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – № 6. – С. 536–541.

33. Меньшикова, Л.В. Половозрастная эпидемиология ожирения / Л.В. Меньшикова, Е.Б. Бабанская // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – № 2. – С. 17–22.

34. Мычка, В.Б. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) / В.Б. Мычка, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова [и др.] // Доктор. Ру. – 2010. – № 3. – С. 15–18.

35. Павлова, З.Ш. Распространенность гиперэстрогении и дефицита тестостерона у мужчин с ожирением / З.Ш. Павлова, И.И. Голодников, Я.А. Орлова // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 41–47.

36. Салль, Т.С. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени [Электронный ресурс] / Т.С. Салль, Е.С. Щербакова, С.И. Ситкин [и др.] // Profilakticheskaya Meditsina. – 2021. – Т. 24. – № 4. – URL : <https://doi.org/10.17116/profmed202124041120>

37. Смирнова, М.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени – неучтенный фактор риска атеросклероза / М.Д. Смирнова // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. – № 4. – С. 8–11.

38. Соловьев, В.Г. Эндокринная функция жировой ткани (обзор литературы) / В.Г. Соловьев, С.П. Калашникова, Л.Г. Никонова // Научный медицинский вестник Югры. – 2021. – № 2. – С. 18–25.

39. Чепетова, Т.В. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика / Т.В. Чепетова, А.Н. Мешков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5. – № 5. – С. 94–100.

40. Черняев А.А. Активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как маркеров эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме [Электронный ресурс] / А.А. Черняев, А.А. Демидов, Н.А. Прокопенко // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24825>.

41. Шаабани, С.А. Особенности метаболических нарушений у мужчин и женщин с неалкогольной жировой болезнью печени / С.А Шаабани, И.Ю. Пчелин // *Juvenis scientia*. – 2020. – Т. 6. – № 6. – С. 18–32.

42. Щёктова, А.П. Лабораторные маркеры фиброза при алкогольной болезни печени / А.П. Щёктова, М.С. Невзорова // Вестник «Биомедицина и социология». – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 74–77.

43. Adebero, T. Salivary and serum concentrations of cortisol and testosterone at rest and in response to intense exercise in boys versus men / T. Adebero, B. McKinlay, A. Theocharidis [et al.] // *Pediatric exercise science*. – 2019. – Vol. 32. – № 2. – P. 65–72.

44. Akash, M.S.H. Tumor necrosis factor alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus / M.S.H. Akash, K. Rehman, A. Liaqat // *Journal of cellular biochemistry*. – 2018. – Vol. 119. – № 1. – P. 105–110.

45. Alberti, K. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity [Электронный ресурс] / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy [et al.] // *Circulation*. – 2009. – URL : <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>

46. Al-Safi, Z.A. Evidence for disruption of normal circadian cortisol rhythm in women with obesity / Z.A. Al-Safi, A. Polotsky, J. Chosich [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2018. – Vol. 34. – № 4. – P. 336–340.

47. Anderson, A.J. Effects of obesity and insulin on tissue-specific recycling between cortisol and cortisone in men [Электронный ресурс] / A.J. Anderson, R. Andrew, N.Z.M. Homer [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2021. – Vol. 106. – № 3. – URL : <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa896>

48. Andronescu, C.I. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications / C.I. Andronescu, M.R.Purcarea, P.A. Babes // *Journal of medicine and life*. – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 20–23.

49. Aribas, E. Aging, cardiovascular risk, and SHBG levels in men and women from the general population [Электронный ресурс] / E. Aribas, M. Kavousi, JSE Laven [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2021. – Vol. 106. – № 10. – P. 2890–2900. – URL : <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab470>

50. Armani, A. Cellular mechanisms of MR regulation of adipose tissue physiology and pathophysiology / A. Armani, V. Marzolla, A. Fabbri, M. Caprio [et al.] // *J Mol Endocrinol*. – 2015. – Vol. 55. – № 2. – P. 1–10.

51. Arregger, A.L. Salivary testosterone: a reliable approach to the diagnosis of male hypogonadism / A.L. Arregger, L.N. Contreras, O.R. Tumilasci [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2007. – Vol. 3. – № 5. – P. 656–662.

52. Asghar, A. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance / A. Asgha, N. Sheikh // Cellular immunology. – 2017. – Vol. 315. – P. 18–26.

53. Basualto-Alarcón, C. Classic and novel sex hormone binding globulin effects on the cardiovascular system in men [Электронный ресурс] / C. Basualto-Alarcón, P. Llanos, G.R. Gerardo [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2021. – V. 2021. – URL : <https://doi.org/10.1155/2021/5527973>

54. Bianchi, V. Testosterone a key factor in gender related metabolic syndrome / V. Bianchi, V. Locatelli // Obesity Reviews. – 2018. – Vol. 19. – № 4. – P. 557–575.

55. Birzniece, V. Hepatic actions of androgens in the regulation of metabolism / V. Birzniece // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. – 2018. – Vol. 25. – № 3. – P. 201–208.

56. Blaya, R. Low testosterone levels and metabolic syndrome in aging male / R. Blaya, P. Blaya, L. Rhoden [et al.]. [Электронный ресурс] // Current pharmaceutical design. – 2017. – Vol. 23. – № 30. – P. 4470–4474. – URL : <https://doi.org/10.2174/1381612823666170503150955>

57. Blaya, R. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components / R. Blaya, L. Thomaz, F. Guilhermano [et al.] // The Aging Male. – 2016. – Vol. 19. – № 2. – P. 85–89.

58. Bothou, C. Links between aldosterone excess and metabolic complications: A comprehensive review / F. Beuschlein, A. Spyroglou [et al.] // Diabetes & metabolism. – 2020. – Vol. 46. – № 1. – P. 1–7.

59. Bovolini, A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors / A. Bovolini, J. Garcia, M. Andrade [et al.] // International Journal of Sports Medicine. – 2021. – Vol. 42. – № 3. – P. 199–214.

60. Briones, A. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction / A. Briones, A. Nguyen Dinh Cat, G. Callera, A. Yog [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 59. – № 5. – P. 1069–1078.

61. Buzzetti, E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [Электронный ресурс] / M. Pinzan., E.A. Tsochatzis // *Metabolism*. – 2016. – Vol. 65. – № 8. – P. 1038–1048. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>

62. Cabandugama, P.K. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome / M.J. Gardner, J.R. Sowers // *Medical Clinics*. – 2017. – Vol. 101. – № 1. – P. 129–137.

63. Calderón, B. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight / B. Calderón, J.M. Gómez-Martín, B. Vega-Piñero [et al.] // *Andrology*. – 2016. – Vol. 4. – № 1. – P. 62–67.

64. Calzadilla Bertot, L. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [Электронный ресурс] / L. Calzadilla Bertot, L.A. Adams // *International journal of molecular sciences*. – 2016. – Vol. 17. – № 5. – URL : <https://doi.org/10.3390/ijms17050774>

65. Cardoso, E.M.L. Salivary testosterone for the diagnosis of androgen deficiency in end-stage renal disease / E.M.L. Cardoso, L.N. Contreras // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2011. – Vol. 26. – № 2. – P. 677–683.

66. Carrageta, D.F. Obesity and male hypogonadism: tales of a vicious cycle / D.F. Carrageta, P.F. Oliveira, M.G. Alves // *Obesity Reviews*. – 2019. – Vol. 20. – № 8. – P. 1148–1158.

67. Castro-Sepulveda, M. Basal serum cortisol and testosterone/cortisol ratio are related to rate of Na⁺ lost during exercise in elite soccer players / M. Castro-Sepulveda, J. Cancino // *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. – 2019. – Vol. 29. – № 6. – P. 658–663.

68. Ceccato, F. Pituitary-adrenal axis and peripheral cortisol metabolism in obese patients / F. Ceccato, L. Lizzul, M. Barbot, C. Scaroni [et al.] // *Endocrine*. – 2020. – Vol. 69. – № 2. – P. 386–392.

69. Ceccato, F. Age and the metabolic syndrome affect salivary cortisol rhythm: data from a community sample / F. Ceccato, M. Barbot, M. Zilio,

S. Ferasin, P. De Lazzari [et al.] // *Hormones* (Athens, Greece). – 2015. – Vol. 14. – № 3 – P. 392–398.

70. Cersosimo, E. Assessment of pancreatic β -cell function: review of methods and clinical applications / E. Cersosimo, C. Solis-Herrera // *Current diabetes reviews*. – 2014. – Vol. 10. – № 1. – P. 2–42.

71. Chang, E. Gender and sex differences in adipose tissue / E. Chang, M. Varghese, K. Singer // *Current diabetes reports*. – 2018. – Vol. 18. – № 9. – P. 1–10.

72. Chen, X. Pancreatic β -Cell Dysfunction Is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / X. Chen, J. Xiao, J. Pang, S. Chen, Q. Wang [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – № 9. – P. 3139.

73. Chiyanka, C. Visceral Adipose Tissue-A Common Link to the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome / C. Chiyanka, W.C.W. Chu // *Archives of Clinical and Biomedical Research*. – 2021. – Vol. 5. – № 5. – P. 742–755.

74. Cole, T.J. The science of steroids / T.J. Cole, K.L. Short, S.B. Hooper // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – WB Saunders, 2019. – Vol. 24. – № 3. – P. 170–175.

75. Colleluori, G. Aromatase inhibitors plus weight loss improves the hormonal profile of obese hypogonadal men without causing major side effects / G. Colleluori, R. Chen, C.G. Turin, F. Vigevano // *Frontiers in endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 277.

76. Cordeiro, A. Does adipose tissue inflammation drive the development of non-alcoholic fatty liver disease in obesity? / A. Cordeiro, R. Costa, N. Andrade, C. Silva // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 44. – № 4. – P. 394–402.

77. Corona, G. Hypogonadism as a possible link between metabolic diseases and erectile dysfunction in aging men / G. Corona, S. Bianchini, A. Sforza [et al.] // *Hormones*. – 2015. – Vol. 14. – № 4. – P. 569–578.

78. Corona, G. Obesity and late-onset hypogonadism / G. Corona, L. Vignozzi, A. Sforza, E. Mannucci // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2015. – Vol. 418. – P. 120–133.

79. Corona, G. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology / G. Corona, D.G. Goulis, I. Huhtaniemi [et al.] // *Andrology*. – 2020. – Vol. 8. – № 5. – P. 970–987.

80. Corona, G. Treatment of functional hypogonadism besides pharmacological substitution / G. Corona, G. Rastrelli, A. Morelli // *The world journal of men's health*. – 2020. – Vol. 38. – № 3. – P. 256.

81. Corona, G. Cardiovascular risks of androgen deprivation therapy for prostate cancer / G. Corona, S. Filippi, N. Bianchi, M. Dicuio // *The World Journal of Men's Health*. – 2021. – Vol. 39. – № 3. – P. 429.

82. Costa, S.C. The Relationship between obesity, insulin resistance and aldosterone levels / S.C. Costa, A.M. da Silva Mattos // *Cardiovasc Dis*. – 2018. – Vol. 52. – № 5. – P. 401–409.

83. De Lorenzo, A. Why primary obesity is a disease? / A. De Lorenzo, S. Gratteri, P. Gualtieri // *Journal of translational medicine*. – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 1–13.

84. De Santis, A. Associations of salivary cortisol levels with metabolic syndrome and its components: the multi-ethnic study of atherosclerosis [Электронный ресурс] / A. De Lorenzo, S. Gratteri, P. Gualtieri [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. – Vol. 96. – № 11. – P. 3483–3492. – URL : <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0483>

85. Della Torre, S. Non-alcoholic fatty liver disease as a canonical example of metabolic inflammatory-based liver disease showing a sex-specific prevalence: relevance of estrogen signaling [Электронный ресурс] / S. Della Torre // *Frontiers in endocrinology*. – 2020. – URL : <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.572490>

86. Dimitriadis, G.D. Regulation of postabsorptive and postprandial glucose metabolism by insulin-dependent and insulin-independent mechanisms: an integrative approach / G.D. Dimitriadis, E. Maratou, A. Kountouri [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – № 1. – P. 159.

87. Dursun, M. Increased visceral adiposity index associated with sexual dysfunction in men / M. Dursun, H. Besiroglu, S.S. Cakir [et al.] // *The Aging Male*. – 2018. – Vol. 21. – № 3. – P. 187–192.

88. Eslam, M. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement / M. Eslam, P.N. Newsome, S.K. Sarin [et al.] // *J Hepatol*. – 2020. – Vol. 73. – № 1. – P. 202–209.

89. Faulkner, J.L. The regulation of aldosterone secretion by leptin: implications in obesity-related cardiovascular disease / J.L. Faulkner, T. Bruder-Nascimento [et al.] // *Current opinion in nephrology and hypertension*. – 2018. – Vol. 27. – № 2. – P. 63.

90. Faulkner, J.L. Leptin and aldosterone / J.L. Faulkner, E.J.B. de Chantemèle // *Vitamins and hormones*. – 2019. – Vol. 109. – P. 265–284.

91. Fazakerley, D.J. Mitochondrial oxidative stress causes insulin resistance without disrupting oxidative phosphorylation [Электронный ресурс] / D.J. Fazakerley, A.Y. Minard, J.R. Krycer // *Journal of Biological Chemistry*. – 2018. – Vol. 293. – № 19. – P. 7315–7328. – URL : <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001254>

92. Feng, C. Endogenous SHBG levels correlate with that of glucose transporters in insulin resistance model cells / C. Feng, Z. Jin, L. Sun, X. Wang [et al.] // *Molecular biology reports*. – 2019. – Vol. 46. – № 5. – P. 4953–4965.

93. Ottarsdottir, K. Longitudinal associations between sex hormone-binding globulin and insulin resistance / M. Hellgren, D. Bock // *Endocrine connections*. – 2020. – Vol. 9. – № 5. – P. 418–425.

94. Fernandez, C.J. Male obesity-related secondary hypogonadism: pathophysiology, clinical implications and management / C.J. Fernandez,

E.C Chacko, J.M. Pappachan // *European endocrinology*. – 2019. – Vol. 15. – № 2. – P. 83–90.

95. Fillo, J. Importance of different grades of abdominal obesity on testosterone level, erectile dysfunction, and clinical coincidence / J. Fillo, M. Levcikova, M. Ondrusova // *American journal of men's health*. – 2017. – Vol. 11. – № 2. – P. 240–245.

96. Fillo, J. Results of long term testosterone replacement therapy in men with abdominal obesity, erectile dysfunction and testosterone deficiency / J. Fillo, J. Breza Jr, M. Ondrusova, J. Luha // *Bratislavske lekarske listy*. – 2018. – Vol. 119. – № 9. – P. 577–580.

97. Fink, J. Potential application of testosterone replacement therapy as treatment for obesity and type 2 diabetes in men / J. Fink, M. Matsumoto, Y. Tamura // *Steroids*. – 2018. – Vol. 138. – P. 161–166.

98. Fragala, M.S. Measurement of Cortisol and Testosterone in Athletes: Accuracy of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Assays for Cortisol and Testosterone Measurement in Whole-Blood Microspecimens / M.S Fragala // *The Journal of Strength & Conditioning Research*. – 2018. – Vol. 32. – № 9. – P. 2425–2434.

99. Frank, A.P. Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks / A.P. Frank, R. de Souza Santos, B.F Palmer // *Journal of lipid research*. – 2019. – Vol. 60. – № 10. – P. 1710–1719.

100. Fujihara, Y. High sex hormone-binding globulin concentration is a risk factor for high fibrosis-4 index in middle-aged Japanese men [Электронный ресурс] / Y. Fujihara, N. Hamanoue, H. Yano, M. Tanabe // *Endocrine Journal*. – 2019. – URL : <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0505>

101. Funcke, J.B Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication / Y. Fujihara, P.E. Scherer // *Journal of lipid research*. – 2019. – Vol. 60. – № 10. – P. 1648–1697.

102. Funder, J.W. Aldosterone and mineralocorticoid receptors-physiology and pathophysiology [Электронный ресурс] / J.W. Funder // *International journal*

of molecular sciences. – 2017. – Vol. 18. – № 5. – URL : <https://doi.org/10.3390/ijms18051032>

103. Garbellotto, G.I. Salivary cortisol and metabolic syndrome component's association [Электронный ресурс] / G.I. Garbellotto, F.J. Reis // ABCD arq. bras. cir. dig. – 2018. – URL : <https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1351>

104. Gavin, K.M. Sex differences in adipose tissue function / K.M. Gavin, D.H. Bessesen // Endocrinology and Metabolism Clinics. – 2020. – Vol 49. – № 2. – P. 215–228.

105. Giagulli, V.A. Critical evaluation of different available guidelines for late onset hypogonadism / V.A. Giagulli, M. Castellana, G. Lisco [et al.] // Andrology. – 2020. – Vol. 8. – № 6. – P. 1628–1641.

106. Gianotti, L. The Stress Axis in Obesity and Diabetes Mellitus: An Update / L. Gianotti, S. Belcastro, S.D.'Agnano [et al.] // Endocrines. – 2021. – Vol. 2. – № 3. – P. 334–347.

107. Goncharov, N. Diagnostic significance of free salivary testosterone measurement using a direct luminescence immunoassay in healthy men and in patients with disorders of androgenic status / N. Goncharov // The Aging Male. – 2006. – Vol. 9. – № 2. – P. 111–122.

108. Gonzalez, A. Role of oxidative stress in hepatic and extrahepatic dysfunctions during nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [Электронный ресурс] / A. Gonzalez, C. Huerta-Salgado // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2020. – Vol. 2020. – URL : <https://doi.org/10.1155/2020/1617805>

109. Goossens, G.H. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function / G.H. Goossens // Obesity facts. – 2017. – Vol. 10. – № 3. – P. 207–215.

110. Grossmann, M.A. perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management / M.A. Grossmann, A.M. Matsumoto // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017. – Vol. 102. – № 3. – P. 1067–1075.

111. Guerra, S. The role of the liver in the modulation of glucose and insulin in non alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes / S. Guerra, A. Gastaldelli // *Current opinion in pharmacology*. – 2020. – Vol. 55. – P. 165–174.

112. Gutiérrez-Tenorio, J. The role of oxidative stress in the crosstalk between leptin and mineralocorticoid receptor in the cardiac fibrosis associated with obesity / J. Gutiérrez-Tenorio // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 1–9.

113. Handa, R.J. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo–pituitary–adrenal axis / R.J. Handa, M.J. Weiser // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2014. – Vol. 35. – № 2. – P. 197–220.

114. Harinck, F. Coping with conflict: testosterone and cortisol changes in men dealing with disagreement about values versus resources / F. Harinck // *Negotiation and Conflict Management Research*. – 2018. – Vol. 11. – № 4. – P. 265–277.

115. Harter, C.J.L. The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism / C.J.L. Harter, G.S. Kavanagh, J.T. Smith // *Journal of Endocrinology*. – 2018. – Vol. 238. – № 3. – P. 173–183.

116. Harvey, A.P. Vascular dysfunction and fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: the aldosterone-mineralocorticoid receptor-Nox1 axis / A.P. Harvey, A.C. Montezano, K.Y. Hood, R.A. Lopes // *Life sciences*. – 2017. – Vol. 179. – P. 110–119.

117. Hejrati, A. Association of plasma total testosterone level and metabolic syndrome in adult males / A. Hejrati, A. Ziaee, M. Pourmahmoudian [Электронный ресурс] // *Journal of Nephropathology*. – 2020. – Vol. 9. – № 3 – URL : <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2>

118. Hermoso, D.A.M. Association between metabolic syndrome, hepatic steatosis and testosterone deficiency: evidences from studies with men and rodents / D.A.M. Hermoso, P.F.V. Bizerra, R.P. Constantin // *The Aging Male*. – 2020. – Vol. 23. – № 5. – P. 1296–1315.

119. Hershman, M. Implications of nonalcoholic fatty liver disease on pregnancy and maternal and child outcomes / M. Hershman, R. Mei, T. Kushner // *Gastroenterology & hepatology*. – 2019. – Vol. 15. – № 4. – P. 221.

120. Huang, T. Serum Testosterone Level and Obesity [Электронный ресурс] / T. Huang // *Asian Journal of Research and Reports in Endocrinology*. – 2019. – URL : <https://doi.org/10.1111/imj.14709>

121. Huang, T. Non alcoholic fatty liver disease: A review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management / T. Huang, J. Behary, A. Zekry // *Internal medicine journal*. – 2020. – Vol. 50. – № 9. – P. 1038–1047.

122. Huby, A.C. Leptin induces hypertension and endothelial dysfunction via aldosterone-dependent mechanisms in obese female mice / A.C. Huby, Jr.L. Otvos, E.J. Belin de Chantemèle // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 67. – № 5. – P. 1020–1028.

123. Huh, Y. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Y. Huh, Y.J. Cho, G.E. Nam // *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. – 2022. – Vol. 31. – № 1. – P. 17.

124. Hurrle, S. The etiology of oxidative stress in insulin resistance / S. Hurrle, W.H. Hsu // *Biomedical journal*. – 2017. – Vol. 40. – № 5. – P. 257–262.

125. Inoue, K. Urinary Stress Hormones, Hypertension, and Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / K. Inoue, T. Horwich, R. Bhatnagar, K. Bhatt // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 78. – № 5. – P. 1640–1647.

126. Jaacks, L.M. The obesity transition: stages of the global epidemic / L.M. Jaacks, S. Vandevijvere, A. Pan // *The lancet Diabetes & endocrinology*. – 2019. – Vol. 7. – № 3. – P. 231–240.

127. James, W.P.T. Obesity: a global public health challenge / W.P.T. James // *Clinical chemistry*. – 2018. – Vol. 64. – № 1. – P. 24–29.

128. Jang, Y.M. The association between midnight salivary cortisol and metabolic syndrome in Korean adults. *Diabetes & metabolism journal* / Y.M. Jang, E.J. Lee, D.L. Kim [et al.]. – 2012. – Vol. 36. – № 3. – P. 245–250.

129. Janssen, F. Obesity prevalence in the long-term future in 18 European countries and in the USA / A. Bardoutsos, N. Vidra // *Obesity facts*. – 2020. – Vol. 13. – № 5. – P. 514–527.

130. Jaruvongvanich, V. Testosterone, sex hormone-binding globulin and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / V. Jaruvongvanich, A. Sanguankeo // *Annals of hepatology*. – 2017. – Vol. 16. – № 3. – P. 382–394.

131. Jarvis, H. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies [Электронный ресурс] / H. Jarvis, D. Craig, R. Barker, G. Spiers, D. Stow // *PLoS medicine*. – 2020. – Vol. 17. – № 4. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003100>

132. Jayasena, C.N. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism / C.N. Jayasena, R.A. Anderson, S. Llahana // *Clinical endocrinology*. – 2022. – Vol. 96. – № 2. – P. 200–219.

133. Jennison, E. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease / E. Jennison, J. Patel, E. Scorletti // *Postgraduate medical journal*. – 2019. – Vol. 95. – № 1124. – P. 314–322.

134. Jia, G. The role of mineralocorticoid receptor signaling in the cross-talk between adipose tissue and the vascular wall / G. Jia, A.R. Aroor, J.R. Sowers // *Cardiovascular research*. – 2017. – Vol. 113. – № 9. – P. 1055–1063.

135. Jia, G. Role of renin-angiotensin-aldosterone system activation in promoting cardiovascular fibrosis and stiffness / G. Jia, A.R. Aroor, M.A. Hill // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72. – № 3. – P. 537–548.

136. Kahn, C.R. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome / C.R. Kahn, G. Wang, K.Y. Lee // *The Journal of clinical investigation*. – 2019. – Vol. 129. – № 10. – P. 3990–4000.

137. Kawarazaki, W. The Role of Aldosterone in Obesity-Related Hypertension / W. Kawarazaki, T. Fujita // *Am J Hypertens*. – 2016. – Vol. 29 – № 4 – P. 415–423.

138. Kjellberg, J. The socioeconomic burden of obesity / J. Kjellberg, R. Ibsen, E.K. Kiær [et al.] // Obesity facts. – 2017. – Vol. 10. – № 5. – P. 493–502.

139. Koch, L.K. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): diagnosis, pitfalls, and staging / L.K. Koch, M.M. Yeh // Annals of diagnostic pathology. – 2018. – Vol. 37. – P. 83–90.

140. Kraemer, W.J. Growth hormone (s), testosterone, insulin-like growth factors, and cortisol: roles and integration for cellular development and growth with exercise [Электронный ресурс] / W.J. Kraemer, N.A. Ratamess, W.C. Hymer [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2020. – Vol. 11. – URL : <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00033>

141. Lapauw, B. Management of endocrine disease: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications / B. Lapauw, J.M. Kaufman // European Journal of Endocrinology. – 2020. – Vol. 183. – № 6. – P. 167–183.

142. Laurent, M.R. Reproductive endocrinology: functional effects of sex hormone-binding globulin variants / M.R. Laurent, D .Vanderschueren // Nature Reviews Endocrinology. – 2014 – Vol. 10. – № 9. – P. 516–517.

143. Layegh, P. Comparison of free salivary testosterone versus free serum testosterone levels in patients with hirsutism and control group / P. Layegh, Z. Javidi, P. Layegh [et al.] // Dermatology and Cosmetic. – 2012. – Vol. 3. – № 4. – P. 187–193.

144. Lee, M.J. Sex-dependent depot differences in adipose tissue development and function; role of sex steroids / M.J. Lee, S.K. Fried // Journal of obesity & metabolic syndrome. – 2017. – Vol. 26. – № 3. – P. 172–180.

145. Leisegang, K. The in vitro modulation of steroidogenesis by inflammatory cytokines and insulin in TM3 Leydig cells [Электронный ресурс] / K. Leisegang, R. Henkel // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2018. – Vol. 16. – № 1. – URL : <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0341-2>

146. Li, B. Nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis: a review of its epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis / B. Li, C. Zhang, Y.T. Zhan [Электронный ресурс] // Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2018. – Vol. 2018. – URL : <https://doi.org/10.1155/2018/2784537>

147. Li, Y. Circadian rhythms and obesity: Timekeeping governs lipid metabolism / Y. Li, J. Ma, K. Yao [et al.]. [Электронный ресурс] // Journal of pineal research. – 2020. – Vol. 69. – № 3. – URL : <https://doi.org/10.1111/jpi.12682>

148. Lim, S. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease / S. Lim, J.W. Kim, G. Targher // Trends Endocrinol Metab. – 2021. – Vol. 32. – № 7. – P. 500–514.

149. Lima, T.F.N. Association of Leptin with Total and Free Testosterone: Results from the National Health and Nutrition Examination Surveys / T.F.N. Lima, S. Nackeran, E. Rakitina // Androgens: clinical research and therapeutics. – 2020. – Vol. 1. – № 1. – P. 94–98.

150. Lin, Y. Hypothalamus-pituitary-adrenal Axis in Glucolipid metabolic disorders / Y. Lin, Z. Zhang, S. Wang [et al.] // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2020. – Vol. 21. – № 4. – P. 421–429.

151. Lindenmeyer, C.C. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease an evolving view / C.C. Lindenmeyer, A.J. McCullough // Clinics in liver disease. – 2018. – Vol. 22. – № 1. – P. 11–21.

152. Lonardo, A. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups / A. Lonardo, S. Bellentani, C.K. Argo [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2015. – Vol. 47. – № 12. – P. 997–1006.

153. Lucas, C. A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease / C. Lucas, G. Lucas, N. Lucas // Clinical and experimental hepatology. – 2018. – Vol. 4. – № 3. – P. 165–169.

154. Lunenfeld, B. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men / B. Lunenfeld, G. Mskhalaya, M. Zitzmann [et al.] // The Aging Male. – 2015. – Vol. 18. – № 1. – P. 5–15.

155. Mathew, H. Adipose tissue and reproductive health / H. Mathew, V.D. Castracane, C. Mantzoros // *Metabolism*. – 2018. – Vol. 86. – P. 18–32.

156. Meneses, D. Prevalence and predictors of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity / D. Mehta, W. Mendoza, R.G. Menezes // *Endocrinologia, diabetes y nutricion*. – 2022. – Vol. 69. – № 3. – P. 178–188.

157. Min, S.H. Independent association of serum aldosterone level with metabolic syndrome and insulin resistance in Korean adults / S.H. Min, S.H. Kim, I.K. Jeong [et al.] // *Korean circulation journal*. – 2018. – Vol. 48. – № 3. – P. 198–208.

158. Mohamad, N.V. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men [Электронный ресурс] / N.V. Mohamad, S.K. Wong, W.N.W. Hasan [et al.] // *The Aging Male*. – 2018. – URL : <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487>

159. Molina-Vega, M. Secondary male hypogonadism: A prevalent but overlooked comorbidity of obesity / M. Molina-Vega, A. Muñoz-Garach // *Asian journal of andrology*. – 2018. – Vol. 20. – № 6. – P. 531–537.

160. Monelli, F. Systematic review of existing guidelines for NAFLD assessment [Электронный ресурс] / F. Monelli, F. Venturelli, L. Bonilauri [et al.] // *Hepatoma Research*. – 2021. – URL : <http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2021.03>

161. Monticone, S. Regulation of Aldosterone Production / S. Monticone, N.G. Hattangady // *Textbook of Nephro-Endocrinology*. – 2018. – URL : <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803247-3.00025-8>

162. Moreira-Pais, A. Sex differences on adipose tissue remodeling: from molecular mechanisms to therapeutic interventions / A. Moreira-Pais, R. Ferreira, J.S. Neves // *Journal of Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 98. – № 4. – P. 483–493.

163. Morley, J.E. Validation of salivary testosterone as a screening test for male hypogonadism / J.E. Morley, H.M. Perry III, P. Patric [et al.] // *The Aging Male*. – 2006. – Vol. 9. – № 3. – P. 165–169.

164. Muraca, E. Hypercortisolism and altered glucose homeostasis in obese patients in the prebariatric surgery assessment [Электронный ресурс] / E. Muraca, S. Ciardullo, S. Perra // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2021. – Vol. 37. – № 3. – URL : <https://doi.org/10.1002/dmrr.3389>

165. Nateghian, Z. Effects of Stress-Induced Glucocorticoids on Reproductive Dysfunction in Men / Z. Nateghian, A. Aliabadi, E. Aliabadi // *Journal of Fasa University of Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 11. – № 2. – P. 3780–3790.

166. Newman, C.B. Effects of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins / C.B. Newman [Электронный ресурс] // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2022. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101667>

167. Nguyen-Khac, E. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis / E. Nguyen-Khac, M. Thiele, C. Voican [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – Vol. 3. – № 9. – P. 614–625.

168. Ogden, C.L. Prevalence of obesity among adults, by household income and education—United States, 2011–2014 / C.L. Ogden, T.H. Fakhouri, M.D. Carroll // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2017. – Vol. 66. – № 50. – P. 1369–1373.

169. Okamkpa, C.J. Chest Circumference, Fat Percent, Fat Mass and Lean Mass Predict Serum Testosterone / C.J. Okamkpa, B. Danborn, M. Nwankwo [et al.] // *Journal of Anatomical Sciences*. – 2018. – Vol. 9. – № 1. – P. 45–48.

170. Onyango, A.N. Cellular stresses and stress responses in the pathogenesis of insulin resistance / A.N. Onyango [Электронный ресурс] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2018. – Vol. 2018. – URL : <https://doi.org/10.1155/2018/4321714>

171. Ottarsdottir, K. Longitudinal associations between sex hormone-binding globulin and insulin resistance / K. Ottarsdottir, M. Hellgren, D. Bock // *Endocrine connections*. – 2020. – Vol. 9. – № 5. – P. 418–425.

172. Paik, J.M. Global burden of NAFLD and chronic liver disease among adolescents and young adults / J.M. Paik, K. Kabbara, K.E. Eberly [et al.] // *Hepatology*. – 2022. – Vol. 75. – № 5. – P. 1204–1217.

173. Patel, V. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / V. Patel, A.J. Sanyal, R. Sterling // *Clinics in liver disease*. – 2016. – Vol. 20. – № 2. – P. 277–292.

174. Pellegrinelli, V. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues / V. Pellegrinelli, S. Carobbio, A. Vidal-Puig // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – № 6. – P. 1075–1088.

175. Petroni, M.L. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease-A 2015-19 update / M.L. Petroni, L. Brodosi, F.A. Barbanti // *Current Pharmaceutical Design*. – 2020. – Vol. 26. – № 10. – P. 1110–1118.

176. Pirola, L. Role of pro-and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and obesity / L. Pirola, J.C. Ferraz // *World journal of biological chemistry*. – 2017. – Vol. 8. – № 2. – P. 120–127.

177. Pivonello, R. Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism [Электронный ресурс] / R. Pivonello, D. Menafrà, E. Riccio [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2019. – URL : <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00345>

178. Pletzer, B. The gonadal response to social stress and its relationship to cortisol / B. Pletzer, E.S. Poppelaars, J. Klackl [et al.] // *Stress*. – 2021. – P. 1–10.

179. Polyzos, S.A. Nonalcoholic fatty liver disease in males with low testosterone concentrations / S.A. Polyzos, A. Mousiolis, G. Mintziori // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2020. – Vol. 14. – № 5. – P. 1571–1577.

180. Potter, N.J. Effects of Exercise Training on Resting Testosterone Concentrations in Insufficiently Active Men: A Systematic Review and Meta-Analysis / N.J. Potter, G.R. Tomkinson, T.J. Dufner // *The Journal of Strength & Conditioning Research*. – 2021. – Vol. 35. – № 12. – P. 3521–3528.

181. Pulit, S.L. Sexual dimorphisms in genetic loci linked to body fat distribution / S.L. Pulit, T. Karaderi, C.M. Lindgren [Электронный ресурс] // Bioscience reports. – 2017. – Vol. 37. – № 1. – URL : <https://doi.org/10.1042/BSR20160184>

182. Raghov, R. Circadian rhythms of hormone secretion and obesity / R. Raghov // World Journal of Diabetes. – 2018. – Vol. 9. – № 11. – P. 195–199.

183. Romanova, Z. Salivary testosterone, testosterone/cortisol ratio and non-verbal behavior in stress [Электронный ресурс] / Z. Romanova, K. Hrivikova, I. Rieicansky [et al.] // Steroids. – 2022. – Vol. 182. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2022.108999>

184. Rosso, C. Crosstalk between adipose tissue insulin resistance and liver macrophages in non-alcoholic fatty liver disease / C. Rosso, K. Kazankov, R. Younes // Journal of hepatology. – 2019. – Vol. 71. – № 5. – P. 1012–1021.

185. Rubinow, D.R. Testosterone suppression of CRH-stimulated cortisol in men / D.R. Rubinow, C.A. Roca, P.J. Schmidt // Neuropsychopharmacology. – 2005. – Vol. 30. – № 10. – P. 1906–1912.

186. Russo, L. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity / L. Russo, C.N. Lumeng // Immunology. – 2018. – Vol. 155. – № 4. – P. 407–417.

187. Saez-Lopez, C. Sex hormone-binding globulin reduction in metabolic disorders may play a role in NAFLD development / C. Saez-Lopez, A. Barbosa-Desongles // Endocrinology. – 2017. – Vol. 158. – № 3. – P. 545–559.

188. Saklayen, M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome / M.G. Saklayen // Current hypertension reports. – 2018. – Vol 20. – № 2. – P. 1–8.

189. Salehi, M. Obesity and cortisol status / M. Salehi, A. Ferenczi, B. Zumoff // Hormone and metabolic research. – 2005. – Vol. 37. – № 4. – P. 193–197.

190. Sarchielli, E. Tumor necrosis factor- α impairs kisspeptin signaling in human gonadotropin-releasing hormone primary neurons / E. Sarchielli,

P. Comeglio, R. Squecco // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2017. – Vol. 102. – № 1. – P. 46–56.

191. Sarkar, M. Sex Hormone–Binding Globulin Levels in Young Men Are Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Midlife / M. Sarkar, L.B. VanWagner, J.G. Terry // *The American journal of gastroenterology*. – 2019. – Vol. 114. – № 5. – P. 758–763.

192. Schiffer, L. Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited / L. Schiffer, W. Arlt, K.H. Storbeck // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2018. – Vol. 465. – P. 4–26.

193. Stefan, N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution / N. Stefan // *The lancet Diabetes & endocrinology*. – 2020. – Vol. 8. – № 7. – P. 616–627.

194. Schoettl, T. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function / T. Schoettl, I.P. Fischer, S. Ussar [Электронный ресурс] // *Journal of Experimental Biology*. – 2018. – Vol. 221. – URL : <https://doi.org/10.1242/jeb.162958>

195. Schütten, M.T.J. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension / M.T.J. Schütten, A.J.H.M. Houben, P.W. de Leeuw // *Physiology*. – 2017. – Vol. 32. – № 3. – P. 197–209.

196. Schwartz, S. Non-alcoholic Steatohepatitis: From Pathophysiology to Clinical Practice / S. Schwartz, J. Lucas, M.H. DeLegge // *TouchREVIEWS in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 17. – № 2. – P. 112–119.

197. Sebo, Z.L. Testosterone metabolites differentially regulate obesogenesis and fat distribution [Электронный ресурс] / Z.L. Sebo, M.S. Rodeheffer // *Molecular metabolism*. – 2021. – Vol. 44. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101141>

198. Seyam, O. Obesity's role in secondary male hypogonadism: a review of pathophysiology and management issues / O. Seyam, J .Gandhi, G. Joshi [et al.] // *SN Comprehensive Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 1. – № 6. – P. 408–418.

199. Simons, P.I.H.G. Sex hormone-binding globulin: biomarker and hepatokine? / P.I.H.G. Simons, O. Valkenburg, C.D.A. Stehouwer // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2021. – Vol. 32. – № 8. – P. 544–553.

200. Singeap, A.M. Association between nonalcoholic fatty liver disease and endocrinopathies: clinical implications [Электронный ресурс] / A.M. Singeap, C. Stanciu, L. Huiban // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – Vol. 202. – URL : <https://doi.org/10.1155/2021/6678142>

201. Souteiro, P. Insulin resistance and sex hormone binding globulin are independently correlated with low free testosterone levels in obese males [Электронный ресурс] / P. Souteiro, S. Belo, S.C. Oliveira [et al.] // *Andrologia*. – 2018. – Vol. 50. – № 7. – URL : <https://doi.org/10.1111/and.13035>

202. Spaulding, S.C. The role of lipid second messengers in aldosterone synthesis and secretion [Электронный ресурс] / S.C. Spaulding, W.B. Bollag // *Journal of Lipid Research*. – 2022. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2022.100191>

203. Stárka, L. Estradiol, Obesity and Hypogonadism / L. Stárka, H. Martin, H. Pospíšilová // *Physiological Research*. – 2020. – Vol. 69. – P. 273–278.

204. Tapper, E.B. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD / E.B. Tapper, R. Loomba // *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. – 2018. – Vol. 15. – № 5. – P. 274–282.

205. Simmons, R.K. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation / R.K. Simmons, K. Alberti, E.A.M. Gale [et al.] // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53. – № 4. – P. 600–605.

206. Travison, T.G. Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the United States and Europe / T.G. Travison, H.W. Vesper, E. Orwoll [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2017. – Vol. 102. – № 4. – P. 1161–1173.

207. Tremellen, K. Endotoxin-initiated inflammation reduces testosterone production in men of reproductive age / K. Tremellen, N. McPhee, K. Pearce // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2018. – Vol. 314. – № 3. – P. 206–213.

208. Trost, L.W. Challenges in testosterone measurement, data interpretation, and methodological appraisal of interventional trials / L.W. Trost, J.P. Mulhall // *The journal of sexual medicine*. – 2016. – Vol. 13. – № 7. – P. 1029–1046.

209. Tune, J.D. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome / J.D. Tune, A.G. Goodwill, D.J. Sassoon [et al.] // *Translational Research*. – 2017. – Vol. 183. – P. 57–70.

210. Unamuno, X. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity [Электронный ресурс] / X. Unamuno, J. Gómez-Ambrosi // *European journal of clinical investigation*. – 2018. – Vol. 48. – № 9. – URL : <https://doi.org/10.1111/eci.12997>

211. Urbanet, R. Adipocyte mineralocorticoid receptor activation leads to metabolic syndrome and induction of prostaglandin D2 synthase / R. Urbanet, A. Nguyen Dinh Cat // *Hypertension*. – 2015. – Vol 66. – № 1. – P. 149–157.

212. Van der Heijden, C.D.C.C. Vasculometabolic and Inflammatory Effects of Aldosterone in Obesity / C.D.C.C van der Heijden, R .Ter Horst // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2020. – Vol. 105. – № 8. – P. 2719–2731.

213. Van Hulsteijn, L.T. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis / L.T. Van Hulsteijn, R. Pasquali // *European journal of endocrinology*. – 2020. – Vol. 182. – № 1. – P. 11–21.

214. Varghese, M. The role of sex and sex hormones in regulating obesity-induced inflammation [Электронный ресурс] / M. Varghese, C. Griffin, K. Singer // *Sex and gender factors affecting metabolic homeostasis, diabetes and obesity*. – 2017. – URL : https://doi.org/10.1007/978-3-319-70178-3_5

215. Vegiopoulos, A. Adipose tissue: between the extremes / A. Vegiopoulos, M. Rohm, S .Herzig // *The EMBO journal*. – 2017. – Vol. 36. – № 14. – P. 1999–2017.

216. Vermeulen, A. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum / A. Vermeulen, L. Verdonck,

J.M.A. Kaufman // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1999. – Vol. 84. – № 10. – P. 3666–3672.

217. Villarroya, F. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease / F. Villarroya, R. Cereijo // *Journal of Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 284. – № 5. – P. 492–504.

218. Vishvanath, L. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity / L. Vishvanath, R.K. Gupta // *The Journal of clinical investigation*. – 2019. – Vol. 129. – № 10. – P. 4022–4031.

219. Vittorio, J. Recent advances in understanding and managing pediatric nonalcoholic fatty liver disease [Электронный ресурс] / J. Vittorio, J.E. Lavine // *F1000Research*. – 2020. – Vol. 9. – URL : <https://doi: 10.12688/f1000research.24198.1>

220. Von-Hafe, M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Endocrine Axes—A Scoping Review / M. Von-Hafe, M. Borges-Canha [et al.] // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12. – № 4. – P. 298–303.

221. Wang, Y. The cross talk of adrenal and Leydig cell steroids in Leydig cells [Электронный ресурс] / Y. Wang // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2019. – Vol. 192. – URL : <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105386>

222. Wang, X. Serum SHBG is associated with the development and regression of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study / X. Wang, J. Xie, J. Pang [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2020. – Vol. 105. – № 3. – P. 791–804.

223. Wawrzkievicz-Jałowicka, A. Recent Update on the Molecular Mechanisms of Gonadal Steroids Action in Adipose Tissue [Электронный ресурс] / A. Wawrzkievicz-Jałowicka, A. Lalik, G. Soveral // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 10. – URL : <https://doi.org/10.3390/ijms22105226>

224. White, U.A. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function / U.A.White, Y.D. Tchoukalova // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. – 2014. – Vol. 1842. – № 3. – P. 377–392.

225. Wilkins, T. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis and management / T. Wilkins, A. Tadmor, I. Hepburn, R.R. Schade // *American family physician*. – 2013 – Vol. 88. – № 1. – P. 35–42.

226. Wood, P. Salivary steroid assays – research or routine? / P. Wood // *Annals of clinical biochemistry*. – 2009. – Vol. 46. – № 3. – P. 183–196.

227. Wrzosek, M. The causes of adverse changes of testosterone levels in men / M. Wrzosek, J. Woźniak, D. Włodarek // *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. – 2020. – Vol. 15. – № 5. – P. 355–362.

228. Wu, A. Age-related changes in estradiol and longitudinal associations with fat mass in men [Электронный ресурс] / A. Wu, Z. Shi, S. Martin, A. Vincent [et al.] // *PloS one*. – 2018. – Vol. 13. – № 8. – URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201912>

229. Xu, H. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention / H. Xu, X. Li, H. Adams, K. Kubena [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 128–134.

230. Yadav, Y. Inhibition of 11 β hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11 β HSD1) with AZD4017 in patients with nonalcoholic steatohepatitis or nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, doubleblind, placebo controlled, phase II study / Y. Yadav, K. Dunagan, R. Khot [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2022. – Vol. 24. – № 5. – P. 881–890.

231. Yamazaki, H. Protective effect of sex hormone-binding globulin against metabolic syndrome: in vitro evidence showing anti-inflammatory and lipolytic effects on adipocytes and macrophages [Электронный ресурс] / H. Yamazaki, A. Kushiyama, H. Sakoda // *Mediators of Inflammation*. – 2018. – Vol. 2018. – URL : <https://doi.org/10.1155/2018/3062319>

232. Ye, J. Low serum sex hormone-binding globulin associated with insulin resistance in men with nonalcoholic fatty liver disease / J. Ye, Z. Yao, A. Tan

[et al.] // *Hormone and Metabolic Research*. – 2017. – Vol. 49. – № 5. – P. 359–364.

233. Yim, J.Y. Serum testosterone and non-alcoholic fatty liver disease in men and women in the US / J.Y. Yim, J. Kim, D. Kim [et al.] // *Liver International*. – 2018. – Vol. 38. – № 11. – P. 2051–2059.

234. Zamir, A. Manipulation of Dietary Intake on Changes in Circulating Testosterone Concentrations [Электронный ресурс] / A. Zamir, T. Ben-Zeev, J.R Hoffman // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – № 10. – URL : <https://doi.org/10.3390/nu13103375>

235. Zhang, J. Review of the role of leptin in the regulation of male reproductive function [Электронный ресурс] / J. Zhang, M. Gong // *Andrologia*. – 2018. – Vol. 50. – № 4. – URL : <https://doi.org/10.1111/and.12965>

236. Zwick, R.K. Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue / R.K. Zwick, C.F. Guerrero-Juarez, V. Horsley [et al.] // *Cell metabolism*. – 2018. – Vol. 27. – № 1. – P. 68–83.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ОПРОСНИК AMS

Какие из симптомов наблюдаются у Вас в настоящее время? Пожалуйста, отметьте соответствующие поля для каждого из симптомов. Отсутствующие симптомы отметьте в поле «нет».	нет	слабые	умеренные	выраженные	очень выраженные
1. Ухудшение самочувствия и общего состояния	1	2	3	4	5
2. Боли в суставах и мышечные боли	1	2	3	4	5
3. Повышенная потливость (внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения).	1	2	3	4	5
4. Проблемы со сном (трудности с засыпанием, на протяжении сна, ранним пробуждением, плохой сон, бессонница)	1	2	3	4	5
5. Повышенная потребность во сне, частое ощущение усталости	1	2	3	4	5
6. Раздражительность (ощущения агрессивности, раздражения по пустякам, уныние).	1	2	3	4	5
7. Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)	1	2	3	4	5
8. Тревожность (приступы паники)	1	2	3	4	5
9. Физическое истощение / упадок жизненных сил (общее снижение работоспособности, пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимость заставлять себя проявлять активность)	1	2	3	4	5
10. Снижение мышечной силы (ощущение слабости)	1	2	3	4	5
11. Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, отсутствие стимулов, колебания в настроении, чувство бесполезности)	1	2	3	4	5
12. Ощущение, что жизненный пик пройден	1	2	3	4	5
13. Опустошенность, ощущение «дошел до ручки»	1	2	3	4	5
14. Уменьшение роста волос на лице	1	2	3	4	5
15. Снижение способности и частоты сексуальных отношений	1	2	3	4	5
16. Снижение количества утренних эрекций	1	2	3	4	5
17. Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)	1	2	3	4	5



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел. (861) 268-36-84 факс (861) 268-15-95 e-mail: corpus@ksma.ru
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК ТОФК 010349101

№ _____ от " _____ " _____ 2022г. на № _____ от "25" 01 2022г.

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по учебной и воспитательной
работе

ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России, д.м.н., профессор

Т.В. Гайворонская

_____ 2022 г.



АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

Наименование предложения: «особенности клинического и лабораторного обследования мужчин с метаболическим синдромом и патологией печени».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение «Особенности изменений гормонального статуса и оптимизация их диагностики у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени».

Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Кузнецова Елена Анатольевна.

Научный руководитель: профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ, доктор биологических наук, доцент Е.Е. Есауленко.

Место внедрения: кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Дата использования предложения: с декабря 2021 года.

Эффективность внедрения: материалы диссертационного исследования используются для чтения лекций и проведения семинарских занятий со студентами 3 курса лечебного и педиатрического факультета по дисциплине «пропедевтика внутренних болезней».

Заведующий кафедрой
пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, к.м.н., доцент

А.Ю. Ионов

Автор предложения

Е.А. Кузнецова



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел. (861)268-36-84 факс (861)268-15-95 e-mail: corpus@ksma.ru
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК ТОФК 010349101

№ _____ от " _____ " _____ 2022г. на № _____ от " 1 " 02 2022г.

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по учебной и воспитательной
работе

ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России, д.м.н., профессор

Т.В. Гайворонская

« 1 » _____ 2022 г.



АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

Наименование предложения: «основы патобиохимии обмена теститулярных и надпочечниковых стероидов».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: «Особенности изменений гормонального статуса и оптимизация их диагностики у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени».

Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Кузнецова Елена Анатольевна.

Научный руководитель: профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ, доктор биологических наук, доцент Е.Е. Есауленко.

Место внедрения: кафедра фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Дата использования предложения: с декабря 2021 года.

Эффективность внедрения: материалы диссертационного исследования используются для чтения лекций и проведения семинарских занятий со студентами 6 курса лечебного и педиатрического факультета по дисциплине «клиническая биохимия».

Заведующий кафедрой
фундаментальной и клинической биохимии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор

И.М. Быков

Автор предложения

Е.А. Кузнецова



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел.(861)268-36-84 факс (861)268-15-95 e-mail: corpus@ksma.ru
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК ТОФК 010349101

№ _____ от " _____ " _____ 2022г. на № _____ от " 11 " 03 2022г.

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России, д.м.н., профессор
А.Н. Редько

_____ 2022 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Наименование предложения: оптимизация лабораторной диагностики андрогенного дефицита у мужчин с висцеральным ожирением.

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение «Особенности изменений гормонального статуса и оптимизация их диагностики у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени».

Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Кузнецова Елена Анатольевна.

Научный руководитель: профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ, доктор биологических наук, доцент Е.Е. Есауленко.

Место внедрения: отдел клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии центральной научно-исследовательской лаборатории.

Дата использования предложения: с февраля 2022 года.

Эффективность внедрения: предложенные дополнительные лабораторные критерии диагностики дефицита тестостерона позволяют эффективно выявлять наличие гипогонадизма у мужчин с висцеральным ожирением.

Заведующий центральной
научно-исследовательской лабораторией
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, к.м.н., доцент

К.И. Мелконян

Автор предложения

Е.А. Кузнецова



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница № 1 города Краснодара»
министерства здравоохранения Краснодарского края
(ГБУЗ «ГКБ № 1 г.Краснодара» МЗ КК)

350000 г. Краснодар, ул. Красная, 103 /Длинная, 123 тел. 259-72-79 факс 259-73-88

УТВЕРЖДАЮ:
Главный врач
ГБУЗ «ГКБ № 1 г.Краснодара» МЗ КК
В.В. Курносенков
«29» _____ 2022 г.

АКТ

об использовании предложения в лечебно-диагностическом процессе

Наименование предложения: лабораторные маркеры фиброза печени у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение «Особенности изменений гормонального статуса и оптимизация их диагностики у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени».

Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Кузнецова Елена Анатольевна.

Научный руководитель: профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ, доктор биологических наук, доцент Е.Е. Есауленко.

Место внедрения: клиничко-диагностическая лаборатория ГБУЗ "ГКБ № 1 г. Краснодара" МЗ КК.

Дата использования предложения: с июня 2022 года.

Эффективность внедрения: предложенные маркеры расширили спектр лабораторных исследований при висцеральном ожирении у мужчин и позволили объективно судить о развитии фиброзных изменений печени.

Заведующий клиничко-диагностической лабораторией
ГБУЗ "ГКБ № 1 г. Краснодара" МЗ КК

Е.П. Щербаненко

Автор предложения

Е.А. Кузнецова