

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: доктор биологических наук, доцент
Есауленко Елена Евгеньевна.

Официальные оппоненты:

Микашинович Зоя Ивановна, доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и клинической биохимии № 1, заведующая кафедрой;

Синицкий Антон Иванович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биохимии имени Р.И. Лифшица, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:


федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 06 декабря 2022 года в 09.00 на заседании диссертационного совета 21.2.014.02 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861) 2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.kσμα.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан " ____ " _____ 2022 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02
доктор медицинских наук,
профессор

 Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Распространенность ожирения в мире носит характер неинфекционной эпидемии: избыточный вес имеет 39 % мирового населения, из них более 650 млн страдают ожирением [Информационный бюллетень ВОЗ, 2021]. 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). 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 [Della Torre S., 2020].

У мужчин висцеральное ожирение и инсулинорезистентность, характерные для МАЗБП, тесно связаны с нарушением баланса стероидных гормонов, в частности, тестостерона и гормонов коркового вещества надпочечников [Singear A.M. et al., 2021; Von-Hafe M. et al., 2022]. Наличие данной взаимосвязи подчеркивает необходимость диагностики нарушений андрогенного статуса у пациентов с МАЗБП.

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 [Corona G. et al. 2020; Giagulli V.A. et al., 2020]. Наиболее точной методикой определения концентрации тестостерона является жидкостная тандемная хромато-масс-спектрометрия, но этот метод в настоящее время не является общедоступным из-за финансовых и технических ограничений [Мальшева Н.М. и др., 2017]. Перспективной в данном отношении является методика определения содержания свободного тестостерона в слюне методом иммуноанализа, так как 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 МАЗБП мужчин [Jaruvongvanich V., 2017; Sarkar M. et al., 2019; Hermoso D. et al., 2020; Polyzos S.A. et al., 2020], однако для оценки уровня свободного тестостерона во всех случаях используется математический метод, основанный на знании концентраций общего тестостерона, сексстероид-связывающего глобулина (СССГ) и альбумина. Учитывая данный факт, возможность оценки свободного тестостерона в слюне у мужчин с МАЗБП требует изучения. Также не изучен вопрос, касающийся изменений свободного тестостерона в слюне у мужчин с МАЗБП при прогрессировании данного заболевания и развитии фибротических изменений печени.

Роль кортикостероидов в патогенезе висцерального ожирения достаточно хорошо изучена. Известно, что секреция кортизола и тестостерона взаимно влияет друг на друга [Wang Y. et al. 2019; Wrzosek M. et al. 2020], однако, исследования данной взаимосвязи проводились в условиях физической нагрузки или психиче-

ского 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 прогрессировании фиброза печени у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени свидетельствует увеличение уровня 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 клинико-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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе терапевтического, кардиологического и эндокринологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 г. Краснодара» МЗ КК в соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и с этическими принципами Хельсинкской Декларации ВМА (Форталеца, 2013). Соответствие дизайна исследования данным этическим принципам было рассмотрено независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, на котором было одобрено выполнение запланированных работ (протокол заседания № 92 от 1 октября 2020 года). Перед включением пациентов в исследование они получали исчерпывающую информацию о сути работы, целях, и задачах, возможных рисках. Включение в исследование каждого конкретного пациента производилось только после получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Дизайн исследования. Проведенное исследование (рисунок 1) представляет собой наблюдательное диагностическое исследование «случай-контроль».

Количество пациентов основной группы – 125 человек, в возрасте от 20 до 50 лет, имеющих избыточную массу тела или ожирение и доказанный стеатоз печени по данным ультразвукового исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач пациенты основной группы были поделены на две подгруппы в зависимости от наличия и степени фиброза печени по данным ультразвуковой эластометрии: подгруппа 1 – пациенты с отсутствием фиброза или легким фиброзом (F_{0-1}) – 78 мужчин (коэффициент фиброза $5,64 \pm 0,96$ кПа), подгруппа 2 – пациенты с фиброзом средней или тяжелой степени (F_{2-3}) – 47 мужчин (коэффициент фиброза $8,9 \pm 1,5$ кПа). Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев-мужчин, паритетных по возрасту. Для определения особенностей метаболических нарушений проводились биохимические исследования показателей углеводного, липидного, белкового, электролитного обмена, гормонального профиля пациентов. Вышеперечисленные показатели определяли в плазме крови и в слюне испытуемых лиц.

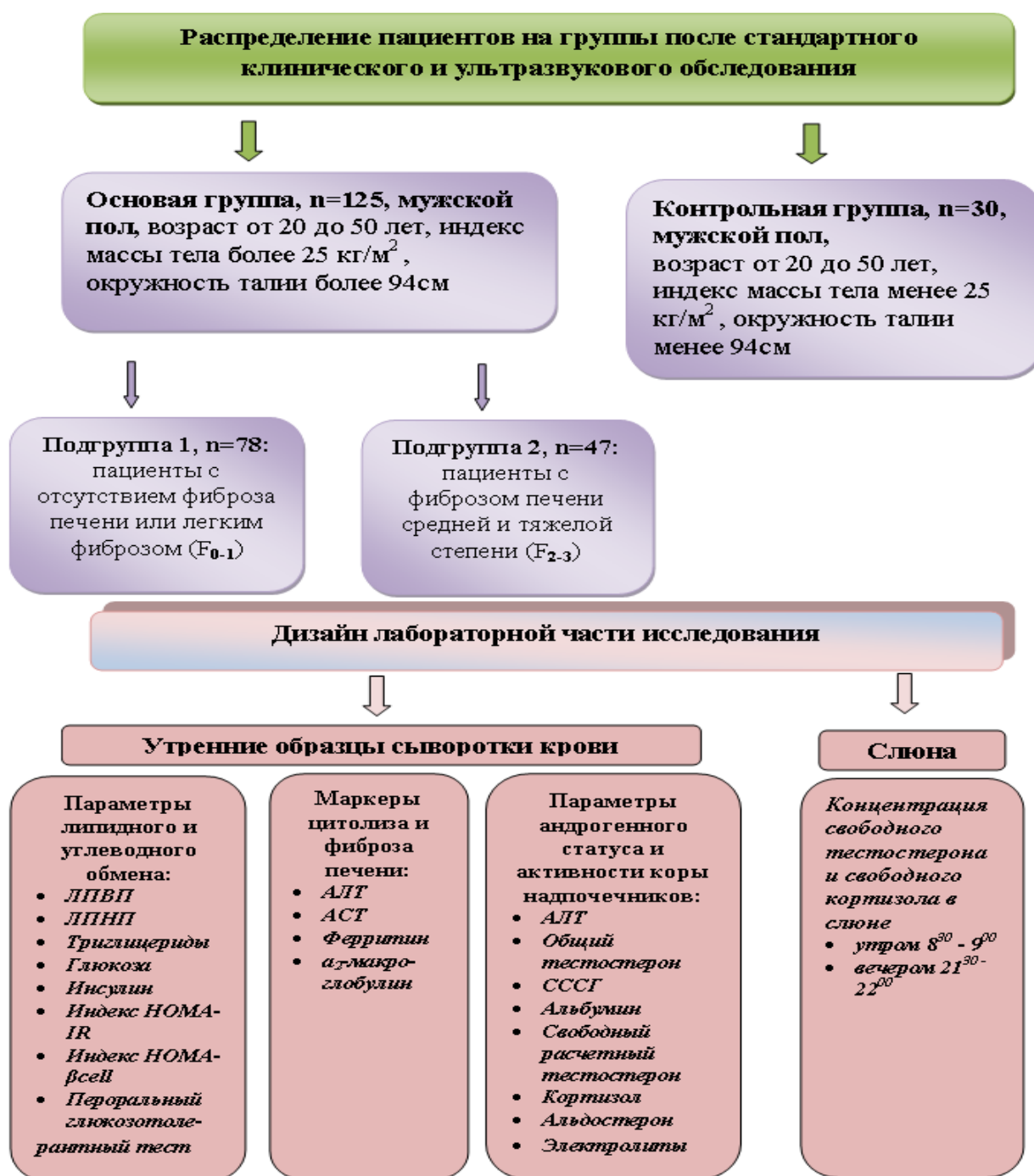


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась 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. Описательная статистика представлена 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. 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 (Ме(25 % – 75 %)) = 33(30–39) кг/м²), окружности талии (112(106–124) см), индекса ОТ/ОБ (1,05(1,02–1,09)), триглицеридов (2,4(2,0–4,4) ммоль/л) и холестерина ЛПНП (3,18(2,7–3,62) ммоль/л), гликемии натощак (5,9(4,9–6,4) 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 увеличивалась с повышением индекса массы тела ($r = 0,3$; $p < 0,05$). Вза-

имосвязь 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 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 $\beta = 0,53$; $p < 0,05$).

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 результатам анкетирования) 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 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. Наименьший его уровень был зафиксирован у пациентов с умеренным и тяжелым фиброзом (9,8(8,3–11,6) нмоль/л; $p < 0,05$) (рисунок 2).

Наименьшее содержание свободного расчетного тестостерона крови наблюдалось у пациентов 2-й подгруппы (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 1-й подгруппой (319(277–385) пмоль/л).

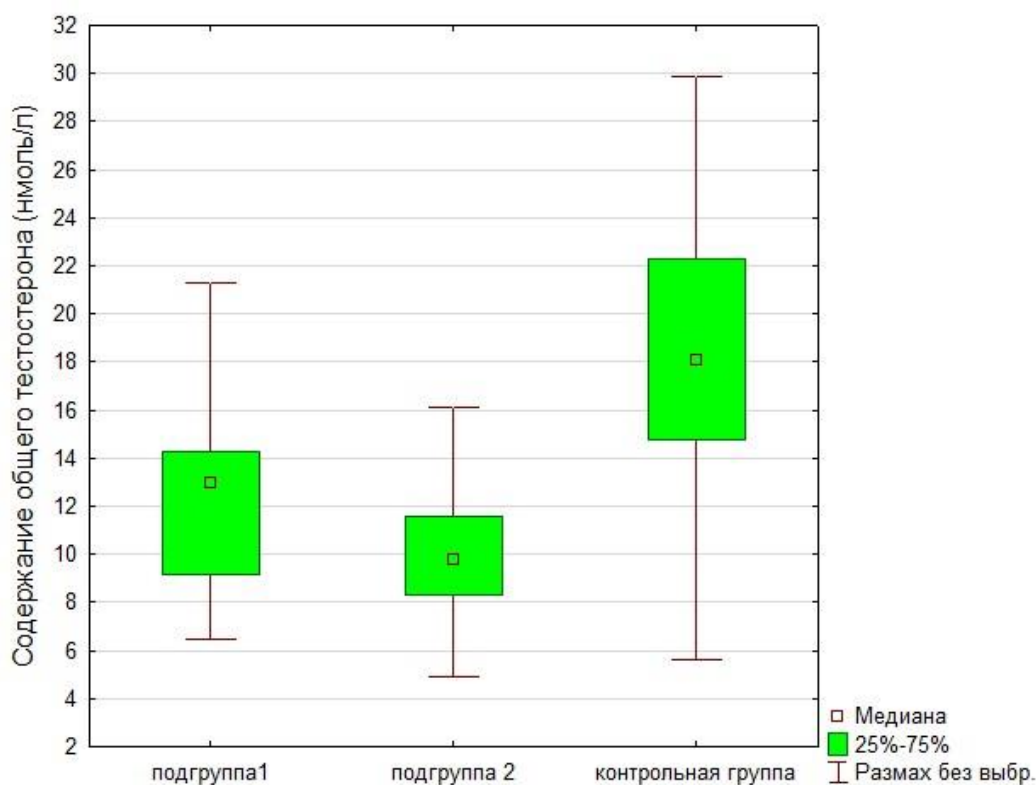


Рисунок 2 – Содержание общего тестостерона в группах
($p_{1-2} = 0,006$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$)

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 сыворотки крови 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 крови 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 крови 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 сыворотки крови и холестерином ЛПНП ($r = -0,3$; $p < 0,05$), глюкозой ($r = -0,3$; $p < 0,05$) и уровнем систолического артериального давления ($r = -0,6$; $p < 0,05$), окружностью талии ($r = -0,3$; $p < 0,05$); 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 – содержание 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 здесь уровень СССГ сильнее влияет на общий тестостерон (коэффициент $\beta = 0,77$; $p < 0,05$), чем возраст (коэффициент $\beta = -0,49$; $p < 0,05$).

При делении пациентов основной группы на возрастные подгруппы (возраст более 35 лет и менее 35 лет), у мужчин старше 35 лет средние показатели общего тестостерона находились значимо ниже референсного предела, составляя $9,4$ ($6,7-12,4$) нмоль/л; (Ме (25 % – 75 %)).

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. Содержание СССГ 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 – $23,4(14,3-33,7)$ нмоль/л, в контрольной группе – $39,3(29,7-44)$ нмоль/л (рисунок 3).

Повышение секреции СССГ при увеличении степени фиброза – это своеобразный защитный механизм, уменьшающий прогрессирование фиброза. Наряду с этим, уровень СССГ может представлять собой полезный маркер фиброза печени.

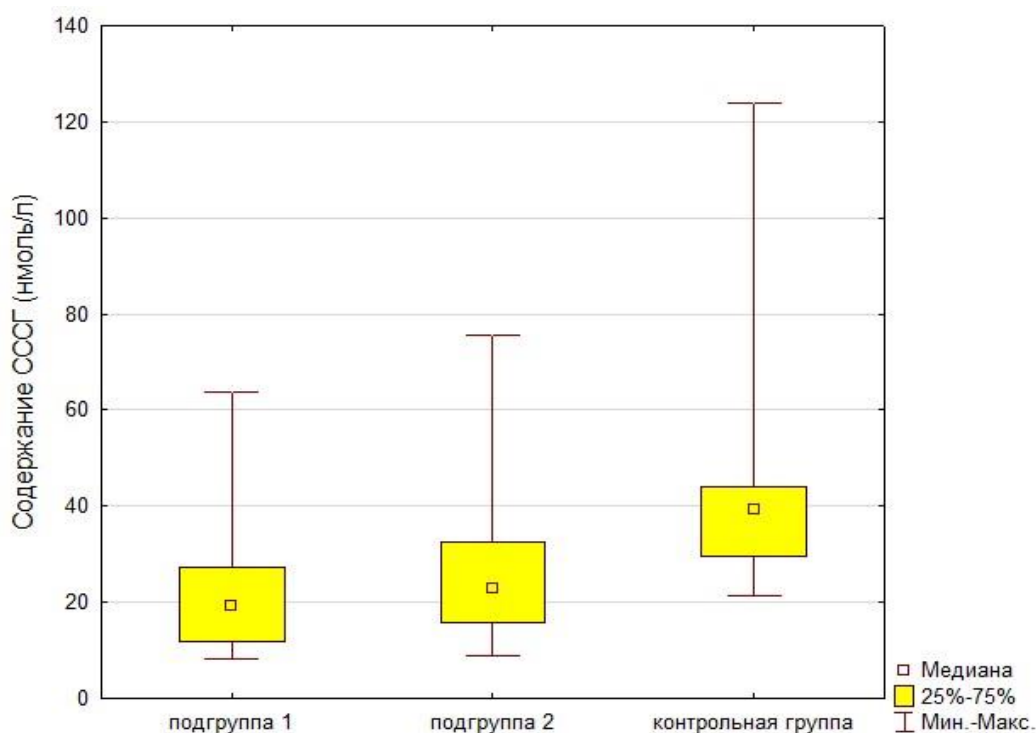


Рисунок 3 – Содержание секстероид-связывающего глобулина в группах ($p_{1-2} = 0,835$, $p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$)

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 регрессионный анализ выявил зависимость степени фиброза от уровня активности АСТ (коэффициент $\beta = 0,39$; $p < 0,05$), концентрации СССГ (коэффициент $\beta = 0,45$; $p < 0,05$) и уровня свободного расчетного тестостерона сыворотки крови (*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, где взаимосвязь СССГ с коэффициентом жесткости печени возрастала. В этой подгруппе 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 (гиалуриновая 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). Результаты нашей работы продемонстрировали диагностическую значимость как уже известных не-прямых маркеров (ферритина и α_2 -макроглобулина), так и роль параметров андрогенного статуса в оценке печеночного фиброза. Помимо регрессионной зависимости коэффициента жесткости печени с содержанием СССГ и свободным тестостероном, были найдены корреляционные взаимосвязи между уровнем тестостерона и сывороточными маркерами цитолиза и фиброза. Так, в подгруппе 1 статистически значимые отрицательные корреляции выявлены 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. Содержание тестостерона в утренней слюне статистически значимо коррелировало с расчетными значениями свободного ($r = 0,5$; $p < 0,05$) и биодоступного тестостерона ($r = 0,4$; $p < 0,05$) и с общим тестостероном ($r = 0,3$; $p < 0,05$) в сыворотке крови.

Показатели тестостерона вечерней слюны (261(210–318) пмоль/л) значительно 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 ($r = 0,7$; $p < 0,05$). Кроме того, содержание тестостерона в вечерней порции слюны отличалось меньшей вариабельностью значений, в отличие от утреннего тестостерона слюны. Содержание свободного тестостерона в слюне и расчетного тестостерона в сыворотке крови в исследуемых группах представлено на рисунке 4.

В работе был проведен расчет чувствительности и специфичности метода исследования свободного тестостерона в слюне для выявления дефицита андрогенов у мужчин с абдоминальным ожирением и МАЖБП (таблица 1).

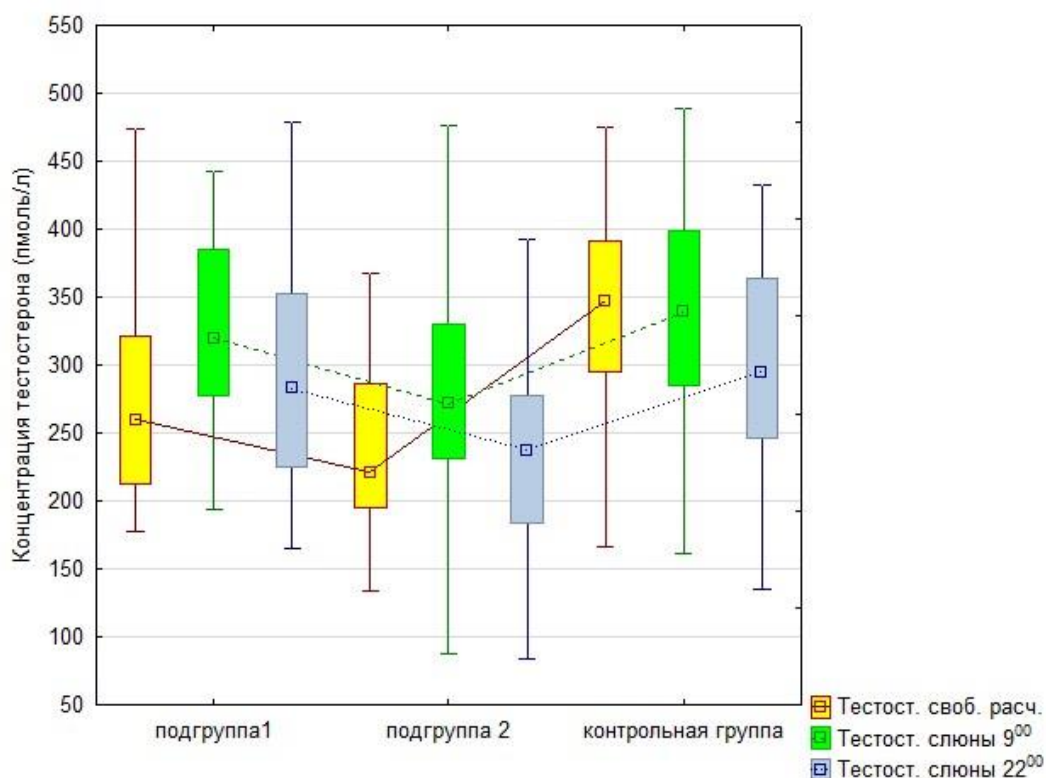


Рисунок 4 – Содержание свободных форм тестостерона в слюне и сыворотке крови (Me(25–75 %))

Таблица 1 – 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 %

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. Тестостерон вечерней слюны (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 концентрации альдостерона опосредовано 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 (22⁰⁰ 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). Значения кортизола вечерней слюны составили 2,4(1,4–3,3) нмоль/л в первой подгруппе и 2,4(1,6–4,6) нмоль/л во второй подгруппе. Статистически

значимых различий концентрации кортизола в утренней слюне в основной и контрольной группе пациентов выявлено не было ($p > 0,05$).

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. Содержание свободного кортизола в слюне 22⁰⁰ час представлено на рисунке 5.

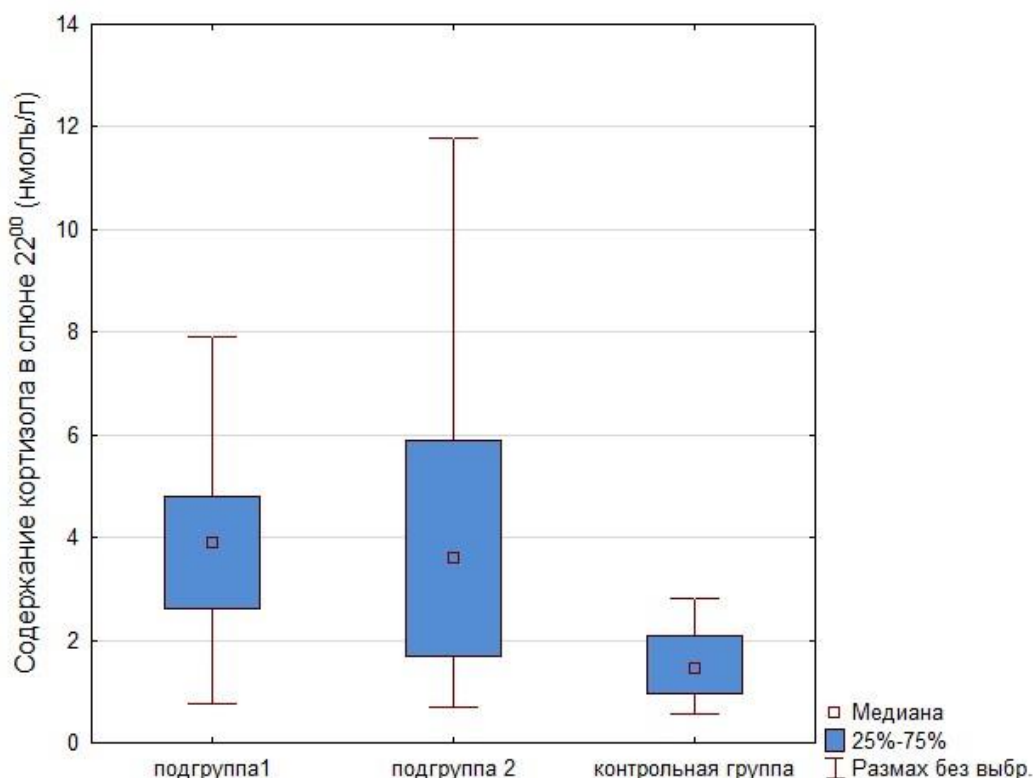


Рисунок 5 – Содержание кортизола в вечерней порции слюны в подгруппах основной группы и в контрольной группе ($p_{1-2} = 1,000$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$)

Наряду с прямыми 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 корреляционные связи 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 (таблица 2).

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 ($r = 0,4$; $p < 0,05$).

Таблица 2 – Коэффициент корреляции Спирмена (r) между уровнем кортизола слюны и содержанием тестостерона в основной группе (n = 125)

Параметры	Кортизол утренней слюны	Кортизол вечерней слюны
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).

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. 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. Результаты нашей работы показали, что определение тестостерона слюны может более широко применяться в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволили выделить несколько особенностей изменений гормонального статуса мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Так, дефицит общего тестостерона был найден во всех подгруппах, но самые низкие его значения наблюдались в подгруппе мужчин с умеренным и тяжелым фиброзом печени, у которых было в большей степени выражено абдоминальное ожирение, а метаболический профиль характеризовался более значимыми нарушениями липидного и углеводного обмена, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Показано, что самым значимым предиктором дефицита общего тестостерона является уменьшение уровня сексстероид-связывающего глобулина, связанное со стеатозом печени. Так, у мужчин основной группы средние значения сексстероид-связывающего глобулина были в два раза ниже, чем у пациентов контрольной группы. В то же время, прогрессирование фиброза печени сопряжено с увеличением уровня сексстеро-

ид-связывающего глобулина и уменьшением свободной фракции тестостерона в крови и слюне. Так, содержание сексстероид-связывающего глобулина в подгруппе мужчин с умеренным и тяжелым фиброзом выше, чем у пациентов с легким фиброзом или его отсутствием, за счет значимого увеличения уровня данного белка при тяжелой степени фиброза.

Показано, что у мужчин с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени происходит статистически значимое увеличение концентрации свободного кортизола в вечерней порции слюны. Это коррелирует с уменьшением уровня общего, свободного расчетного и биодоступного тестостерона. Напротив, улучшение лабораторных показателей андрогенного статуса (увеличение общего, свободного расчетного и биодоступного тестостерона и свободного тестостерона слюны) сопряжено с более высокими значениями утреннего кортизола слюны.

В исследовании оценена диагностическая значимость определения свободного тестостерона в слюне с целью выявления андрогенного дефицита. Показано, что использование данной методики является адекватной альтернативой расчетному методу, поскольку тестостерон слюны значимо коррелирует с показателями свободного расчетного тестостерона крови и с клиническими симптомами гипогонадизма. При этом определение тестостерона в вечерней порции слюны обладает более высокой чувствительностью и специфичностью, сильнее коррелирует с уровнем общего и свободного тестостерона крови. Показатели свободного тестостерона в вечерней порции слюны значимо не отличаются от концентрации свободного расчетного тестостерона крови и обладают меньшей вариабельностью. Таким образом, определение тестостерона в слюне у мужчин с висцеральным ожирением может быть широко использовано в клинической практике, учитывая технические и экономические преимущества данного метода, его простоту и неинвазивность, а также возможность суточного мониторинга изменчивости концентрации тестостерона.

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 сыворотки крови (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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование показало, что развитие дефицита тестостерона при висцеральном ожирении у мужчин тесно связано с печеночной продукцией сексстероид-связывающего глобулина, в разной степени изменяющейся при стеатозе и фиброзе печени. В практическом плане дальнейшая разработка темы исследования может быть направлена на поиск новых способов эффективной коррекции стеатоза и фиброза печени с определением влияния этих способов на изменения андрогенного статуса. Учитывая тесные взаимосвязи уровня сексстероид-связывающего глобулина и степени фиброза печени, данный белок может быть использован в разработке интегральных индексов оценки развития и печеночного фиброза. В теоретическом плане требует дальнейшего изучения вопрос о разнонаправленной взаимосвязи суточных колебаний тестостерона и кортизола в слюне, поиск патобиохимических механизмов и причинно-следственных связей, обусловивших данные гормональные изменения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние метаболических нарушений на уровень тестостерона у мужчин с ожирением / А. С. Адамчик, Е. Э. Гилева, А. Ю. Ионов, **Е. А. Кузнецова** [и др.] // Доклады Адыгской Международной академии наук. – 2015. – Т. 17. – № 1. – С. 62–70.

***2. Выбор метода диагностики гипогонадизма при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин / Е. А. Кузнецова, А. С. Адамчик, Н. П. Гончаров, Г. В. Кацяя // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – № 3. – С. 10–16.**

***3. Диагностическое значение суточных колебаний свободных форм тестостерона и кортизола при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин до 50 лет / Е. А. Кузнецова, А. С. Адамчик, Н. П. Гончаров, Г. В. Кацяя // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17. – № 1. – С. 28–33.**

***4. Кузнецова, Е. А. Оценка циркадного ритма продукции кортизола при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин молодого и среднего возраста [Электронный ресурс] / Е. А. Кузнецова, А. С. Адамчик // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/article/view?id = 24695>**

***5. Кузнецова Е. А. / Биохимические механизмы развития дефицита тестостерона у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени / Е. А. Кузнецова, Е. Е. Есауленко, И. М. Быков // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2021. – Т. 11. – № . 4. – С. 98–105.**

6. **Кузнецова, Е. А. Биохимические маркеры фиброза печени и андрогенный статус мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени / Е. А. Кузнецова, Е. Е. Есауленко, И. М. Быков (мл.) // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Биохимия XXI века», посвященной 90-летию кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар, 26 ноября 2021 г.). – Краснодар, 2021. – С. 131–134.**

7. **Кузнецова, Е. А. Сексстероид-связывающий глобулин как биохимический маркер фиброза у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени / Е. А. Кузнецова, Е. Е. Есауленко // Научные труды III Объединенного научного форума физиологов, биохимиков и молекулярных биологов, VII Съезда биохимиков России, X Российского симпозиума «Белки и пептиды», VII Съезда физиологов СНГ. – 2021. – Т. 2. – С. 239–240.**

***8. Изменения андрогенного статуса при развитии фиброза печени у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени / Е. А. Кузнецова, Е. Е. Есауленко, И. М. Быков, А. П. Сторожук // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – Т. 12. – № 1. – С. 34–40.**

9. **Кузнецова, Е. А. Диагностика андрогенного дефицита у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени / Е. А. Кузнецова, А. Ю. Ионов,**

Е. Е. Есауленко // Материалы международной практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения внутренних болезней» (г. Фергана, 18 мая 2022 г.). – Фергана, 2022 – С. 159–160.

* – работа опубликована 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ИМТ – индекс массы тела

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

СССГ – сексстероид-связывающий глобулин

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

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)

F_{0,1,2,3,4} – стадии фиброза печени