

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ»**

На правах рукописи

**ЯНКОВСКАЯ**  
Светлана Валерьевна

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

3.3.3 – патологическая физиология

Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор биологических наук,  
профессор В.Г. Селятицкая

Новосибирск – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1 Коморбидность как основная характеристика соматической патологии на современном этапе.....</b>	<b>14</b>
1.1.1 Вопросы терминологии и классификации коморбидной соматической патологии.....	15
1.1.2 Бальная оценка наличия коморбидности.....	17
1.1.3 Факторы риска коморбидности соматической патологии.....	20
<b>1.2 Коморбидность сердечно-сосудистых и эндокринно-обменных заболеваний, включая ожирение.....</b>	<b>24</b>
<b>1.3 Андрогенный дефицит и коморбидная соматическая патология у мужчин.....</b>	<b>30</b>
1.3.1 Андрогенный статус мужчин.....	30
1.3.2 Андрогенный дефицит, гормональные критерии определения, возрастной андрогенный дефицит.....	34
1.3.3 Андрогенный дефицит и ожирение.....	38
1.3.4 Механизмы влияния андрогенного дефицита на риск развития соматической патологии.....	40
<b>1.4 Молекулярно-генетические механизмы, участвующие в формировании андрогенного дефицита и ожирения.....</b>	<b>44</b>
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>	<b>51</b>
<b>2.1 Характеристика объектов исследования.....</b>	<b>51</b>
<b>2.2 Методы исследования.....</b>	<b>54</b>
2.2.1 Клиническое обследование.....	54
2.2.2 Анкетирование.....	54
2.2.2.1 Оценка качества жизни.....	54
2.2.2.2 Оценка функции предстательной железы.....	55
2.2.2.3 Оценка эректильной функции.....	55
2.2.2.4 Оценка выраженности старения.....	55
2.2.2.5 Оценка уровня тревоги и депрессии.....	56
2.2.3 Антропометрия.....	56
2.2.4 Оценка коморбидной отягощенности.....	57

2.2.5 Биохимическое исследование сыворотки крови.....	65
2.2.6 Гормональное исследование сыворотки крови.....	65
2.2.7 Молекулярно-генетическое исследование .....	67
<b>2.3 Статистический анализ данных.....</b>	<b>68</b>
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>70</b>
<b>3.1. Общая характеристика обследованных пациентов клиники.....</b>	<b>70</b>
<b>3.2. Ассоциация коморбидной патологии с индексом массы тела и типами распределения жира у мужчин – пациентов клиники.....</b>	<b>75</b>
<b>3.3. Характеристика гормонального статуса пациентов клиники в зависимости от наличия и типа ожирения, наличия андрогенного дефицита.....</b>	<b>82</b>
<b>3.4. Ассоциация антропометрических, биохимических и клинических характеристик с андрогенным дефицитом у мужчин .....</b>	<b>87</b>
<b>3.5 Ассоциация тяжести течения гипертонической болезни с андрогенным дефицитом у мужчин .....</b>	<b>90</b>
<b>3.6. Оценка роли генетической предрасположенности к развитию андрогенного дефицита у мужчин .....</b>	<b>96</b>
3.6.1 Ассоциация носительства полиморфизма T/A (rs9939609) гена <i>FTO</i> с особенностями андрогенного статуса и массы тела у мужчин .....	96
3.6.2 Ассоциация носительства полиморфизма I/D (rs4646994) гена <i>ACE</i> с особенностями андрогенного статуса и массы тела у мужчин .....	100
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>104</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>129</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>132</b>

**СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

AMS	- опросник для оценки выраженности симптомов старения у мужчин
CIRS	- шкала для оценки коморбидной отягощенности
HADS	- госпитальная шкала для оценки тревоги и депрессии
WHOQOL-BREF	- краткий опросника качества жизни ВОЗ
АнД	- андрогенный дефицит
АО	- абдоминальное ожирение
ГБ	- гипертоническая болезнь
ГЭ	- гиперэстрогения
ДГЭА-С	- дегидроэпиандростерон-сульфат
Е2	- эстрадиол
ИМТ	- индекс массы тела
ЛПВП	- холестерин липопротеидов высокой плотности
ЛПНП	- холестерин липопротеидов низкой плотности
МС	- метаболический синдром
МТ	- масса тела
НУО	- нарушение углеводного обмена
ОТ/ОБ	- отношение окружности талии к окружности бедер
СД	- сахарный диабет
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
СССГ	- секс-стероид-связывающий глобулин
ТГ	- триглицериды
Тобщ	- тестостерон общий
ТРЖ	- тип распределения жира
Тсв	- тестостерон свободный
ФР	- фактор риска

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

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

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

которых можно устранить) и немодифицируемые (влияние которых нельзя устранить) факторы риска.

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

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

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

### **Степень разработанности темы исследования**

К наиболее важным модифицируемым факторам риска коморбидности относят, прежде всего, ожирение – избыточное отложение жировой ткани в организме человека (Yannakouliа M., Panagiotakos D., 2021). То, что ожирение, прежде всего конституционально-алиментарное, является независимым фактором риска сердечно-сосудистой коморбидности, показано

в отношении многих сердечно-сосудистых заболеваний (Koliaki S. et al., 2019; Амлаев К.Р. и др., 2020). Тем не менее, патофизиологические механизмы, лежащие в основе выделенной коморбидности, остаются не до конца изученными.

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

Важно отметить не меньшую значимость андрогенов надпочечникового происхождения - дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфатной формы (ДГЭА-С), которые способны модулировать многие нейробиологические процессы, связанные с рецепторами глутамата и катехоламинов, стимулировать нейрогенез, проявлять нейропротективные, антиглюкокортикоидные, противовоспалительные и антиоксидантные свойства (Maninger N. et al., 2009; Peixoto C. et al., 2018). Низкие уровни ДГЭА и ДГЭА-С в сыворотке крови ассоциированы с повышением риска

развития остеопороза и ряда сердечно-сосудистых заболеваний, а также с общим уровнем летальности (Voiko A.S. et al., 2020; Jia X. et al., 2020). Дефицит ДГЭА также ассоциирован с СД 2 типа, системной красной волчанкой и отдельными злокачественными новообразованиями (Olech E. et al., 2005).

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

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

### **Цель исследования**

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



### **Задачи исследования**

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

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

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

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

### **Научная новизна исследования**

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

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

Впервые показано, что на формирование сердечно-сосудистых осложнений гипертонической болезни в высокой степени влияет не столько

ожирение, которое способствует развитию гипертонической болезни, а другие факторы, в частности, снижение уровней свободного тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата.

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

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

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

Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, были использованы при разработке новой медицинской

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

### **Методология и методы исследования**

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

### **Личный вклад соискателя**

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

### **Основные положения, выносимые на защиту**

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

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

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

#### **Апробация результатов исследования**

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Коморбидность как основная характеристика соматической патологии на современном этапе

Серьезной медико-социальной и организационно-экономической проблемой в последние десятилетия становятся широкое распространение и рост сочетанной патологии, которая рассматривается в рамках понятия коморбидности или полиморбидности. Сочетание нозологий необходимо учитывать для проведения целенаправленной профилактики, адекватного лечения и прогнозирования осложнений. Вместе с тем необходимо отметить, что на сегодняшний день многие исследования носят, преимущественно, мононозологический характер и большинство руководств разработано для отдельных заболеваний, что представляет собой наибольшие трудности при ведении больных с коморбидной патологией. Это не позволяет в полной мере анализировать факторы риска, прогнозы развития сочетанных заболеваний, эффективно решать вопросы их профилактики и лечения (Севостьянова Е.В. и др., 2022).

На сегодняшний день можно выделить несколько наиболее важных фундаментальных и практических аспектов проблемы коморбидности, которые нашли отражение в ряде публикаций отечественных и зарубежных авторов:

- неудовлетворенность специалистов результатами изучения факторов риска, причин, механизмов развития коморбидных заболеваний, особенностей их фенотипа (патоморфоза);
- клинико-патогенетическая разнородность коморбидных заболеваний – от синтропий к дистропиям;
- отсутствие результатов фундаментальных исследований в рамках системной биологии и медицины, затрудняющее создание классификации коморбидных заболеваний и разработку новых форм оказания медицинской помощи этой группе больных;

– несоответствие реалий клинической практики (мультиморбидность) результатам клинических испытаний лекарственных препаратов, проведенных на “рафинированных” группах пациентов с одним заболеванием;

– неизбежная полипрагмазия при коморбидных заболеваниях и ее тяжелые последствия, отсутствие научно обоснованных, доказательных подходов к снижению лекарственной нагрузки без увеличения риска безопасности и снижения эффективности лечения (Ширинский В.С. и др., 2014).

### **1.1.1 Вопросы терминологии и классификации коморбидной соматической патологии**

В отечественной медицине (школы М.Я. Мудрова, Г.А. Захарьина, С.П. Боткина) предпосылки к системному подходу и выделению сочетанной патологии зародились в конце 19 века (Иванчук О.В. и др., 2018). Термин «коморбидность» появился значительно позже и впервые был предложен американским клиницистом А.Р. Фейнстейном в 1970 году. Он применялся для указания на любую клиническую картину, указывающую на наличие дополнительного заболевания во время течения основного, с которым обратился пациент за медицинской помощью (Feinstein A.R., 1970).

В современной литературе прослеживается изобилие терминов-синонимов, таких как «мультиморбидность», «полиморбидность», «соболезненность», «синдром перекреста» и другие (Lapteva E. et al., 2021; Voulgaris A. et al., 2021). Однако мнения в отношении терминологии разделились. Так, некоторые исследователи используют вышеуказанные термины в качестве синонимов, а другие утверждают, что термины «мультиморбидность» и «коморбидность» не взаимозаменяемы и имеют концептуальные различия: «мультиморбидность» описывает сосуществование нескольких заболеваний у одного человека, не выделяя среди них основное, в то время как «коморбидность» выделяет основное заболевание, а также делает акцент на наличие общих патогенетических и генетических механизмов их развития (Harrison C. et al., 2021).

Еще одним неоднозначным аспектом коморбидности является вопрос ее классификации. Впервые попытались решить проблему классификации коморбидности зарубежные исследователи Н.С. Kraemer (Kraemer H.C., 1995) и М. van den Akker (van den Akker M. et al., 1996). Они предложили различать причинную, осложненную, ятрогенную и неуточненную коморбидность.

Причинная коморбидность обусловлена наличием единого этиологического фактора, который потенцирует развитие рассматриваемых нозологических форм; например, сочетание алкогольной кардиомиопатии и цирроза печени у пациентов, хронически злоупотребляющих алкоголем (Carvalho M. et al., 2019).

Осложненная коморбидность представляет собой последовательное во времени причинно-следственное развитие поражений органов-мишеней, обусловленное патофизиологической спецификой течения основного заболевания; например, развитие кардиоэмболического инсульта у пациентов во время пароксизма фибрилляции предсердий (ФП) (Katsanos A.H. et al., 2020).

Ятрогенная коморбидность проявляется в условиях длительной медикаментозной терапии с клинически значимыми проявлениями побочных эффектов принимаемых лекарственных препаратов; например, развитие стероид-индуцированного СД у лиц, длительно принимающих глюкокортикостероиды (Mittal S. et al., 2020).

Неуточненная коморбидность имеет место при недостаточном количестве убедительных данных о взаимоотношении некоторых соматических заболеваний, но при наличии статистических данных о взаимосвязи изученных нозологий; например, поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта эрозивно-язвенного характера у пациентов с системным атеросклерозом (Dutta A. et al., 2021).

Отечественными учеными также были предприняты попытки классификации коморбидности. Так, например, было предложено выделять



транссистемную, транснозологическую и хронологическую коморбидность (Нургазизова А.К. и др., 2014).

Транссистемная коморбидность подразумевает поражение нескольких систем организма, объединённых общими звеньями этиопатогенеза; например, ангиопатия сосудов сетчатки и гипертрофия левого желудочка как поражение органов-мишеней у пациентов с ГБ (Cortese F. et al., 2020).

Транснозологическая коморбидность предполагает наличие ряда нозологических единиц у одного пациента; например, сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, в современной литературе обсуждается как «Overlap-синдром» (Tu X. et al., 2021).

Хронологическая коморбидность характеризуется сочетанием различных патологических состояний у одного пациента во временном аспекте при отсутствии доказанной в настоящий момент патогенетической взаимосвязи; например, сочетание желчекаменной болезни с ИБС (Strilchuk L. et al., 2020).

### **1.1.2 Бальная оценка наличия коморбидности**

Для определения уровня коморбидной отягощенности конкретного индивидуума разработаны и стандартизованы различные шкалы, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. В историческом аспекте впервые в качестве инструмента, позволяющего объективно подойти к оценке уровня коморбидности, была использована шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) – разработанная B.S. Linn с соавторами в 1968 году. Она стала по-настоящему революционным инструментом, так как позволила практикующим специалистам в области здравоохранения интегрально оценивать коморбидный статус их пациентов с учетом количества и степени тяжести хронических неинфекционных заболеваний. Шкала CIRS оценивает наличие патологии 13 органов и систем, а также степень их тяжести от 0 до 4 баллов (0 – отсутствие заболевания оцениваемого органа или системы, 1 – легкая степень тяжести заболевания / перенесенное в прошлом заболевание,

2 – средняя степень тяжести течения заболевания / требуется постоянный прием медикаментозной терапии, 3 – тяжелая степень тяжести течения заболевания / инвалидность по данному заболеванию, 4 – тяжелая органная недостаточность / требуется неотложная терапия), и принимает значения от 0 до 56 (Linn B.S. et al., 1968). Для учета специфических особенностей пожилого возраста M.D. Miller с соавторами несколько модифицировали данную шкалу в 1991 году (CIRS-G -Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics). Расширенная шкала включает в себя также патологию психоэмоциональной и когнитивной сферы, выделенную отдельно в 14-ю группу заболеваний (Miller M. et al., 1991).

Другим показателем коморбидной отягощенности, позволяющим учесть заболевания, влияющие на 5-летнюю выживаемость пациентов с СД 2 типа, стал индекс Kaplan-Feinstein, внедренный в 1973 году. Он учитывает 12 параметров соматического здоровья, и отдельно выделяет ГБ, онкологические заболевания и алкоголизм, а также их тяжесть от 0 до 3, и принимает значения от 0 до 36 баллов (Kaplan M.H. et al., 1973). К недостаткам этой системы оценки можно отнести отсутствие орган-специфического учета большого количества нозологических единиц и наличие графы «разное», что затрудняет интерпретацию полученных результатов.

Для оценки отдаленных жизненных прогнозов с учетом возраста и коморбидной отягощенности пациента в 1987 году был разработан индекс Charlson. В ходе расчета индекса учитывается 21 параметр по наличию определенных нозологических единиц с соответствующим балльным эквивалентом. Сумма полученных баллов принимает значения от 0 до 40. Дополнительно пациенту присваивается по 1 баллу за каждые 10 лет, начиная с возраста 50-ти лет (Charlson M.E. et al., 1987). Недостатком данного метода является ограниченное количество выделенных нозологий, а также отсутствие учета тяжести их течения.

Другим широко распространенным инструментом для оценки соматической коморбидности у пациентов с онкопатологией, а в настоящее время и других категорий пациентов, является индекс ICED (Index of Co-Existent Disease), разработанный в 1993 году. Он позволяет оценить предположительную продолжительность пребывания в стационаре и риск повторных госпитализаций. При расчете оценивается 12 параметров соматического и 11 параметров физического здоровья, с учетом выраженности нарушений (Greenfield S. et al., 1993). Данная система детально оценивает наличие различной патологии сердечно-сосудистой системы, при этом в отношении патологии эндокринной системы учтен только СД 2 типа, а такие нозологии как, например, гипотиреоз, ожирение и АНД остаются не учтенными.

Стоит также упомянуть о разработанных за последние 20 лет индексах, таких как GIC (Geriatric Index of Comorbidity) – он позволяет прогнозировать летальность в течении 1 года у пожилых пациентов, основываясь на показателях психоэмоционального и когнитивного, функционального, нутритивного, а также соматического статусов, с учетом поло-возрастных характеристик пациентов (Rozzini R. et al., 2002); FCI (Functional Comorbidity Index) – он позволяет классифицировать пациентов с заболеваниями позвоночника на группы с различной функциональной активностью, отражающие адаптационные возможности организма в условиях коморбидности и влияющие на прогноз при медицинских вмешательствах (Groll D.L. et al., 2005); индекс TIBI (Total Illness Burden Index), позволяющий прогнозировать не только летальность, но и уровень качества жизни в ближайшие 5 лет у пациентов с раком предстательной железы в анамнезе (Litwin M.S. et al., 2007). Попытка охватить как можно больше факторов, влияющих на жизненный прогноз, привела к неудобности вычисления и, как следствие, к редкому использованию данных индексов.

Каждый индекс коморбидности имеет свои преимущества и недостатки. Однако, по мнению ведущих специалистов (Paker N. et al., 2017; Оганов Р.Г.

и др., 2019), шкала CIRS наиболее полно охватывает как наличие, так и степень тяжести поражения конкретных органов и систем.

### **1.1.3 Факторы риска коморбидности соматической патологии**

Результаты крупного эпидемиологического исследования, начатого в г. Фремингем (США) еще в 1948 г. и продолжающегося по настоящее время (Mahmood S.S. et al., 2014) выявили ассоциации некоторых изученных факторов с более частым развитием отдельных хронических неинфекционных заболеваний, что послужило основанием для разработки концепции «факторов риска». Факторами риска принято называть конституциональные или поведенческие особенности, повышающие вероятность развития того или иного заболевания у конкретного индивидуума. На современном этапе развития теории факторов риска наиболее рациональной является модель суммарного риска, в которой постулируется, что ряд различных факторов могут оказывать влияние на развитие одного и того же или нескольких заболеваний (Ebrahim S. et al., 2011). Следовательно, помимо специфических (этиологических) ФР того или иного заболевания, можно выделить неспецифические (общие) ФР для нескольких заболеваний, которые можно назвать факторами риска коморбидности. Традиционно в рамках концепции факторов риска выделяют модифицируемые (влияние которых можно устранить) и немодифицируемые ФР (влияние которых нельзя устранить).

Особого внимания заслуживают модифицируемые ФР коморбидности, так как именно они могут служить точками приложения профилактических мероприятий для снижения риска высокой коморбидной отягощенности. К ним следует отнести, прежде всего, неправильное питание, низкую физическую активность, курение, злоупотребление алкоголем, хронический психоэмоциональный стресс, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, гипергликемию и ожирение (Mahmood F.M., 2018; Оганов Р.Г. и др., 2019).

К наиболее важным модифицируемым ФР относят ожирение – избыточное отложение жировой ткани в организме человека (Yannakouliа M. et al., 2021). Критерием ВОЗ для диагностики ожирения является индекс массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>)  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>. То, что ожирение, прежде всего конституционально-алиментарное, является независимым ФР сердечно-сосудистой коморбидности, показано в отношении ГБ, ЦВБ, ИБС, ФП и ХСН (Koliaki С. et al., 2019; Амлаев К.Р. и др., 2020). Тем не менее, патофизиологические механизмы, лежащие в основе выделенной коморбидности, остаются по-прежнему не до конца изученными.

Образ жизни современного человека характеризуется гиподинамией, сочетающейся с нерациональным питанием, богатым калориями, включая жиры животного происхождения и рафинированные углеводы; вредными привычками (курение, злоупотребление алкоголем); состоянием хронического психоэмоционального стресса (Tokgozoglу L. et al., 2020). Указанный стереотип поведения является основным провоцирующим фактором развития и прогрессирования алиментарно-конституционального ожирения. В патогенезе ожирения, как правило, в качестве основного патогенетического механизма рассматривают нарушения энергетического баланса с доминированием энергопотребления над энерготратами (Han J.C. et al., 2021).

Первичное ожирение алиментарно-конституциональной природы по своей структуре неоднородно и включает два принципиально различных фенотипа или варианта: андройдное (абдоминальное) ожирение с верхним типом распределения жира (ТРЖ) и гиноидное (подкожное) ожирение с нижним ТРЖ. Соотношение встречаемости андройдного и гиноидного ожирения зависит от пола и возраста. Так, для мужчин зрелого возраста, имеющих избыточную МТ и ожирение характерен именно верхний ТРЖ (Баланова Ю.А. и др., 2018). Меньшая выраженность гормонально-метаболических и адипокино-цитокиновых нарушений при гиноидном фенотипе позволяет охарактеризовать его как «метаболически здоровое»

ожирение, а андройдный ТРЖ, напротив, как вариант ожирения, ассоциированного с развитием сердечно-сосудистой и эндокринно-обменной коморбидности (Carrageta D.F. et al., 2019; Goossens G.H., 2017).

Накопление висцерального интраабдоминального жира у мужчин скорее всего обусловлено именно избыточным потреблением жира с пищей. Жиры, поступая в желудочно-кишечный тракт, абсорбируются энтероцитами в кровотоке в форме хиломикрон (ХМ) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности. В постпрандиальном периоде ХМ накапливаются в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки и вызывают кратковременный регионарный лимфостаз. Существует предположение, что ХМ, скопившиеся в стенке тонкой кишки, подвергаются гидролизу липопротеинлипазой, а высвободившиеся жирные кислоты затем накапливаются в близлежащих висцеральных адипоцитах, что, в конечном счете, приводит к увеличению интраабдоминального жирового депо (Weingärtner O. et al., 2010). Эти механизмы в сочетании с особенностями пищевого поведения (Agustina R. et al., 2021), возможно, объясняют предрасположенность мужчин к абдоминальному ожирению (АО).

В патогенезе метаболических нарушений при ожирении, помимо гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР), важную роль играют системное воспаление и дисфункция висцеральной жировой ткани, проявляющиеся увеличением количества CD4<sup>+</sup>лимфоцитов, концентрации белков острой фазы в сыворотке крови, активности спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови и самими адипоцитами провоспалительных цитокинов (лептина, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО $\alpha$  и др.) и активных форм кислорода. Все эти нарушения выступают как факторы, способствующие развитию транссистемной коморбидности (Longo M. et al., 2019).

Стоит также отметить значимость таких немодифицируемых ФР как возраст, пол и генетическая предрасположенность в развитии коморбидности. К наиболее широко изученным немодифицируемым ФР

соматической коморбидности относится возраст. Так, например, рядом авторов отмечено, что доля пациентов, имеющих два и более хронических неинфекционных заболеваний, в первом периоде зрелого возраста составляет 11,3%, а во втором - практически в три раза больше - 30,4% (Barnett K. et al., 2012), а у пациентов с СД 2 типа в возрасте до и после 60 лет частота встречаемости сердечно-сосудистой коморбидности отмечается на уровне 89,0% и 100,0% соответственно (Мелихова С.П. и др., 2018). Другим хорошо изученным ФР является пол. Так, согласно актуальным клиническим рекомендациям, мужской пол является самостоятельным ФР для развития ГБ, ИБС, СД 2 типа и многих других заболеваний (Барбараш О.Л. и др., 2020; Кобалава Ж.Д. и др., 2020; Хасантаева М.Т. и др., 2020).

Менее изученным, но не менее значимым немодифицируемым ФР является генетическая предрасположенность. Считается, что причинная коморбидность может быть обусловлена носительством определенных полиморфизмов, оказывающих влияние на связующие патогенетические звенья выделенных нозологических единиц. Так, в настоящее время в отношении сердечно-сосудистых и эндокринно-обменных нарушений идентифицировано 16 генов-кандидатов, которые могут оказывать влияние на формирование вышеуказанной коморбидности (Брагина Е.Ю. и др., 2015).

При оценке влияния ФР на уровень коморбидной отягощенности необходимо принимать во внимание, что изучаемый ФР может проявлять некоторые свойства специфичности, а именно, повышать уровень коморбидности для одних заболеваний и не влиять на другие. Например, наличие в анамнезе неконтролируемой АГ приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), СД 2 типа, хронической болезни почек и неалкогольной жировой болезни печени, но не влияет на развитие болезней органов дыхания и онкологических заболеваний. Для сравнения - наличие ожирения повышает риски развития всей вышеуказанной патологии (Piepoli M.F. et al., 2016).

Стоит отметить, что большинство выделенных ФР имеет поведенческую компоненту, а это означает, что высокая коморбидная отягощенность лиц пожилого и старческого возраста, прежде всего, является результатом образа жизни пациента и, в большинстве случаев, формируется еще в молодом и зрелом возрастах. В аспекте практической медицины это означает, что раннее выявление и своевременная профилактика ФР коморбидной отягощенности могут привести к снижению уровня коморбидности как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях.

## **1.2 Коморбидность сердечно-сосудистых и эндокринно-обменных заболеваний, включая ожирение**

При развитии большинства сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний ключевым механизмом патогенеза являются нейро-эндокринные нарушения, что обуславливает обоснованность поиска вышеуказанных транссистемных коморбидных взаимодействий. Наиболее широко изучена коморбидность сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний на примере ожирения (Дедов И.И. и др., 2021).

Так, достаточно хорошо изучены ассоциации ожирения с развитием ГБ. В качестве звеньев патогенеза, обуславливающих негативное влияние ожирения на уровни АД, стоит отметить дисбаланс адипокиновой, симпатoadреналовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), натрий-уретической систем организма, а также локальные эффекты висцеральной жировой ткани (Haberka M. et al., 2018). Таким образом, в повышение АД при ожирении, помимо классических патогенетических механизмов (активация САС и РААС, снижение уровней натрий-уретического пептида), вносит вклад избыточное накопление интраабдоминальной и паранефральной жировой ткани, которая ухудшает почечный кровоток и дополнительно стимулирует РААС, а также гиперлептинемия через стимуляцию САС (Chrysant S.G., 2019).



Ожирение также стоит рассматривать в качестве фактора, усугубляющего нарушения липидного обмена и ускоряющего формирование атеросклероза, что является фактором риска таких ССЗ, как ЦВБ, ИБС и ХСН (Mohammadi H. et al., 2020). В то же время нарушения липидного обмена неоднородны: в классификации первичных нарушений липидного обмена по Фредриксону, широко применяемой в клинической практике, выделяют 6 типов дислипидемий (ДЛП). Из них наиболее атерогенными являются ДЛП, сопровождающиеся повышением концентрации ЛПНП – Iа, Iб и III типы (Mach F. et al., 2020).

В патогенезе атеросклероза именно высокие уровни ЛПНП играют ключевую роль. Так, дисбаланс цитокинов в сторону провоспалительного компонента, возникающий при избытке жировой МТ, непременно приводит к эндотелиальной дисфункции, в частности к повышенной проницаемости эндотелия для различного рода химических веществ. На этом фоне эндотелий не в состоянии эффективно препятствовать проникновению ЛПНП в сосудистую стенку, особенно при высоких концентрациях ЛПНП в сыворотке крови. Так ЛПНП проникают в интиму и, связываясь с протеогликанами внеклеточного матрикса, накапливаются в субэндотелиальном пространстве, подвергаются химической модификации и в таком виде захватываются тканевыми макрофагами, что и приводит к формированию атеросклеротической бляшки. В процессе прогрессирования атеросклеротическая бляшка проходит ряд последовательных стадий, приводящих в конечном итоге к критическому сужению просвета сосуда и развитию симптомов ишемии пораженного органа (Geovanini G.R. et al., 2018). Таким образом, именно атерогенные ДЛП могут выступать в качестве связующего звена между эндокринными и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В современной литературе также обсуждается роль избыточной МТ и ожирения как одного из ФР возникновения аритмий, в частности – фибрилляции предсердий (ФП). Так, описаны несколько механизмов влияния

избыточной МТ на развитие аритмий: активация САС, повышение активности РААС, неконтролируемая АГ, ИР и нарушение липидного обмена. Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области, патогенез появления и прогрессирования ФП при ожирении до конца не изучен. Однако, по мнению большинства авторов, ключевая роль в развитии ФП у лиц с избыточной массой жировой ткани принадлежит хроническому системному воспалению. При этом наиболее значимая воспалительная активность наблюдается в эпикардиальной жировой ткани (Подзолков В.И. и др., 2019).

Важно отметить, что при длительных нарушениях липидного обмена с повышением концентрации свободных жирных кислот в крови, ассоциированных, прежде всего, с алиментарными погрешностями, возникает эффект «липотоксичности»: происходит подавление глюкозостимулированной секреции инсулина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и возникает состояние ИР в клетках поперечно-полосатой мускулатуры и печени. Данные патофизиологические механизмы в условиях недостаточности компенсаторных возможностей организма приводят к нарушению углеводного обмена (НУО). В настоящий момент к начальным нарушениям углеводного обмена относят гипергликемию натощак и постспрадиальную гипергликемию, которые при несвоевременной коррекции трансформируются в СД 2 типа (Хасантаева М.Т. и др., 2020). Стоит отметить, что в условиях длительного нарушения углеводного обмена также происходит снижение активности антиоксидантных систем, нередко обусловленное сдвигом провоспалительного каскада адипоцитокинов (гиперлептинемия, гипoadипонектинемия) (Meex R.C. et al., 2019).

Согласно литературным данным, НУО часто предшествует или осложняет течение ССЗ. Так, например, ГБ различной степени тяжести сочетается с СД 2 типа в 60-80% случаев. При этом, на симптоматическую АГ приходится порядка 25-35%, изолированную систолическую АГ - 40-45%, а систоло-диастолическую АГ – 30-35% (Correia J.C. et al., 2019; Tatsumi Y. et

al., 2017). Развитие ГБ при СД 2 типа в большинстве случаев ассоциировано с диабетической нефропатией и поражением почечных артерий, что неизбежно приводит к активации РААС. Также показано, что при СД 2 типа весомый вклад в развитие ГБ вносят ИР, гиперсимпатикотония, задержка воды и ионов натрия в организме, эндотелиальная дисфункция, пролиферация гладкомышечных клеток меди со снижением просвета сосудов (Petrie J.R. et al., 2018; Рунова А.А. и др., 2017). В свою очередь ГБ и АГ как таковые тоже повышают риски развития НУО и ассоциированных с ними микро- и макроангиопатий. Точные механизмы влияния повышенного АД на развитие НУО не установлены. Предполагается, что АГ и НУО являются разными этапами развития метаболического синдрома (МС), в основе развития которого лежит феномен ИР (Лавренова Е.А. и др., 2020). Таким образом ГБ и СД 2 типа - взаимоотношающиеся заболевания. При их сочетании отмечается более раннее поражение органов-мишеней: магистральных сосудов, сосудов головного мозга и сетчатки глаз, сердца и почек.

В большинстве случаев НУО влияют на течение ССЗ опосредовано, через усугубление нарушений липидного обмена. К особенностям «диабетической дислипидемии» относят не только повышение уровней ЛПНП, но и сочетание повышенных уровней ЛПНП и ТГ со сниженным уровнем ЛПВП, что в сочетании с гипергликемией приводит к высокой скорости прогрессирования атеросклероза и объясняет плохой жизненный прогноз у таких пациентов (Katakami N., 2017).

Учитывая тот факт, что НУО ассоциированы с более ранним развитием и ускоренной прогрессией атеросклероза, вполне закономерным является повышение рисков развития всех форм ИБС и ЦВБ у пациентов с СД 2 типа (Glovaci D. et al., 2019). В отношении ХСН наличие СД 2 типа также влияет на прогноз. Так, по данным крупных метаанализов, СД 2 типа выступает в качестве независимого значимого ФР декомпенсации и низкого уровня качества жизни у пациентов с ХСН (Багрий А.Э. и др., 2020).

НУО влияют и на нарушения ритма сердца. Например, показано, что у пациентов с СД 2 типа наиболее часто встречающейся аритмией является ФП, при этом нарушения углеводного гомеостаза у таких пациентов относятся к независимым факторам риска ФП, в особенности у молодых мужчин. В основе развития ФП лежат процессы ремоделирования миокарда. У пациентов с НУО происходит изменение не только структуры, но и функции сердца. Так, показано, что гипергликемия и ИР у пациентов с СД 2 типа нарушают работу митохондрий, процессы транскрипции и трансляции в кардиомиоцитах. Это потенцирует развитие окислительного стресса на тканевом уровне, что в конечном итоге приводит к изменению структуры миокарда с развитием ФП. У лиц с НУО также повышаются риски грозных осложнений ФП, таких как кардиоэмболический инсульт. Это обусловлено тем, что при гипергликемии и ИР происходит гликирование мембранных белков на поверхности клеток кровеносного русла, что за счет увеличения уровня ингибитора активатора плазминогена-1, фибриногена, VII и XII факторов свёртывания крови и снижения уровня тканевого активатора плазминогена, приводит к угнетению процессов фибринолиза. Это создаёт так называемое протромботическое состояние, при котором риски развития тромботических и тромбоэмболических событий возрастает в разы (Обрезан А.Г. и др., 2020).

Резюмируя вышесказанное, становится очевидным, что нарушения углеводного и липидного обмена, объединенные феноменом ИР - звенья единого патогенетического механизма. Это наблюдение привело к выделению понятия метаболического синдрома. МС представляет собой симптомокомплекс, состоящий из различных сочетаний АО, нарушений липидного, углеводного, пуринового обменов, а также АГ. МС по спектру своих проявлений по праву относится к болезням цивилизации и является одной из главных медико-социальных проблем развитых и развивающихся стран (Saklayen M.G., 2018). К основным причинам развития МС относят, прежде всего, социальные ФР, такие как хронический психоэмоциональный

стресс, низкую физическую активность и нерациональное питание. Важно также отметить, что в качестве мощных ФР дополнительно рассматриваются мужской пол, возраст и генетическая предрасположенность (Li Y. et al., 2018). МС не выделен в отдельную нозологическую единицу в МКБ-11, однако он выступает в качестве ФР развития сердечно-сосудистой патологии и СД 2 типа.

В основе верификации МС заложена оценка наличия его компонентов у отдельного индивидуума. Классическими компонентами МС считаются такие клинические состояния, как АО, НУО, АГ, гипертриглицеридемия и пониженный уровень ЛПВП (Беленков Ю.Н. и др., 2018) Также, различными авторами в качестве дополнительных компонентов МС выделены избыточная МТ, гиперхолестеринемия, гиперурикемия и АнД у мужчин (Yanai H. et al., 2021; Лутов Ю.В. и др., 2017).

Согласно доминирующей точке зрения, в основе развития МС рассматривается состояние ИР и компенсаторной гиперинсулинемии (Беленков Ю.Н. и др., 2018). В то же время рядом других авторов в качестве альтернативного патогенетического механизма рассматривается дисбаланс уровней прандиальных гормонов и дисфункция висцеральной жировой ткани со сдвигом адипокинового баланса в сторону провоспалительного компонента (Бабенко А.Ю. и др., 2019).

МС безусловно вносит вклад в развитие сердечно-сосудистой коморбидности (Фоминых Ю.А. и др., 2019). Патогенетические механизмы, лежащие в основе коморбидности ГБ и МС хорошо изучены, а АГ входит в само понятие МС. Показано, что общим патогенетическим механизмом для ГБ и МС является дисфункция адипоцитов висцеральной жировой ткани с гиперпродукцией лептина (провоспалительного адипоцитокина, потенцирующего ИР) и компонентов РААС (ренина, ангиотензина I и II, ангиотензин-превращающего фермента, альдостерона). Кроме этого гипертрофия околопочечной клетчатки также усиливает стимуляцию РААС. Компенсаторная гиперинсулинемия, в свою очередь, стимулирует активность

САС и синтез альдостерона, что усиливает вазоконстрикцию, а повышенные уровни лептина увеличивают прандиальную активность и выраженность ожирения, замыкая «порочный круг» (Saeed S. et al., 2020). Стоит также отметить, что МС повышает риски и других ССЗ, таких как ИБС, ЦВБ и ХСН, что объясняется проатерогенным эффектом характерной для МС дислипидемии (Воробьева Е.Н. и др., 2022).

Таким образом, патогенетическая обусловленность коморбидности сердечно-сосудистых и эндокринно-обменных заболеваний с точки зрения доказательной медицины не вызывает сомнений. Однако стоит понимать, что другие эндокринопатии, в частности андрогенный дефицит, также вносят значительный вклад в определение уровня коморбидности у мужчин.

### **1.3 Андрогенный дефицит и коморбидная соматическая патология у мужчин**

В последние годы широко обсуждаются ассоциации Анд с экстрагенитальной патологией. Например, неоднократно показано, что распространенность Анд у лиц с хронической соматической патологией в разы превышает популяционные показатели (Калинченко С.И др., 2020; Тюзиков И.А., 2013). При этом клинические признаки Анд могут возникать раньше, чем сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания (Cannarella R. et al., 2021; Sayadi M. et al., 2021), что позволяет рассматривать Анд как своеобразный предиктор коморбидной отягощенности.

#### **1.3.1 Андрогенный статус мужчин**

С ростом частоты использования лабораторных методов диагностики в клиническую практику эндокринологов, а затем и врачей других специальностей вошло понятие андрогенного статуса как определения уровня тестостерона в крови. В настоящий момент оценка андрогенного статуса не ограничивается определением только уровня тестостерона, она включает определение уровней гормонов, участвующих в регуляции синтеза

тестостерона или обладающих андрогенной активностью (Дедов И.И. и др., 2021).

Половые гормоны, в частности андрогены, являются неотъемлемой составляющей эндокринной системы и отвечают за многие жизненно важные процессы. К гормонам с андрогенной активностью, циркулирующим в периферической крови, относят тестостерон, эпитестостерон, андростерон, эпиандростерон, дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфатная форма (ДГЭА-С). Эпитестостерон, андростерон и эпиандростерон являются метаболитами тестостерона и обладают очень слабой андрогенной активностью. Основным андрогеном у мужчин является тестостерон, который начинает синтезироваться еще в эмбриональном периоде и влияет на формирование половых желез, а в постнатальном онтогенезе - на оптимальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В настоящее время молекулярно-биохимические звенья синтеза, секреции, метаболизма тестостерона и механизм его действия в клетках-мишенях в организме человека хорошо изучены. Так, в мужском организме тестостерон преимущественно синтезируется клетками Лейдига семенников, а в небольших количествах и корой надпочечников. Синтез, а также секреция тестостерона находится под контролем гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и регулируется по механизму отрицательной обратной связи с участием лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Также стоит отметить, что тестостерон под действием фермента ароматазы адипоцитов частично конвертируется в эстрогены, в частности – эстрадиол (E2), который наравне с тестостероном по механизму отрицательной обратной связи угнетает синтез и секрецию последнего. Тестостерон циркулирует в крови в свободной и связанной с секс-стероид-связывающим глобулином (СССГ) и альбуминами крови форме, и, являясь стероидным гормоном, свободно проникает во внутриклеточную среду, где метаболизируется в активную форму – дигидротестостерон, и в таком виде

взаимодействует с цитоплазматическими рецепторами, обеспечивая широкий спектр различных биологических эффектов (Nassar G.N. et al., 2018).

По современным данным, в организме взрослых мужчин тестостерон оказывает влияние не только на состояние репродуктивной системы, но и на сердечно-сосудистую, нервную системы организма, мышечную, костную и жировую ткань. Тестостерон участвует во многих ключевых процессах на различных стадиях развития мужского организма. Уже на этапе эмбриогенеза тестостерон несёт ответственность за дифференцировку половых органов по мужскому типу, а на более поздних этапах внутриутробного развития - за маскулинизацию головного мозга (Северин Е.С., 2014).

Обладая анаболическим эффектом, в пубертатном периоде тестостерон отвечает как за набор мышечной и костной массы тела (МТ), что приводит к увеличению линейных размеров тела, так и за закрытие зон роста костей, чем завершает процессы роста линейных размеров тела. Также тестостерон оказывает влияние на хрящевой аппарат гортани и голосовые связки, приводя к изменению тембра голоса. В этом же периоде тестостерон повышает секрецию сальных желез в области лица, груди и верхней части спины, а также стимулирует рост волос в андроген-зависимых зонах (Rey R.A., 2021).

Влияние тестостерона и его активного метаболита дигидротестостерона на половые органы продолжается в пубертатном и взрослом возрасте. Так, он отвечает за правильное формирование яичек и их придатков, семявыносящих протоков, семенных пузырьков, предстательной железы и полового члена (Nieschlag E. et al., 2001).

Рецепторы к андрогенам обнаружены и в ЦНС, следовательно, тестостерон способен влиять на поведение, настроение, когнитивные функции человека. Поэтому оптимальные уровни тестостерона у взрослых мужчин очень важны для сохранения полового влечения и поддержания эректильной функции (Huang I.-S. et al., 2019).



Половые стероиды, в частности тестостерон, оказывают влияние на функцию печени. Это влияние определяет половой дермографизм в отношении белоксинтезирующей функции печени и выражается в разнице референсных значений печеночных ферментов и СССГ (Kelly D. et al., 2015). Тестостерон влияет и на систему гемопоеза, а именно - усиливает эритропоез за счет стимуляции синтеза эритропоэтина и гемоглобина (Mancera-Soto E. et al., 2021). В литературе также обсуждается роль тестостерона в реакциях агрегации тромбоцитов и системе фибринолиза (Chang S. et al., 2018). Таким образом, тестостерон по праву считается одним из самых важных гормонов, необходимых для нормального развития организма и поддержания "мужского здоровья".

Другим, не менее важным стероидным гормоном является ДГЭА и его сульфатная форма ДГЭА-С, которые преимущественно синтезируются клетками сетчатой зоны коры надпочечников и в небольшом количестве (<10%) - гонадами. Кроме того, ДГЭА синтезируется и метаболизируется в мозге, поэтому его также принято относить к нейростероидам (Friess E. et al., 2000). Циркуляция в крови происходит преимущественно в форме ДГЭА-С. В настоящее время рецепторов к ДГЭА и ДГЭА-С не обнаружено. Поэтому большая часть ДГЭА и ДГЭА-С конвертируется непосредственно внутри клеток-мишеней в андрогены и эстрогены, которые и связываются с соответствующими рецепторами (Schwartz A. et al., 2019).

В оптимальных концентрациях ДГЭА оказывает нейротрофическое, нейромодулирующее и нейропротективное действие, однако при его избытке возможен нейротоксический эффект (Stárka L. et al., 2015). Показано, что ДГЭА и его сульфатная форма на уровне ЦНС проявляют антиоксидантные и противовоспалительные свойства, участвуют в регуляции психоэмоционального фона, влияют на когнитивные функции (Maninger N. et al., 2009). ДГЭА и ДГЭА-С оказывают положительное влияние на костный обмен (увеличивают активность остеобластов), реологические свойства

крови (уменьшают скорость агрегации тромбоцитов) и функцию эндотелия (поддерживают вазодилатацию) (Olech E. et al., 2005).

Таким образом, определение уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, таких как общий (Тобщ) и свободный тестостерон (Тсв), Е2, СССГ, ЛГ и ФСГ, а также ДГЭА-С в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак, является методом лабораторной диагностики состояния андрогенного статуса мужчин. Однако в клинической практике понятие андрогенного статуса гораздо шире и его оценка также включает исследование не только лабораторных показателей, но и клинических признаков андрогенной обеспеченности организма (Дедов И.И. и др., 2021).

### **1.3.2 Андрогенный дефицит, гормональные критерии определения, возрастной андрогенный дефицит**

Согласно клиническим рекомендациям диагноз андрогенного дефицита устанавливается при 2-х кратном определении уровней Тобщ  $< 12,1$  нмоль/л и Тсв  $< 0,243$  нмоль/л в сочетании с клиническими признаками андрогенной недостаточности (Дедов И.И. и др., 2021). Клинические проявления Анд в большинстве случаев неспецифичны и могут маскироваться различными симптомами коморбидной патологии. Следовательно, помимо специфических признаков тестостероновой недостаточности, таких как снижение либидо и сексуальной активности, эректильная дисфункция (ЭД), гинекомастия, приливы, потливость, снижение мышечной силы, снижение оволосения в подмышечной и лобковых областях, уменьшение размеров яичек, уменьшение объема эякулята, бесплодие, в качестве симптомов Анд также рекомендуют рассматривать: увеличение жировой МТ, снижение мышечной и костной массы, мио- и артралгии, легкая анемия, дизурические расстройства, а также признаки астенизации организма (снижение работоспособности, расстройства сна и когнитивной функции) и тревожно-депрессивных расстройств (Зайцев Д.Н. и др., 2016). В современной клинической практике для диагностики и определения эффективности

лечения наравне с общеклиническими методами исследования (сбор жалоб/анамнеза, физикальное и лабораторное обследование) широко применяется оценка выраженности признаков АнД методом анкетирования с использованием таких опросников, как IPSS (International Prostate Symptom Score) - опросник симптомов болезней предстательной железы, QOL (Quality of life) – опросник качества жизни, МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) – опросник эректильной функции, и AMS (Aging male symptoms) – опросник выраженности симптомов старения. Опросники IPSS, QOL и МИЭФ-5 узкоспециализированы и направлены на выявление нарушений со стороны мочеполовой системы, именно поэтому используются преимущественно в андрологии, эндокринологии и урологии. Опросник AMS включает помимо симптомов нижних мочевых путей и расстройств сексуальной функции также вопросы на выявление общесоматических признаков АнД, ввиду чего он широко используется врачами различных специальностей. Так, опросник AMS позволяет оценить наличие и степень выраженности признаков астенизации организма, мышечных и суставных болей, потливости, уменьшения роста волос на теле, расстройств сна, эмоциональной лабильности (Дедов И.И. и др., 2021).

Распространенность клинически выраженного и лабораторного АнД в некоторых регионах Российской Федерации достигает 32,8% и 40,7% соответственно (Тюзиков И.А., 2013). У пациентов с ИБС и СД 2 типа эти показатели в разы превышают популяционные данные и отмечены на уровне 61,0% и 68,3% соответственно (Калинченко С.Ю., 2006).

К основным этиологическим факторам АнД относят: тестикулярные нарушения (синдром Кляйнфельтера, крипторхизм и другие дефекты тестикулярного развития, орхит, тестикулярная недостаточность при воздействии токсинов/травме/перекруте, орхидэктомия), гипоталамо-гипофизарную дисрегуляцию (генетически обусловленный/идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм, опухоль гипофиза, краниофарингиома,

гемохроматоз, синдром Кушинга), системные заболевания, гиперпролактинемия, цирроз и ожирение (Corona G. et al., 2020).

На основании содержания в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, Тобщ и Тсв Анд классифицируют как первичный или вторичный. Так, при первичном Анд уровни Тобщ и Тсв снижены, а ЛГ и ФСГ – повышены, что говорит о сохранности функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. К наиболее частым причинам первичного Анд относят тестикулярные нарушения, побочные действия лекарственных препаратов (бета-блокаторы, калий-сберегающие диуретики), хронические заболевания печени и почек, а также возраст. При вторичном Анд низкие уровни Тобщ и Тсв сочетаются с нормальными или сниженными уровнями ЛГ и ФСГ, что указывает на нарушение функционирования отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Причинами вторичного Анд является именно гипоталамо-гипофизарная дисрегуляция, а также прием некоторых лекарственных препаратов (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, глюкокортикоиды, эстроген/прогестины, опиаты), острые и хронические заболевания с интоксикацией, истощение, морбидное ожирение, возраст (Дедов И.И. и др., 2021).

С ростом интереса к проблеме Анд были проведены крупные исследования по изучению динамики уровней андрогенов в возрастном аспекте. Так, в Массачусетском исследовании старения было показано, что у мужчин происходит снижение уровней Тсв после 30-летнего возраста на 2,0-3,0% в год, а Тобщ после 50-летнего возраста на 0,8-1,6% в год, при этом также было отмечено возраст-ассоциированное повышение СССГ (Feldman H.A. et al., 2002). А в Балтиморском исследовании были выявлены низкие уровни Тобщ у мужчин старше 60 лет - у 20% обследованных, старше 70 лет – у 30%, старше 80 лет – у 50% (Harman S.M. et al., 2001). А в относительно недавнем исследовании (2015–2017 гг.), посвященном оценке гормональных показателей андрогенного статуса у мужчин, отмечено, что в возрасте 20-29 лет частота встречаемости Анд составила 26,9 %, в 30-59 лет - 30,6–33,9 %, а

в 60-69 лет достигает 44,0 %. Также было показано, что формирующийся с возрастом Анд у мужчин был связан со снижением андрогенной функции не только гонад, но и надпочечников, повышением уровня СССГ в крови, усилением метаболизма тестостерона в Е2 и сопровождался компенсаторным повышением синтеза ЛГ в гипофизе (Селятицкая В.Г. и др., 2019).

Накопленные знания о характерной возрастной динамике уровней андрогенов и схожесть клинических проявлений андрогенной недостаточности с симптомами старения у мужчин послужило поводом для выделения Анд, ассоциированного со старением организма, в отдельное понятие. Так, для обозначения Анд у мужчин пожилого возраста был предложен ряд терминов – мужской климактерий, андропауза, синдром частичного андрогенного дефицита у мужчин. Все же наиболее удачным вариантом, широко используемым в современной литературе, является возрастной андрогенный дефицит (ВАД) (Пашкова Е.Ю. и др., 2015). Однако считается ли дефицит андрогенов, возникающий в процессе старения мужского организма нормой или патологией – остается предметом широкой дискуссии (Nieschlag E., 2020).

Изменения, приводящие к формированию ВАД, происходят на гипоталамо-гипофизарном уровне и на уровне гонад. При старении организма уменьшается секреция гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к снижению амплитуды пиков ЛГ до 50%; кроме того, перестают обнаруживаться характерные суточные колебания секреции тестостерона – исчезают утренние пики, а на протяжении суток определяются низкие (вечерние) уровни тестостерона. Дополнительно снижение ЛГ у мужчин пожилого возраста происходит по причине повышения чувствительности к подавляющему действию тестостерона клеток, продуцирующих гонадотропин-рилизинг-гормон (гонадотрофов). При старении мужского организма атрофические процессы на уровне гонад затрагивают собственно клетки Лейдига и их рецепторный аппарат, что приводит к дополнительному снижению уровней тестостерона. Поэтому типичным для ВАД состоянием

андрогенного статуса является сочетание низких уровней тестостерона с нормальными уровнями ЛГ (Пашкова Е.Ю. и др., 2015).

В то же время некоторыми авторами отмечается, что патогенез ВАД дополняется в зависимости от возраста мужчин. Так, Анд у мужчин до 50 лет носит вторичный характер с преобладанием нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе, в 50-70 лет – носит смешанный характер, а после 70 лет - преимущественно первичный (Исмаилов С.И. и др., 2012). В связи с этим, подходы к коррекции Анд в различные возрастные периоды могут отличаться.

Важно отметить, что многие процессы старения мужского организма, такие как снижение минеральной плотности кости, уровней гемоглобина и мышечной массы, замедление роста волос на теле, ухудшение половой функции, а также физической и психической активности, во многом похожи на симптомы Анд у молодых мужчин. Однако симптомы Анд у пожилых мужчин часто маскируются сопутствующей коморбидной патологией. Так, например, нарушения сна, мышечная слабость, разбитость, упадок жизненных сил часто выявляются не только при ВАД, но и у лиц с ХСН со сниженной фракцией выброса (Терещенко С.Н. и др., 2020). Старение сопровождается нарастанием ожирения и другой хронической неинфекционной патологии, при этом Анд может выступать в качествеотягощающего фактора.

### **1.3.3 Андрогенный дефицит и ожирение**

По современным данным, ожирение ассоциировано с изменением уровня половых гормонов. В то же время половые гормоны сами по себе оказывают влияние на развитие фенотипа ожирения. В частности, показана тесная взаимосвязь между фенотипом ожирения и уровнем андрогенов у мужчин. Активность половых гормонов значительно зависит от концентрации СССГ. Уровень СССГ повышается с возрастом, ввиду чего уровень Тсв – снижается. Также получены доказательства в пользу того, что Анд у мужчин приводит к увеличению жировой МТ, а избыток жировой

ткани, в свою очередь, потенцирует развитие АнД (Гамидов С.И. и др., 2019). Ожирение у мужчин ассоциировано с низкими уровнями СССГ и Тобщ, при этом снижение уровня СССГ частично объясняет падение уровня Тсв (Corona G. et al., 2013). Несмотря на это, уровень Тсв при высоком ИМТ тоже падает. В одном из исследований более 40% мужчин с морбидным ожирением имели уровень Тсв ниже нормы (Hofstra J. et al., 2008).

Механизмы патогенеза АнД у мужчин с ожирением сложны и до конца не изучены. АнД, развивающийся на фоне ожирения, разные авторы связывают с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), СД 2 типа, АГ и дисфункцией жировой ткани (Corona G. et al., 2013). СОАС предрасполагает к развитию АнД, так как эпизоды апноэ во время ночного сна способны снижать амплитуду пульс-секреции ЛГ, что приводит к снижению пиковой секреции тестостерона в утренние часы (Мадаева И.М. и др., 2017). В исследовании других авторов было показано, что длительно существующий избыток жировой МТ приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , и активности макрофагов, что снижает синтез тестостерона клетками Лейдига и приводит к их разрушению. Гиперлептинемия, возникающая на фоне ожирения, также уменьшает уровни экспрессии гена фермента CYP11A1, участвующего в синтезе тестостерона (Wagner I. et al., 2016).

АнД у мужчин усугубляет нарушения липидного обмена и приводит накоплению жировой ткани, особенно в перивисцеральной области. Однако этот эффект может быть обратимым при назначении тестостерон-заместительной терапии (Karoor M.S. et al., 2015). При увеличении количества жировой ткани развивается синдром избытка ароматазы, что вызывает усиление конверсии тестостерона в Е2, который, в свою очередь, подавляет активность гонадотрофов. В результате этого уровень тестостерона опускается еще ниже, а масса висцерального жира продолжает расти, замыкая порочный круг ожирения и АнД (Гамидов С.И. и др., 2019).

Таким образом, ожирение у мужчин зачастую ассоциировано с низкими уровнями андрогенов. В качестве значимых факторов патогенеза АнД при ожирении стоит отметить ассоциированную с ожирением коморбидность (СОАС, СД 2 типа, АГ), дисбаланс адипокинов и медиаторов воспаления. При этом в большинстве случаев данные изменения обратимы при условии снижения жировой МТ.

#### **1.3.4 Механизмы влияния андрогенного дефицита на риск развития соматической патологии**

По современным данным, АнД ассоциирован не только с симптомами нижних мочевыводящих путей и расстройствами половой функции, возникающими на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), но и негативно влияет на состояния ряда других систем организма, что может быть обусловлено, участием тестостерона в белковом, минеральном, липидном и углеводном видах обмена веществ.

Наиболее широко изучено влияние тестостерона на белковый и минеральный обмены, а именно его анаболический эффект в отношении мышечной и костной ткани. Также была изучена роль тестостерона в регуляции гемопоеза, гемостаза и других гомеостатических процессах организма. Так, было показано, что наличие АнД у мужчин обуславливает раннее начало и более высокие темпы прогрессирования таких процессов старения организма, как саркопения, остеопороз, снижение гемоглобина и повышение агрегации тромбоцитов (Nieschlag E., 2020), ввиду чего АнД у мужчин по праву можно считать одним из ФР коморбидной отягощенности по патологии опорно-двигательной и кроветворной систем организма.

В литературе много данных и о негативном влиянии АнД на липидный обмен. Дефицит тестостерона способствует развитию абдоминального ожирения, проатерогенной дислипидемии, МС и, как следствие, патологию сердечно-сосудистой системы мужчин. Низкие уровни тестостерона негативно влияют на процессы липогенеза и липолиза висцеральных адипоцитов, что приводит к нарастанию массы висцерального жира и



изменению липидного обмена на системном уровне. В частности, в сыворотке крови у мужчин с АнД часто можно встретить более высокие уровни ОХ, ЛПНП, ТГ и низкие - ЛПВП (Гусова З.Р. и др., 2019). Также показано влияние уровней андрогенов крови на выраженность атеросклеротического поражения сосудистого русла. Так, в ряде исследований были выявлены: достоверная обратная корреляция уровней тестостерона со степенью атеросклеротической окклюзии коронарных артерий, толщиной интима-медиа сонных артерий, величиной систолического АД, индексом массы миокарда левого желудочка, а также более низкие уровни Тсв у пациентов с инструментально подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий (Шарвадзе Г.Г. и др., 2010). Эти результаты позволяют рассматривать АнД как фактор риска ГБ, ИБС и ЦВБ, а также их осложнений (ХСН, инфаркт миокарда и мозговой инсульт) у мужчин.

Важно отметить, что АнД не только способствует развитию, но и может влиять на тяжесть течения сердечно-сосудистой патологии и качество жизни таких пациентов. Так, в современной литературе встречается понятие «взаимно-потенцирующая триада», включающее сочетание ЭД, депрессии и ССЗ. Коморбидность данных состояний приводит к значительному снижению качества жизни, ухудшает прогноз и повышает риски внезапной смерти у мужчин. Общим патогенетическим механизмом данной триады является АнД, эндотелиальная дисфункция со снижением продукции оксида азота, нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и активация САС (Петрова Е. и др., 2019).

Предполагается, что андрогены влияют и на углеводный обмен. Многими авторами показано, что под воздействием 5-альфаредуктазы из тестостерона образуется 5-альфа-дигидротестостерон и 17-бета-эстрадиол, последний усиливает синтез контринсулярного соматотропного гормона, что вызывает нарушение толерантности к углеводам, повышение уровня инсулина, развитие ИР и, как следствие, МС и СД 2 типа (Ottarsdottir K. et al.,

2018; Pasquali R. et al., 2020; Wang X. et al., 2020). Также показано, что гиперинсулинемия, возникающая на фоне ИР у мужчин с МС, оказывает подавляющее влияние на синтез сывороточного тестостерона. Ввиду столь тесных взаимосвязей уровней тестостерона и состояния липидного и углеводного обменов, некоторыми авторами даже предложено выделение Анд в качестве дополнительного критерия МС (Berg W.T et al., 2020; Лутов Ю.В., 2018; Лутов Ю.В. и др., 2017).

В отношении хронической соматической патологии других органов и систем также показано, что тестостерон может оказывать влияние на течение некоторых заболеваний (Bulkhi A.A. et al., 2020; Noto C.N. et al., 2021; Webb K. et al., 2018). Однако, в этой области по-прежнему остается много нерешенных вопросов.

Важно отметить, что основой коррекции Анд является тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ). Наиболее широко установлены показания к применению ТЗТ в урологической практике, однако последнее время о необходимости диагностики и коррекции Анд задумываются все больше специалистов. Если ранее применение ТЗТ было направлено только на нормализацию эректильной функции, то сейчас проводится поиск потенциальных точек приложения ТЗТ в отношении патологии различных органов и систем. Например, показано, что применение препаратов тестостерона у мужчин с ИБС (Malkin C. et al., 2004), СД 2 типа (Hackett G., 2019), а также депрессивными расстройствами (Walther Andreas et al., 2019) улучшают качество жизни, уменьшают выраженность клинических проявлений основного заболевания и количество госпитализаций в стационар. Отдельно стоит отметить роль коррекции Анд у мужчин с ожирением. Нормализация МТ у мужчин с ожирением – трудная задача, требующая комплексного подхода. Помимо немедикаментозных методов коррекции МТ в ряде случаев приходится прибегать к медикаментозной поддержке. Так, неоднократно показано, что сочетание Анд с ожирением у мужчин затрудняет перестройку метаболизма организма и набор мышечной

массы. В данной ситуации добавление препаратов тестостерона в терапию ожирения увеличивает шансы достижения целевой МТ (Ng Tang Fui, M. et al., 2016).

Не менее значимыми андрогенами являются ДГЭА и ДГЭА-С. Недавние исследования выявили наличие отрицательных ассоциаций уровней ДГЭА-С в крови с повышенными уровнями тревоги и депрессии, а также показали, что прием препаратов ДГЭА обладает значительным антидепрессивным действием и эффективен в лечении даже больших депрессивных эпизодов. Выявленные закономерности могут быть объяснены способностью ДГЭА-С модулировать многие нейробиологические процессы, связанные с рецепторами глутамата и катехоламинов, стимулировать нейрогенез, оказывать нейропротективные, антиглюкокортикоидные, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты (Maninger N. et al., 2009; Peixoto C. et al., 2018). Антиоксидантные свойства ДГЭА, которые заключаются в торможении реакции перекисного окисления липидов в ЦНС, благоприятно влияют и на течение болезни Альцгеймера (Maninger N. et al., 2009).

ДГЭА и ДГЭА-С обладают иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами и за пределами ЦНС. В частности, они уменьшают продукцию ИЛ-6, чем тормозят прогрессирование ревматоидного артрита, остеопороза и атеросклероза (Young D. et al., 1999). Помимо этого, ДГЭА снижает активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, что приводит к снижению прогрессирования некоторых видов рака и атеросклероза (Lang K. et al., 2015). Многие независимые оригинальные исследования выявили связь низких уровней ДГЭА и ДГЭА-С в сыворотке крови с повышением риска развития остеопороза и ряда ССЗ, а также с общим уровнем летальности (Voiko A.S. et al., 2020; Jia X. et al., 2020). В свою очередь дефицит ДГЭА был ассоциирован с СД 2 типа, системной красной волчанкой и отдельными злокачественными новообразованиями (Olech E. et al., 2005).

Также в литературе встречаются данные об антидиабетических, противоаллергических, противоопухолевых эффектах терапии препаратами ДГЭА, и показана его значимость в лечении ожирения, профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы (Sahu P. et al., 2020). Это значит, что снижение уровней ДГЭА и ДГЭА-С повышает риски развития целого ряда хронических соматических заболеваний, а достижение нормальных уровней ДГЭА и ДГЭА-С может обладать защитным эффектом в отношении данных заболеваний, повышать уровень качества жизни, а также увеличивать продолжительность жизни (Ginter S., 2019).

Таким образом, коморбидность сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний имеет множество модифицируемых ФР, своевременная коррекция которых имеет огромное значение для сохранения здоровья мужчин. Однако не стоит забывать о наличии особых групп пациентов, у которых склонность к нейро-гуморальным нарушениям заложена еще с рождения.

#### **1.4 Молекулярно-генетические механизмы, участвующие в формировании андрогенного дефицита и ожирения**

Генотип вносит основной вклад в формирование фенотипа. В связи с этим становится понятным, что мужчины с Анд могут иметь неблагоприятную наследственность. По современным представлениям, существенная роль в патогенезе многофакторных, полигенных заболеваний, к которым относятся и Анд, принадлежит генетическому полиморфизму. Отличия геномных последовательностей ДНК размером в один нуклеотид – однонуклеотидные полиморфизмы, у представителей одного вида, включая человека, являются наиболее частым источником межиндивидуальной вариации (Desmarchelier C. et al., 2020). Следовательно, точечные мутации, приводящие к изменению аминокислотной последовательности в кодируемом белке, могут вносить вклад в предрасположенность к целому ряду заболеваний и патологических состояний. В настоящий момент уже

выявлено несколько генов, продукты которых могут прямо или косвенно участвовать в определении состояния андрогенного статуса у мужчин.

Наиболее широко изучен полиморфизм GAG-повторов гена рецептора андрогенов (*AR*), принимающий непосредственное участие в реализации биологических эффектов тестостерона и определяющий чувствительность рецепторов к действию андрогенов. Ген *AR* состоит из восьми экзонов, для первого из которых характерно наличие последовательности повторов CAG (цитозин-аденин-гуанин). Триплет CAG кодирует аминокислоту глутамин, поэтому от числа тринуклеотидных повторов зависит количество глутамина в белке. Так, меньшему числу CAG-повторов соответствует меньшая степень конформационных изменений рецептора, что делает прочнее связь гормона и рецептора и приводит к повышению транскрипционной активности *AR*. Напротив, с увеличением числа CAG-повторов связь между андрогенами и рецептором становится слабее, и транскрипционная активность *AR* падает. Таким образом, большее число CAG-повторов в гене рецептора *AR* приводит к ослаблению чувствительности к андрогенам и более раннему развитию клинических признаков АнД (Хрипун И.А. и др., 2015).

Другим не менее значимым геном, оказывающим непосредственное влияние на состояние андрогенного статуса, является *CYP19A1* (Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1), который кодирует ароматазу – фермент, катализирующий превращение андрогенов в эстрогены. Известны полиморфизмы гена *CYP19A1*, влияющие на уровень экспрессии и активности фермента, что в свою очередь выражается изменением соотношения андрогенов и эстрогенов в организме. Так, в исследовании Файзуллина Л.З. с соавторами показано, что гомозиготное носительство однонуклеотидных полиморфизмов rs749292 (A/G) и rs2414096 (A/G) гена *CYP19A1* ассоциировано с более низкими уровнями тестостерона, ЛГ и ФСГ, и более высокими – E<sub>2</sub>, что может быть объяснено увеличением ферментативной активности ароматазы (Файзуллин Л.З. и др., 2013). Повышение уровней эстрогенов у мужчин, обусловленное синдромом

избытка ароматазы, приводит к снижению выработки ЛГ гипофизом по механизму отрицательной обратной связи, что, в свою очередь, тормозит синтез андрогенов в яичках (Li F.P. et al., 2020). С нарастанием жировой МТ, увеличивается и количество ароматазы, что усугубляет вышеуказанные нарушения и формирует своего рода «порочный замкнутый круг» (Kelly D. et al., 2015).

К настоящему времени исследования в области генетики обнаружили более сотни локусов, которые косвенно могут влиять на состояние андрогенного статуса у мужчин (Younes S. et al., 2021). Среди них стоит отметить некоторые полиморфизмы гена *FTO* (fat mass and obesity associated), который кодирует альфа-кето-глутарат-зависимую диоксигеназу (отвечает за деметилирование РНК и одноцепочечных ДНК). Белок гена *FTO* продуцируется в различных тканях организма в зависимости от этапа онтогенеза, и связан, прежде всего, с регулированием энергетического баланса, а также развитием и дифференцировкой жировой ткани (Кучер А.Н., 2020). В отношении данного гена обнаружено уже несколько десятков полиморфизмов, ассоциированных с ИМТ и фенотипом ожирения, количественными показателями АД и липидного обмена, а также развитием ИБС, СД 2 типа и МС (Huong P.T. et al., 2021). Одним из перспективных полиморфизмов гена *FTO* является Т/А (rs9939609). Согласно литературным данным, распространенность полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* варьирует от пола и от региона проживания. Так, например частота встречаемости Т/А, и А/А у мужчин в Московской области составляет 51,4% и 20,1% соответственно (Батурин А.К. и др., 2014). В ряде исследований установлено, что А-аллель полиморфизма rs9939609 гена *FTO* связана с повышенным риском развития ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и АГ, а носители генотипа А/А в большей степени подвержены риску накопления жировой МТ, чем носители генотипа Т/Т, при этом носительство хотя бы одного Т-аллеля существенно снижает риск накопления избыточной жировой МТ. Это объясняется тем, что ген,

содержащий в своём составе нуклеотид А, подвержен большей экспрессии, чем ген, в составе которого имеется нуклеотид Т (Кучер А.Н., 2020). Высокий уровень белкового продукта гена *FTO*, обусловленный большей экспрессией гена, активирует центр голода и стимулирует увеличение потребления пищи, что и приводит к росту жировой МТ (Lan N. et al., 2020). Таким образом, можно предположить, что у носителей полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* имеется склонность к избыточному накоплению жировой МТ. Также этот полиморфизм, через увеличение количества ароматазы в организме, может опосредованно предопределять предрасположенность и к развитию АнД у мужчин.

В качестве другого гена-кандидата, потенциально оказывающего влияние на состояние андрогенного статуса, стоит отметить ген *ACE* (Angiotensin converting enzyme). Ген *ACE* кодирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который стимулирует секрецию альдостерона, катализирует образование сильнодействующего сосудосуживающего агента ангиотензина II (АТ II), и принимает участие в регуляции метаболизма во многих тканях организма, включая жировую (Neves M.F. et al., 2018). АТ II стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов иммунными клетками, потенцирует развитие окислительного стресса и повышает артериальную жесткость (McMaster W.G. et al., 2015; Rykhtina V. et al., 2014). В настоящий момент отмечено несколько мутаций гена *ACE*, которые могут выступать в качестве факторов риска АнД. Одним из перспективных является инсерционно-делеционный полиморфизм I/D (rs4646994) гена *ACE*, который заключается в наличии (I) или отсутствии (D) Alu-вставки длиной 287 пар оснований в интроне 16 вышеуказанного гена. По современным данным частота генотипов I/I, I/D и D/D полиморфизма rs4646994 гена *ACE* в общей выборке лиц сибирской популяции составляет 24,5%, 53,1% и 22,4% (Мулерова Т.А. и др., 2021). В ряде исследований показано, что носительство генотипов D/D и I/D данного полиморфизма, приводит к повышению риска развития ИБС у пациентов с СД 2 типа

(Nemeed R.N. et al., 2020) и ГБ у женщин пременопаузального возраста (Falbová D. et al., 2019). Учитывая влияние полиморфизма гена *ACE* на развитие окислительного стресса и артериальную жесткость, в частности сосудов гонад, можно было предположить значимость носительства D-аллеля rs4646994 в развитии АнД у мужчин.

Большой интерес представляет идентификация генов-кандидатов ожирения. При обследовании детей и взрослых в различных популяциях выявлено более 100 генетических полиморфизмов, связанных с этим заболеванием (Carlos F. et al., 2013; Marcadenti A. et al., 2013; Silva C.F. et al., 2013). Так, показана выраженная ассоциация полиморфизма T/A (rs9939609) гена *FTO* с увеличением ИМТ, жировой массы, отсутствием чувства насыщения пищей и повышением (в 1,5-2 раза) риска развития ожирения (Mitchell J. et al., 2010; Zimmermann E. et al., 2011). Наиболее тесная связь установлена между ожирением и полиморфизмом этого гена в европейской, японской и мексиканской популяциях. Частота встречаемости мутантного аллеля *FTO* составляет 46-51% среди жителей Западной и Центральной Европы, Западной Африки и только 16% - в Китае (Hennig B. et al., 2009; Legry V. et al., 2009).

Важную роль в регуляции величины жировой массы играет и полиморфизм гена  $\beta_3$ -адренорецепторов (*ADRB3*), который также может рассматриваться в качестве гена-кандидата ожирения. Мутация в кодоне 64 из *ADRB3* приводит к замене триптофана на аргинин (Tr64Arg) в белке рецептора и ассоциируется с повышенной массой тела. Результаты исследований с включением 11 тыс. человек свидетельствуют о том, что мутация Tr64Arg гена *ADRB3* широко распространена в нескольких этнических группах и связана с увеличением массы тела, висцеральным ожирением, резистентностью к инсулину и более ранним (на 22 года раньше) развитием СД 2-го типа (De Luis D. et al., 2007; Thomas G. et al., 2000).

Значительное количество исследований посвящено генам, связанным с энерготратами, такими как гены, кодирующие митохондриальные



разобшающие белки (*UCPs*), которые представляют собой семейство мембранных белков, носителей анионов, расположенных на внутренней стороне мембране митохондрий (Dalgaard L.T. et al., 2011). Наиболее изученными в этом плане являются полиморфизм rs659366 (G/A) гена разобшающего белка 2 (*UCP2*) – ключевого регулятора энергетического баланса. Он присутствует на внутренней мембране митохондрий, опосредует утечку протонов через внутреннюю мембрану путем разобщения окисления АТФ, таким образом уменьшая производство АТФ в митохондриальной дыхательной цепи. Эффектом *UCP2* может быть ингибирование стимулированной глюкозой секреции инсулина (Chan C.V. et al., 2006).

Метаанализ, включающий 12 исследований полиморфизма rs659366 (G/A) гена *UCP2*, с общим количеством обследованных 7390 (контрольная группа) и 9890 (пациенты с ожирением), показал статистически значимую ассоциацию с ожирением у выходцев из Европы, в отличие от выходцев из Азии, где связи с ожирением не выявлено (Li Q. et al., 2013).

Анализ результатов исследований полиморфизмов: rs9939609 гена жировой ткани *FTO*, rs4994 гена  $\beta_3$ -адренорецептора (*ADRB3*), rs659366 гена разобшающего белка 2 (*UCP2*), rs5219 гена АТФ-зависимого калиевого канала (*KCNJ11*) свидетельствовал о наличии связи этих полиморфизмов с риском развития ожирения у населения России (Батулин А.К. и др., 2015).

### **Заключение**

Для разработки эффективных подходов к профилактике, лечению и реабилитации заболеваний в условиях коморбидности необходимо выявление общих факторов риска и механизмов формирования сочетанной патологии. В клинических рекомендациях по алгоритмам диагностики и лечения коморбидной патологии в клинической практике указаны основные факторы риска коморбидной соматической патологии, включая артериальную гипертензию, курение, злоупотребление алкоголем, нарушение обмена липидов, ожирение, неправильное питание, низкую физическую активность и повышенную гликемию. Однако в указанном перечне отсутствует АНД,

несмотря на довольно большое количество исследований, свидетельствующих о его роли в развитии соматической патологии. В диссертационном исследовании обсуждается вопрос, можно ли рассматривать АД как непосредственный фактор риска соматической коморбидности, или он выступает фактором, опосредующим и/или усиливающим эффекты других более значимых факторов риска коморбидности, например, ожирения. В отношении последнего также остаются нерешенные вопросы. Так, ключевое значение в развитии соматической коморбидности отводится ассоциированной с абдоминальным ожирением дисфункции висцеральной жировой ткани. В то же время, сведения о влиянии абдоминального (верхнего) типа распределения жира на коморбидную отягощенность у лиц с нормальной и избыточной массой тела практически отсутствуют. Таким образом, диссертационное исследование посвящено актуальным и малоизученным вопросам патогенетической обусловленности коморбидности патологии сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Характеристика объектов исследования

Было проведено комплексное обследование 514 пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 75 лет, планово госпитализированных в терапевтические отделения клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск) с ухудшением течения хронической патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и опорно-двигательной систем в период с 2018 по 2021 гг. Исследование соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации, правилам клинической практики в Российской Федерации и одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФИЦ ФТМ (заключение №7 от 4.05.2018). Все пациенты перед включением в исследование были ознакомлены с содержанием работы и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

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

В соответствии с разработанным дизайном (табл. 1) проведено одноцентровое поперечное одномоментное выборочное обследование мужчин – пациентов терапевтической клиники.

**Таблица 1.** Дизайн исследования.

1. Оценка соответствия критериям включения пациента в исследование
2. Ознакомление пациента с ходом исследования
3. Подписание добровольного информированного согласия
4. Общеклиническое обследование пациента (сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр пациента)
5. Анкетирование
6. Забор венозной крови для определения гормонально-биохимических параметров
7. Взятие образца буккального эпителия для проведения молекулярно-генетического исследования
8. Антропометрия
9. Составление базы данных
10. Статистический анализ данных
11. Представление полученных результатов

**Примечание.** В таблице представлены этапы исследования в хронологическом порядке.

В ходе статистического анализа данных в соответствии с поставленными задачами выделены следующие группы мужчин (табл. 2).

**Таблица 2.** Разделение участников исследования на группы.

Задача	Группы (критерий, n чел.)	Всего (n чел.)
Оценка ассоциации коморбидной патологии с ИМТ у мужчин - пациентов клиники	ИМТ<25,0 кг/м <sup>2</sup> , n=99	514
	25,0≤ИМТ<30,0 кг/м <sup>2</sup> , n=193	
	ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> , n=222	
Оценка ассоциации коморбидной патологии с ИМТ и ТРЖ у мужчин - пациентов клиники	ИМТ<25,0 кг/м <sup>2</sup> + ОТ/ОБ<0,95, n=82	514
	25,0≤ИМТ<30,0 кг/м <sup>2</sup> + ОТ/ОБ<0,95, n=88	
	ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> + ОТ/ОБ<0,95, n=33	
	ИМТ<25,0 кг/м <sup>2</sup> + ОТ/ОБ ≥0,95, n=17	
	25,0≤ИМТ<30,0 кг/м <sup>2</sup> + ОТ/ОБ ≥0,95, n=105	
	ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> + ОТ/ОБ ≥0,95, n=189	
Характеристика андрогенного статуса и оценка ассоциации коморбидной патологии с Анд у мужчин – пациентов клиники;	Тобщ≥12,1 ммоль/л, n=318	484
	Тобщ<12,1 ммоль/л, n=166	
Оценка ассоциации тяжести течения ГБ с Анд у мужчин	ГБ без ИБС/ОНМК, n =134	296
	ГБ с ИБС/ОНМК, n=162	
Оценка ассоциации носительства полиморфизма rs9939609 гена <i>FTO</i> с особенностями андрогенного статуса у мужчин	T/T, n=38	139
	A/T, n=56	
	A/A, n=45	
Оценка ассоциации носительства полиморфизма rs4646994 гена <i>ACE</i> с особенностями андрогенного статуса у мужчин	I/I, n=17	82
	I/D, n=41	
	D/D, n=24	

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела, ТРЖ – тип распределения жира, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер, Анд – андрогенный дефицит, Тобщ – общий тестостерон, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС-ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

## **2.2 Методы исследования**

Всем участникам исследования были проведены: общеклиническое обследование, анкетирование, антропометрия и оценка коморбидной отягощенности. Далее, в зависимости от задач исследования, были оценены биохимические и гормональные показатели крови, а также проведено молекулярно-генетическое тестирование.

### **2.2.1 Клиническое обследование**

Клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, физикального осмотра, анализа ранее проводимых обследований, нацеленных на оценку морбидного фона и выявление ФР хронических неинфекционных заболеваний, а также учет регулярно принимаемых лекарственных препаратов, которые могут оказывать влияние на состояние андрогенного статуса (бета-адреноблокаторы и калийсберегающие диуретики). Все участники исследования на момент обследования (анкетирование, антропометрия, забор венозной крови) длительно находились на ранее подобранной терапии.

### **2.2.2 Анкетирование**

Для оценки качества жизни, выраженности симптомов старения, наличия тревоги или депрессии было проведено анкетирование участников исследования. Все используемые опросники являются валидизированными и подходят для использования в условиях терапевтической клиники.

#### **2.2.2.1 Оценка качества жизни**

Для оценки качества жизни был применен краткий опросник ВОЗ - World Health Organization Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF). Опросник учитывает различные сферы качества жизни, такие как физическое и психические здоровье, социальное благополучие, окружающая среда, и состоит из 26 вопросов и 5 вариантов ответов на каждый из них. Возможная сумма баллов составляет от 26 до 130, за счет физической (7-35 баллов),

психической (6-30 баллов) и социальной (3-15 баллов) сфер жизни и влияния окружающей среды (8-40 баллов). Качество жизни в выбранной сфере жизни тем выше, чем больше сумма набранных баллов в соответствующем разделе опросника. Так, сумма баллов от 0% до 20% расценена как низкий, от 21% до 40% - пониженный, от 41% до 60% - средний, от 61% до 80% - повышенный, от 81% до 100% - высокий уровень качества жизни в соответствующей сфере (World Health Organization, 1996).

#### **2.2.2.2 Оценка функции предстательной железы**

Для оценки функции предстательной железы был применен опросник International Prostate Symptom Score (IPSS). Опросник позволяет оценить наличие и степень тяжести расстройств мочеиспускания, обусловленных патологией предстательной железы за последний месяц, а также их влияние на качество жизни. Возможная сумма баллов составляет от 0 до 35. Сумма баллов, равная 0, оценивалась как отсутствие нарушений, от 1 до 7 – легкая, от 8 до 19 баллов – умеренная, от 20 и выше – тяжелая степень нарушений функции предстательной железы. Также в опроснике отдельно вынесен индекс качества жизни при расстройствах мочеиспускания (QoL) с возможной суммой баллов от 0 до 6, где 0 – высокий уровень качества жизни, а 6 – крайне низкий (Cockett A.T., 1992).

#### **2.2.2.3 Оценка эректильной функции**

Для оценки эректильной функции был использован Международный Индекс Эректильной Функции – 5 (МИЭФ-5). Опросник позволяет оценить выраженность нарушений эректильной функции. Возможная сумма баллов составляет от 0 до 25. Сумма баллов от 0 до 10 оценивалась как выраженная, от 11 до 15 – умеренная, от 16 до 20 баллов – легкая эректильная дисфункция, от 21 и выше – вариант нормы (Rosen R.C. et al., 1999).

#### **2.2.2.4 Оценка выраженности старения**

Для оценки выраженности симптомов старения был использован опросник Aging Male Symptoms (AMS). Опросник учитывает наличие и

степень выраженности признаков старения и психологической истощенности организма, а также нарушений сексуальной функции у мужчин, и в целом предназначен для оценки выраженности возраст-ассоциированных клинических проявлений АнД. AMS состоит из 17 вопросов и 5 вариантов ответов на каждый из них. Возможная сумма баллов составляет от 17 до 85. Сумма баллов от 17 до 26 оценена как отсутствие, от 27 до 36 – минимальные, от 37 до 49 баллов – умеренные, от 50 и выше – выраженные клинические признаки старения (Daig I. et al., 2003).

#### **2.2.2.5 Оценка уровня тревоги и депрессии**

Состояние психоэмоционального фона оценивалось с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). HADS состоит из двух разделов, посвященных тревоге и депрессии соответственно. Каждый раздел состоит из 7 вопросов и 4 вариантов ответов. Возможная сумма баллов по каждому разделу составляет от 0 до 21. Сумма баллов от 0 до 7 баллов расценена как вариант нормы, от 8 до 10 - субклинически выраженная тревога/депрессия, от 11 и выше — клинически выраженная тревога/депрессия (Zigmond A.S. et al., 1983).

#### **2.2.3 Антропометрия**

В утреннее время (8:00-8:30) натошак всем пациентам проводили определение линейных и обхватных размеров (см), а также МТ (кг). Оценивали следующие параметры:

- длина тела (рост), измерение проводили в положении стоя с использованием ростомера с точностью до 0,5 см;
- окружность талии (ОТ), измерение проводили в положении стоя с использованием сантиметровой ленты на уровне середины отрезка, соединяющего нижний край ребер и гребень подвздошной кости с точностью до 0,5 см;



- окружность бедер (ОБ), измерение проводили в положении стоя с использованием сантиметровой ленты на уровне больших вертелов бедренных костей с точностью до 0,5 см;

- МТ, измерение проводили с использованием напольных медицинских весов с точностью до 0,1 кг;

- относительное (жир, %) и абсолютное (жир, кг) содержание жира в организме определяли с использованием автоматического жираанализатора «OMRON» (Япония).

На основании данных антропометрии проводили расчет показателей:

-  $ИМТ = МТ \text{ (кг)} / \text{рост (м)}^2$ ;

-  $ОТ/ОБ = ОТ \text{ (см)} / ОБ \text{ (см)}$ .

#### 2.2.4 Оценка коморбидной отягощенности

Для оценки коморбидной отягощенности пациентов были учтены результаты общеклинического и антропометрического обследований, а также проведен ретроспективный анализ историй болезни с расчетом баллов по шкале CIRS (Cumulative illness rating scale). Шкала CIRS позволяет произвести дифференцированную оценку наличия патологии 14 органов и систем, а также степень их тяжести, по шкале от 0 до 4 баллов. Итого, возможная сумма баллов составляет от 0 до 56 (Miller M., Towers A., 1991). Шкала адаптирована диссертантом под задачи данного исследования с учетом современных классификаций, формулировки диагнозов (МКБ-11) и действующих референсных значений биохимических параметров (табл. 3).

**Таблица 3.** Адаптированная шкала коморбидности CIRS.

<b>Оценка поражения сердца</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения сердца, указанных ниже.
1 балл	- Инфаркт миокарда в анамнезе >5 лет назад; - ССН ФК I-II и/или прием антиангинальных препаратов по требованию; - ХСН I стадии по Стражеско-Василенко.

2 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Гипертрофия левого желудочка по результатам ЭКГ и/или ЭхоКГ;</li> <li>- ССН ФК III и/или ежедневный прием антиангинальных препаратов (нитраты; бета-блокаторы, антагонисты кальция);</li> <li>- ФП и/или радиочастотная абляция в анамнезе и/или ежедневный прием антиаритмических препаратов;</li> <li>- Блокада передней или задней ветви ЛНПГ;</li> <li>- ХСН IА стадии по Стражеско-Василенко.</li> </ul>
3 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Инфаркт миокарда &lt;5 лет назад и/или наличие признаков полной блокады ЛНПГ;</li> <li>- Положительный стресс-тест;</li> <li>- Состояние после реваскуляризации миокарда;</li> <li>- Паузы продолжительностью более 3000 мс при ХМ-ЭКГ;</li> <li>- ССН ФК VI;</li> <li>- ХСН IБ стадии по Стражеско-Василенко.</li> </ul>
4 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Клинически проявляющиеся жизнеугрожающие аритмии и/или имплантация электрокардиостимулятора/ кардиовертера-дефибриллятора;</li> <li>- Нестабильная стенокардия;</li> <li>- ХСН III стадии по Стражеско-Василенко.</li> </ul>
<b>Оценка поражения сосудов</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения сосудов, указанных ниже.
1 балл	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Гипертоническая болезнь, контролируемая без медикаментозной терапии;</li> <li>- Общий холестерин &gt; 5,0 ммоль/л.</li> </ul>
2 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ежедневный прием одного антигипертензивного препарата;</li> <li>- Один симптом атеросклероза сосудов (стенокардия, преходящая слепота, синдром перемежающейся хромоты, отсутствие пульса на артериях стоп, сосудистые шумы);</li> <li>- Аневризма аорты &lt; 4,0 см.</li> </ul>
3 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ежедневный приём <math>\geq 2</math> антигипертензивных препаратов;</li> <li>- <math>\geq 2</math> симптома атеросклероза сосудов.</li> </ul>
4 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Хирургическое лечение атеросклеротически измененных сосудов;</li> <li>- Аневризма аорты &gt; 4 см.</li> </ul>
<b>Оценка поражения кроветворной системы</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения кроветворной системы, указанных ниже.
1 балл	- Хроническая анемия легкой степени (гемоглобин > 90 г/л).

2 балла	- Хроническая анемия средней степени тяжести (гемоглобин = 70-90 г/л); - Лейкопения (общее количество лейкоцитов $2-4 \cdot 10^9$ клеток/л).
3 балла	- Анемия тяжелой степени тяжести (Hb < 70 г/л); - Лейкопения (общее количество лейкоцитов $< 2 \cdot 10^9$ клеток/л).
4 балла	- Онкогематологическая патология.
<b>Оценка поражений дыхательной системы</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения дыхательной системы, указанных ниже.
1 балл	- Стаж курения 10-20 пачка/лет; - Эпизоды острого бронхита $\geq 2$ раз в год; - Терапия бронхиальной астмы ингаляционными препаратами по требованию.
2 балла	- Стаж курения 20-40 пачка/лет; - Эпизоды пневмонии $\geq 2$ за последние 5 лет; - Ежедневное использование ингаляторов или теофиллина по поводу хронической обструктивной болезни легких / бронхиальной астмы.
3 балла	- Стаж курения $> 40$ пачка/лет; - ДН II-III степени; - Амбулаторное лечение пневмонии в настоящий момент.
4 балла	- Показания для оксигенотерапии; - Эпизод ДН в анамнезе, требующий инвазивной вентиляции легких; - Госпитализация по поводу пневмонии в настоящий момент; - ЗНО легких.
<b>Оценка поражения глаз, ушей, носа, горла и гортани</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения глаз, ушей, носа, горла и гортани, указанных ниже.
1 балл	- Миопия или гиперметропия легкой степени (до 3,0 дптр); - Хронический синусит; - Снижение слуха I степени.
2 балла	- Миопия или гиперметропия средней степени (от 3,25 до 6,0 дптр); - Снижение слуха II степени; - Хроническая патология ЛОР-органов, требующая ежедневной медикаментозной терапии; - Медикаментозная терапия головокружения.
3 балла	- Миопия или гиперметропия тяжелой степени (более 6,0 дптр);

	- Снижение слуха III степени;
4 балла	- Практическая слепота (больной не способен сосчитать пальцы на расстоянии 3 м); - Снижение слуха IV степени; - Ларингэктомия в анамнезе; - Показания к хирургическому лечению головокружения; - ЗНО ЛОР-органов, глаз.
<b>Оценка поражения верхних отделов ЖКТ</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения верхнего отдела ЖКТ, указанных ниже.
1 балл	- Изжога, прием антацидов/альгинатов по требованию; - Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.
2 балла	- Ежедневный прием ингибиторов протонной помпы и/или антацидов/альгинатов; - Подтвержденная язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки за последние 5 лет.
3 балла	- Любое расстройство глотания; - Положительная проба на скрытую кровь в кале; - Острая язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки.
4 балла	- Перфорация язвы в анамнезе; - Мелена в настоящий момент; - ЗНО верхних отделов ЖКТ.
<b>Оценка поражения нижних отделов ЖКТ</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения нижнего отдела ЖКТ, указанных ниже.
1 балл	- Запоры, прием слабительных по требованию; - Геморрой в стадии обострения; - Герниопластика в анамнезе.
2 балла	- Ежедневный прием осмотических слабительных; - Дивертикулёз и/или дивертикулит в анамнезе; - Неоперированная грыжа.
3 балла	- Эпизод копростазы за последний год; - Ежедневный прием стимулирующих слабительных или клизм.
4 балла	- Копростаз в настоящий момент или состояние после эпизода кишечной непроходимости; - Дивертикулит в настоящий момент;

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Кровотечение из нижних отделов ЖКТ в настоящий момент;</li> <li>- ЗНО нижних отделов ЖКТ.</li> </ul>
<b>Оценка поражения панкреато-гепатобилиарной зоны</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения панкреато-гепатобилиарной зоны, указанных ниже.
1 балл	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Гепатит в анамнезе &gt;5 лет назад;</li> <li>- Холецистэктомия в анамнезе.</li> </ul>
2 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Умеренное повышенное печеночных показателей (до 1,5 норм);</li> <li>- Гепатит в анамнезе &lt;5 лет назад;</li> <li>- Желчекаменная болезнь;</li> <li>- Ежедневное употребление алкоголя и/или употребление более 210 мл для мужчин / 135 мл для женщин чистого этанола в неделю в течение последних 5 лет.</li> </ul>
3 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Повышение общего билирубина &gt;2 норм;</li> <li>- Повышение АСТ / АЛТ &gt;1,5 норм;</li> <li>- Хронический панкреатит и/или ежедневный прием ферментов поджелудочной железы.</li> </ul>
4 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Острый холецистит;</li> <li>- Острый панкреатит;</li> <li>- Активный гепатит;</li> <li>- Билиарная обструкция;</li> <li>- ЗНО панкреато-гепатобилиарной зоны.</li> </ul>
<b>Оценка поражения почек</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения почек, указанных ниже.
1 балл	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эпизод отхождения камня за последние 10 лет или бессимптомная мочекаменная болезнь;</li> <li>- Эпизод острого пиелонефрита за последние 5 лет.</li> </ul>
2 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Хронический пиелонефрит или гломерулонефрит;</li> <li>- Повышение креатинина сыворотки до 1,5-3,0 норм без приема мочегонных или антигипертензивных препаратов.</li> </ul>
3 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Острый пиелонефрит или гломерулонефрит;</li> <li>- Повышение креатинина сыворотки до 1,5-3,0 норм в сочетании с приемом диуретика, антигипертензивного препарата или бикарбонатов;</li> <li>- Повышение креатинина сыворотки &gt;3,0 норм.</li> </ul>

4 балла	- Показания для заместительной почечной терапии; - Карцинома почки.
<b>Оценка поражения мочеполовой системы</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения мочеполовой системы, указанных ниже.
1 балл	- ДГПЖ без нарушения мочеиспускания; - Стрессовое недержание мочи;
2 балла	- ДГПЖ с нарушением мочеиспускания; - Состояние после трансуретральной резекции предстательной железы; - Постановка цистостомы, нефростомы или наличие везикулоэктомии; - Текущая инфекция мочевыводящих путей.
3 балла	- Рак предстательной железы in situ; - 3 и более эпизода рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей за последний год у мужчин; - Эпизод уросепсиса за последний год; - Гематурия.
4 балла	- Рак предстательной железы, обструкция мочевого пузыря; - Текущий уросепсис; - Любое ЗНО мочевыводящих путей.
<b>Оценка поражения опорно-двигательного аппарата и кожи</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения опорно-двигательного аппарата и кожи, указанных ниже.
1 балл	- Легкое ограничение повседневной активности вследствие патологии суставов и/или эпизодический прием препаратов по поводу артрита; - Инфекции кожи, требующие антибиотикотерапии за последний год; - Наличие немеланомных опухолей кожи.
2 балла	- Умеренное ограничение повседневной активности и/или использование вспомогательных устройств и/или ежедневный прием препаратов по поводу артрита; - Ежедневный прием препаратов по поводу хронических заболеваний кожи; - Меланома без метастазов.
3 балла	- Существенное нарушение повседневной активности вследствие артрита; - Компрессионные переломы позвоночника при остеопорозе.
4 балла	- Тяжелая деформация сустава и/или привязанность к инвалидному креслу из-за патологии опорно-двигательного аппарата;

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Остеомиелит;</li> <li>- ЗНО опорно-двигательного аппарата;</li> <li>- Меланома с метастазами.</li> </ul>
<b>Оценка патологии нервной системы</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения нервной системы, указанных ниже.
1 балл	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Эпизодические головные боли, требующие приема препаратов;</li> <li>- Транзиторная ишемическая атака в анамнезе.</li> </ul>
2 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Хронические головные боли, требующие ежедневного приема препаратов;</li> <li>- Состояние после цереброваскулярных событий без неврологического дефицита;</li> <li>- Нейродегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз и т.д.), купированные на фоне терапии.</li> </ul>
3 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Состояние после цереброваскулярных событий с неврологическим дефицитом, не ограничивающим самообслуживание;</li> <li>- Любая нейрохирургическая операция на органах ЦНС;</li> <li>- Нейродегенеративные заболевания с сохраняющимися симптомами, несмотря на терапию.</li> </ul>
4 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Состояние после цереброваскулярных событий с неврологическим дефицитом, ограничивающим самообслуживание;</li> <li>- Нейродегенеративные заболевания, приводящие к утрате способности к самообслуживанию.</li> </ul>
<b>Оценка патологии эндокринной системы</b>	
0 баллов	- Нет признаков поражения эндокринной системы, указанных ниже.
1 балл	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ИМТ &gt; 30 кг/м<sup>2</sup>;</li> <li>- НУО, целевые значения гликемии достигнуты при соблюдении диеты;</li> <li>- Гормонзаместительная терапия патологии щитовидной железы.</li> </ul>
2 балла	- НУО, целевые значения гликемии достигнуты на фоне сахароснижающей терапии.
3 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- НУО, целевые значения гликемии не достигнуты на фоне сахароснижающей терапии и нет госпитализаций по поводу острых осложнений СД за последний год;</li> <li>- ИМТ &gt; 45 кг/м<sup>2</sup>;</li> <li>- Любое электролитное нарушение, требующее стационарного лечения.</li> </ul>

4 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- НУО, целевые значения гликемии не достигнуты на фоне сахароснижающей терапии и есть госпитализаций по поводу острых осложнений СД за последний год;</li> <li>- Заместительной гормональная терапия патологии надпочечников;</li> <li>- Карцинома надпочечников/щитовидной железы.</li> </ul>
<b>Оценка психиатрических заболеваний</b>	
0 баллов	Нет психиатрических нарушений или соответствующего анамнеза.
1 балл	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Незначительные психические нарушения на данный момент или в анамнезе (амбулаторное лечение по поводу психического заболевания во время обострения, амбулаторное лечение депрессии &gt;10 лет назад);</li> <li>- Эпизодическое использование «малых» транквилизаторов по поводу приступов тревоги;</li> <li>- Умеренные когнитивные нарушения (краткая шкала оценки ментального статуса 25-27 баллов).</li> </ul>
2 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Большое депрессивное расстройство согласно критериям DSM-IV за последние 10 лет (с лечением или без терапии в анамнезе);</li> <li>- Любая госпитализация в психиатрический стационар и/или психотический эпизод в анамнезе;</li> <li>- Наркомания и/или токсикомания &gt;10 лет назад;</li> <li>- Легкая деменция (краткая шкала оценки ментального статуса 20-24 балла).</li> </ul>
3 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Большое депрессивное расстройство согласно критериям DSM-IV в настоящее время или <math>\geq 2</math> эпизодов больших депрессивных расстройств за последние 10 лет;</li> <li>- Ежедневное использование транквилизаторов;</li> <li>- Наркомания или другие зависимости в настоящее время в соответствии с критериями DSM-IV;</li> <li>- Показания для ежедневного приема антипсихотических препаратов;</li> <li>- Потенциальная возможность суицида в настоящий момент или попытки суицида в анамнезе;</li> <li>- Умеренная деменция (краткая шкала ментального статуса 10-19 баллов).</li> </ul>
4 балла	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Психическое заболевание в настоящее время, требующее госпитализации в психиатрический стационар или привязанность к стационару или необходимость в интенсивном амбулаторном наблюдении психиатром (тяжелая депрессия, суицидальные попытки, острый психоз, тяжелая</li> </ul>



	ажитации из-за деменции, тяжелая наркомания и т.д.); - Тяжелая деменция (краткая шкала ментального статуса <10 баллов); - Делирий на фоне гипонатриемии, требующий госпитализации.
--	--

**Примечание.** ССН - сердечно-сосудистая недостаточность, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса, ХМ-ЭКГ – Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ДН – дыхательная недостаточность, ЗНО – злокачественное новообразование, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ЦНС – центральная нервная система, ИМТ – индекс массы тела, НУО – нарушение углеводного обмена.

### 2.2.5 Биохимическое исследование сыворотки крови

В утреннее время (7:30-8:00) натощак производился забор 10 мл венозной крови из локтевой вены в вакуумную пробирку с clot-активатором и олефиновым гелем (желтая крышка). Кровь центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин. Сыворотку хранили при температуре +4°C. Измерения биохимических показателей крови были проведены на базе клинко-диагностической лаборатории клиники ФИЦ ФТМ с использованием коммерческих реактивов.

Ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (ThermoElectronCorp, Финляндия) определяли уровни:

- аланинаминотрансферазы (референсный интервал 0-50,0 Ед/л);
- аспартатаминотрансферазы (референсный интервал 0-50,0 Ед/л);
- общего холестерина (референсный интервал 0-5,0 ммоль/л);
- холестерина липопротеидов высокой плотности (референсный интервал 0,9-1,55 ммоль/л);
- холестерина липопротеидов низкой плотности (референсный интервал 0-3,0 ммоль/л);
- триглицеридов (референсный интервал 0,5-1,7 ммоль/л);

- мочевой кислоты (референсный интервал 208,0-428,0 мкмоль/л);
- общего белка (референсный интервал 65,0-85,0 г/л);
- креатинина (референсный интервал 44,0-115,0 мкмоль/л);
- мочевины (референсный интервал 2,8-7,2 ммоль/л);
- С-реактивного белка (референсный интервал 0-5,0 мг/л).

Фотометрическим методом на анализаторе «Photomer 5010» (BoehringerMannheim, Германия) определяли уровни глюкозы (референсный интервал 3,5-6,4 ммоль/л).

### **2.3.6 Гормональное исследование сыворотки крови**

В утреннее время (7:30-8:00) натощак производился забор 10 мл венозной крови из локтевой вены в вакуумную пробирку с клот-активатором и олефиновым гелем (желтая крышка). Кровь центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин. Сыворотку хранили при температуре -18°C. Измерения содержания гормонов в сыворотке были произведены на базе лаборатории эндокринологии ФИЦ ФТМ при участии с.н.с., к.м.н. Кузьминовой О.И.

Иммуноферментным методом на микропланшетном анализаторе «Immunochem-2100» (НТИ, США) с использованием отечественных реактивов определяли уровни:

- общего тестостерона (Алкор Био, Россия; референсный интервал 12,1 – 38,3 нмоль/л нмоль/л);
- секс-стероид-связывающего глобулина (Алкор Био, Россия, референсный интервал 12,4-78,4 нмоль/л);
- дегидроэпиандростерон-сульфата (Алкор Био, Россия; референсный интервал 1,0-4,2 мкг/мл);
- эстрадиола (ДРГ Техсистемс, Россия; референсный интервал 30,1-68,4 пг/мл);
- лютеинизирующего гормона (Алкор Био, Россия, референсный интервал 0,8-8,4 мМЕ/мл).

Определение свободного тестостерона (референсный интервал  $\geq 0,243$  нмоль/л) производили расчетным методом с использованием калькулятора на сайте ISSAM ([www.issam.ch](http://www.issam.ch)).

АнД устанавливался при Тобщ  $< 12,1$  нмоль/л, Тсв  $< 0,243$  нмоль/л, ДГЭА-С  $< 2,71$  мкмоль/л, ГЭ - при E2  $> 68,4$  пг/мл.

### 2.2.7 Молекулярно-генетическое исследование

Для проведения молекулярно-генетического тестирования в утреннее время (8:00-8:30) натощак после полоскания рта питьевой водой был произведен забор образца буккального эпителия с использованием ватной палочки. После забора материал был помещен в эппендорф с транспортным раствором (Вектор-Бест, Россия). Буккальный эпителий хранили при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$ . Молекулярно-генетическое тестирование было проведено на базе ЦКП «Протеомный анализ» ФИЦ ФТМ при участии аспиранта Мосалева К.И.

ДНК выделяли из клеток буккального эпителия с использованием коммерческого набора «РеалБест ДНК-экспресс» (Россия) не позднее 14 дней с момента забора материала. Выявление носительства полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* производили при помощи аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR) с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green. Структура олигонуклеотидов, использованных для проведения ПЦР:

F '5-CAA AAC TGG CTC TTG AAT GAA ATA GG-3';

R1 '5-GAGACSTATCCAAGTGCATCACTAT-3';

R1 '5-GAGACSTATCCAAGTGCATCACAAT-3'.

На основании носительства полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* были выделены следующие группы (Г) пациентов: Г1 – гомозиготы по дикому типу (Т/Т), Г2 – гетерозиготы (Т/А), Г3 - гомозиготы по мутантному аллелю (А/А).

Выявление носительства полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE* проведено при помощи аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR) с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green с последующим электрофорезом продуктов ПЦР в полиакриламидном геле.

Структура олигонуклеотидов, использованных для проведения ПЦР:

F - 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'

R - 5'-ATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'.

Наличие D- и I- аллелей распознавали по выявлению на электрофореграмме ДНК продуктов ПЦР размером 190 и 490 пар оснований соответственно.

На основании носительства полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE* были выделены следующие группы (Г) пациентов: Г1 – гомозиготы по дикому типу (I/I), Г2 – гетерозиготы (I/D), Г3 - гомозиготы по мутантному аллелю (D/D).

Ранее было показано, что частота встречаемости генотипов T/A и A/A полиморфизма T/A (rs9939609) гена *FTO* у мужчин в Московской области составляет 51,4% и 20,1% соответственно (Батурин А.К. и др., 2014). Частота встречаемости генотипов I/I, I/D и D/D полиморфизма I/D (rs4646994 гена) гена *ACE* в сибирской популяции составляет 24,5%, 53,1% и 22,4% (Мулерова Т.А. и др., 2021), что обосновывает выбор указанных полиморфизмов для анализа в диссертационном исследовании.

### **2.3 Статистический анализ данных**

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета программ Excel 2013 (Microsoft, USA) и Statistica v.10 (StatSoft, USA). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Нормальность распределения проверена с использованием критерия Колмагорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Большинство изученных параметров имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем данные представлены в виде

медианы, 25 и 75 перцентелей – Me [Q<sub>l</sub>; Q<sub>h</sub>], в также - абсолютного (n) и относительного числа случаев (%). Сравнительный анализ количественных показателей между независимыми группами выполнен с использованием U-критерия Манна–Уитни; качественных – с использованием  $\chi^2$ -критерия Пирсона или F-критерия Фишера в зависимости от ожидаемых частот распределения признака. Наличие корреляционных связей изученных параметров определяли с использованием r-коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости ошибки первого рода принят равным 0,05 ( $p < 0,05$ ), при сравнении 3 и более групп введена поправка Бонферрони.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Общая характеристика обследованных пациентов клиники

В настоящем разделе отражены результаты одномоментного поперечного выборочного исследования состояния здоровья мужчин – пациентов клиники. Выборку составили 514 мужчин – пациентов терапевтической клиники ФИЦ ФТМ г. Новосибирска в возрасте от 18 до 75 лет. Частота встречаемости избыточной МТ и ожирения в общей выборке пациентов составила 37,5% и 43,2% соответственно. У обследованных мужчин чаще встречался верхний, чем нижний ТРЖ (60,5% против 39,5% соответственно). Основные возрастные и антропометрические характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Возрастная и антропометрическая характеристики обследованных мужчин - пациентов клиники.

Параметр	Вся выборка n=514
Возраст, лет	57,0 [47,0; 62,0]
Рост, см	175,0 [170,5; 179,5]
Масса тела, кг	88,6 [78,6; 102,1]
Окружность груди, см	109,0 [102,5; 115,0]
Окружность талии, см	102,0 [94,0; 110,0]
Окружность бедер, см	106,0 [100,5; 111,0]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1 [25,9; 32,7]
ОТ/ОБ, у.е.	0,96 [0,91; 1,01]
Жир, %	28,5 [24,0; 32,1]
Жир, кг	24,9 [18,7; 32,6]

**Примечание.** ИМТ - индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер.

Таким образом, в выборке преобладают мужчины зрелого возраста с повышенным ИМТ по классификации ВОЗ и избыточным количеством жировой ткани, локализующейся преимущественно в абдоминальной

области, т.е. с АО (табл. 4). Так, частота АО по критерию  $OT/OB \geq 0,95$  (Pinkhasov V.V. et al., 2012) составила 60,5%, по критерию  $OT \geq 102$  см и  $OT \geq 94$  см (Alberti K.G.M.M. et al., 2009) 51,6% и 75,3% соответственно.

Результаты оценки качества жизни и психоэмоционального статуса обследованных пациентов с использованием анкет представлены в таблице 5 и на рисунке 1. В большинстве случаев полученные результаты указывают на средние уровни качества жизни (табл. 5, рис. 1) и уровни тревоги и депрессии в пределах нормы – до 7 баллов (табл. 5).

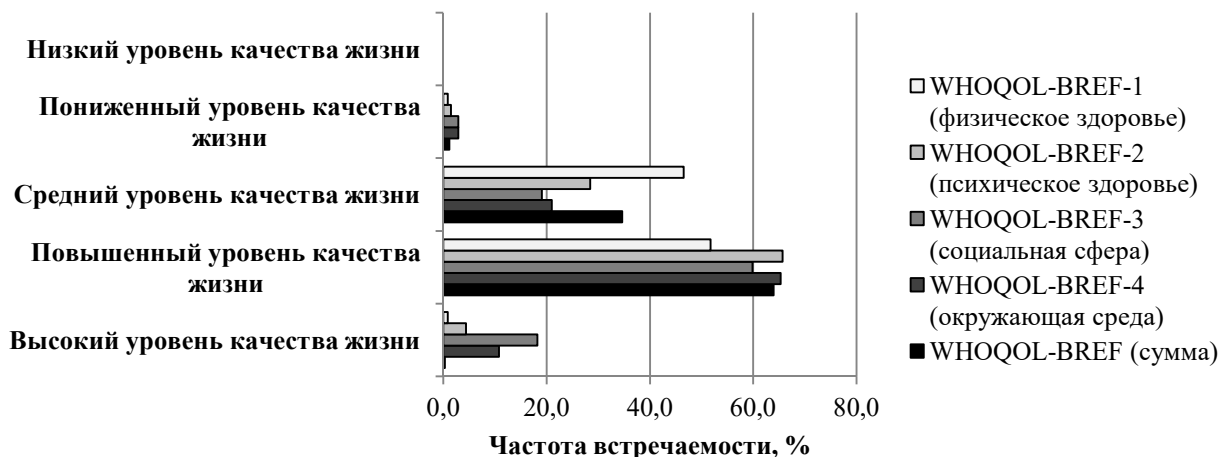
**Таблица 5.** Основные характеристики качества жизни и психоэмоционального статуса обследованных пациентов клиники.

Параметр	Вся выборка n=514
WHOQOL-BREF-1 (физическое здоровье), баллы	23,0 [21,0; 24,0]
WHOQOL-BREF-2 (психическое здоровье), баллы	20,0 [18,0; 22,0]
WHOQOL-BREF-3 (социальная сфера), баллы	11,0 [10,0; 12,0]
WHOQOL-BREF-4 (окружающая среда), баллы	28,0 [25,0; 31,0]
WHOQOL-BREF (сумма), баллы	81,0 [76,0; 88,0]
HADS-т (тревога), баллы	5,0 [2,0; 7,0]
HADS-д (депрессия), баллы	5,0 [3,0; 7,0]

**Примечание.** WHOQOL-BREF — опросник качества жизни ВОЗ; HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии.

При оценке коморбидной отягощенности было установлено, что частота встречаемости ГБ составила 77,8%, при этом поражение органов-мишеней – гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), дислипидемия (ДЛП), гиперурикемия и хроническая болезнь почек (ХБП) были отмечены в 56,2%, 74,5%, 11,7% и 41,6% случаев соответственно. Процент ассоциированных клинических состояний – ИБС, ФП, ЦВБ, составил 35,2%, 9,5%, 7,8% соответственно. Симптомы ХСН 1 стадии диагностированы у 35,4%, а 2а стадии – у 26,5%

обследованных пациентов. Признаки НУО выявлены у 24,5%, из них СД 2 типа – у 15,0%.



**Рисунок 1.** Структура качества жизни у обследованных мужчин - пациентов клиники.

**Примечание.** WHOQOL-BREF — опросник качества жизни ВОЗ. Возможная сумма баллов опросника WHOQOL-BREF составляет от 26 до 130, за счет физической (7-35 баллов), психической (6-30 баллов) и социальной (3-15 баллов) сфер жизни и влияния окружающей среды (8-40 баллов). Качество жизни в выбранной сфере жизни тем выше, чем больше сумма набранных баллов в соответствующем разделе опросника. Так, сумма баллов от 0% до 20% расценена как низкий, от 21% до 40% - пониженный, от 41% до 60% - средний, от 61% до 80% - повышенный, от 81% до 100% - высокий уровень качества жизни в соответствующей сфере.

Также следует отметить, что дисметаболические изменения внутренних органов, такие как мочекаменная болезнь и желчнокаменная болезнь (в настоящий момент и анамнестически) встречались в 20,8% и 6,6% случаев, а стеатогепатоз был диагностирован у 36,2% участников исследования. Среди других хронических неинфекционных заболеваний следует выделить дорсопатию, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и ДГПЖ, которые были зафиксированы у 60,9%, 29,8% и 17,5% обследованных мужчин соответственно.

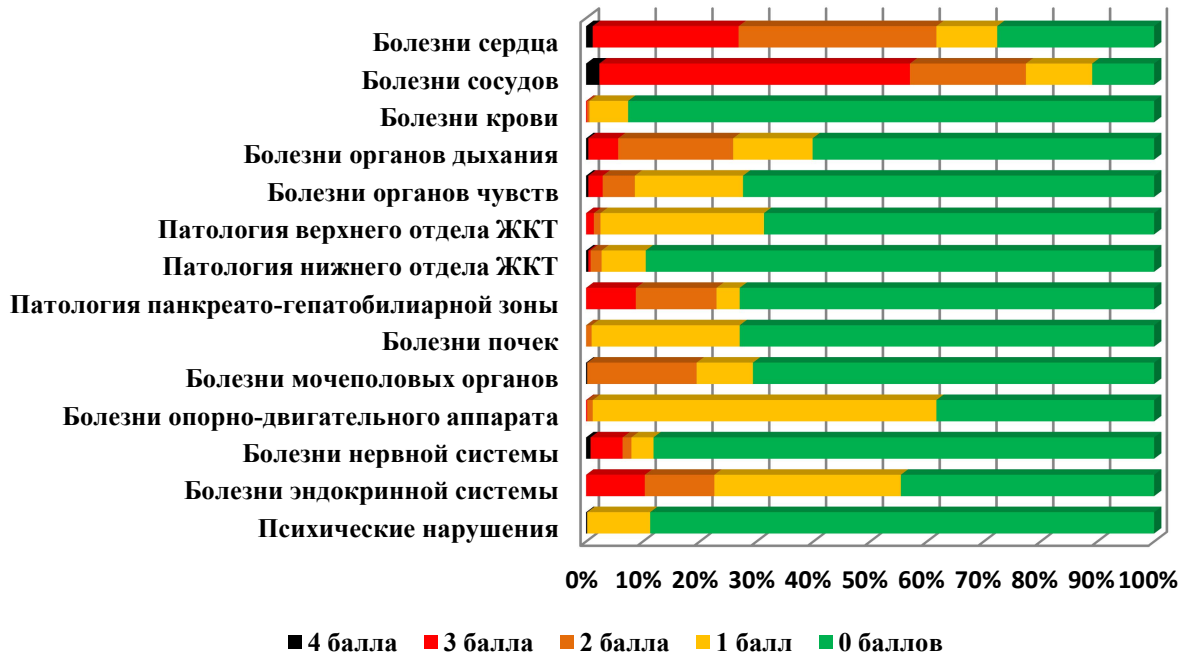
В среднем уровень коморбидной отягощенности по шкале CIRS в общей выборке пациентов составил 9,0 [7,0; 11,0] баллов. Структура коморбидной соматической патологии представлена в таблице 6 и на рисунке 2.



**Таблица 6.** Характеристика коморбидной соматической патологии у обследованных мужчин - пациентов клиники.

Параметр	0 баллов		1 балл		2 балла		3 балла		4 балла	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Болезни сердца	142	27,6	55	10,7	179	34,8	132	25,7	6	1,2
Болезни сосудов	56	10,9	60	11,7	105	20,4	281	54,7	12	2,3
Болезни крови	476	92,6	35	6,8	2	0,4	1	0,2	0	0,0
Болезни органов дыхания	309	60,1	72	14,0	104	20,2	27	5,3	2	0,4
Болезни органов чувств	372	72,4	98	19,1	29	5,6	13	2,5	2	0,4
Патология верхнего отдела ЖКТ	353	68,7	148	28,8	6	1,2	7	1,4	0	0,0
Патология нижнего отдела ЖКТ	460	89,5	40	7,8	10	1,9	2	0,4	2	0,4
Патология панкреато-гепатобилиарной зоны	375	73,0	21	4,1	73	14,2	45	8,8	0	0,0
Болезни почек	375	73,0	134	26,1	5	1,0	0	0,0	0	0,0
Болезни мочеполовых органов	363	70,6	51	9,9	99	19,3	0	0,0	1	0,2
Болезни опорно-двигательного аппарата	197	38,3	311	60,5	5	1,0	1	0,2	0	0,0
Болезни нервной системы	453	88,1	20	3,9	8	1,6	29	5,6	4	0,8
Болезни эндокринной системы	233	45,3	163	31,7	64	12,5	54	10,5	0	0,0
Психические нарушения	456	88,7	57	11,1	0	0,0	0	0,0	1	0,2

**Примечание.** ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.



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

Результаты показали, что основной вклад в коморбидную отягощенность (патология органов или системы органов выявлена более чем у 50% обследованных пациентов) вносят патологии сердца, сосудов, опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы; а наибольшая тяжесть состояния (3-4 балла по шкале CIRS) обусловлена патологией сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также патологией панкреато-гепатобилиарной зоны.

Таким образом, высокая частота встречаемости АО, а также коморбидной отягощенности, в выборке обследованных пациентов указывает на необходимость проведения оценки ассоциации коморбидной патологии с ИМТ и ТРЖ.

### **3.2. Ассоциация коморбидной патологии с индексом массы тела и типами распределения жира у мужчин – пациентов клиники**

Для оценки ассоциации коморбидной патологии с ИМТ и ТРЖ у мужчин по данным антропометрического исследования пациенты были распределены на группы по величине ИМТ (табл. 7) и на подгруппы по величине ОТ/ОБ (табл. 8). Так, при  $ИМТ < 25,0 \text{ кг/м}^2$  мужчин относили к группе 1 (с нормальной МТ,  $n=99$ ), при  $25,0 \leq ИМТ < 30,0 \text{ кг/м}^2$  – к группе 2 (с избыточной МТ,  $n=193$ ), а при  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$  – к группе 3 (с ожирением,  $n=222$ ). Далее, пациентов из выделенных групп на основании величины ОТ/ОБ разделили на подгруппы с нижним (Н,  $ОТ/ОБ < 0,95$ ) и верхним (В,  $ОТ/ОБ \geq 0,95$ ) ТРЖ: 1Н ( $n=82$ ) и 1В ( $n=17$ ); 2Н ( $n=88$ ) и 2В ( $n=105$ ); 3Н ( $n=33$ ) и 3В ( $n=189$ ) соответственно.

Согласно результатам, отраженным в таблице 7, видно, что нарастание ИМТ от 1 к 3 группе связано с увеличением ОТ/ОБ с одной стороны и с нарастанием коморбидной отягощенности по патологии сердечно-сосудистой и эндокринной системы, а также общей коморбидной отягощенности – с другой. Так, при сравнении параметров 1, 2 и 3 групп пациентов установлены достоверные различия в отягощенности по эндокринной патологии и общей коморбидной отягощенности между всеми сравниваемыми группами ( $1 < 2 < 3$ ); в то время как коморбидная отягощенность по патологии сердечно-сосудистой системы была выше в группе 2 и 3 по сравнению с группой 1, но не различалась между собой. Кроме того, выявлены статистически значимые различия в коморбидной отягощенности по патологии панкреато-гепатобилиарной зоны ( $1 < 3$ ) и мочеполовой системы ( $2 > 3$ ) у пациентов с ожирением (табл. 8).

Таблица 7. Антропометрическая и клиническая характеристика пациентов 1-3 групп.

Параметр	Нормальная МТ (n = 99)	Избыточная МТ (n=193)	Ожирение (n = 222)	p		
				1-2	1-3	2-3
Группа	1	2	3			
Возраст, лет	53,0 [38,0; 61,0]	58,0 [51,0; 64,0]	55,0 [47,0; 62,0]	<b>0,001</b>	0,066	0,020
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,2 [21,5; 24,1]	27,6 [26,3; 28,7]	33,3 [31,4; 36,1]	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
ОТ/ОБ, у.е.	0,89 [0,85; 0,93]	0,95 [0,92; 0,99]	1,00 [0,96; 1,03]	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Болезни сердца, % (n)	47,5 (47)	74,1 (143)	82,0 (182)	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,052
Болезни сосудов, % (n)	66,7 (66)	91,7 (177)	96,8 (215)	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,023
Болезни крови, % (n)	12,1 (12)	7,8 (15)	5,0 (11)	0,225	0,021	0,238
Болезни органов дыхания, % (n)	37,4 (37)	41,5 (80)	39,6 (88)	0,501	0,701	0,708
Болезни органов чувств, % (n)	24,2 (24)	30,6 (59)	26,6 (59)	0,256	0,659	0,368
Патология верхнего отдела ЖКТ, % (n)	38,4 (38)	29,5 (57)	29,7 (66)	0,126	0,126	0,965
Патология нижнего отдела ЖКТ, % (n)	15,2 (15)	12,4 (24)	6,8 (15)	0,518	0,017	0,048
Патология панкреато-гепатобилиарной зоны, % (n)	18,2 (18)	23,8 (46)	33,8 (75)	0,269	<b>0,004</b>	0,026
Болезни почек, % (n)	18,2 (18)	28,5 (55)	29,7 (66)	0,054	0,030	0,783
Болезни мочеполовых органов, % (n)	24,2 (24)	36,8 (71)	25,2 (56)	0,030	0,851	<b>0,011</b>
Болезни опорно-двигательного аппарата, % (n)	59,6 (59)	62,2 (120)	62,2 (138)	0,668	0,663	0,998
Болезни нервной системы, % (n)	13,1 (13)	10,4 (20)	12,6 (28)	0,479	0,898	0,475
Болезни эндокринной системы, % (n)	14,1 (14)	30,1 (58)	100,0 (222)	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Психические нарушения, % (n)	16,2 (16)	10,4 (20)	9,9 (22)	0,154	0,109	0,879
Сумма баллов по шкале CIRS	6,0 [4,0; 9,0]	9,0 [7,0; 11,0]	10,0 [8,0; 12,0]	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>

**Примечание.** ИМТ - индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, CIRS – индекс коморбидности. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости с учетом поправки на множественное сравнение  $p < 0,016(6)$ .

**Таблица 8.** Антропометрическая и клиническая характеристика пациентов 1-6 подгрупп.

Параметр	Нормальная МТ (n = 99)			Избыточная МТ (n = 193)			Ожирение (n = 222)		
	НТРЖ (n=82)	ВТРЖ (n=17)	p	НТРЖ (n=88)	ВТРЖ (n=105)	p	НТРЖ (n=33)	ВТРЖ (n=189)	p
Подгруппа	1Н	1В		2Н	2В		3Н	3В	
Возраст, лет	51,5 [37,0; 60,0]	59,0 [49,0; 71,0]	<b>0,010</b>	56,0 [46,0; 60,0]	60,0 [55,0; 65,0]	<b>0,000</b>	44,0 [39,0; 61,0]	57,0 [48,0; 62,0]	<b>0,002</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,1 [21,3; 24,1]	23,9 [23,2; 24,6]	<b>0,021</b>	27,3 [26,0; 28,5]	27,8 [26,7; 29,0]	<b>0,016</b>	320,4 [31,1; 34,1]	33,5 [31,6; 36,2]	0,056
ОТ/ОБ, у.е.	0,87 [0,84; 0,90]	0,97 [0,96; 1,00]	<b>0,000</b>	0,91 [0,90; 0,93]	0,98 [0,96; 1,01]	<b>0,000</b>	0,93 [0,91; 0,93]	1,01 [0,98; 1,04]	<b>0,000</b>
Болезни сердца, % (n)	41,5 (34)	76,5 (13)	<b>0,015</b>	67,0 (59)	80,0 (84)	<b>0,041</b>	63,6 (21)	85,2 (161)	<b>0,000</b>
Болезни сосудов, % (n)	62,2 (51)	88,2 (15)	<b>0,048</b>	89,8 (79)	93,3 (98)	0,728	90,9 (30)	97,9 (185)	0,109
Болезни крови, % (n)	9,8 (8)	23,5 (4)	0,212	6,8 (6)	8,6 (9)	0,725	3,0 (1)	5,3 (10)	1,000
Болезни органов дыхания, % (n)	37,8 (31)	35,3 (6)	1,000	40,9 (36)	41,9 (44)	0,889	30,3 (10)	41,3 (78)	0,235
Болезни органов чувств, % (n)	24,4 (20)	23,5 (4)	1,000	30,7 (27)	30,5 (32)	0,975	24,2 (8)	27,0 (51)	1,000
Патология верхнего отдела ЖКТ, % (n)	37,8 (31)	41,2 (7)	0,791	23,9 (21)	34,3 (36)	0,114	36,4 (12)	28,6 (54)	0,366
Патология нижнего отдела ЖКТ, % (n)	15,9 (13)	11,8 (2)	1,000	9,1 (8)	15,2 (16)	0,197	15,2 (5)	5,3 (10)	0,101

Патология панкреато-гепатобилиарной зоны, % (n)	17,1 (14)	23,5 (4)	0,505	26,1 (23)	21,9 (23)	0,492	30,3 (10)	34,4 (65)	0,647
Болезни почек, % (n)	15,9 (13)	29,4 (5)	0,297	29,5 (26)	27,6 (29)	0,768	15,2 (5)	32,3 (61)	<b>0,047</b>
Болезни мочеполовых органов, % (n)	24,4 (20)	23,5 (4)	1,000	38,6 (34)	35,2 (37)	0,626	27,3 (9)	24,9 (47)	0,766
Болезни опорно-двигательного аппарата, % (n)	61,0 (50)	52,9 (9)	0,593	61,4 (54)	62,9 (66)	0,831	78,8 (26)	59,3 (112)	<b>0,033</b>
Болезни нервной системы, % (n)	13,4 (11)	11,8 (2)	1,000	9,1 (8)	11,4 (12)	0,752	12,1 (4)	12,7 (24)	1,000
Болезни эндокринной системы, % (n)	12,2 (10)	23,5 (4)	0,253	22,7 (20)	36,2 (38)	<b>0,042</b>	100,0 (33)	100,0 (189)	1,000
Психические нарушения, % (n)	17,1 (14)	11,8 (2)	0,732	8,0 (7)	12,4 (13)	0,541	12,1 (4)	9,5 (18)	0,673
Сумма баллов по шкале CIRS	5,5 [4,0; 9,0]	8,0 [6,0; 10,0]	<b>0,045</b>	8,0 [6,0; 11,0]	9,0 [7,0; 12,0]	<b>0,020</b>	8,0 [7,0; 10,0]	10,0 [8,0; 12,0]	<b>0,003</b>

**Примечание.** ИМТ - индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, CIRS – индекс коморбидности. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости с учетом поправки на множественное сравнение  $p < 0,05$ .

**Таблица 9.** Величины коэффициента корреляции Спирмена изученных показателей.

Параметр	Возраст		ИМТ		ОТ/ОБ	
	r	p	r	p	r	p
WHOQOL-BREF-1 (физическое здоровье), баллы	-0,045	0,408	-0,033	0,536	-0,098	0,068
WHOQOL-BREF-2 (психическое здоровье), баллы	<b>-0,184</b>	<b>0,001</b>	-0,069	0,207	<b>-0,177</b>	<b>0,001</b>
WHOQOL-BREF-3 (социальная сфера), баллы	<b>-0,297</b>	<b>0,000</b>	-0,012	0,829	-0,105	0,050
WHOQOL-BREF-4 (окружающая среда), баллы	-0,074	0,169	0,026	0,637	-0,008	0,876
WHOQOL-BREF (сумма), баллы	<b>-0,162</b>	<b>0,003</b>	-0,040	0,459	<b>-0,126</b>	<b>0,020</b>

Болезни сердца, баллы	<b>0,417</b>	<b>0,000</b>	<b>0,191</b>	<b>0,000</b>	<b>0,288</b>	<b>0,000</b>
Болезни сосудов, баллы	<b>0,365</b>	<b>0,000</b>	<b>0,315</b>	<b>0,000</b>	<b>0,402</b>	<b>0,000</b>
Болезни крови, баллы	0,024	0,586	<b>-0,092</b>	<b>0,037</b>	-0,020	0,651
Болезни органов дыхания, баллы	0,002	0,970	0,000	0,997	<b>0,089</b>	<b>0,045</b>
Болезни органов чувств, баллы	<b>0,228</b>	<b>0,000</b>	0,026	0,560	0,063	0,154
Патология верхнего отдела ЖКТ, баллы	-0,067	0,132	-0,052	0,238	-0,046	0,297
Патология нижнего отдела ЖКТ, баллы	0,044	0,315	<b>-0,118</b>	<b>0,007</b>	-0,074	0,092
Патология панкреато-гепатобилиарной зоны, баллы	<b>-0,131</b>	<b>0,003</b>	<b>0,146</b>	<b>0,001</b>	0,084	0,058
Болезни почек, баллы	<b>0,109</b>	<b>0,014</b>	0,067	0,132	<b>0,129</b>	<b>0,003</b>
Болезни мочеполовых органов, баллы	<b>0,256</b>	<b>0,000</b>	-0,040	0,367	-0,039	0,374
Болезни опорно-двигательного аппарата, баллы	-0,070	0,113	0,024	0,594	0,000	0,994
Болезни нервной системы, баллы	0,011	0,809	-0,006	0,894	0,006	0,892
Болезни эндокринной системы, баллы	0,079	0,074	<b>0,599</b>	<b>0,000</b>	<b>0,481</b>	<b>0,000</b>
Психические нарушения, баллы	<b>-0,159</b>	<b>0,000</b>	-0,076	0,086	-0,081	0,067
CIRS (сумма), баллы	<b>0,373</b>	<b>0,000</b>	<b>0,310</b>	<b>0,000</b>	<b>0,417</b>	<b>0,000</b>

**Примечание.** ИМТ - индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер, r – коэффициент корреляции Спирмена, WHOQOL-BREF — опросник качества жизни ВОЗ, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, CIRS – индекс коморбидности. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

Сравнение параметров 1-6 подгрупп пациентов представлено в таблице 8. После распределения пациентов на подгруппы выявлено, что в подгруппах с нормальной МТ преобладают пациенты с нижним ТРЖ, в то время как в подгруппах с избыточной МТ и ожирением с верхним ТРЖ (табл. 8). В подгруппах с нормальной МТ отмечены статистически значимые различия в частоте встречаемости патологии сердца и сосудов, а также уровнях общей коморбидной отягощенности ( $1Н<1В$ , табл. 8). В подгруппах с избыточной МТ выявлены достоверные различия в частоте встречаемости патологии сердца и эндокринной системы, а также уровнях общей коморбидной отягощенности ( $2Н<2В$ , табл. 8). В подгруппах с ожирением выявлены достоверные различия в частоте встречаемости патологии сердца, почек, опорно-двигательного аппарата и уровнях общей коморбидной отягощенности ( $3Н<3В$ , табл. 8). Также обращает на себя внимание возрастная неоднородность сравниваемых подгрупп – все подгруппы пациентов с верхним ТРЖ старше пациентов с нижним ТРЖ (табл. 8).

Для оценки ассоциации возраста, величин ИМТ и ОТ/ОБ с коморбидной соматической патологией и качеством жизни был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 9 и на рисунке 3. Стоит отметить наиболее сильные корреляционные связи: сердечно-сосудистая коморбидность и общая коморбидная отягощенность демонстрируют статистически значимые корреляционные связи умеренной силы со всеми изученными показателями (возраст, ИМТ, ОТ/ОБ), а патология эндокринной системы – только с антропометрическими особенностями пациентов (ИМТ, ОТ/ОБ). Также выявлены и другие корреляционные взаимодействия, однако они имеют слабую силу (табл. 9). Полученные результаты показали, что на основании анализа разницы модулей коэффициентов корреляции Спирмена большую значимость в определении качества жизни и общей коморбидной отягощенности имеют значения ОТ/ОБ по сравнению с ИМТ - 10 против 6 параметров (рис. 3).





**Рисунок 3.** Разница модулей коэффициентов корреляции Спирмена для ИМТ и ОТ/ОБ.

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

### 3.3. Характеристика гормонального статуса пациентов клиники в зависимости от наличия и типа ожирения, наличия андрогенного дефицита

У мужчин - участников исследования, в сыворотке крови были определены уровни гормонов, отражающих состояние андрогенного статуса, и дополнительно проанализированы величины этих показателей в зависимости от ИМТ, ТРЖ и наличия Анд, выявляемого по уровню Тобщ в сыворотке крови. Также были проанализированы результаты анкетирования мужчин в выделенных группах, проведенного с целью оценки клинической характеристики их андрогенного статуса.

В выборку вошли 484 пациента мужского пола в возрасте от 18 до 75 лет, проходивших плановое лечение в клинике г. Новосибирска. Средний возраст обследованных мужчин составил 57,0 [47,0; 62,0] лет. Частота встречаемости избыточной МТ и ожирения составила 37,0% и 44,6% соответственно, а верхнего и нижнего ТРЖ – 60,7% и 39,3% соответственно. Анд по критерию Тобщ выявлен в 34,3% случаев, по критерию Тсв – 33,4%, по критерию ДГЭА-С – в 26,2% случаев; ГЭ – в 25,6% случаев.

Гормональная характеристика пациентов представлена в таблице 10.

**Таблица 10.** Гормональная характеристика андрогенного статуса обследованных мужчин - пациентов клиники.

Параметр	Вся выборка n=484
Тобщ, нмоль/л	14,3 [10,9; 19,8]
СССГ, нмоль/л	32,5 [23,8; 46,7]
Тсв, нмоль/л	0,295 [0,223; 0,380]
Е2, пг/мл	51,6 [37,7; 69,3]
ДГЭА-С, мкг/мл	1,50 [0,99; 2,31]
ЛГ, мМЕ/мл	5,8 [4,1; 7,4]

**Примечание.** Анд – андрогенный дефицит, Тобщ – тестостерон общий, СССР - сексостероид-связывающий глобулин, Тсв – тестостерон свободный, Е2 – эстрадиол, ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат, ЛГ - лютеинизирующий гормон.

Видно, что средние показатели изученных параметров всей выборки, за исключением ДГЭА-С, находятся в пределах референсных значений.

Для оценки ассоциации особенностей андрогенного статуса с ИМТ и ТРЖ у мужчин по данным антропометрического исследования пациенты были распределены на группы по значению ИМТ (табл. 11) и на подгруппы по значению ОТ/ОБ (табл. 12). Так, при  $ИМТ < 25,0 \text{ кг/м}^2$  мужчин относили к группе 1 (с нормальной МТ,  $n=89$ ), при  $25,0 \leq ИМТ < 30,0 \text{ кг/м}^2$  – к группе 2 (с избыточной МТ,  $n=179$ ), а при  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$  - к группе 3 (с ожирением,  $n=216$ ). Далее пациентов из выделенных групп на основании величины ОТ/ОБ разделили на подгруппы с нижним ( $ОТ/ОБ < 0,95$ ) и верхним ( $ОТ/ОБ \geq 0,95$ ) ТРЖ: 1Н ( $n=75$ ) и 1В ( $n=14$ ); 2Н ( $n=83$ ) и 2В ( $n=96$ ); 3Н ( $n=32$ ) и 3В ( $n=184$ ) соответственно.

При сравнительном анализе гормональных показателей в выделенных группах (табл. 11) видно, что по всем показателям, кроме эстрадиола, снижается их величина от 1 к 3 группе. Наиболее выражено такое снижение для Тобщ ( $1 - 0,77 - 0,60$ ) и Тсв ( $1 - 0,81 - 0,70$ ). Для ДГЭА-С снижение для групп 2 и 3 было одинаковым ( $1 - 0,69 - 0,77$ ).

При сравнении подгрупп с нижним и верхним ТРЖ (табл. 12) у пациентов с нормальной МТ выявлены статистически значимые отличия в уровнях ДГЭА-С ( $2,14 - 1,40$ ), у пациентов с избыточной МТ – в уровнях Тобщ ( $16,5 - 14,4$ ) и Тсв ( $0,325 - 0,284$ ), у пациентов с ожирением отмечена тенденция к различию уровней ДГЭА-С ( $1,72 - 1,48$ ).

**Таблица 11.** Сравнительный анализ гормональных показателей мужчин - пациентов клиники в зависимости от ИМТ

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

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

**Таблица 12.** Сравнительный анализ гормональных показателей мужчин - пациентов клиники в зависимости от ИМТ и ОТ/ОБ

Параметр	Нормальная МТ (группа 1, n = 89)			Избыточная МТ (группа 2, n = 179)			Ожирение (группа 3, n = 216)		
	НТРЖ (подгруппа 1Н, n=75)	ВТРЖ (подгруппа 1В, n=14)	р	НТРЖ (подгруппа 2Н, n=83)	ВТРЖ (подгруппа 2В, n=96)	р	НТРЖ (подгруппа 3Н, n=32)	ВТРЖ (подгруппа 3В, n=184)	р
Тобщ, нмоль/л	20,1 [16,1; 27,0]	16,5 [14,0; 24,7]	0,164	16,5 [12,6; 22,0]	14,4 [11,0; 18,8]	<b>0,010</b>	11,6 [8,7; 14,8]	12,0 [9,9; 17,3]	0,370
СССГ, нмоль/л	40,1 [27,3; 53,4]	33,0 [28,8; 46,7]	0,506	35,0 [25,2; 49,8]	30,2 [21,7; 43,8]	0,143	31,9 [25,1; 49,4]	29,3 [20,6; 41,4]	0,077
Тсв, нмоль/л	0,376 [0,307; 0,488]	0,335 [0,240; 0,420]	0,257	0,325 [0,247; 0,445]	0,284 [0,222; 0,361]	<b>0,026</b>	0,243 [0,161; 0,343]	0,261 [0,210; 0,340]	0,207
Е2, пг/мл	50,7 [32,9; 64,4]	48,3 [25,9; 63,5]	0,935	49,5 [37,3; 71,4]	54,2 [36,6; 66,0]	0,684	57,3 [36,0; 78,8]	51,7 [38,7; 69,9]	0,596
ДГЭА-С, мкг/мл	2,14 [1,12; 2,94]	1,40 [0,96; 1,91]	<b>0,025</b>	1,34 [1,02; 1,98]	1,38 [0,88; 2,10]	0,747	1,72 [1,32; 2,90]	1,48 [0,89; 2,22]	0,061
ЛГ, мМЕ/мл	6,0 [4,1; 7,2]	7,7 [5,7; 8,0]	0,135	5,6 [4,1; 7,7]	6,0 [4,4; 7,6]	0,537	5,3 [4,2; 7,1]	5,4 [3,8; 7,2]	0,595

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

На основании гормонального обследования пациенты были разделены на 2 группы: АнД нет – при Тобщ $\geq$ 12,1 нмоль/л, АнД есть – при Тобщ $<$ 12,1 нмоль/л. Сравнительная характеристика гормональных показателей андрогенного статуса мужчин – пациентов клиники в выделенных группах представлена в таблице 13. При сравнении выделенных групп, помимо низких уровней общего и свободного тестостерона, у мужчин с АнД относительно мужчин без АнД выявлены сниженные уровни СССГ (1 – 0,67) и ДГЭА-С (1 – 0,81) (табл. 13).

**Таблица 13.** Сравнительный анализ величин гормональных показателей у мужчин – пациентов клиники в зависимости от наличия АнД.

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

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

В комплексную оценку состояния андрогенного статуса обследованных мужчин также входило анкетирование, результаты которого представлены в таблице 14. Мужчины с лабораторно подтвержденным АнД демонстрируют наличие более выраженных симптомов старения по сравнению с мужчинами без АнД (табл. 14), что проявилось увеличением числа баллов при анкетировании по опроснику AMS.

**Таблица 14.** Сравнительный анализ анкетных данных мужчин – пациентов клиники в зависимости от наличия АнД.

Параметр	Вся выборка n=484	АнД нет n=318	АнД есть n=166	p
IPSS, балл	4 [2; 10]	4 [2; 10]	5 [1; 11]	0,925
QOL, балл	5 [2; 10]	5 [2; 10]	5 [1; 13]	0,873
МИЭФ-5, балл	23 [19; 25]	23 [20; 25]	22 [18; 25]	0,787
AMS, балл	34 [28; 42]	34 [26; 41]	37 [29; 45]	<b>0,016</b>

**Примечание.** IPSS - опросник симптомов болезней предстательной железы, QOL – опросник качества жизни, МИЭФ-5 – опросник эректильной функции, AMS – опросник выраженности симптомов старения. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

#### **3.4. Ассоциация антропометрических, биохимических и клинических характеристик с андрогенным дефицитом у мужчин**

На основании результатов гормонального обследования пациенты были разделены на 2 группы: АнД нет – при  $\text{Тобщ} \geq 12,1$  нмоль/л, АнД есть – при  $\text{Тобщ} < 12,1$  нмоль/л. Сравнительная характеристика антропометрических особенностей мужчин – пациентов клиники в выделенных группах представлена в таблице 15.

Полученные результаты указывают на наличие статистически значимых различий между группами у большинства изученных показателей, особенно выделяются более высокие величины таких параметров как общая и жировая масса тела, окружность талии, а также расчетных показателей – ИМТ и ОТ/ОБ, у пациентов с АнД (табл. 15). При этом частота встречаемости избыточной МТ у пациентов с/без АнД составила 27,7% и 41,8% ( $p=0,002$ ) соответственно, ожирения – 66,3% и 33,3% ( $p=0,000$ ) соответственно, верхнего ТРЖ – 75,9% и 52,8% ( $p=0,000$ ) соответственно.

**Таблица 15.** Сравнительная характеристика антропометрических особенностей в группах пациентов с/без АнД.

Параметр	Вся выборка n=484	АнД нет n=318	АнД есть n=166	p
Возраст, лет	57,0 [47,0; 62,0]	57,0 [47,0; 62,0]	56,0 [47,0; 62,0]	0,870
Рост, см	175,0 [170,5; 179,5]	174,8 [170,0; 179,0]	175,5 [171,0; 180,0]	0,269
Масса тела, кг	89,3 [78,8; 102,5]	85,0 [75,3; 95,0]	97,4 [86,8; 110,0]	<b>0,000</b>
Окружность груди, см	109,0 [103,0; 116,0]	106,5 [101,0; 113,0]	114,0 [108,0; 120,5]	<b>0,000</b>
Окружность талии, см	102,5 [94,0; 110,5]	99,0 [91,0; 106,0]	108,8 [102,0; 117,0]	<b>0,000</b>
Окружность бедер, см	106,0 [100,8; 111,5]	104,0 [98,5; 109,0]	109,8 [105,0; 116,0]	<b>0,000</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,2 [26,0; 32,8]	28,0 [25,0; 30,9]	32,0 [28,7; 35,7]	<b>0,000</b>
ОТ/ОБ, у.е.	0,97 [0,92; 1,01]	0,95 [0,90; 0,99]	0,99 [0,95; 1,04]	<b>0,000</b>
Жир, %	28,6 [24,5; 32,2]	27,1 [22,4; 30,7]	31,0 [28,6; 33,8]	<b>0,000</b>
Жир, кг	25,0 [18,9; 32,7]	22,9 [16,7; 28,1]	29,8 [24,7; 36,4]	<b>0,000</b>

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

Сравнительная характеристика биохимических особенностей мужчин – пациентов клиники в выделенных группах представлена в таблице 16. Стоит заметить, что для пациентов с АнД характерны более высокие уровни ТГ, глюкозы, мочевого кислоты и СРБ (табл. 16).

Сравнительная характеристика коморбидной отягощенности в выделенных группах пациентов представлена в таблице 17. Следует отметить наличие достоверных различий в отягощенности по патологии сосудистой и эндокринной систем и суммарной коморбидной отягощенности между сравниваемыми группами. Так, отягощенность по сосудистой и эндокринной патологии и общая коморбидность выше у пациентов с АнД (табл. 17).



**Таблица 16.** Сравнительная характеристика биохимических особенностей в группах пациентов с/без АД.

Параметр	Вся выборка n=484	АД нет n=318	АД есть n=166	p
АЛТ, Ед/л	28,6 [19,9; 43,9]	28,2 [19,7; 40,4]	31,8 [20,3; 50,7]	0,076
АСТ, Ед/л	22,8 [17,1; 31,1]	22,7 [17,0; 30,9]	23,1 [17,1; 32,8]	0,656
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 [4,1; 6,1]	4,9 [4,1; 6,0]	5,1 [4,2; 6,3]	0,180
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [1,0; 1,4]	0,680
ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,3; 3,8]	3,0 [2,3; 3,7]	2,9 [2,1; 3,9]	0,651
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,0; 2,4]	1,3 [1,0; 2,0]	2,0 [1,3; 3,1]	<b>0,000</b>
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,2; 6,6]	5,6 [5,2; 6,4]	5,8 [5,3; 7,0]	<b>0,002</b>
Мочевая кислота, мкмоль/л	329,7 [276,8; 390,1]	311,3 [269,7; 368,9]	362,6 [297,4; 425,6]	<b>0,000</b>
Белок общий, г/л	72,0 [67,7; 75,3]	71,7 [68,2; 75,4]	72,3 [67,7; 75,1]	0,976
Креатинин, мкмоль/л	92,0 [84,4; 100,8]	91,9 [84,9; 101,3]	92,2 [83,5; 99,8]	0,563
Мочевина, ммоль/л	5,3 [4,4; 6,4]	5,4 [4,5; 6,5]	5,3 [4,3; 6,1]	0,392
СРБ, мг/л	2,5 [1,1; 5,5]	2,2 [0,9; 3,8]	3,8 [1,7; 8,1]	<b>0,000</b>

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

**Таблица 17.** Сравнительная характеристика коморбидной отягощенности в группах пациентов с/без Анд.

Параметр	Вся выборка n=484	Анд нет n=318	Анд есть n=166	p
Болезни сердца, % (n, чел.)	73,1 (354)	71,1 (226)	77,1 (128)	0,155
Болезни сосудов, % (n, чел.)	89,3 (432)	85,5 (272)	96,4 (160)	<b>0,000</b>
Болезни крови, % (n, чел.)	6,6 (32)	6,0 (19)	7,8 (13)	0,435
Болезни органов дыхания, % (n, чел.)	39,9 (193)	36,8 (117)	45,8 (76)	0,055
Болезни органов чувств, % (n, чел.)	27,7 (134)	27,7 (88)	27,7 (46)	0,993
Патология верхнего отдела ЖКТ, % (n, чел.)	31,6 (153)	31,4 (100)	31,9 (53)	0,914
Патология нижнего отдела ЖКТ, % (n, чел.)	10,3 (50)	10,1 (32)	10,8 (18)	0,789
Патология панкреато-гепатобилиарной зоны, % (n, чел.)	27,9 (135)	24,8 (79)	33,7 (56)	<b>0,038</b>
Болезни почек, % (n, чел.)	27,5 (133)	26,7 (85)	28,9 (48)	0,609
Болезни мочеполовых органов, % (n, чел.)	29,1 (141)	29,6 (94)	28,3 (47)	0,774
Болезни опорно-двигательного аппарата, % (n, чел.)	62,0 (300)	61,9 (197)	62,0 (103)	0,983
Болезни нервной системы, % (n, чел.)	11,6 (56)	11,3 (36)	12,0 (20)	0,812
Болезни эндокринной системы, % (n, чел.)	58,3 (282)	48,4 (154)	77,1 (128)	<b>0,000</b>
Психические нарушения, % (n, чел.)	11,0 (53)	10,4 (33)	12,0 (20)	0,576
CIRS (сумма), баллы	9,0 [7,0; 11,0]	9,0 [6,0; 11,0]	10,0 [8,0; 12,0]	<b>0,001</b>

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

### **3.5 Ассоциация тяжести течения гипертонической болезни с андрогенным дефицитом у мужчин**

Для изучения ассоциации Анд с тяжестью течения сердечно-сосудистой патологии была проанализирована выборка пациентов с ГБ. По результатам клинического исследования в группу 1 (ГБ без ИБС/ОНМК, Г1) были внесены 134 пациента, в группу 2 (ГБ с ИБС/ОНМК, Г2) – 162 человека. Процент встречаемости избыточной МТ и ожирения в выборке пациентов с

ГБ составил 38,9% и 49,7% соответственно. У обследованных пациентов частота встречаемости ассоциированных с ГБ состояний составила: ИБС – 49,0%; ФП – 11,5%; ГЛЖ – 75,7%; ХСН 1 и 2а стадии – 44,3% и 35,5% соответственно; ДЛП – 82,4%; ХБП – 54,4%; ОНМК – 9,1%; а НУО – 31,1%, причем из них 22,0% приходилось на СД 2 типа.

**Таблица 18.** Частота встречаемости сопутствующей патологии у пациентов с различной тяжестью течения гипертонической болезни.

Параметр	ГБ без ИБС/ОНМК (Г1) n=134	ГБ с ИБС/ОНМК (Г2) n=162	p
ГЛЖ, %	66,4	83,3	<b>0,001</b>
ФП, %	4,5	17,3	<b>0,001</b>
ДЛП, %	83,6	81,5	0,636
ХСН 1 стадии, %	51,5	38,3	<b>0,023</b>
ХСН 2а стадии, %	12,7	54,3	<b>0,000</b>
ХБП, %	54,5	54,3	0,979
НУО, %	34,3	28,4	0,272

**Примечание.** ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка; ФП - фибрилляция предсердий; ДЛП – дислипидемия; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ХБП - хроническая болезнь почек; НУО - нарушения углеводного обмена. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

При анализе коморбидной отягощенности выявлено повышение частоты встречаемости ГЛЖ, ФП и ХСН 2а стадии и снижение частоты ХСН 1 стадии у пациентов в Г2 относительно Г1 (табл. 18). Ввиду наличия в современной литературе данных о том, что тяжесть ХСН и НУО, а также необходимость приема некоторых лекарственных препаратов могут обуславливать андрогенную недостаточность у мужчин был проведен более детальный анализ, который показал, что в обследованной выборке пациентов частоты встречаемости ХСН с низкой фракцией выброса в Г2 были статистически значимо выше чем в Г1 (3,7% против 0%,  $p=0,040$ ), а частоты декомпенсации СД 2 типа не отличались между выделенными группами (84,8% против

81,3%,  $p=0,751$ ). Частота приема бета-адреноблокаторов и калийсберегающих диуретиков была достоверно выше в Г2 по сравнению с Г1 (75,9% против 50,0%,  $p=0,000$  и 11,1% против 3,0,  $p=0,008$  соответственно).

По возрастным и антропометрическим характеристикам пациенты из Г1 и Г2 не различались между собой (табл. 19). В то же время, при анализе гормонально-метаболических показателей у обследованных мужчин отмечено, что от Г1 к Г2 происходит увеличение уровней СССГ и уменьшение - Тсв и ДГЭА-С, а также ОХ, ЛПВП и ЛПНП (табл. 19).

Частота встречаемости АнД по критерию Тобщ выборке пациентов с ГБ составил 36,1%, в группах Г1 и Г2 - 41,8% и 31,5% ( $p=0,066$ ); по критерию Тсв выборке пациентов с ГБ 28,7%, в группах Г1 и Г2 – 25,4% и 31,5% ( $p=0,248$ ); частота ГЭ выборке пациентов с ГБ – 21,0%, в группах Г1 и Г2 – 19,4% и 22,1% ( $p=0,615$ ) соответственно.

Результаты корреляционного анализа показателей андрогенного статуса с величинами других изученных характеристик у мужчин в общей выборке представлены в таблице 20 и демонстрируют ряд статистически значимых корреляционных связей слабой силы. Так, уровни Тобщ и Тсв имеют обратные статистически значимые корреляционные связи с измеренными антропометрическими параметрами (МТ, ОТ, ОБ) и их производными (ИМТ и ОТ/ОБ), Тобщ также имеет обратные статистически значимые корреляционные связи с метаболическими параметрами (ТГ) и коморбидной отягощенностью по ХБП, а Тсв - с отягощенностью по ИБС, ХСН и НУО. В свою очередь уровни ДГЭА-С демонстрирует статистически значимые обратные корреляционные связи с коморбидностью по ИБС и ХСН и прямые – с метаболическими показателями (ОХ).

Уровни Е2 имеют статистически значимые обратные корреляционные связи с показателями липидного обмена (ОХ, ЛПНП) и прямые – с ОНМК. В отношении ЛГ выявлены обратные статистически значимые корреляционные связи только с антропометрическими показателями (рост, МТ, ОБ).

**Таблица 19.** Антропометрические и гормонально-биохимические показатели у пациентов с различной тяжестью течения гипертонической болезни.

Параметр	ГБ без ИБС/ОНМК (Г1) n=134	ГБ с ИБС/ОНМК (Г2) n=162	p
Возраст, лет	59,0 [54,0; 64,0]	60,0 [56,0; 67,0]	0,058
Рост, см	175,0 [169,0; 178,5]	174,0 [170,0; 178,5]	0,688
МТ, кг	91,2 [81,6; 108,0]	89,9 [80,2; 102,1]	0,243
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,6 [26,8; 34,0]	29,3 [26,9; 32,5]	0,195
ОТ, см	106,0 [96,5; 115,0]	104,0 [98,0; 111,0]	0,376
ОБ, см	106,5 [101,5; 113,0]	107,0 [101,5; 111,5]	0,655
ОТ/ОБ	0,98 [0,95; 1,02]	0,98 [0,94; 1,01]	0,423
Тобщ, нмоль/л	13,0 [10,8; 19,0]	14,7 [11,1; 20,0]	0,157
СССГ, нмоль/л	29,1 [20,9; 43,4]	37,4 [26,7; 49,5]	<b>0,003</b>
Тсв, нмоль/л	0,310 [0,231; 0,436]	0,285 [0,226; 0,372]	<b>0,043</b>
ДГЭА-С, мкмоль/л	1,54 [1,00; 2,34]	1,32 [0,84; 1,93]	<b>0,022</b>
Е2, пг/мл	48,4 [32,8; 62,9]	51,2 [41,3; 65,0]	0,250
ЛГ, мМЕ/мл	5,6 [3,8; 7,3]	5,3 [4,0; 7,3]	0,922
ОХ, ммоль/л	5,3 [4,5; 6,2]	4,3 [3,6; 5,4]	<b>0,000</b>
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,5]	1,1 [1,0; 1,3]	<b>0,003</b>
ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,7; 3,9]	2,4 [1,9; 3,4]	<b>0,000</b>
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,0; 2,4]	1,4 [1,1; 2,2]	0,766
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,4; 7,4]	6,0 [5,3; 6,7]	0,407

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

**Таблица 20.** Корреляционный анализ гормональных показателей андрогенного статуса с антропометрическими, метаболическими и коморбидными характеристиками пациентов с гипертонической болезнью.

Параметр	Тобщ, нмоль/л	Тсв, нмоль/л	ДГЭА-С, мкмоль/л	Е2, пг/мл	ЛГ, мМЕ/мл
Рост, см	<b>-0,129</b>	-0,051	<b>0,141</b>	0,006	<b>-0,178</b>
МТ, кг	<b>-0,395</b>	<b>-0,186</b>	0,093	0,023	<b>-0,156</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<b>-0,403</b>	<b>-0,196</b>	0,025	0,027	-0,063
ОТ, см	<b>-0,454</b>	<b>-0,268</b>	0,011	0,036	-0,074
ОБ, см	<b>-0,362</b>	<b>-0,234</b>	0,045	0,033	<b>-0,153</b>
ОТ/ОБ, у.е.	<b>-0,353</b>	<b>-0,177</b>	-0,066	-0,001	0,050
ОХ, ммоль/л	-0,025	0,042	<b>0,143</b>	<b>-0,159</b>	0,074
ЛПВП, ммоль/л	0,115	0,165	0,057	-0,098	0,002
ЛПНП, ммоль/л	0,018	0,056	0,099	<b>-0,199</b>	0,082
ТГ, ммоль/л	<b>-0,286</b>	-0,040	0,076	-0,004	-0,050
Глюкоза, ммоль/л	-0,104	-0,057	-0,024	0,082	0,067
ГЛЖ	-0,041	-0,069	-0,076	-0,041	0,024
ФП	0,006	-0,071	-0,056	-0,010	-0,024
ДЛП	-0,060	-0,082	0,011	0,084	-0,054
ИБС	0,039	<b>-0,139</b>	<b>-0,179</b>	0,001	0,025
ХСН	-0,053	<b>-0,234</b>	<b>-0,123</b>	0,007	-0,019
ХБП	<b>-0,132</b>	-0,101	0,014	-0,091	-0,029
ОНМК	0,058	0,006	0,012	<b>0,137</b>	-0,002
НУО	-0,108	<b>-0,119</b>	-0,066	0,047	0,030

**Примечание.** Тобщ – общий тестостерон; СССГ – секс-стероид-связывающий глобулин; Тсв – свободный тестостерон; ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон-сульфат; Е2 – эстрадиол; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ИМТ – индекс массы тела; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер; ОХ – общий холестерин; ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка; ФП - фибрилляция предсердий; ДЛП – дислипидемия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ХБП - хроническая болезнь почек; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; НУО - нарушения углеводного обмена. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

Таким образом, проведенное обследование пациентов с ГБ, показало, что для мужчин с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом (ИБС/ОНМК) характерны более низкие уровни андрогенов не только гонадного (Тобщ), но и надпочечникового (ДГЭА-С) происхождения. АнД, выявляемый по уровню Тобщ, тесно ассоциирован с наличием абдоминального ожирения, которое, по современным данным, оказывает множество негативных эффектов на течение ССЗ на системном уровне. В то же время, андрогенный дефицит, обусловленный снижением уровней Тсв и ДГЭА-С, оказывает негативное воздействие на тяжесть течения ССЗ и ассоциирован с увеличением вероятности развития сердечно-сосудистых катастроф, в основе чего лежат уже локальные внутриклеточные механизмы, оказывающие влияние преимущественно на тяжесть течения сердечно-сосудистой патологии.

Анализ литературных данных показал, что на развитие АнД, помимо факторов окружающей среды, особенностей регуляторных и метаболических процессов в организме, также может оказывать влияние и генетическая предрасположенность пациентов. В этой связи следующей задачей диссертационного исследования было изучение ассоциации носительства полиморфных вариантов Т/А (rs9939609) гена *FTO* и I/D (rs4646994) гена *ACE* с особенностями андрогенного статуса у мужчин.

### 3.6. Оценка роли генетической предрасположенности к развитию андрогенного дефицита у мужчин

#### 3.6.1 Ассоциация носительства полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* с особенностями андрогенного статуса и массы тела у мужчин

По результатам генетического исследования в группу 1 (Т/Т, Г1) были внесены 38 пациентов, в группу 2 (Т/А, Г2) – 56 человек, в группу 3 (А/А, Г3) – 45 человек. У обследованных пациентов частота встречаемости гомозигот А/А (rs9939609) гена *FTO* составила 32,4% от общего числа мужчин, гетерозигот – 40,3%, гомозигот Т/Т – 27,3%.

Клинико-антропометрическая и гормональная характеристики обследованных пациентов мужского пола в выделенных группах представлены в таблице 21. Стоит отметить, что при анализе возрастных и антропометрических особенностей пациентов в выделенных группах статистически значимых различий не обнаружено. Вместе с этим были проанализированы частоты встречаемости избыточной МТ и ожирения в выделенных группах. Частоты встречаемости избыточной МТ в Г1, Г2 и Г3 составили 44,7%, 50,0% и 48,9% соответственно, а ожирения 42,1%, 41,1% и 40,0% соответственно и не имели статистически значимых различий ( $\chi^2=0,541$ ;  $p=0,970$ ). В то же время, при анализе гормональных характеристик андрогенного статуса у обследованных мужчин выявлено, что пациенты из Г1 имеют статистически достоверно более низкие уровни как общего (по сравнению с Г3), так и свободного (по сравнению с Г2 и Г3) тестостерона (табл. 21).

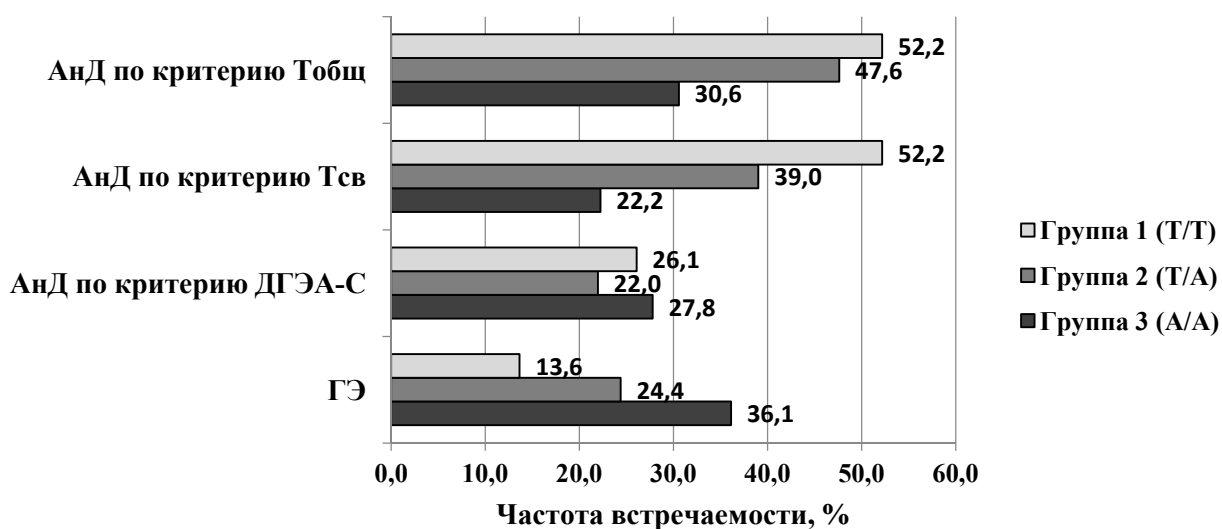


**Таблица 21.** Клинико-антропометрическая и гормональная характеристика обследованных пациентов мужского пола в выделенных группах

Параметр	Группа 1 (Т/Т) N=38	Группа 2 (Т/А) N=56	Группа 3 (А/А) N=45	p		
				1-2	1-3	2-3
Возраст, лет	53,5 [45,0; 61,0]	52,0 [40,5; 59,0]	56,0 [44,0; 60,0]	0,262	0,826	0,468
Рост, см	176,3 [173,5; 181,0]	175,0 [172,3; 181,8]	175,0 [170,5; 184,5]	0,683	0,891	0,995
МТ, кг	94,4 [81,2; 100,5]	91,2 [80,4; 102,3]	90,0 [81,7; 102,7]	0,945	0,920	0,913
ОГ, см	111,0 [102,0; 115,0]	109,8 [102,5; 115,0]	109,5 [104,8; 118,3]	0,532	0,745	0,314
ОТ, см	102,0 [93,0; 110,0]	102,3 [95,0; 107,8]	102,5 [96,0; 111,3]	0,726	0,379	0,430
ОБ, см	106,0 [102,5; 112,5]	106,5 [101,0; 113,3]	107,0 [103,3; 113,0]	0,848	0,704	0,862
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,4 [26,8; 31,8]	29,4 [26,2; 32,4]	29,0 [26,2; 32,4]	0,948	0,816	0,851
Тобщ, нмоль/л	11,6 [7,0; 14,9]	12,3 [10,8; 18,8]	14,5 [11,7; 18,6]	0,060	<b>0,010</b>	0,380
СССГ, нмоль/л	28,8 [21,5; 40,8]	30,7 [22,4; 41,0]	32,5 [23,3; 48,4]	0,511	0,327	0,635
Тсв, нмоль/л	0,233 [0,181; 0,302]	0,287 [0,227; 0,363]	0,321 [0,253; 0,378]	<b>0,012</b>	<b>0,002</b>	0,423
ДГЭА-С, мкмоль/л	3,39 [2,59; 6,30]	3,92 [2,99; 5,69]	4,87 [2,59; 6,49]	0,463	0,328	0,599
Е2, пг/мл	53,2 [43,1; 58,1]	54,6 [43,1; 68,2]	55,6 [42,5; 78,0]	0,686	0,336	0,504
ЛГ, мМЕ/мл	5,3 [4,1; 6,6]	5,0 [4,1; 7,2]	6,1 [4,7; 7,8]	0,773	0,151	0,196

**Примечание.** МТ – масса тела, ОГ – окружность груди, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ИМТ – индекс массы тела, Тобщ – общий тестостерон, СССР – секс-стероид-связывающий глобулин, Тсв – свободный тестостерон, ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат, Е2 – эстрадиол, ЛГ – лютеинизирующий гормон. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости  $p < 0,016(6)$ .

Частоты отклонений гормональных параметров андрогенного статуса от референсных значений статистически значимо не различаются между выделенными группами ( $p > 0,017$ ), однако обнаружены выраженные тенденции к снижению частоты встречаемости АнД по критериям Тобщ и Тсв, а также нарастанию ГЭ от Г1 к Г3 (рис. 4). При этом изменений в частоте отклонений от референсных значений между группами для ДГЭА-С не прослеживается.



**Рисунок 4.** Гормональные особенности андрогенного статуса обследованных пациентов мужского пола в выделенных группах. **Примечание.** АнД - андрогенный дефицит, Тобщ – общий тестостерон; Тсв – свободный тестостерон, ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон-сульфат, ГЭ – гиперэстрогения.

При оценке ассоциации носительства мутантного аллеля А (rs9939609) гена *FTO* с антропометрическими и гормональными особенностями андрогенного статуса обследованных мужчин выявлены статистически значимые корреляционные связи с уровнями общего и свободного тестостерона, и отрицательные – с частотой встречаемости АнД по критериям Тсв. Достоверных корреляционных связей с другими изученными параметрами не обнаружено (табл. 22).

**Таблица 22.** Величины коэффициентов корреляции Спирмена между носительством А аллеля полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* и изученными параметрами андрогенного статуса у мужчин

Параметр		Рост, см	МТ, кг	ОГ, см	ОТ, см	ОБ, см	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Тобщ, нмоль/л	СССГ, нмоль/л	Тсв, нмоль/л	ДГЭА-С, мкмоль/л	Е2, пг/мл	ЛГ, мМЕ/мл	АнД (Тобщ)	АнД (Тсв)	АнД (ДГЭА-С)	ГЭ
rs993	r	-0,020	0,003	0,036	0,085	0,032	-0,021	<b>0,247</b>	0,100	<b>0,296</b>	0,105	0,102	0,155	-0,177	<b>-0,240</b>	0,105	0,021
9609	p	0,819	0,967	0,676	0,329	0,715	0,808	<b>0,013</b>	0,321	<b>0,003</b>	0,298	0,316	0,122	0,077	<b>0,016</b>	0,298	0,836

**Примечание.** rs9939609 - носительство А аллеля полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO*, МТ – масса тела, ОГ – окружность груди, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ИМТ – индекс массы тела, Тобщ – общий тестостерон, СССР – секс-стероид-связывающий глобулин, Тсв – свободный тестостерон, ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон-сульфат, Е2 – эстрадиол, ЛГ – лютеинизирующий гормон, АнД (Тобщ) – андрогенный дефицит по критерию Тобщ, АнД (Тсв) - андрогенный дефицит по критерию Тсв, АнД (ДГЭА-С) - андрогенный дефицит по критерию ДГЭА-С. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные связи.

### 3.6.2 Ассоциация носительства полиморфизма I/D (rs4646994) гена ACE с особенностями андрогенного статуса и массы тела у мужчин

По результатам генетического исследования в группу 1 (I/I, Г1) были внесены 17 пациентов, в группу 2 (I/D, Г2) – 41 человек, в группу 3 (D/D, Г3) – 24 человека. У обследованных пациентов частота встречаемости генотипа I/I полиморфизма I/D (rs4646994) гена ACE составила 20,7% от общего числа мужчин, I/D – 50,0%, а D/D – 29,3%.

Клинико-антропометрическая и гормональная характеристики обследованных пациентов мужского пола в выделенных группах представлены в таблице 23. При анализе возрастных особенностей в выделенных группах статистически значимые различия не выявлены, а при оценке антропометрического статуса обнаружены отличия средних значений МТ, ОГ, ОТ, ОБ (Г2, Г3 > Г1, таблица 23). Соответственно, наблюдаются и статистически значимые различия в значениях ИМТ между Г1 и Г3, Г1 и Г2. При этом доля пациентов с ожирением и избыточной МТ нарастала от 64,7% в Г1 до 90,3% и 100% в Г2 и Г3 соответственно.

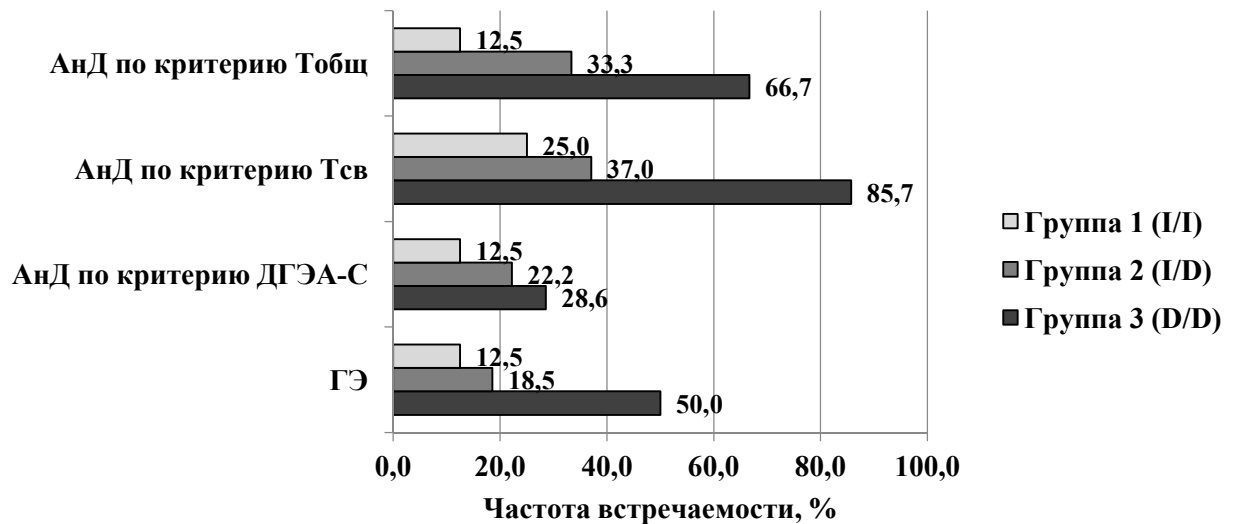
При анализе гормональных характеристик андрогенного статуса у обследованных мужчин отмечено, что пациенты из Г3 по сравнению с Г1 имеют статистически значимо более низкие уровни как общего, так и свободного тестостерона (табл. 23), а доля пациентов с Анд как по критерию Тобщ, так и по критерию Тсв увеличивается от Г1 к Г3 (рис. 5). Частота ГЭ в Г1 и Г2 отмечается примерно на одном уровне и нарастает в Г3 (рис. 5).

Сведения о влиянии носительства аллеля D полиморфизма I/D (rs4646994) гена ACE на уровень СССГ противоречивы: с одной стороны, обнаружены статистически значимо более высокие уровни СССГ в Г1 по сравнению с Г2, с другой стороны - различия между Г1 и Г3 статистически незначимы (табл. 23). При этом выявлена достоверная обратная корреляционная связь между носительством аллеля D полиморфизма I/D (rs4646994) гена ACE и уровнем СССГ (табл. 24).

**Таблица 23.** Клинико-антропометрическая и гормональная характеристика обследованных пациентов мужского пола в выделенных группах

Параметр	Группа 1 (I/I) n=17	Группа 2 (I/D) n=41	Группа 3 (D/D) n=24	p		
				1-2	1-3	2-3
Возраст, лет	57,0 [38,0; 61,0]	54,0 [45,0; 59,0]	53,0 [43,5; 60,0]	0,573	0,989	0,520
Рост, см	175,0 [170,5; 180,0]	175,0 [172,0; 182,0]	176,0 [173,0; 182,3]	0,516	0,475	0,961
МТ, кг	79,3 [70,2; 94,3]	91,6 [84,2; 103,6]	96,2 [85,5; 117,6]	<b>0,006</b>	<b>0,003</b>	0,367
ОГ, см	101,0 [99,0; 111,0]	112,0 [105,0; 117,0]	112,5 [108,0; 118,8]	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	0,310
ОТ, см	94,0 [85,5; 105,0]	105,0 [97,0; 109,5]	105,3 [98,3; 118,5]	0,018	<b>0,003</b>	0,269
ОБ, см	101,0 [97,5; 106,5]	106,5 [104,5; 113,0]	109,5 [103,3; 120,0]	<b>0,015</b>	<b>0,006</b>	0,484
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,4 [24,5; 29,7]	30,7 [27,1; 33,1]	31,3 [27,1; 38,7]	<b>0,009</b>	<b>0,004</b>	0,327
Тобщ, нмоль/л	17,6 [15,1; 23,3]	12,3 [8,4; 20,7]	9,6 [8,0; 12,6]	<b>0,016</b>	<b>0,003</b>	0,208
СССГ, нмоль/л	48,7 [34,2; 55,9]	29,2 [22,4; 34,4]	37,2 [22,1; 41,7]	<b>0,008</b>	0,142	0,145
Тсв, нмоль/л	0,306 [0,246; 0,344]	0,273 [0,203; 0,35]	0,200 [0,186; 0,238]	0,421	<b>0,005</b>	0,038
ДГЭА-С, мкмоль/л	1,92 [0,83; 2,12]	1,19 [0,79; 2,04]	1,19 [0,76; 1,4]	0,753	0,183	0,296
Е2, пг/мл	52,5 [47,4; 66,7]	53,7 [38,5; 64,5]	70,9 [54,6; 80]	0,875	0,207	0,145
ЛГ, мМЕ/мл	6,5 [4,9; 7,4]	5,7 [3,8; 6,9]	6,8 [4,4; 7,8]	0,316	1,000	0,372

**Примечание.** Обозначения те же, что и в таблице 22. Статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом. Критический уровень значимости  $p < 0,016(6)$ .



**Рисунок 5.** Гормональные особенности андрогенного статуса обследованных пациентов мужского пола в выделенных группах. **Примечание.** Анд - андрогенный дефицит, Тобщ – общий тестостерон; Тсв – свободный тестостерон, ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон-сульфат, ГЭ – гиперэстрогения.

Поэтому, утверждать об однозначном влиянии носительства аллеля D на уровень СССГ сыворотки затруднительно.

При оценке ассоциации носительства аллеля D полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE* с антропометрическими и гормональными особенностями андрогенного статуса обследованных мужчин выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи практически со всеми изученными антропометрическими показателями (МТ, ОГ, ОТ, ОБ, ИМТ) и отрицательные с уровнями Тобщ и СССГ. Достоверных корреляционных связей с другими изученными параметрами не обнаружено (табл. 24).

**Таблица 24.** Величины коэффициентов корреляции Спирмена между носительством D аллеля полиморфизма I/D (rs4646994) гена ACE и изученными параметрами андрогенного статуса у мужчин

Параметр		Рост, см	МТ, кг	ОГ, см	ОТ, см	ОБ, см	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Тобщ, нмоль/л	СССГ, нмоль/л	Тсв, нмоль/л	ДГЭА-С, мкмоль/л	Е2, пг/мл	ЛГ, мМЕ/мл	АнД (Тобщ)	АнД (Тсв)	АнД (ДГЭА-С)	ГЭ
rs464	r	0,084	<b>0,351</b>	<b>0,382</b>	<b>0,320</b>	<b>0,315</b>	<b>0,335</b>	<b>-0,408</b>	<b>-0,353</b>	-0,246	-0,111	0,054	-0,098	0,245	0,212	0,105	0,037
6994	p	0,453	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	<b>0,003</b>	<b>0,004</b>	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	<b>0,013</b>	0,088	0,447	0,714	0,497	0,086	0,144	0,471	0,803

**Примечание.** rs4646994 - носительство D аллеля полиморфизма I/D (rs4646994) гена ACE, МТ – масса тела, ОГ – окружность груди, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ИМТ – индекс массы тела, Тобщ – общий, тестостерон, СССР – секс-стероид-связывающий глобулин, Тсв – свободный тестостерон, ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон-сульфат, Е2 – эстрадиол, ЛГ – лютеинизирующий гормон, АнД (Тобщ) – андрогенный дефицит по критерию Тобщ, АнД (Тсв) - андрогенный дефицит по критерию Тсв, АнД (ДГЭА-С) - андрогенный дефицит по критерию ДГЭА-С. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые (p<0,05) корреляционные связи.

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании анализа литературы к главным особенностям портрета современного пациента стоит отнести наличие хронических неинфекционных заболеваний с мультифакториальным генезом (ГБ, ХСН, МС и др.) и системностью поражения (атеросклероз, СД 2 типа и др.), а также высокую коморбидную отягощенность (Коков А.Н. и др., 2022; Хазова Е.В. и др., 2022; Барбараш О.Л. и др., 2020).

Современные исследования, посвященные проблеме коморбидности, в последние годы отмечают нарастание коморбидной отягощенности населения развитых стран (Низов А.А. и др., 2019; Арутюнов Г.П. и др., 2021). При этом стоит понимать, что рост количества хронических неинфекционных заболеваний, приходящихся на душу населения, может иметь множество различных оснований, среди которых стоит выделить 2 принципиально разных кластера причин. Одни причины будут приводить к истинному росту патогенетически обусловленной коморбидности, другие - к нарастанию полиморбидности (количества заболеваний, приходящихся на одного человека и, на данный момент, не имеющих установленных общих звеньев патогенеза). К причинам нарастания истинной коморбидности стоит отнести общеизвестные ФР наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний, такие как возраст, пол, генетическая предрасположенность, а также нерациональное питание, низкую физическую активность, курение, злоупотребление алкоголем, хронический психоэмоциональный стресс, АГ, дислипидемию, гипергликемию, ожирение и другие (Mahmood F.M., 2018; Оганов Р.Г. и др., 2019). В то же время к увеличению полиморбидности могут приводить такие причины как бóльшая доступность, точность и многообразие диагностических методик, позволяющие выявлять различные заболевания даже на самых ранних стадиях их развития в широких слоях населения (Шейман И.М. и др., 2021).



Многими авторами отмечается нарастание коморбидности именно в возрастном аспекте. Так, в ряде исследований показано, что на пациента в возрасте 18-44 лет приходится примерно 3 заболевания на человека, а после 65 лет этот показатель удваивается (Драпкина О.М. и др., 2019). В первую очередь, это может быть связано с увеличением средней продолжительности жизни населения: процессы старения организма зачастую сопровождаются нарастанием коморбидной отягощенности. По мере старения популяции кластер заболеваний, связанных с возрастом, становится все более разнообразным и включает, помимо патологий с атеросклерозом, эндокринные заболевания, хронические болезни органов дыхания, болезнь Альцгеймера, остеоартрит, остеопороз и другие (Невзорова В.А. и др., 2022).

В ходе диссертационного исследования была проведена комплексная оценка состояния здоровья мужчин - пациентов терапевтической клиники. В рамках оценки коморбидности были учтены наличие и степень тяжести течения хронической неинфекционной патологии сердечно-сосудистой, кроветворной и дыхательной систем организма, органов чувств, верхнего и нижнего отделов ЖКТ, органов панкреато-гепатобилиарной зоны, почек, мочеполовых органов, опорно-двигательного аппарата, нервной и эндокринной систем, а также психических нарушений с использованием шкалы коморбидности CIRS. Суммарный уровень коморбидности отмечен на уровне 9,0 [7,0; 11,0] баллов. Также при детальном изучении структуры коморбидной отягощенности было установлено, что более чем у половины обследованных пациентов выявлены патологии сердца, сосудов, опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы (табл. 6). Наиболее часто встречалось поражение 6 органов или систем организма (сердце, сосуды, панкреато-гепатобилиарная зона, эндокринная, опорно-двигательная и дыхательная системы организма), что достаточно высоко. При этом наибольшая тяжесть состояния была обусловлена патологией сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также патологией панкреато-гепатобилиарной зоны. Полученные результаты хорошо соотносятся с

данными других исследователей (Зыков М.В. и др., 2022; Ахмадуллина Г.И. и др., 2022). В качестве этиопатогенетических факторов выявленной коморбидности скорее всего могли выступать нарушения питания, ритма жизни, психоэмоциональные стрессы и т.д. (Carbone S. et al., 2019), позволяя характеризовать ее как сочетание болезней цивилизации (Kopp W., 2019).

Учитывая рост частоты встречаемости не только заболеваний, но и их ФР в последние годы, наличие общих звеньев патогенеза многих сердечно-сосудистой и эндокринно-обменных заболеваний можно говорить о нарастании истинной коморбидности на уровне популяции.

На основании многочисленных исследований последних лет основными ФР высокого уровня коморбидности были особо отмечены избыточная МТ и ожирение (Оганов Р.Г. и др., 2019). Это обусловлено, прежде всего, прогрессирующим ростом частоты встречаемости данных состояний (Савина А.А., 2021). Ввиду чего в настоящее время среди населения развитых и развивающихся стран мы можем наблюдать своего рода пандемию ожирения. Так, согласно последним данным ВОЗ, частота встречаемости ожирения в некоторых развитых странах может достигать отметки в 30% (World Health Organization, 2016; Piché M.-E. et al., 2018). Такой стремительный рост доли лиц с ожирением может быть вызван, прежде всего, особенностями питания (несбалансированное питание с преобладанием в рационе рафинированных жиров и быстрых углеводов, расстройства пищевого поведения) и образа жизни современных мужчин (низкая физическая активность, недостаточный сон, психоэмоциональный стресс), приводящих к преобладанию энергопотребления над энерготратами (Han J.C. et al., 2021). В свою очередь ожирение, по данным многих авторов, относят к независимым ФР высокой коморбидной отягощенности, прежде всего по патологии сердечно-сосудистой и эндокринной систем организма (Koliaki C. et al., 2019; Амлаев К.Р. и др., 2020; Yannakoulia M. et al., 2021). Однако, патофизиологические механизмы, лежащие в основе выделенной коморбидности, остаются по-прежнему не до конца изученными.

В настоящий момент достаточно хорошо изучены ассоциации ожирения с развитием ГБ, где в качестве звеньев патогенеза, обуславливающих негативное влияние ожирения на уровни АД, стоит отметить дисбаланс адипокиновой, симпато-адреналовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), натрий-уретической систем организма, а также локальные эффекты висцеральной жировой ткани (Haberka M. et al., 2018). Таким образом, в повышение АД при ожирении, помимо классических патогенетических механизмов (активация САС и РААС, снижение уровней натрий-уретического пептида), вносит вклад избыточное накопление интраабдоминальной и паранефральной жировой ткани, которая ухудшает почечный кровоток и дополнительно стимулирует РААС и САС (Chrysant S.G., 2019).

Ожирение, прежде всего, стоит рассматривать в качестве фактора, усугубляющего нарушения липидного обмена, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и ускоряет формирование атеросклероза, который, как известно, является ФР многих ССЗ (ГБ, ЦВБ, ИБС и ХСН) (Mohammadi H. et al., 2020). Также стоит отметить, что при длительных нарушениях липидного обмена с повышением свободных жирных кислот в крови возникает эффект «липотоксичности» в отношении  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и возникает состояние ИР в клетках поперечно-полосатой мускулатуры и печени, что приводит уже к нарушениям углеводного обмена (гипергликемия натощак и постспрадиальная гипергликемия, СД 2 типа) (Хасантаева М.Т. и др., 2020).

Предполагается, что в патогенезе метаболических нарушений при ожирении, помимо гиперинсулинемии и ИР, важную роль играют системное воспаление и дисфункция висцеральной жировой ткани, проявляющиеся увеличением количества CD4<sup>+</sup>лимфоцитов, концентрации в сыворотке крови белков острой фазы, активности спонтанной продукции мононуклеарными лейкоцитами крови и самими адипоцитами провоспалительных цитокинов (лептина, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО $\alpha$  и др.) и активных форм кислорода. Все эти

нарушения выступают как факторы, способствующие развитию транссистемной коморбидности (Longo M. et al., 2019).

В ходе анализа полученных результатов по коморбидной отягощенности пациентов в зависимости от ИМТ выявлен больший индекс коморбидности в отношении сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, а также суммарной коморбидности у мужчин с ожирением относительно таковых с нормальной и избыточной МТ (табл. 7), что согласуется с ранее полученными сведениями (Kachur S. et al., 2017; Lee D.H. et al., 2018). Можно предположить, что в отношении сердечно-сосудистой патологии в качестве основного фактора коморбидности выступает хроническое системное воспаление за счет гиперпродукции провоспалительных цитокинов висцеральной жировой тканью, со временем приводящее к эндотелиальной дисфункции (Moreno-Viedma V. et al., 2016).

У пациентов с ожирением относительно пациентов с нормальной МТ также были отмечены более высокие уровни коморбидности по патологией панкреато-гепатобилиарной зоны (табл. 7), что хорошо соотносится с литературными данными и может быть обусловлено, в частности, феноменом гипертриглицеридтоксичности (Комшилова К.А. и др., 2021).

Можно предположить, что в качестве ФР коморбидной отягощенности по сердечно-сосудистой патологии пациентов выступает не столько ИМТ, сколько избыточное накопление жировой ткани в различных жировых депо. В этой связи, после разбиения групп на подгруппы на основании ТРЖ, проведено сравнение подгрупп (1Н-1В, 2Н-2В и 3Н-3В). Обращает на себя внимание численная и возрастная неоднородность сравниваемых подгрупп: средний возраст в подгруппах с верхним ТРЖ был выше, чем в подгруппах с нижним ТРЖ у лиц с избыточной МТ и ожирением, а количество пациентов возрастало с увеличением ИМТ в подгруппах с верхним ТРЖ (табл. 8). Вероятнее всего данная неоднородность обусловлена характерной динамикой накопления жировой ткани у мужчин – с возрастом жировая МТ увеличивается, причем преимущественно за счет висцерального жирового

депо (Пинхасов Б.Б. и др., 2016). Так, несбалансированное питание и малоподвижный образ жизни у мужчин с возрастом приводят к накоплению жировой массы тела, преимущественно за счет гипертрофии висцеральной жировой ткани, что ассоциировано с развитием гипертриглицеридемии и ИР (Берсенёва О.А. и др., 2019). Однако в условиях достаточной физической активности возможен иной сценарий развития - гипертрофия преимущественно подкожных адипоцитов, в том числе в глутео-феморальной области, что является нейтральным в отношении углеводного и жирового обмена (Титов В.Н., 2015).

При этом ТРЖ оказывал влияние на частоту встречаемости кардиальной патологии и уровни общей коморбидной отягощенности вне зависимости от ИМТ ( $1Н<1В$ ,  $2Н<2В$ ,  $3Н<3В$ , табл. 8). Также было отмечено, что у лиц с верхним ТРЖ при нормальной МТ чаще встречалась патология сосудистого русла, при избыточной МТ – патология эндокринной системы, а при ожирении – патология почек (табл. 8). Полученные данные подкрепляют гипотезу о существовании различных метаболических фенотипов ожирения и согласуются с ранее проведенными исследованиями (Mongraw-Chaffin M. et al., 2018; Stefan N. et al., 2013). Таким образом, полученные результаты подтверждают, что НТРЖ соответствует метаболически здоровому, а верхний ТРЖ - метаболически нездоровому ожирению. Вероятнее всего в роли протекторного фактора при нижний ТРЖ выступает длительное кумулирование алиментарного избытка триглицеридов подкожными адипоцитами глутео-феморальной области, позволяющее избежать эффектов липотоксичности (Manolopoulos K. et al., 2010).

В ходе корреляционного анализа установлено, что величины ИМТ и ОТ/ОБ имели вполне ожидаемые прямые корреляционные связи с заболеваниями сердца, сосудов, эндокринной системы, а также с общим уровнем коморбидности. При этом ИМТ имел наиболее сильные положительные корреляционные связи с патологией эндокринной системы, а ОТ/ОБ - с заболеваниями сосудов и общей коморбидной отягощенностью

(табл. 9), что подтверждает большую значимость именно абдоминального (метаболически нездорового) ожирения в развитии сосудистой патологии у мужчин (Дружилов М.А. и др., 2019). Также было учтено влияние возраста коморбидную отягощенность пациентов. Так, возраст имел более тесную связь с патологией сердца по сравнению с ИМТ и ОТ/ОБ (табл. 9). Вероятнее всего, более тесная связь кардиальной патологии (ГЛЖ, ИБС, ХСН) с возрастом обусловлена необходимостью длительного существования фонового заболевания (ГБ, дислипидемия, СД 2 типа) (Аметов А.С. и др., 2011; Чубыкина У.В. и др., 2020).

Отдельно стоит отметить наличие слабых отрицательных корреляционных связей ИМТ с болезнями крови и патологией нижнего отдела ЖКТ, а также положительных с патологией панкреато-гепатобилиарной зоны (табл. 9). Все пациенты с заболеваниями крови в обследованной выборке имели хроническую анемию разной степени выраженности. Данных о влиянии избыточной МТ на развитие хронической анемии в современной литературе нет, однако вполне вероятной является ассоциация МТ с анемией на фоне алиментарного дефицита. Сведения о взаимоотношениях ИМТ и заболеваний нижнего отдела ЖКТ в современной литературе неоднозначны. Многими авторами отмечено, что ожирение по критерию ИМТ приводит к увеличению коморбидной отягощенности по патологии кишечника (Погодина А.А. и др., 2021). В то же время существуют работы о значимости не только избытка, но и дефицита массы тела в развитии патологии нижних отделов ЖКТ (Немченко У.М. и др., 2017). Ввиду чего, данная проблема требует дальнейшего изучения. Таким образом обратные корреляционные связи ИМТ с болезнями крови и патологией нижнего отдела ЖКТ могут быть обусловлены как протективными эффектами избытка, так и негативными – дефицита МТ у мужчин. Выявленная связь ИМТ и патологией панкреато-гепатобилиарной зоны весьма ожидаема и наиболее изучена на примере НАЖБП, в механизмах развития которой можно отметить такие ассоциированные с ожирением и ИР

звенья патогенеза как сдвиг баланса адипокинов в сторону провоспалительного компонента, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление (Комшилова К.А. и др., 2021).

В отношении ОТ/ОБ также выявлены слабые положительные корреляционные связи с болезнями органов дыхания и патологией почек (табл. 9). В литературе встречается много аналогичных результатов, свидетельствующих о негативном влиянии именно абдоминального ожирения на развитие хронической патологии органов дыхания (БА, ХОБЛ) и почек (ХБП). В обоих случаях висцеральный жир, накапливаясь в абдоминальной области, с одной стороны вызывает повышение внутрибрюшного давления и комплекс провоспалительных сдвигов – с другой, что усугубляет течение вышеуказанной патологии (Мельник А.А., 2017; Щепихин Е.И. и др., 2022).

При сравнении силы корреляционных связей коморбидной отягощенности с величинами ИМТ и ОТ/ОБ отмечена бóльшая сила ассоциаций ОТ/ОБ по сравнению с ИМТ (рис. 3). Полученные результаты позволяют говорить о более выраженных корреляциях именно абдоминального ожирения с коморбидной отягощенностью терапевтических пациентов, что согласуется с данными литературы (Blüher M., 2019).

При сравнительном анализе гормональных особенностей андрогенного статуса у мужчин с различным ИМТ и ОТ/ОБ были выявлены более высокие уровни Тобщ, Тсв и низкие СССГ у лиц с избыточной МТ и ожирением, что соответствует данным других авторов (Гамидов С.И. и др., 2019; Павлова З.Ш. и др., 2021). Также отмечено, что уровни ДГЭА-С были достоверно выше у пациентов с нормальной МТ, относительно пациентов с избыточной МТ и ожирением (табл. 11). Ранее ряд эпидемиологических исследований уже показал корреляционную зависимость между циркулирующим ДГЭА-С и ожирением, чувствительностью тканей к инсулину и сердечнососудистыми заболеваниями (Мазурина Н.В. и др., 2019). При сравнении подгрупп с

верхним и нижним ТРЖ у пациентов с нормальной, избыточной МТ и ожирением достоверных различий не установлено (табл. 12). Возможно, данный результат обусловлен малым составом некоторых подгрупп, поэтому данная проблема требует дальнейшего изучения.

Таким образом, ежегодный рост частоты встречаемости ожирения и выявление все новых коморбидных ассоциаций ожирения с различной соматической патологией, а также патогенетических механизмов данных ассоциаций, позволяет отнести ожирение к ФР роста истинной коморбидной отягощенности населения.

Согласно литературным данным, более ранние исследования демонстрируют более высокие средние уровни тестостерона, что соответствует тенденции долговременного независимого от возраста снижения уровня тестостерона в крови у мужчин за последние десятилетия (Селятицкая В.Г. и др., 2019).

По современным представлениям АнД у мужчин ассоциирован не только с патологией мочеполовых органов, но и негативно влияет на состояния ряда других систем организма, что может быть обусловлено, прежде всего, участием тестостерона в белковом, минеральном, липидном и углеводном видах обмена веществ.

Наиболее широко изучено влияние тестостерона на белковый и минеральный обмены, а также его участие в регуляции гемопоэза, гемостаза и других гомеостатических процессах организма. Так, было показано, что наличие АнД у мужчин обуславливает развитие саркопении, остеопороза, снижения гемоглобина и повышения агрегации тромбоцитов (Nieschlag E., 2020), ввиду чего АнД у мужчин по праву можно считать одним из ФР коморбидной отягощенности по патологии опорно-двигательной и кроветворной систем организма.

В литературе много данных о негативном влиянии АнД и на липидный обмен. Так дефицит тестостерона способствует развитию АО, проатерогенной дислипидемии, МС и, как следствие, может оказывать



лияние на течение патологии сердечно-сосудистой системы мужчин. Низкие уровни тестостерона негативно влияют на процессы липогенеза и липолиза висцеральных адипоцитов, что приводит к нарастанию массы висцерального жира и изменению липидного обмена на системном уровне (Гусова З.Р. и др., 2019). Также показано влияние уровней андрогенов крови на выраженность атеросклеротического поражения сосудистого русла (Шарвадзе Г.Г. и др., 2010). Эти результаты позволяют рассматривать Анд как фактор риска ГБ, ИБС и ЦВБ, а также их осложнений (ХСН, инфаркт миокарда и мозговой инсульт) у мужчин.

Предполагается, что андрогены влияют и на углеводный обмен. Многими авторами показано, что под воздействием 5-альфаредуктазы из тестостерона образуется 5-альфа-дигидротестостерон и 17-бета-эстрадиол, последний усиливает синтез контринсулярного соматотропного гормона, что вызывает нарушение толерантности к углеводам, повышение уровней инсулина, развитие ИР и, как следствие, МС и СД 2 типа (Ottarsdottir K. et al., 2018; Pasquali R. et al., 2020; Wang X. et al., 2020).

В отношении хронической соматической патологии других органов и систем также показано, что тестостерон может оказывать влияние на течение некоторых заболеваний (Bulkhi A.A. et al., 2020; Noto C.N. et al., 2021; Webb K. et al., 2018). Однако, в этой области по-прежнему остается много нерешенных вопросов.

Не менее значимыми андрогенами являются ДГЭА и ДГЭА-С, которые способны модулировать многие нейробиологические процессы, связанные с рецепторами глутамата и катехоламинов, стимулировать нейрогенез, оказывать нейропротективные, антиглюкокортикоидные, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты (Maninger N. et al., 2009; Peixoto C. et al., 2018). Антиоксидантные свойства ДГЭА-С, которые заключаются в торможении реакции перекисного окисления липидов в ЦНС, благоприятно влияют и на течение болезни Альцгеймера (Maninger N. et al.,

2009). Следовательно дефицит ДГЭА-С может быть рассмотрен в качестве ФР коморбидной отягощенности по патологии нервной системы.

ДГЭА и ДГЭА-С обладают иммуномодуляторным и противовоспалительными свойствами и за пределами ЦНС. В частности, они уменьшают продукцию ИЛ-6, чем тормозят прогрессирование ревматоидного артрита, остеопороза и атеросклероза (Young D. et al., 1999). Помимо этого ДГЭА снижает активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, что приводит к снижению прогрессирования некоторых видов рака и атеросклероза (Lang K. et al., 2015). Многие независимые оригинальные исследования выявили связь низких уровней ДГЭА и ДГЭА-С в сыворотке крови с повышением риска развития остеопороза и ряда ССЗ, а также с общим уровнем летальности (Voiko A.S. et al., 2020; Jia X. et al., 2020). В свою очередь дефицит ДГЭА был ассоциирован с СД 2 типа, системной красной волчанкой и отдельными злокачественными новообразованиями (Olech E. et al., 2005).

Также в литературе встречаются данные об антидиабетических, противоаллергических, противоопухолевых эффектах терапии препаратами ДГЭА и показана его значимость в лечении ожирения, профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы (Sahu P. et al., 2020). А это значит, что снижение ДГЭА и ДГЭА-С повышает риски развития целого ряда хронических соматических заболеваний, а достижение нормальных для уровней ДГЭА и ДГЭА-С может обладать протективным эффектом в отношении данных заболеваний, повышать уровень качества жизни и также увеличивать продолжительность жизни (Ginter S., 2019).

В обследованной выборке пациентов Анд, в зависимости от выбранного критерия, был отмечен на уровне 25–35%, а ГЭ – 25%, что хорошо соотносится с результатами предыдущих исследований и данными других авторов (Salama N. et al., 2020; Selyatitskaya V.G. et al., 2020; Van Hemelrijck M. et al., 2019). Также было показано, что Анд по критерию Тобщ сопровождался снижением СССГ, Тсв и ДГЭА-С (табл. 13). Полученные результаты указывают на частичную сохранность компенсаторных

механизмов (снижение СССГ) у обследованных мужчин. В тоже время Анд сопровождался снижением уровней андрогенов не только гонадного (Тобщ и Тсв), но и надпочечникового происхождения (ДГЭА-С). Такого рода особенности андрогенного статуса обследованных мужчин могут быть объяснены феноменом интракринного периферического синтеза половых стероидных гормонов. В организме мужчин и женщин кроме традиционной выработки половых стероидных гормонов в половых железах (яичках и яичниках соответственно) есть и другой важный механизм обеспечения клеток периферических тканей необходимыми половыми гормонами – их самостоятельное производство «по требованию» из ДГЭА непосредственно внутри клеток некоторых органов и тканей, без участия системного кровотока и независимо от функциональной способности половых желез (яичек или яичников). Указанный механизм был открыт в 1988 г. канадским профессором Ф. Лабри и получил название интракринного периферического синтеза половых стероидных гормонов. При этом типе гормональной клеточной регуляции половые стероидные гормоны образуются сразу внутри клеток и тут же оказывают соответствующее физиологическое действие. По мере старения гонад роль ДГЭА в обеспечении гормонозависимых клеток половыми стероидными гормонами за счет внутриклеточного интракринного синтеза возрастает. Так, именно из ДГЭА потенциально образуется до 35% тестостерона в периферических тканях у стареющих мужчин и до 80–100% тестостерона в гормонозависимых клетках у женщин в постменопаузе (Тюзиков И.А., 2020).

Для детального анализа у пациентов клиники в зависимости от наличия Анд был проанализирован не только андрогенный статус, но и антропометрические, биохимические и клинические особенности. Так было показано, что для антропометрических особенностей мужчин с Анд характерны более высокие показатели общей и жировой МТ, обхватных (ОГ, ОТ, ОБ) размеров тела, а также их производных (ИМТ, ОТ/ОБ) (табл. 15). При этом разница этих показателей, с учетом поло-возрастных особенностей

обследованной выборки пациентов, вероятнее всего обусловлена избыточным накоплением жировой МТ именно в абдоминальной области (Демидова Т.Ю. и др., 2021). Также было показано, что для мужчин с АнД характерны худшие показатели липидного (ТГ), углеводного и пуринового обмена, а также более высокие уровни такого маркера воспаления как СРБ (табл. 16), что хорошо согласуется с литературными данными (Гусова З.Р. и др., 2019; Хрипун И.А. и др., 2021). В клиническом профиле пациентов с АнД отмечена большая частота встречаемости коморбидной отягощенности по патологии сосудов, панкреато-гепатобилиарной зоны, эндокринной системы, а также общей коморбидности, оцененные по шкале CIRS (табл. 17). В современной литературе много данных о роле АнД в развитии патологии сердечно-сосудистой системы у мужчин. Так, например, неоднократно показано, что АнД увеличивает частоту встречаемости ГБ (Park M.H. et al., 2020). Предполагается, что в качестве объединяющего звена между АнД и развитием ССЗ выступают дисметаболические нарушения. В литературе достаточно много сведений о негативном влиянии АнД у мужчин на углеводный и липидный обмены, что способствует развитию АО (Ghadimi R. et al., 2020; Лебедева Н.Б. и др., 2021).

Таким образом, снижение уровня тестостерона в различных популяциях мужчин в последние десятилетия и выявление все новых коморбидных ассоциации АнД с различной соматической патологией, а также патогенетических механизмов данных ассоциации, позволяет отнести АнД к ФР роста истинной коморбидной отягощенности населения.

По современным данным, ожирение ассоциировано с изменением уровня половых гормонов. В то же время половые гормоны сами по себе оказывают влияние на развитие фенотипа ожирения. В частности показана тесная взаимосвязь между фенотипом ожирения и уровнем андрогенов у мужчин (Гамидов С.И. и др., 2019). Ожирение у мужчин ассоциировано с низкими уровнями СССГ и Тобщ, при этом снижение уровней СССГ частично объясняет падение уровней Тсв (Corona G. et al., 2013). Несмотря на

это, уровень Тсв при высоком ИМТ тоже падает. К примеру, в одном из исследований более 40% мужчин с морбидным ожирением имели уровень Тсв ниже нормы (Hofstra J. et al., 2008).

Механизмы патогенеза АнД у мужчин с ожирением сложны и до конца не изучены. АнД развивающийся на фоне ожирения разные авторы связывают с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), СД 2 типа, АГ и дисфункцией жировой ткани (Corona G. et al., 2013). СОАС предрасполагает к развитию АнД, так как эпизоды апноэ во время ночного сна способны снижать амплитуду пульс-секреции ЛГ, что приводит к снижению пиков секреции тестостерона в утренние часы. В исследовании других авторов было показано, что длительно существующий избыток жировой МТ приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , и активности макрофагов, что снижает синтез тестостерона клетками Лейдига и приводит к их разрушению. Гиперлептинемия, возникающая на фоне ожирения, также уменьшает уровни экспрессии гена фермента CYP11A1, участвующего в синтезе тестостерона (Wagner I. et al., 2016).

АнД у мужчин усугубляет нарушения липидного обмена и приводит накоплению жировой ткани, особенно в перивисцеральной области. Однако этот эффект может быть обратимым при назначении тестостерон-заместительной терапии (Karoor M.S. et al., 2015). При увеличении количества жировой ткани развивается синдром избытка ароматазы, что вызывает усиление конверсии тестостерона в E2, а E2, в свою очередь, подавляет активность гонадотрофов. В результате чего, уровень тестостерона опускаются еще ниже, а масса висцерального жира продолжает расти, замыкая порочный круг ожирения и АнД (Гамидов С.И. и др., 2019).

Важно обратить особое внимание на то, что при ожирении снижаются уровни андрогенов не только гонадного, но и надпочечникового происхождения. Это может быть обусловлено, с одной стороны, снижением синтеза ДГЭА и его сульфатной формы сетчатой зоной коры надпочечников, а с другой - его повышенным потреблением различными тканями организма

(Мадянов И.В. и др., 2011). Ряд исследований показал корреляционную зависимость между циркулирующим ДГЭА и ожирением. Так, ДГЭА улучшает чувствительность адипоцитов к инсулину и изменяет адипокиновый профиль в благоприятную сторону. В то же время назначение ДГЭА лицам с ожирением в большинстве исследований не сопровождалось изменением МТ или процентного содержания жира (Мазурина Н.В. и др., 2019). Таким образом, ожирение у мужчин зачастую ассоциировано с низкими уровнями андрогенов. В качестве значимых факторов патогенеза АнД при ожирении стоит отметить ассоциированную с ожирением коморбидность (СОАС, СД 2 типа, АГ), дисбаланс адипокинов и медиаторов воспаления. При этом в большинстве случаев данные изменения обратимы при условии снижения жировой МТ.

Как было показано выше, быстрый рост распространенности ожирения приводит к увеличению частоты встречаемости АнД и коморбидной отягощенности и может быть обусловлен внешними факторами (низкая физическая активность, несбалансированное питание и т.д.). В то же время имеются сведения, что средовые ФР, связанные с изменением характера питания и физической активности, могут реализоваться только на фоне генетических факторов. В связи с этим большой интерес представляет идентификация генов-кандидатов отвечающих за предрасположенность к развитию ожирения и АнД и как следствие к высокому уровню коморбидной отягощенности.

К настоящему времени исследования в области генетики обнаружили более сотни локусов, которые косвенно могут влиять на жировую МТ и состояние андрогенного статуса (Younes S. et al., 2021; Киреева В.В. и др., 2020). Среди них стоит отметить некоторые полиморфные варианты гена *FTO*, оказывающих влияние на регуляцию энергетического баланса, а также развитие и дифференцировку жировой ткани (Кучер А.Н., 2020). В отношении данного гена обнаружено уже несколько десятков полиморфизмов, ассоциированных с ИМТ и фенотипом ожирения,

количественными показателями АД и липидного обмена, а также развитием ИБС, СД 2 типа и МС (Huong P.T. et al., 2021). Одним из перспективных полиморфизмов гена *FTO* является rs9939609 (Т/А). Установлено, что А-аллель данного полиморфизма связана с повышенным риском развития ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и АГ (Кучер А.Н., 2020). Высокий уровень белкового продукта гена *FTO*, обусловленный большей экспрессией гена, активирует центр голода и стимулирует увеличение потребления пищи, что и приводит к росту жировой МТ (Lan N. et al., 2020). Таким образом, можно предположить, что у носителей полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* склонность к избыточному накоплению жировой МТ, опосредованно через увеличение количества ароматазы в организме может также предопределять предрасположенность и к развитию АнД у мужчин.

В качестве другого гена-кандидата, потенциально оказывающего влияние на жировую МТ и состояние андрогенного статуса, стоит отметить ген *ACE*, продукт которого принимает участие в регуляции метаболизма во многих тканях организма, включая жировую (Neves M.F. et al., 2018). АТ II стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов иммунными клетками, потенцирует развитие окислительного стресса и повышает артериальную жесткость (McMaster W.G. et al., 2015; Rykhtina V. et al., 2014). В настоящий момент отмечено несколько точечных мутаций, которые выступают в качестве ФР ожирения (Старкова К.Г. и др., 2022). Также предполагается, что некоторые полиморфизмы гена *ACE* могут выступать в качестве факторов риска и АнД. Одним из перспективных является I/D rs4646994 полиморфизм гена *ACE*. Так показано, что носительство D/D и I/D данного полиморфизма, приводит к повышению риска развития ИБС у пациентов с СД 2 типа (Nemeed R.N. et al., 2020) и ГБ у женщин пременопаузального возраста (Falbová D. et al., 2019). Учитывая влияние полиморфизмов гена *ACE* на развитие окислительного стресса и артериальную жесткость, в частности сосудов гонад, можно предположить

также значимость носительства D-аллеля rs4646994 в развитии АД у мужчин.

По современным представлениям, именно АО рассматривается в качестве ФР развития ГБ, а также одного из основных предикторов тяжелого течения ГБ, затрудняет достижение целевых значений АД (Bavishi A. Et al., 2020). В отношении половых стероидов у мужчин с АО многими авторами отмечено снижение уровня Тобщ с одновременным повышением уровня Е2, что объясняется синдромом повышенной активности ароматазы в жировой ткани (Xu X. et al., 2018). Ввиду этого произведена оценка гормональных показателей андрогенного статуса и их связь с антропометрическими и метаболическими характеристиками мужчин – пациентов терапевтической клиники, в зависимости от тяжести течения ГБ.

Анализ полученных результатов позволяет акцентировать внимание на некоторых особенностях выборки обследованных пациентов с ГБ. Так, частота встречаемости ожирения более чем в два раза превышала эпидемиологические показатели по г. Новосибирску в соответствующей половозрастной группе (Мустафина С.В. и др., 2015), при этом около 70% пациентов имели верхний ТРЖ. Эти сведения согласуются с современным представлением о важной роли именно АО в патогенезе ГБ (Mendoza M.F. et al., 2020).

Наиболее часто у пациентов с ГБ встречались ДЛП, ХСН и ГЛЖ, реже ХБП, ИБС и НУО, редко ФП и ОНМК. Указанные закономерности хорошо соотносятся с литературными данными. Высокая частота встречаемости ДЛП характерна для пациентов с ГБ, неоднократно показана значимость нарушений липидного обмена, характерных для лиц с ожирением, в формировании эндотелиальной дисфункции, потенцирующей развитие АГ, и атеросклероза, со временем приводящего к развитию ХБП, ИБС и ОНМК (Ke C. et al., 2018; Lee J.S. et al., 2017). В свою очередь, ГЛЖ и ХСН, как и ФП, являются следствием ремоделирования миокарда на фоне длительного



течения неконтролируемой АГ (Dzeshka M.S. et al., 2017; Slivnick J. et al., 2019; Yildiz M. et al., 2020).

АнД был выявлен примерно у трети обследованных пациентов, что хорошо соотносится с результатами других исследований (Селятицкая В.Г. и др., 2019; Павлова З.Ш. и др., 2021). Можно предположить, что этот феномен обусловлен высокой частотой в выборке обследованных мужчин ожирения, о чем уже было сказано выше, при котором повышенное количество жировой ткани ассоциировано с большей конверсией тестостерона в эстрадиол ароматазой адипоцитов (Bellastella G. et al., 2019).

Все обследованные пациенты были разделены на две группы на основании наличия в анамнезе ассоциированных клинических состояний (АКС), таких как ИБС и/или ОНМК. В группе мужчин с АКС, как и ожидалось, было отмечено увеличение частоты поражений сердца - ГЛЖ, ФП и ХСН 2а (табл. 18). Многочисленные исследования последних лет относят декомпенсированную АГ к ФР кардиальной патологии (Dzeshka M.S. et al., 2017; Slivnick J. et al., 2019; Yildiz M. et al., 2020). При этом в выделенных группах отсутствовали различия в медианах ИМТ, ОТ/ОБ и других антропометрических характеристик. Следовательно, можно предполагать, что наличие ожирения способствует развитию ГБ, но на формирование ее сердечно-сосудистых осложнений в большей степени влияют другие факторы. С этой точки зрения интересно отметить, что увеличение тяжести течения ГБ сопровождалось улучшением некоторых биохимических показателей, а именно, снижением уровней ОХ и ЛПНП (табл. 19). Улучшение показателей липидного спектра у мужчин с тяжелой ГБ, с одной стороны, кажется парадоксальным, однако при детальном анализе оказалось, что пациенты с наличием ИБС и/или ОНМК в анамнезе принимали липидснижающую терапию в 87,7% случаев, в то время как пациенты с изолированной ГБ только в 72,4% случаев ( $p = 0,001$ ).

Анализ особенностей гормональных параметров андрогенного статуса у обследованных мужчин в зависимости от тяжести течения ГБ показал, что у

мужчин с АКС в анамнезе показатели Тсв была статистически значимо ниже, а уровня СССГ - выше. Увеличение уровня СССГ, который синтезируется в гепатоцитах, может быть связано с изменением белоксинтезирующей функции печени при более выраженной лекарственной нагрузке у пациентов из с АКС. Полученные результаты в общем позволяют говорить, что у пациентов в выделенных группах выраженность Анд, выявляемого по уровню Тсв, изменяется слабо. Однако при этом результаты корреляционного анализа показали, что даже такое снижение уровня Тсв ассоциировано с повышением частоты ИБС, ХСН и НУО (табл. 20).

Андрогенный статус мужчин определяется не только уровнями Тобщ и Тсв, но также и ДГЭА-С, медиана содержания которого в сыворотке крови обследованных пациентов с тяжелым течением ГБ оказалась ниже на 14,3%. Известно, что ДГЭА-С обладает вазодилатирующим, противовоспалительным, антитромботическим эффектами (Mannella P. et al., 2018); обсуждается его протекторная роль в отношении развития атеросклероза (Yoshida S. et al., 2010). Последние годы активно проводятся исследования эффективности терапии препаратами ДГЭА-С с целью улучшения состава тела, а также течения и прогноза сердечно-сосудистой патологии, однако получаемые результаты неоднозначны (Sahu P. et al., 2020; Wang F. et al., 2020). Интересно, что при развитии возрастного Анд снижение уровня ДГЭА-С в сыворотке крови выражено сильнее, чем уровнем Тобщ и Тсв, в то время как повышения уровня ЛГ не было обнаружено. Возможным объяснением является феномен интракринального периферического синтеза половых стероидных гормонов, обсуждаемый ранее (Тюзиков И.А., 2019). Эти факты еще раз поднимают вопрос о роли дефицита ДГЭА и ДГЭА-С в развитии возрастной патологии: сердечно-сосудистых заболеваний, рака, диабета, остеопороза, атеросклероза, депрессии, болезни Альцгеймера, снижении активности иммунной системы и др.

Одним из наиболее изученных молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с ожирением, является полиморфизм Т/А (rs9939609) гена

*FTO*. В ходе изучения полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* в качестве ФР высокой коморбидной отягощенности было установлено, что частота встречаемости генотипов Т/Т, Т/А, и А/А, составила 27,3%, 40,3% и 32,4% соответственно. Согласно литературным данным распространенность данного полиморфизма очень сильно варьирует не только от пола, но и от региона проживания. Так, например частота встречаемости Т/А, и А/А у мужчин в Московской области составила 51,4% и 20,1% соответственно, а в Свердловской области – 45,0% и 16,8% соответственно (Батурин А.К. и др., 2014). В диссертационном исследовании при оценке различий средних значений клинико-антропометрических и гормональных параметров в выделенных группах выявлены различия только в уровнях Тобщ и Тсв, при этом средние значения данных параметров нарастают от гомозиготы дикого типа к мутантной гомозиготе полиморфизма rs9939609 гена *FTO* (Т/Т < Т/А < А/А, табл. 21). Анализ частоты встречаемости АД по соответствующим критериям показал соответствующие результаты – снижение частоты АД по критериям Тобщ и Тсв от гомозиготы дикого типа к мутантной гомозиготе полиморфизма N/F (rs9939609) гена *FTO* (рис. 4), а корреляционный анализ подтвердил наличие выявленных ассоциаций (табл. 22). Полученные результаты позволяют предполагать потенциальную значимость носительства А/А генотипа (rs9939609) гена *FTO* в определении гормональных особенностей андрогенного статуса мужчин вне зависимости от ИМТ. Следует отметить, что не было обнаружено ассоциаций изучаемого полиморфизма гена *FTO* с величинами антропометрических параметров, характеризующих особенности ожирения у обследованных нами мужчин.

К настоящему времени конкретного механизма влияния продукта гена *FTO* на углеводный обмен и тем более на андрогенный статус не установлено. Известно, что ген *FTO*, содержащий в своём составе нуклеотид А полиморфизма rs9939609, подвержен большей экспрессии, чем ген, в составе которого имеется нуклеотид Т. Соответственно, у носителей полиморфного аллеля А количество белка *FTO* выше, чем у носителей аллеля

T (Todendi P.F. et al., 2020). Косвенным подтверждением возможности влияния продукта гена *FTO* на андрогенный статус у мужчин могут служить данные Salgado-Montilla J.L. с соавт. о более тяжелом течении рака простаты у пациентов - носителей генотипа A/A, и Шатылко Т.В. с соавт. - об ассоциации рака простаты с повышенным уровнем андрогенов в сыворотке крови (Formaggio N. et al., 2021; Salgado-Montilla J.L. et al., 2017).

В ходе изучения другого кандидата на роль ФР высокой коморбидной отягощенности - полиморфизма I/D (rs4646994) гена *ACE*, было установлено, что частота встречаемости носительства I/I, I/D и D/D составила 20,8%, 50,0% и 29,2% соответственно. Данные других авторов демонстрируют аналогичные результаты. Так, в работе Ребровой Т.Ю. с соавт. показано, что у здоровых лиц частота генотипов I/I, I/D и D/D составляла 15,9%, 54,3% и 29,8% соответственно, при этом распределение вариантов I/D гена *ACE* у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) по сравнению с отсутствием ОСН показало одинаковую частоту указанных вариантов, и только у пациентов с ОСН, но со сниженной фракцией выброса, чаще выявлялся генотип D/D (rs4646994) гена *ACE* (Реброва Т.Ю. и др., 2014). Другими авторами установлено, что в общей выборке лиц сибирской популяции частота генотипов I/I, I/D и D/D составила 24,5%, 53,1% и 22,4% (Мулерова Т.А. и др., 2021).

При сравнительном анализе были отмечены статистически значимые различия в антропометрическом и гормональном статусах между носителями генотипа I/I (rs4646994) гена *ACE* с одной стороны, и I/D и D/D с другой (табл. 23), нарастание доли лиц с АнД по критериям Тобщ и Тсв (рис. 5) и характерные корреляционные связи (табл. 24), что свидетельствует об однонаправленной ассоциации D аллеля (rs4646994) гена *ACE* с повышенным риском АнД и избыточной МТ. Однако при этом отличий гормональных и антропометрических показателей между носителями I/D и D/D не было обнаружено, следовательно, предполагать большую выраженность АнД и избыточной МТ у носителей генотипа D/D по сравнению с носителями

генотипа I/D не представляется возможным (табл. 23). В литературе есть данные о влиянии носительства D-аллеля (rs4646994) гена *ACE* на тяжесть течения атеросклероза сосудов у пациентов СД 2 типа, разнице частот встречаемости дислипидемии (Raza S.T. et al., 2017). Можно предположить, что для неблагоприятных фенотипических проявлений в виде АД, ССЗ, ожирения, важно присутствие хотя бы одного аллеля D (rs4646994) гена *ACE*, а увеличение их числа не имеет «накопительного» эффекта. На ассоциацию носительства аллеля D с ожирением и МС указывается в отечественных и зарубежных работах. Так, показано, что среди здоровых лиц генотип D/D ассоциирован с более высоким АД и большей величиной относительной массы жира, а I/I (rs4646994) гена *ACE* - с более низким кардиометаболическим риском (Montes-de-Oca-García A. et al., 2021). В работе Мулеровой Т.А. с соавт. носительство аллеля D (rs4646994) гена *ACE* ассоциировано с повышенным риском развития АГ в рамках МС у малочисленной популяции горных шорцев (Мулерова Т.А. и др., 2021). В современной литературе нет упоминания о влиянии полиморфизма rs4646994 на андрогенный статус у мужчин. Однако данную гипотезу косвенно подтверждает то, что носительство генотипа D/D (rs4646994) гена *ACE* связано с повышением АПФ сыворотки и сведения о взаимосвязи АД и гиперактивации РААС (Martínez-Rodríguez N. et al., 2013; Mishra J.S. et al., 2016; Ponce-González J.G. et al., 2016).

Для носителей D/D (rs4646994) гена *ACE* характерна гиперпродукция АПФ, приводящая к увеличению уровня ангиотензина II и усугублению течения ГБ. В свою очередь, увеличение МТ за счет жирового компонента для его адекватного кровоснабжения требует увеличения объема циркулирующей крови и повышенного АД. На этом фоне повышение периферического сосудистого сопротивления сопровождается гипоксией тканей, которая инициирует процессы фибро- и адипогенеза, хронического воспаления, ассоциированного с выработкой провоспалительных цитокинов, замыкая порочный круг (Галлямов М.Г. et al., 2013). Приведенное выше

описание может частично объяснить предрасположенность к накоплению избыточной массы тела у носителей D/D (rs4646994) гена *ACE*.

Таким образом, анализ полученных результатов в совокупности с литературными данными по поставленной проблематике позволили представить схему участия ожирения и Анд в развитии коморбидной соматической патологии у современного терапевтического пациента мужского пола (рис. 6).



**Рисунок 6.** Схема участия ожирения и Анд в развитии коморбидной соматической патологии у современного терапевтического пациента мужского пола.

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

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

Ожирение и андрогенный дефицит у мужчин образуют своего рода порочный замкнутый круг. В механизмах патогенеза андрогенного дефицита у мужчин с ожирением важная роль принадлежит повышению активности ароматазы адипоцитов, способствующей превращению тестостерона в эстрадиол; синдрому обструктивного апноэ сна, снижающему амплитуду пульс-секреции ЛГ, инсулино- и лептинорезистентности и дисфункции висцеральной жировой ткани (Corona G. et al., 2013). В свою очередь, дефицит тестостерона негативно сказывается на состоянии липидного обмена, в частности, повышает уровни ТГ, что приводит к гипертрофии адипоцитов и способствует дальнейшему прогрессированию ожирения (Гамидов С.И. и др., 2019).

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

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

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



## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

высокие уровни общей коморбидной отягощенности, оцененной по шкале CIRS, по сравнению с мужчинами без недостатка тестостерона.

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

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

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аметов, А.С. Сердечно–сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19. – № 27. – С. 1694-1699.
2. Амлаев, К.Р. Ожирение: эпидемиология, этиопатогенез, коморбидность, диагностика и лечение / К.Р. Амлаев, Х.Т. Дахкильгова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15. – № 3. – С. 434-438.
3. Арутюнов, Г.П. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”. Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) / Г.П. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №. 10. – С. 86-98.
4. Ахмадуллина, Г.И. Коморбидная патология у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обсуждаем проблему и пути ее решения / Г.И. Ахмадуллина, И.А. Курникова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – №. 2-2 (116). – С. 77-84.
5. Бабенко, А. Ю. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани / А.Ю. Бабенко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25. – № 6. – С. 639-652.
6. Багрий, А.Э. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы / А.Э. Багрий [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 4. – С. 79-85.
7. Баланова, Ю.А. Ожирение в российской популяции-распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 123-130.

8. Барбараш, О.Л. Сердечно-сосудистая коморбидность: пациент с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий. Как выявить и управлять рисками ишемических событий? / О.Л. Барбараш [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – №. 4. – С. 607-613.
9. Барбараш, О.Л. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020) О.Л. Барбараш [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. № 11. – С. 201-250.
10. Батурин, А.К. Изучение полиморфизма генов при ожирении у жителей России / А.К. Батурин [и др.] // РМЖ. – 2015. – Т. 23. – №. 29. – С. 7-10.
11. Батурин, А.К. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена *FTO* и Trp64Arg гена *ADRB3*), у населения России / А.К. Батурин [и др.] // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83. – № 2. – С. 35-41.
12. Беленков, Ю.Н. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю.Н. Беленков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14. – №. 5. – С. 757-764.
13. Берсенёва, О.А. Особенности этиопатогенеза метаболического синдрома / О.А. Берсенёва, Е.С. Агеева // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 67-75.
14. Брагина, Е.Ю. Молекулярно-генетические исследования коморбидности / Е.Ю. Брагина, М.Б. Фрейдin // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14. – № 6. – С. 94-102.
15. Воробьева, Е.Н. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома / Е.Н. Воробьева [и др.] // Атеросклероз. – 2022. – Т. 11. – № 2. – С. 50-57.
16. Галямов, М.Г. Значение факторов гипоксии и дисфункции эндотелия в поражении почек при ожирении // М.Г. Галямов [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – № 6. – С. 31-37.

17. Гамидов, С.И. Мужское здоровье и ожирение-диагностика и терапевтические подходы / С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, Н.Г. Гасанов // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16. – № 3. – С. 29-36.
18. Гусова, З.Р. Роль висцерального ожирения и дефицита тестостерона в формировании метаболических нарушений у мужчин / З.Р. Гусова, Е.О. Дзантиева // Вестник урологии. – 2019. – № 3. – С. 14-22.
19. Дедов, И.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. / И.И. Дедов, С.Ю. Калининченко. – 2020. – 235 с.
20. Дедов, И.И. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 5-99.
21. Дедов, И.И. Проект клинических рекомендаций "Синдром гипогонадизма у мужчин" / И.И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 496-507.
22. 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.
23. Драпкина, О.М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз-синонимы или разные понятия? / О.М. Драпкина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 65-69.
24. Дружилов, М.А. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска / М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 161-167.
25. Зайцев, Д.Н. Возрастной андрогенодефицит: патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение / Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 3. – С. 113-118.
26. Зыков, М.В. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных

острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / М.В. Зыков [и др.] // Атеросклероз. – 2022. – Т. 8. – №. 1. – С. 14-20.

27. Иванчук, О.В. Феномен "клиническое мышление" как одно из основополагающих понятий исследования / О.В. Иванчук, О.Г. Ганина // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 210-210.

28. Исмаилов, С.И. Оценка гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом в зависимости от возраста / С.И. Исмаилов, Ю.М. Урманова, И.Ф. Набиева // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – Т. 41. – № 1. – С. 92-97.

29. Калинин, С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит (клиника, диагностика, лечение). Автореферат диссертации доктора медицинских наук / С.Ю. Калинин. – Москва, 2006. – 47 с.

30. Киреева, В.В. Эпигенетические и молекулярно-генетические аспекты ожирения как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф / В.В. Киреева [и др.] // Евразийский Союз Ученых. – 2020. – №. 7-5 (76). – С. 39-44.

31. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 149-218.

32. Коков, А.Н. Портрет пациента со стабильной ишемической болезнью сердца и нарушением мышечного статуса / А.Н. Коков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – №. 12. – С. 16-23.

33. Комшилова, К.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: кардиометаболические риски и их коррекция / К.А. Комшилова [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 332-337.

34. Кучер, А.Н. Ген *FTO* и болезни: значимость генетического полиморфизма, эпигенетических модификаций и средовых факторов / А.Н. Кучер [и др.] // Генетика. – 2020. – Т. 56. – № 9. – С. 985-1005.

35. Лавренова, Е.А. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия / Е.А. Лавренова, О.М. Драпкина // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – № 1. – С. 48-55.
36. Лебедева, Н.Б. Современные представления о роли возрастного гипогонадизма в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / Н.Б. Лебедева, В.В. Гофман // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 1. – С. 79-83.
37. Лутов, Ю.В. Метаболический синдром у мужчин-динамическое мультиформное транссистемное коморбидное состояние. Диссертация доктора медицинских наук / Ю.В. Лутов. – Новосибирск, 2018. – 342 с.
38. Лутов, Ю.В. Взаимоотношения основных факторов патогенеза метаболического синдрома с его компонентами у мужчин / Ю.В. Лутов [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – Т. 37. – № 6. – С. 97-104.
39. Мадаева, И.М. Синдром обструктивного апноэ сна и возрастной гипогонадизм / И.М. Мадаева и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – Т. 4. – № 2.
40. Мадьянов, И.В. Особенности функционального состояния коры надпочечников и щитовидной железы при метаболическом синдроме / И.В. Мадьянов и [др.] // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 46-50.
41. Мазурина, Н.В. Жировая ткань и функция надпочечников: механизмы взаимного влияния / Н.В. Мазурина [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 4. – С. 70-77.
42. Мач, Ф. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска / Ф. Мач [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 5. – С. 3826.
43. Мелихова, С.П. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома / С.П. Мелихова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8. – № 5. – С. 366-371.
44. Мельник, А.А. Метаболический синдром и риск хронической болезни почек / А.А. Мельник // Почки. – 2017. – Т. 6. – № 2. – С. 80-90.



45. Мулерова, Т.А. Связь полиморфных вариантов генов-кандидатов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *MTHFR* и *NOS3* с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома в коренной малочисленной популяции шорцев / Т.А. Мулерова, Д.П. Цыганкова, М.Ю. Огарков // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 190-197.
46. Мустафина, С.В. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена, по данным проспективного исследования в Сибири/ С.В. Мустафина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12. – № 4. – С. 24-28.
47. Невзорова, В.А. Дисфункция митохондрий и сосудистое старение при коморбидной патологии/ В.А. Невзорова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 1 (87). – С. 10-16.
48. Немченко, У.М. Сравнение микрoэкологических показателей кишечника у детей с различной величиной индекса массы тела / У.М. Немченко [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Т. 2. – № 5-1 (117). – С. 111-115.
49. Низов, А.А. Кардиоваскулярная коморбидность в реальной клинической практике амбулаторного врача. Сравнительное регистровое исследование в Рязанской области / А.А. Низов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 70-75.
50. Нургазизова, А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» / А.К. Нургазизова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95. – № 2. – С. 292-296.
51. Обрезан, А.Г. Фибрилляция предсердий и сахарный диабет: контроль риска тромбоэмболии / А.Г. Обрезан, Н.В. Куликов // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 7. – С. 108-114.
52. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 5-66.

53. Павлова, З.Ш. Распространенность дефицита тестостерона и его ассоциация с гиперурикемией у мужчин с нормальной, избыточной массой тела и ожирением / З.Ш. Павлова, И.И. Голодников, А.А. Камалов // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20. – №. 11. – С. 62-67.
54. Пашкова, Е.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение / Е.Ю. Пашкова, О.А. Рождественская [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – № 1. – С. 95-101.
55. Петрова, Е. Взаимно потенцирующая триада: депрессия, эректильная дисфункция и сердечно-сосудистая патология у мужчин / Е. Петрова [и др.] // Врач. – 2019. – Т. 30. – № 12. – С. 3-6.
56. Пинхасов, Б.Б. Ассоциация возрастного ожирения с метаболическим синдромом у мужчин / Б.Б. Пинхасов [и др.] // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29. – № 1. – С. 86-92.
57. Погодина, А.А. Ожирение и функциональные заболевания кишечника: существует ли связь? / А.А. Погодина, А.И. Романица, Л.В. Рычкова // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 132-141.
58. Подзолков, В.И. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы / В.И. Подзолков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 109-114.
59. Реброва, Т.Ю. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста / Т.Ю. Реброва [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10 (114). – С. 77-81.
60. Рунова, А.А. Взаимозависимость нарушений углеводного обмена и гемодинамических нарушений у больных пожилого возраста / А.А. Рунова, Н.И. Жулина, Л.А. Калининкова // Медицинский альманах. – 2017. – № 6 (51). – С. 144-147.
61. Савина, А.А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения Российской Федерации / А.А.

- Савина // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – Т. 67. – № 4. – С. 6.
62. Северин, Е.С. Биохимия: учебник/ Е.С. Северин.- ГЭОТАР-Медиа, – 2014. – 380.
63. Севостьянова, Е.В. Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, В.Я. Поляков // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 162-170.
64. Селятицкая, В.Г. Гормональная характеристика андрогенного статуса у мужчин разных возрастных групп / В.Г. Селятицкая [и др.] // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32. – № 5. – С. 737-742.
65. Старкова, К.Г. Генетический полиморфизм *ACE I/D* как фактор риска развития эссенциальной гипертензии / К.Г. Старкова [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 169-175.
- 66.
67. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации / С.Н. Терещенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 311-374.
68. Титов, В.Н. Становление в филогенезе биологической функции питания. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов / В.Н. Титов // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84. № 1. – С. 15-24.
69. Тюзиков, И.А. Дегидроэпиандростерон у мужчин: потенциальные физиологические эффекты с позиции доказательной медицины / И.А. Тюзиков // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – №. 20. – С. 44-51.
70. Тюзиков, И.А. Результаты пилотного эпидемиологического исследования распространенности андрогенного дефицита у мужчин в амбулаторной практике врачей различных специальностей (Ярославское исследование) / И.А. Тюзиков [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – № 3. – С. 23-28.

71. Файзуллин, Л.З. Роль полиморфизма гена ароматазы (CYP19) в развитии бесплодия у мужчин с ожирением / Л.З. Файзуллин [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 10. – С. 76-80.
72. Фоминых, Ю.А. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы / Ю.А. Фоминых [и др.] // *Университетский терапевтический вестник*. – 2019. – Т. 1. – № 1. – С. 84-101.
73. Хазова, Е.В. Исследование полиморфизма rs1800795 гена *IL6* для верификации клинического портрета пациента с хронической сердечной недостаточностью: гендерные аспекты / Е.В. Хазова, О.В. Булашова, Е.В. Валеева // *Consilium Medicum*. – 2022. – Т. 24. – № 10. – С. 741-746.
74. Хасантаева, М.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета / М.Т. Хасантаева, Д.А. Худайбергана // *Вестник науки*. – 2020. – Т. 1. – № 2. – С. 239-242.
75. Хрипун, И.А. Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора андрогенов и функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа / И.А. Хрипун, С.В. Воробьев, М.И. Коган // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18. – № 4. – С. 35-40.
76. Хрипун, И.А. Влияние тестостерона на функцию эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа / И.А. Хрипун, С.В. Воробьев // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. – 2021. – Т. 2. – № 3. – С. 78-85.
77. Чубыкина, У.В. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС / У.В. Чубыкина [и др.] // *Кардиологический вестник*. – 2020. – Т. 15. – № 3. – С. 27-36.
78. Шарвадзе, Г.Г. Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике / Г.Г. Шарвадзе [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2010. – Т. 6. – № 4. – С. 532-538.

79. Шейман, И.М. Диспансеризация населения: ожидания и реальность / И.М. Шейман [и др.] // Мир России. Социология. Этнология. – 2021. – Т. 30. – №. 4. – С. 6-29.
80. Ширинский, В.С. Коморбидные заболевания актуальная проблема клинической медицины / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 29. – № 1. – С. 7-12.
81. Щепихин, Е.И. Заболевания органов дыхания и ожирение: особый фенотип или независимые события / Е.И. Щепихин, Е.И. Шмелев, А.С. Зайцева // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 3. – С. 442-447.
82. Agustina, R. Psychosocial, Eating Behavior, and Lifestyle Factors Influencing Overweight and Obesity in Adolescents / R. Agustina [et al.] // Food and Nutrition Bulletin. – 2021. – Т. 42. – № 1\_suppl. – С. S72-S91.
83. Alberti, K.G.M.M. 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 / K.G.M.M. Alberti [et al.] // Circulation. – 2009. – Т. 120. – №. 16. – С. 1640-1645.
84. Barnett, K. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study / K. Barnett [et al.] // The Lancet. – 2012. – Т. 380. – № 9836. – С. 37-43.
85. Bavishi, A. Addressing comorbidities in heart failure: hypertension, atrial fibrillation, and diabetes / A. Bavishi, R.B. Patel // Heart Failure Clinics. – 2020. – Т. 16. – № 4. – С. 441-456.
86. Bellastella, G. How much does obesity affect the male reproductive function? / G. Bellastella [et al.] // International Journal of Obesity Supplements. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 50-64.

87. Berg, W.T. Hypogonadism and metabolic syndrome: review and update / W.T. Berg, M. Miner // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. – 2020. – T. 27. – № 6. – C. 404-410.
88. Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis / M. Blüher // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2019. – T. 15. – № 5. – C. 288-298.
89. Boelhouwer, I.G. Work Ability, Burnout Complaints, and Work Engagement Among Employees With Chronic Diseases: Job Resources as Targets for Intervention? / I.G. Boelhouwer, W. Vermeer, T. Van Vuuren // *Frontiers in Psychology*. – 2020. – T. 11. – C. 1-15.
90. Boiko, A.S. Cortisol and DHEAS related to metabolic syndrome in patients with schizophrenia / A.S. Boiko [et al.] // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2020. – T. 16. – C. 1051.
91. Bulkhi, A.A. Elevated testosterone is associated with decreased likelihood of current asthma regardless of sex / A.A. Bulkhi [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2020. – T. 8. – № 9. – C. 3029-3035.
92. Cannarella, R. Erectile Dysfunction in Diabetic Patients: From Etiology to Management / R. Cannarella [et al.] // *Diabetology*. – 2021. – T. 2. – № 3. – C. 157-164.
93. Carbone, S. Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness / S. Carbone [et al.] // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2019. – T. 62. – № 4. – C. 327-333.
94. Carlos, F.F. Association of *FTO* and *PPARG* polymorphisms with obesity in Portuguese women / F.F. Carlos [et al.] // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. – 2013. – C. 241-245.
95. Carrageta, D.F. Obesity and male hypogonadism: tales of a vicious cycle / D.F. Carrageta [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2019. – T. 20. – № 8. – C. 1148-1158.
96. Carvalho, M.V.H. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart / M.V.H. Carvalho [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2019. – T. 52. – C. 1-9.

97. Chan, C.B. Regulation of insulin secretion by uncoupling protein. / C.B. Chan, N. Kashemsant // *Biochemical Society Transactions*. – 2006. – T. 34(5). – C. 802-5.
98. Chang, S. Anabolic androgenic steroid abuse: the effects on thrombosis risk, coagulation, and fibrinolysis / S. Chang [et al.] // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – 2018. – T. 44. – C. 734-746.
99. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E Charlson [et al.] // *Journal of chronic diseases*. – 1987. – T. 40. – № 5. – C. 373-383.
100. Chrysant, S.G. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension / S.G. Chrysant // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2019. – T. 21. – № 5. – C. 555-559.
101. Cleven, L. The association between physical activity with incident obesity, coronary heart disease, diabetes and hypertension in adults: a systematic review of longitudinal studies published after 2012 / L. Cleven [et al.] // *BMC public health*. – 2020. – T. 20. – C. 1-15.
102. Cockett, A.T.K. The International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia / A.T.K. Cockett [et al.]. – Paris, 1991.
103. Corona, G. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis / G. Corona [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2013. – T. 168, № 6. – C. 829-843.
104. 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 [et al.] // *Andrology*. – 2020. – T. 8, № 5. – C. 970-987.
105. Correia, J.C. Interventions targeting hypertension and diabetes mellitus at community and primary healthcare level in low-and middle-income countries: a scoping review / J.C. Correia [et al.] // *BMC Public Health*. – 2019. – T. 19. – № 1. – C. 1-20.

106. Cortese, F. Vascular, cardiac and renal target organ damage associated to arterial hypertension: which noninvasive tools for detection? / F. Cortese [et al.] // *Journal of human hypertension*. – 2020. – T. 34. – № 6. – C. 420-431.
107. Daig, I. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics / I. Daig [et al.] // *Health and quality of life outcomes*. – 2003. – T. 1. – № 1. – C. 1-12.
108. Dalgaard, L.T. Genetic variance in uncoupling protein 2 in relation to obesity, type 2 diabetes, and related metabolic traits: focus on the functional-866G> A promoter variant (rs659366) / L.T. Dalgaard // *Journal of obesity*. – 2011. – T. 2011.
109. De Luis, D.A. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients / D.A. De Luis [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2007. – T. 18. – № 8. – C. 587-592.
110. De Menezes, K.J. Dehydroepiandrosterone, its sulfate and cognitive functions / K.J. De Menezes [et al.] // *Clinical practice and epidemiology in mental health*. – 2016. – T. 12. – C. 24.
111. Desmarchelier, C. A combination of single nucleotide polymorphisms is associated with the interindividual variability of cholesterol bioavailability in healthy adult males / C. Desmarchelier [et al.] // *Molecular Nutrition & Food Research*. – 2020. – T. 64. – № 22. – C. 1-29.
112. Dutta, A. Gastric ischaemia: a rare cause of gastric ulcers / A. Dutta [et al.] // *BMJ Case Reports*. – 2021. – T. 14, № 8. – C. e243463.
113. Dzeshka, M.S. Atrial fibrillation and hypertension / M.S. Dzeshka [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – T. 70. – № 5. – C. 854-861.
114. Ebrahim, S. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease / S. Ebrahim [et al.]. – *Cochrane database of systematic reviews*, 2011.– 77 c.
115. Falbová, D. *ACE* Insertion/Deletion polymorphism (rs4646994) affects body composition in middle-aged premenopausal women with essential hypertension /



- D. Falbová [et al.] // *Anthropological Review*. – 2019. – T. 82. – № 4. – C. 349-355.
116. Feinstein, A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease / A.R. Feinstein // *Journal of chronic diseases*. – 1970. – T. 23. – № 7. – C. 455-468.
117. Feldman, H.A. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study / H.A. Feldman [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – T. 87. – № 2. – C. 589-598.
118. Formaggio, N. Loss and revival of androgen receptor signaling in advanced prostate cancer / N. Formaggio, M.A. Rubin, J.-P. Theurillat // *Oncogene*. – 2021. – T. 40. – № 7. – C. 1205-1216.
119. Friess, E. Dehydroepiandrosterone—a neurosteroid / E. Friess [et al.] // *European journal of clinical investigation*. – 2000. – T. 30. – C. 46-50.
120. Geovanini, G.R., Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates / G.R. Geovanini, P. Libby // *Clinical science*. – 2018. – T. 132. – № 12. – C. 1243-1252.
121. Ghadimi, R. Serum Testosterone and Metabolic Syndrome in Old-Aged Males: Preliminary Findings of the AHAP Cohort Study / R. Ghadimi [et al.] // *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. – 2020. – T. 27. – № 3. – C. 245-250.
122. Ginter, S. Testosterone, DHEA, progesterone: How to handle male aging? / R. Ginter // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2019. – T. 234. – C. e86.
123. Glovaci, D. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease / D. Glovaci, W. Fan, N.D. Wong // *Current cardiology reports*. – 2019. – T. 21. – № 4. – C. 1-8.
124. Goossens, G.H. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function / G.H. Goossens // *Obesity facts*. – 2017. – T. 10. – № 3. – C. 207-215.

125. Greenfield, S. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement / S. Greenfield [et al.] // *Medical care*. – 1993. – T. 31. – № 2. – C. 141-154.
126. Groll, D.L. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome / D.L. Groll [et al.] // *Journal of clinical epidemiology*. – 2005. – T. 58. – № 6. – C. 595-602.
127. Haberka, M. Obesity, visceral fat, and hypertension-related complications / M. Haberka [et al.] // *Metabolic syndrome and related disorders*. – 2018. – T. 16. – № 10. – C. 521-529.
128. Hackett, in G. Metabolic effects of testosterone therapy in men with type 2 diabetes and metabolic syndrome / G. Hackett // *Sexual medicine reviews*. – 2019. – T. 7. – № 3. – C. 476-490.
129. Han, J.C. Obesity, Metabolic Syndrome and Disorders of Energy Balance / J.C. Han, R. Weiss // *Sperling Pediatric Endocrinology Elsevier*. – 2021. – C. 939-1003.
130. Harada, N. Role of androgens in energy metabolism affecting on body composition, metabolic syndrome, type 2 diabetes, cardiovascular disease, and longevity: lessons from a meta-analysis and rodent studies / N. Harada // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. – 2018. – T. 82. – № 10. – C. 1667-1682.
131. Harman, S.M. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men / S.M. Harman [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001. – T. 86. – № 2. – C. 724-731.
132. Harrison, C. Comorbidity versus multimorbidity: Why it matters / C. Harrison [et al.] // – 2021. – T. 11. – C. 1-9.
133. Hemeed, R.N. Relationship of angiotensin converting enzyme (I/D) polymorphism (rs4646994) and coronary heart disease among a male Iraqi population with type 2 diabetes mellitus / R.N. Hemeed [et al.] // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. – 2020. – T. 19. – № 2. – C. 1227-1232.

134. Hennig B.J. *FTO* gene variation and measures of body mass in an African population / B.J. Hennig et al. // *BMC Medical Genetics*. – 2009. – T. 10. – № 1. – C. 1-8.
135. Hofstra, J. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment / J. Hofstra [et al.] // *Neth J Med*. – 2008. – T. 66. – № 3. – C. 103-9.
136. Huang, I.-S. Risk factors for hypogonadism in young men with erectile dysfunction / I.-S. Huang [et al.] // *Journal of the Chinese Medical Association*. – 2019. – T. 82. – № 6. – C. 477-481.
137. Hübel, C. Childhood overeating is associated with adverse cardiometabolic and inflammatory profiles in adolescence / C. Hübel [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – T. 11. – № 1. – C. 1-15.
138. Huong, P.T. The association between *FTO* polymorphisms: With type 2 diabetes in Asian populations: A systematic review and meta-analysis / P.T. Huong, C.T.T. Nguyen, V.T. Nhung // *Meta Gene*. – 2021. – C. 100958.
139. Jia, X. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cardiovascular disease risk in older men and women / X. Jia [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2020. – T. 105. – № 12. – C. 4304-4327.
140. Kachur, S. Obesity and cardiovascular diseases / S. Kachur [et al.] // *Minerva medica*. – 2017. – T. 108 – № 3. – C. 212-228.
141. Kaplan, M.H. A critique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus / M.H. Kaplan, A.R. Feinstain // *Diabetes*. – 1973. – T. 22. – № 3. – C. 160-174.
142. Kapoor, M.S. Animal models of erectile dysfunction / M.S. Kapoor [et al.] // *Journal of pharmacological and toxicological methods*. – 2015. – T. 76. – C. 43-54.
143. Katsanos, A.H. Stroke prevention in atrial fibrillation: looking forward / A.H. Katsanos [et al.] // *Circulation*. – 2020. – T. 142. – № 24. – C. 2371-2388.
144. Ke, C. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia / C. Ke [et al.] // *Metabolomics*. – 2018. – T. 14. – № 9. – C. 1-11.

145. Kelly, D. Testosterone and obesity / D. Kelly, T. Jones // *Obesity Reviews*. – 2015. – T. 16. – № 7. – C. 581-606.
146. Koliaki, C. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship / C. Koliaki, S. Liatis, A. Kokkinos // *Metabolism*. – 2019. – T. 92. – C. 98-107.
147. Kopp, W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases / W. Kopp // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. – 2019. – T. 12. – C. 2221.
148. Kraemer, H.C. Statistical issues in assessing comorbidity / H.C. Kraemer // *Statistics in medicine*. – 1995. – T. 14. – № 8. – C. 721-733.
149. Kumar, M. A Study of the Correlation of Obesity with Sex Hormones in Young Male Adults / M. Kumar, B. Singh // *International Journal of Physiology*. – 2020. – T. 8. – № 2. – C. 94-97.
150. Lan, N. *FTO*-a common genetic basis for obesity and cancer / N. Lan [et al.] // *Frontiers in genetics*. – 2020. – T. 11. – C. 1149.
151. Lang, K. Is DHEA replacement beneficial in chronic adrenal failure? / K. Lang, S. Burger-Stritt, S. Hahner // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – T. 29. – № 1. – C. 25-32.
152. Lapteva, E.S. Comorbidity/polymorbidity-problems of terminology and application of index indicators (review) / E.S. Lapteva [et al.] // *Advances in Gerontology*. – 2021. – T. 34. – № 3. – C. 336-344.
153. Lee, D.H. Comparison of the association of predicted fat mass, body mass index, and other obesity indicators with type 2 diabetes risk: two large prospective studies in US men and women / D.H. Lee [et al.] // *European journal of epidemiology*. – 2018. – T. 33. – № 11. – C. 1113-1123.
154. Lee, J.S. Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: the strong heart study / J.S. Lee [et al.] // *Diabetes care*. – 2017. – T. 40. – № 4. – C. 529-537.
155. Li, Y. Metabolic syndrome prevalence and its risk factors among adults in China: A nationally representative cross-sectional study / Y. Li [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – T. 13. – № 6. – C. e0199293.

156. Legry, V. Effect of an *FTO* polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study / V. Legry [et al.] // *Metabolism*. – 2009. – T. 58. – № 7. – C. 971-975.
157. Linn, B.S. Cumulative illness rating scale / B.S. Linn, M.W. Linn, L. Gurel // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1968. – T. 16. – № 5. – C. 622-626.
158. Litwin, M.S. Assessment of prognosis with the total illness burden index for prostate cancer: aiding clinicians in treatment choice / M.S. Litwin [et al.] // *Cancer*. – 2007. – T. 109. – № 9. – C. 1777-1783.
159. Longo, M. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications / M. Longo [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – T. 20. – № 9. – C. 2358.
160. Mahmood, F.M. Prevalence and prevention of lifestyle-related diseases in Saudi Arabia / F.M. Mahmood // *International journal of health sciences*. – 2018. – T. 12. – № 5. – C. 1.
161. Mahmood, S.S. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S.S. Mahmood [et al.] // *The lancet*. – 2014. – T. 383. – № 9921. – C. 999-1008.
162. Malkin, C. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life / C. Malkin [et al.] // *Heart*. – 2004. – T. 90. – № 8. – C. 871-876.
163. Mancera-Soto, E. Quantification of testosterone-dependent erythropoiesis during male puberty / E. Mancera-Soto [et al.] // *Experimental Physiology*. – 2021. – T. 106. – № 7. – C. 1470-1481.
164. Maninger, N. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) / N. Maninger [et al.] // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2009. – T. 30. – № 1. – C. 65-91.
165. Mannella, P. Dehydroepiandrosterone and cardiovascular disease / P. Mannella [et al.] // *Vitamins and hormones*. – 2018. – C. 333-353.

166. Manolopoulos, K. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health / K. Manolopoulos, F. Karpe, K. Frayn // *International journal of obesity*. – 2010. – T. 34. – № 6. – C. 949-959.
167. Marcadenti, A. Effects of *FTO* RS9939906 and *MC4R* RS17782313 on obesity, type 2 diabetes mellitus and blood pressure in patients with hypertension / A. Marcadenti [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2013. – T. 12. – C. 1-8.
168. Martínez-Rodríguez, N. Single nucleotide polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme (*ACE*) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals / N. Martínez-Rodríguez [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – T. 8. – № 5. – C. e65700.
169. McCarthy, M.I. Genomics, type 2 diabetes, and obesity / M.I. McCarthy // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – T. 363. – № 24. – C. 2339-2350.
170. McMaster, W.G. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage / W.G. McMaster [et al.] // *Circulation research*. – 2015. – T. 116. – № 6. – C. 1022-1033.
171. Meex, R.C. Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes / R.C. Meex, E.E. Blaak, L.J. van Loon // *Obesity Reviews*. – 2019. – T. 20. – № 9. – C. 1205-1217.
172. Mendoza, M.F. Hypertension in obesity / M.F. Mendoza, S.M. Kachur, C.J. Lavie // *Current Opinion in Cardiology*. – 2020. – T. 35. – № 4. – C. 389-396.
173. Miller, M. A manual of guidelines for scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) / M. Miller, A. Towers // Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh. – 1991. – № 5. – C. 2-31.
174. Mishra, J.S. Testosterone downregulates angiotensin II type-2 receptor via androgen receptor-mediated ERK1/2 MAP kinase pathway in rat aorta / J.S. Mishra, G.D. Hankins, S. Kumar // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2016. – T. 17. – № 4. – C. 1470320316674875.
175. Mitchell, J.A. *FTO* genotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise / J.A. Mitchell [et al.] // *Obesity*. – 2010. – T. 18. – № 3. – C. 641-643.

176. Mittal, S. COVID-19 and steroid therapy: Impact on diabetes / S. Mittal, K. Madan, A. Mohan // Primary care diabetes. – 2020. – T. 14. – № 5. – C. 568.
177. Mohammadi, H. Abdominal obesity and the risk of recurrent atherosclerotic cardiovascular disease after myocardial infarction / H. Mohammadi [et al.] // European journal of preventive cardiology. – 2020. – T. 27. – № 18. – C. 1944-1952.
178. Mongraw-Chaffin, M. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk / M. Mongraw-Chaffin [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – T. 71. – № 17. – C. 1857-1865.
179. Montes-de-Oca-García, A. Influence of *ACE* gene I/D polymorphism on cardiometabolic risk, maximal fat oxidation, cardiorespiratory fitness, diet and physical activity in young adults / A. Montes-de-Oca-García [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – T. 18. – № 7. – C. 3443.
180. Moreno-Viedma, V. Common dysregulated pathways in obese adipose tissue and atherosclerosis/ V. Moreno-Viedma [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2016. – T. 15. – № 1. – C. 1-12.
181. Nassar, G.N. Physiology, testosterone / G.N. Nassar, S.W. Leslie. – StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2018.
182. Neves, M.F. The role of renin–angiotensin–aldosterone system and its new components in arterial stiffness and vascular aging / M.F. Neves [et al.] // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. – 2018. – T. 25. – № 2. – C. 137-145.
183. Nieschlag E., Behre H. Andrology: male reproductive health and dysfunction. / E. Nieschlag, H. Behre M. Springer Science & Business Media, 2001. – 454.
184. Nieschlag, E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age / E. Nieschlag // Andrology. – 2020. – T. 8. – № 6. – C. 1506-1511.
185. Nikiphorou, E. Association of comorbidities in spondyloarthritis with poor function, work disability, and quality of life: results from the Assessment of

- SpondyloArthritis International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study / E. Nikiphorou [et al.] // *Arthritis care & research.* – 2018. – T. 70. – № 8. – C. 1257-1262.
186. Ng Tang Fui, M. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial / M. Ng Tang Fui [et al.] // *BMC Medicine.* – 2016. – T. 14. – C. 153.
187. Noto, C.N. More testosterone, less aggression... at least in the stomach / C.N. Noto, R.J. DiPaolo // *Gastroenterology.* – 2021. – T. 161. – № 2. – C. 420.
188. Olech, E. DHEA supplementation: the claims in perspective / E. Olech, J.T. Merrill // *Cleveland Clinic journal of medicine.* – 2005. – T. 72. – № 11. – C. 965-6, 968, 970.
189. Ottarsdottir, K. The association between serum testosterone and insulin resistance: a longitudinal study / K. Ottarsdottir [et al.] // *Endocrine connections.* – 2018. – T. 7. – № 12. – C. 1491-1500.
190. Paker, N. Comorbidity in a group of vascular stroke patients and the reliability of the cumulative illness rating scale / N. Paker [et al.] // *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* – 2017. – T. 63. – № 1. – C. 9-13.
191. Park, M.H. Relationship between testosterone deficiency and the cardiovascular risk factors, diabetes, and hypertension / M.H. Park, S.E. Kim, Y. Won // *Journal of Men's Health.* – 2020. – T. 16. – № 4. – C. 97-106.
192. Pasquali, R. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: endocrine work-up in obesity / R. Pasquali [et al.] // *European journal of endocrinology.* – 2020. – T. 182. – № 1. – C. G1-G32.
193. Pavlova, Z.S. Features and relationships of metabolic syndrome components in men with androgen deficiency. Part 1. Are body composition parameters, sex hormone levels and blood pressure interrelated? / Z.S. Pavlova, V.Y. Grevina // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* – 2021. – T. 15. – № 5. – C. 534-547.
194. Petrie, J.R. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms / J.R. Petrie, T.J. Guzik, R.M. Touyz // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2018. – T. 34. – № 5. – C. 575-584.



195. Piché, M.-E. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update / M.-E. Piché [et al.] // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2018. – T. 61. – № 2. – C. 103-113.
196. Piepoli, M.F. Guidelines: Editor's choice: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli [et al.] // *European heart journal*. – 2016. – T. 37. – № 29. – C. 2315.
197. Pinkhasov, B.B. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution / B.B. Pinkhasov [et al.] // *Health*. – 2012. - T. 4. - №12A. – C. 1381-1389.
198. Ponce-González, J.G. Androgen receptor gene polymorphism influence fat accumulation: A longitudinal study from adolescence to adult age / J.G. Ponce-González [et al.] // *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. – 2016. – T. 26. – № 11. – C. 1313-1320.
199. Pykhtina, V.S. Renin-angiotensin-aldosterone system and replicative cellular senescence: their interaction during the vascular ageing / V.S. Pykhtina [et al.] // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2014. – T. 10. – № 3. – C. 312-316.
200. Qian, L. *UCP2*-866G/A, Ala55Val and *UCP3*-55C/T polymorphisms in association with obesity susceptibility—a meta-analysis study / L. Qian et al. // *PloS one*. – 2013. – T. 8. – №. 4. – C. e58939.
201. Quinn, T.A. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate: roles in brain function and disease / T.A. Quinn, S.R. Robinson, D. Walker // *Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases*. – 2018. – C. 41.
202. Raza, S.T. Association between *ACE* (rs4646994), *FABP2* (rs1799883), *MTHFR* (rs1801133), *FTO* (rs9939609) genes polymorphism and type 2 diabetes with dyslipidemia / S.T. Raza [et al.] // *International journal of molecular and cellular medicine*. – 2017. – T. 6. – № 2. – C. 121.

203. Rey, R.A. The role of androgen signaling in male sexual development at puberty / R.A. Rey // *Endocrinology*. – 2021. – T. 162. – № 2.
204. Rosen, R.C. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction / R.C. Rosen [et al.] // *International journal of impotence research*. – 1999. – T. 11. – № 6. – C. 319-326.
205. Rozzini, R. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity / R. Rozzini [et al.] // *Age and ageing*. – 2002. – T. 31. – № 4. – C. 277-285.
206. Saeed, S. The association of the metabolic syndrome with target organ damage: focus on the heart, brain, and central arteries / S. Saeed, U. Waje-Andreassen, P.M. Nilsson // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2020. – T. 18. – № 9. – C. 601-614.
207. Sahu, P. Pharmacological activities of dehydroepiandrosterone: a review / P. Sahu, B. Gidwani, H. Dhongade // *Steroids*. – 2020. – T. 153. – C. 108507.
208. Saklayen, M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome / M.G. Saklayen // *Current hypertension reports*. – 2018. – T. 20. – № 2. – C. 1-8.
209. Salama, N. Serum estradiol levels in infertile men with non-obstructive azoospermia / N. Salama, S. Blgozah // *Therapeutic Advances in Reproductive Health*. – 2020. – T. 14. – C. 2633494120928342.
210. Salgado-Montilla, J.L. Impact of *FTO* SNPs rs9930506 and rs9939609 in prostate cancer severity in a cohort of Puerto Rican Men / J.L. Salgado-Montilla [et al.] // *Archives in cancer research*. – 2017. – T. 5. – № 3. – C. 1-10.
211. Sayadi, M. Detection of Coronary Artery Disease by an Erectile Dysfunction Questionnaire / M. Sayadi [et al.] // *Cardiology Research and Practice*. – 2021. – C. 1-6.
212. Schwartz, A. The biological significance of dehydroepiandrosterone / A. Schwartz, D. Falrman, L. Pashko // *The Biologic Role of Dehydroepiandrosterone (DHEA)* De Gruyter. – 2019. – C. 7-12.

213. Selyatitskaya, V.G. Hormonal characteristics of androgen status in males of different age groups / V.G. Selyatitskaya [et al.] // *Advances in Gerontology*. – 2020. – T. 10. – № 3. – C. 210-214.
214. Silva, C.F. Association between a frequent variant of the *FTO* gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children / C.F. Silva [et al.] // *BMC medical genetics*. – 2013. – T. 14. – № 1. – C. 1-8.
215. Slivnick, J. Hypertension and heart failure / J. Slivnick, B.C. Lampert // *Heart failure clinics*. – 2019. – T. 15. – № 4. – C. 531-541.
216. Soenarta, A.A. An overview of hypertension and cardiac involvement in Asia: focus on heart failure / A.A. Soenarta [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2020. – T. 22. – № 3. – C. 423-430.
217. Stárka, L. Dehydroepiandrosterone: a neuroactive steroid / L. Stárka, M. Dušková, M. Hill // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2015. – T. 145. – C. 254-260.
218. Stefan, N. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications / N. Stefan [et al.] // *The lancet Diabetes & endocrinology*. – 2013. – T. 1. – № 2. – C. 152-162.
219. Strilchuk, L. Lipid distress syndrome in patients with unstable angina pectoris and different gallbladder conditions / L. Strilchuk, O. Zimba // *Polish Journal of Applied Sciences*. – 2020. – T. 5. – № 3. – C. 10-13.
220. Tatsumi, Y. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese / Y. Tatsumi, T. Ohkubo // *Hypertension Research*. – 2017. – T. 40. – № 9. – C. 795-806.
221. Thomas, G.N. The Trp64Arg polymorphism of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome / G.N. Thomas [et al.] // *International journal of obesity*. – 2000. – T. 24. – № 5. – C. 545-551.
222. Todendi, P.F. Influence of *FTO* (Fat mass and obesity) gene and parental obesity on Brazilian children and adolescents adiposity / P.F. Todendi [et al.] //

- Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2020. – T. 33. – № 8. – C. 975-982.
223. Tokgozoglu, L. Diet, lifestyle, smoking / L. Tokgozoglu [et al.]. – Springer, 2020. – 538 c.
224. Tromp, J. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study / J. Tromp [et al.] // BMJ. – 2021. – T. 372. – C. n461.
225. Tu, X. Asthma-COPD overlap: current understanding and the utility of experimental models / X. Tu [et al.] // European Respiratory Review. – 2021. – T. 30. – № 159. – C. 1-14.
226. van den Akker, M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature / M. van den Akker, F. Buntinx, J.A. Knottnerus // The European journal of general practice. – 1996. – T. 2. – № 2. – C. 65-70.
227. Van Hemelrijck, M. Selenium and sex steroid hormones in a US nationally representative sample of men: A role for the link between selenium and estradiol in prostate carcinogenesis? / M. Van Hemelrijck [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2019. – T. 28. – № 3. – C. 578-583.
228. Voulgaris, A. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnoea syndrome and overlap syndrome / A. Voulgaris [et al.] // Current vascular pharmacology. – 2021. – T. 19. – № 3. – C. 285-300.
229. Wagner, I. Prepubertal onset of obesity negatively impacts on testicular steroidogenesis in rats / I. Wagner [et al.] // Molecular and cellular endocrinology. – 2016. – T. 437. – C. 154-162.
230. Walther, A., Breidenstein J., Miller R. Association of testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: a systematic review and meta-analysis / A. Walther, J. Breidenstein, R. Miller // JAMA psychiatry. – 2019. – T. 76. – № 1. – C. 31-40.
231. Walther, A. Do dehydroepiandrosterone, progesterone, and testosterone influence women's depression and anxiety levels? Evidence from hair-based

- hormonal measures of 2105 rural Indian women / A. Walther [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2019. – T. 109. – C. 104382.
232. Wang, C.P. Congenital and environmental factors associated with adipocyte dysregulation as defects of insulin resistance / C.P. Wang [et al.] // *The review of diabetic studies: RDS*. – 2007. – T. 4. – №. 2. – C. 77.
233. Wang, F. The effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on body composition and blood pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials / F. Wang [et al.] // *Steroids*. – 2020. – T. 163. – C. 108710.
234. Wang, L.-J. Dehydroepiandrosterone sulfate, free testosterone, and sex hormone-binding globulin on susceptibility to attention-deficit/hyperactivity disorder / L.-J. Wang [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2019. – T. 103. – C. 212-218.
235. Wang, X. The influence of dehydroepiandrosterone (DHEA) on fasting plasma glucose, insulin levels and insulin resistance (HOMA-IR) index: A systematic review and dose response meta-analysis of randomized controlled trials / X. Wang [et al.] // *Complementary Therapies in Medicine*. – 2020. – T. 55. – C. 102583.
236. Webb, K. Sex differences in autoimmune disease: Testosterone is associated with a decrease in expression of key anti-viral genes during puberty, which may decrease the risk of autoimmunity in males / K. Webb [et al.] // *ESPE Abstracts*. – 2018. – T. 89.
237. Weingärtner, O. Relationship between cholesterol synthesis and intestinal absorption is associated with cardiovascular risk / O. Weingärtner [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – T. 210. – № 2. – C. 362-365.
238. World Health Organization. WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: field trial version, Geneva, December 1996. – Geneva: World Health Organization, 1996.
239. World Health Organization. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals, Paris, 2016. – Paris: World Health Organization, 2016.

240. Xu, X. Effect of testosterone synthesis and conversion on serum testosterone levels in obese men / X. Xu [et al.] // *Hormone and Metabolic Research*. – 2018. – T. 50. – № 09. – C. 661-670.
241. Yanai, H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease / H. Yanai [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – T. 22. – № 17. – C. 9221.
242. Yannakoulia, M. Weight loss through lifestyle changes: impact in the primary prevention of cardiovascular diseases / M. Yannakoulia, D. Panagiotakos // *Heart*. – 2021. – T. 107. – № 17. – C. 1429-1434.
243. Yildiz, M. Left ventricular hypertrophy and hypertension / M. Yildiz [et al.] // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2020. – T. 63. – № 1. – C. 10-21.
244. Yoshida, S. Dehydroepiandrosterone sulfate is inversely associated with sex-dependent diverse carotid atherosclerosis regardless of endothelial function / S. Yoshida [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – T. 212. – № 1. – C. 310-315.
245. Younes, S. Genetic polymorphisms associated with obesity in the Arab world: a systematic review / S. Younes [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2021. – C. 1-15.
246. Young, D. The influence of age and gender on serum dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), IL-6, IL-6 soluble receptor (IL-6 sR) and transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1) levels in normal healthy blood donors / D. Young [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. – 1999. – T. 117. – № 3. – C. 476-481.
247. Zhang, L. Somatic mutagenesis in mammals and its implications for human disease and aging / L. Zhang, J. Vijg // *Annual review of genetics*. – 2018. – T. 52. – C. 397-419.
248. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta psychiatrica scandinavica*. – 1983. – T. 67. – № 6. – C. 361-370.

249. Zimmermann, E. Influences of the common *FTO* rs9939609 variant on inflammatory markers throughout a broad range of body mass index / E. Zimmermann [et al.] // PLoS One. – 2011. – Т. 6. – №. 1. – С. e15958.