

На правах рукописи

БУРМИЦКАЯ ЮЛИЯ ВАДИМОВНА

**СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ЖИРОВОЙ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ
РАЗНЫХ ФОРМАХ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ**

3.1.19. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2024

Работа выполнена в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава
России

Научный руководитель:

Безлепкина Ольга Борисовна

доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Болотова Нина Викторовна

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Чубаров Тимофей Валерьевич

доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «____» _____ 2024 года, в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России или на сайте www.endocrinentr.ru.

Автореферат разослан «____» _____ 2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ожирение является сложным многофакторным заболеванием. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во всех странах мира, включая Россию, отмечается увеличение числа пациентов с ожирением, особенно детского и подросткового возраста.

Наряду со сбалансированным питанием физические упражнения (ФУ) являются эффективной стратегией профилактики и лечения ожирения. Они приводят к улучшению показателей метаболического профиля, композиционного состава тела, снижению инсулинорезистентности (ИР) и системного воспаления, противодействуя провоспалительным адипокинам, а также положительно влияют на центральную регуляцию аппетита и энергетический баланс (Pedersen B.K et al., 2015; Febbraio M.A. et al., 2004). В реализации данных эффектов участвуют особые сигнальные молекулы — миокины (интерлейкин-6 (ИЛ-6), ирисин, фактор роста фибробластов-21 (ФРФ-21), декорин, фоллистатин и др.). Они действуют ауто- и паракринно в пределах мышцы, а при интенсивной продукции через системную циркуляцию осуществляют взаимодействие между скелетной мышцей и другими органами (Severinsen M.C.K. et al, 2011; Pedersen B.K et al., 2011).

Миостатин подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани, оказывает отрицательное действие на формирование костной массы, углеводный обмен, способствует адипогенезу. При физической активности его уровень уменьшается, а концентрация декорина, который является его антагонистом, напротив, увеличивается. Ирисин усиливает несократительный термогенез за счет стимуляции белка термогенина (UCP1), что способствует повышению расхода энергии и снижению жировой массы (ЖМ), также он повышает чувствительность тканей к инсулину, активирует процессы липолиза и миогенеза. Сокращение мышц ведет к увеличению синтеза ИЛ-6, который обеспечивает энергетическим субстратом сокращающиеся мышцы, увеличивает окисление жиров и кроме этого, обладает противовоспалительной активностью, повышая в плазме уровень противовоспалительных цитокинов. ФРФ-21 способствует снижению массы тела, стимулирует процессы липолиза и термогенеза, ингибирует липогенез в печени, оказывает противовоспалительное, антифиброзное и антиоксидантное действие на гепатоциты.

Таким образом, миокины оказывают положительное плеiotропное действие на организм, а ключевым фактором их экспрессии является физическая нагрузка (ФН). Однако ожирение, связанные с ним осложнения, саркопения и малоподвижный образ жизни препятствуют адекватному высвобождению миокинов в ответ на ФУ и приводят к изменению профиля их секреции. В

результате миокины накапливаются в жировой ткани, выступая в роли провоспалительных адипокинов (адипомиокинов), и участвуют в реализации негативных метаболических эффектов.

Представляет большой интерес изучить особенности секреции миокинов у детей в состоянии покоя и при ФН, что в перспективе позволит разработать индивидуальную программу тренировок с учетом метаболических нарушений и миокинового профиля. А лучшее понимание действия миокинов может определить новые методы лечения ожирения и других заболеваний. Подобные исследования у детей и подростков в России не проводились.

Цель: изучить особенности секреции сигнальных молекул жировой и мышечной ткани при разных формах ожирения у детей, их взаимосвязь с метаболическими нарушениями и композиционным составом тела.

Задачи:

1. Исследовать уровни миокинов (миостатин, ирисин, декорин, ИЛ-6, ФРФ-21) в сыворотке у детей с разной степенью ожирения.
2. Изучить особенности композиционного состава тела у детей с ожирением и оценить их взаимосвязь с уровнями миокинов.
3. Исследовать взаимосвязь миокинов у детей с метаболически здоровым и осложненным ожирением.
4. Изучить миокиновый профиль при физической нагрузке разной интенсивности и длительности у детей с ожирением.

Научная новизна исследования

Впервые в России у детей с ожирением проведена оценка частоты саркопенического ожирения (СО), изучена взаимосвязь уровней миокинов с композиционным составом тела и метаболическими осложнениями. Впервые в мире определены пороговые значения ирисина и миостатина при саркопеническом ожирении у детей. Впервые в России изучена частота неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) при саркопеническом ожирении у детей и определены пороговые значения ФРФ-21. Впервые в мире проведена оценка уровней миокинов (декорин, миостатин, ФРФ-21) при физической нагрузке разной продолжительности и интенсивности у детей с ожирением.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлена высокая частота СО у детей. Это подчеркивает важность определения не только количества жировой и скелетно-мышечной массы, но и их соотношения ввиду непропорционального повышения содержания данных тканей при прогрессии ожирения. Установлено, что уровни миостатина выше 29,2 нг/мл и ирисина ниже 11,6 мкг/мл ассоциированы с СО у детей.

Выявлена высокая частота метаболических осложнений, в частности НАЖБП, при СО у детей. Уровень ФРФ-21 выше 60 нг/мл ассоциирован с НАЖБП при ожирении у детей.

Исследован миокиновый профиль при ФН разной продолжительности и интенсивности. Выявлено повышение уровней миокинов в ответ на ФН низкой интенсивности в течение 60 мин и умеренной интенсивности в течение 45 мин, что в сочетании со значениями дыхательного коэффициента (ДК) менее 1,0, позволило рекомендовать их для детей с ожирением.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с ожирением выявлен повышенный уровень ИЛ-6 по сравнению со здоровыми сверстниками. У пациентов с ожирением III степени отмечены максимальные значения ИЛ-6 и миостатина, наименьшая концентрация ирисина.
2. Выявлена высокая частота саркопенического ожирения у детей. Уровни миостатина выше 29 нг/мл и ирисина ниже 11,6 мкг/мл ассоциированы с саркопеническим ожирением у детей.
3. Наличие саркопенического ожирения повышает вероятность развития НАЖБП в стадии жирового гепатоза или стеатогепатита. Уровень ФРФ-21 выше 60 нг/мл ассоциирован с НАЖБП.
4. Физические нагрузки низкой интенсивности продолжительностью 60 минут и умеренной интенсивности в течение 45 мин приводят к повышению уровней ИЛ-6, миостатина и ирисина.

Апробация работы и публикации

Апробация диссертационной работы состоялась 8 августа 2023 года на межкафедральном заседании сотрудников Института высшего и дополнительного профессионального образования, научных сотрудников клинических и лабораторных подразделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Результаты работы представлены в виде постерного доклада на ежегодном съезде Европейского общества детских эндокринологов (ESPE, 2021 г.); устных докладов на XVII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Достижения науки в практику детского эндокринолога» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.); IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, 2021 г.); II Конференции с международным участием по орфанным и детским эндокринным заболеваниям «Персонализированный подход в детской эндокринологии» (г. Москва, 2022 г.); Всероссийской научно-образовательной онлайн конференции «Актуальные вопросы современной эндокринологии: от

инноваций до реальной клинической практики» (г. Москва, 2022 г.); IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (г. Москва, 2022 г.); III Конгрессе, посвященном Всемирному дню борьбы с ожирением (г. Москва, 2023 г.); III конференции по орфанным и детским эндокринным заболеваниям «Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога» (г. Москва, 2023 г.); X (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, 2023 г.).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 зарубежный тезис и 5 тезисов в сборниках материалов российских конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах печатного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Библиография представлена 21 отечественными и 189 зарубежными источниками. Работа содержит 13 рисунков и 29 таблиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы исследования

Всего в исследование включено 134 пациента. Основную группу составили 98 детей с конституционально-экзогенным ожирением, группу сравнения 36 подростков без ожирения.

Исследование проводилось в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с ноября 2021 по май 2023 гг.

Основная группа. Способ формирования выборки - сплошной.

Критерии включения в основную группу:

1. Пациенты обоих полов с конституционально-экзогенным ожирением, не получающие медикаментозной терапии ожирения;
2. Возраст от 12 до 17,9 лет;
3. SDS ИМТ $\geq +2,0$;
4. Половое развитие по Таннер 4–5 стадии.

Группа сравнения. Способ формирования выборки - сплошной. Источником пациентов группы сравнения были случаи госпитализации по поводу одноузлового/многоузлового нетоксического зоба детей, не имеющих ожирения.

Критерии включения в группу сравнения:

1. Пациенты обоих полов в возрасте от 12 до 17,9 лет.
2. SDS ИМТ от -1,99 до +1.
3. Половое развитие по Таннер 4–5 стадии

Критерии исключения из основной группы и группы сравнения:

1. Наличие сахарного диабета 1 и 2 типа.
2. Наличие тяжелого сопутствующего заболевания (ортопедическая патология, заболевание дыхательной системы, некомпенсированная артериальная гипертензия, психические расстройства).
3. Наличие других заболеваний с нарушением эндокринных функций.

Дизайн исследования

Первый этап включал в себя клинико-лабораторные исследования у пациентов с конституционально-экзогенным ожирением и в группе сравнения (Рис. 1). Дизайн определен как одномоментное одноцентровое выборочное контролируемое исследование «случай – контроль». На первом этапе пациенты с ожирением были разделены на подгруппы по степеням ожирения, в зависимости от наличия/отсутствия метаболических осложнений, наличия саркопенического ожирения. Пациенты с ожирением и подростки группы сравнения были разделены на подгруппы по полу и по уровню физической активности: низкий, средний, высокий (по результатам опросника IPAQ).

Второй этап исследования определен как проспективное сравнительное. На этом этапе пациенты с ожирением и группы сравнения были разделены произвольным способом на две группы по виду физической нагрузки (Рис. 1).

Методы исследования

Клиническое обследование

Всем пациентам проведен сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, выполнены антропометрические измерения, которые включали: измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ).

Расчет SDS роста, ИМТ, SDS ИМТ проводился с помощью компьютерной программы AnthroPlus (<http://who.int/childgrowth/software/en/>).

ИМТ оценивался по нормативам для конкретного возраста и пола и представлен в виде SDS.

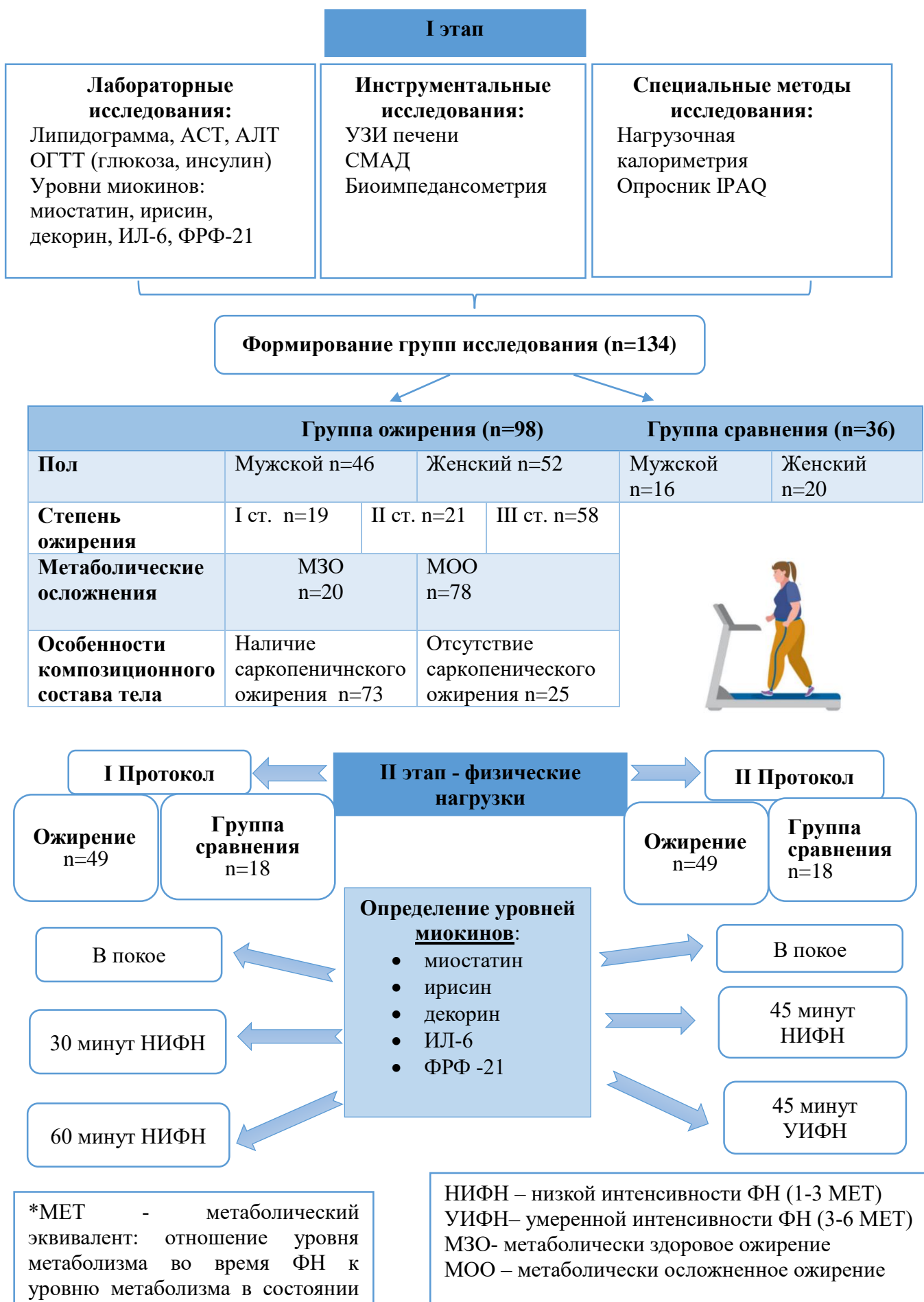


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Степень ожирения определялась согласно значениям, описанным в федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ожирения у детей (Петеркова В.А. и др., 2021): SDS ИМТ от 2,0 до 2,5 - ожирение I степени; SDS ИМТ от 2,6 до 3,0 – ожирение II степени; SDS ИМТ от 3,1 до 3,9 – ожирение III степени; SDS ИМТ в пределах ± 1 соответствует нормальной массе тела.

Оценка полового развития проводилась по классификации Tanner J.M. (1962).

Диагноз метаболически здорового ожирения (МЗО) устанавливался на основании следующих критериев (Abiri B. et al., 2023; Damanhoury S. et al., 2018; Петеркова В.А. и др., 2021):

1. Нормолипидемия (ЛПВП > 0,9 ммоль/л у мальчиков; >1,03 ммоль/л у девочек; ТГ <1,7 ммоль/л, ЛПНП <3,0 ммоль/л, ХС <5,2);
2. Нормогликемия (глюкоза 0 <6,1 ммоль/л, глюкоза 120 <7,8 ммоль/л);
3. Нормоинсулинемия (индекса Matsuda >2,6);
4. Нормотензия (уровень САД и ДАД ≥ 10 -го и ≤ 90 % для определенного пола, возраста и роста подростка);
5. Отсутствие данных за НАЖБП.

Диагноз метаболически осложненного ожирения (МОО) устанавливался при несоответствии с одним и более критериями, установленными для диагностики МЗО.

Лабораторные обследования

Лабораторные исследования проводились в клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий лабораторией к.м.н. Л.В. Никанкина).

Забор венозной крови проводился утром натощак, не менее чем через 8 часов после последнего приема пищи.

Биохимические исследования крови (n=134) включали определение: глюкозы крови натощак, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП) аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), были выполнены с использованием стандартных наборов на анализаторе Architect 8000 (Abbott Diagnostics, США).

Референсные интервалы для показателей крови: глюкоза натощак – 3,1-6,1 ммоль/л; ХС – 3,3-5,2 ммоль/л; ЛПВП -1,15- 2,6 ммоль/л; ЛПНП – 1,1-3,0 ммоль/л; ТГ – 0,1-1,7 ммоль/л, АСТ – 15-60 Ед/л, АЛТ – 7-35 Ед/л.

Диагноз дислипидемии устанавливался при наличии 2 и более «высоких» и/или «низких» показателей: $ХС \geq 5,2$ ммоль/л; $ТГ \geq 1,7$ ммоль/л; уровень ЛПВП $\leq 0,9$ (мальчики) и $\leq 1,03$ (девочки) ммоль/л; уровень ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л (Петеркова В.А. и др., 2021).

Исследование гормонального профиля (n=98) включало определение уровня инсулина (ИРИ), которое проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche). Референсные интервалы - 2,3-26,4 Ед/л. Для выявления нарушений углеводного обмена проводился ОГТТ 75 г глюкозы, разведенной в 250 мл воды, с определением глюкозы и инсулина натощак, через 30, 60, 90 и 120 мин.

Нормогликемией считается уровень глюкозы натощак менее 6,1 ммоль/л и уровень глюкозы через 2 часа ОГТТ менее 7,8 ммоль/л. Нарушение гликемии натощак устанавливается при уровне глюкозы натощак 6,1 – 6,9 ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе при уровне глюкозы через 2 часа ОГТТ 7,8 – 11,1 ммоль/л.

Для оценки ИР определялись индексы HOMA-IR и Matsuda:

- $\text{HOMA-IR} = (\text{ИРИ}_0 \times \text{Гл}_0) / 22,5;$
- $\text{ISI Matsuda} = 10000 / \sqrt{(\text{ИРИ}_0 \times \text{Гл}_0 \times \text{ИРИ}_{\text{сред}} \times \text{Гл}_{\text{сред}})};$

где ИРИ – иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл, Гл – глюкоза, ммоль/л. ИРИ₀, Гл₀ – инсулин и глюкоза плазмы натощак; ИРИ₃₀, Гл₃₀ – инсулин и глюкоза на 30 минуте ОГТТ; ИРИ_{сред}, Гл_{сред} – средний уровень инсулина и глюкозы при проведении ОГТТ.

Значения индекса Matsuda ниже 2,6 свидетельствуют о наличии ИР (Васюкова О.В., 2006; Takahara M. et al., 2013).

Концентрации миокинов в сыворотке крови (n=134) определялась наборами для иммуноферментного анализа: ИЛ-6 – набор Human ELISA Kit, High Sensitivity, фирма Invitrogen (США), чувствительность 0,03 пг/мл, диапазон измерения 0,08-5,0 пг/мл; декорин – набор HUMAN DECORIN ELISA KIT, фирма Aviscera Bioscience (США), чувствительность 15 пг/мл, диапазон измерения 125-8000 пг/мл; миостатин – набор ELISA kit Immundiagnostik AG (Германия), чувствительность 0,37 нг/мл; ирисин - набор IRISIN ELISA, фирма Biovendor (Чехия), чувствительность 1.0 пг/мл; ФРФ-21 – набор Human FGF-21 ELISA, фирма Biovendor (Чехия), чувствительность 7,0 пг/мл. Забор крови проводился утром, натощак для определения уровня миокинов, а также после каждого эпизода физической нагрузки. Образцы крови центрифугировались (лабораторная центрифуга Eppendorf 5810R с комплектом роторов) однократно в течение 15 минут с частотой 3000 оборотов в минуту, после чего отделенная пипетатором плазма распределялась в эппендорфы объемом по 1,5 мл с последующим замораживанием при температуре минус 30 °С до периода окончания сбора материала.

Инструментальные исследования

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (n=98) проводили в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ

эндокринологии» Минздрава России под руководством к.м.н. Солдатовой Т.В. Исследование выполняли на аппаратах Hewlett Packard Image Point (США) с использованием линейного трансабдоминального датчика с частотой 3,5 МГц. При выявлении ультразвуковых признаков гепатомегалии, неоднородности паренхимы, ослабления ультразвукового сигнала в дистальных отделах печени и обеднения сосудистого рисунка диагностировалась НАЖБП в стадии жирового гепатоза. При выявлении превышения верхней границы нормы уровней АСТ и АЛТ в сочетании с эхографическими признаками жирового гепатоза и отсутствии других причин синдрома цитолиза диагностировалась НАЖБП в стадии стеатогепатита (Петеркова В.А. и др., 2021; Vajro P. et al., 2012).

Всем пациентам ежедневно измерялось **артериальное давление (АД)** утром и вечером. Измерение и последующая оценка АД проводится согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков» (Александров А.А. и др., 2020). При выявлении артериальной гипертензии, проводилось **суточное мониторирование артериального давления (СМАД)** (n=48). Критерием диагностики артериальной гипертензии по данным СМАД являлось превышение среднесуточных значений САД и/или ДАД 95 %о кривой распределения АД в зависимости от пола и роста в сочетании со значениями индекса времени артериальной гипертензии САД и/или ДАД > 25%.

Оценка композиционного состава тела (n=134) проводилась методом БИА (анализатор In Body 770, Южная Корея). Исследование проводилось утром натощак, в положении стоя, в легкой одежде. Пациент вставал босиком на платформу анализатора, после измерения массы тела испытуемый брал ручки анализатора в руки, далее проводилось исследование композиционного состава тела, продолжительностью 60 секунд. Определялось содержание жировой массы (ЖМ, %, кг), безжировой и тощей массы (ТМ, кг), скелетно-мышечной массы (СММ, %, кг), проводился расчет соотношения жировой массы к тощей (ЖМ/ТМ), соотношение скелетно-мышечной массы к жировой (СММ/ЖМ), индекс тощей массы (ИТМ), индекс жировой массы (ИЖМ). Показатель ЖМ/ТМ более 90 перцентиля для данного пола и возраста использован в качестве критерия СО у детей (Gätjens I. et al., 2021). Значение индекса СММ/ЖМ ниже 1,25 для мальчиков всех возрастов, ниже 0,8 для девочек от 10 до 18 лет также использованы в качестве критерия СО (McCarthy H.D. et al., 2014).

Оценка уровня повседневной физической активности (n=134) проводилась с помощью международного опросника International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ (www.ipaq.ki.se).

Данный опросник разработан международной группой специалистов ВОЗ для оценки уровня повседневной физической активности у людей от 15 до 69 лет. Опросник был валидирован в ходе исследования, охватывающего 12 развитых и развивающихся стран [13]. Он состоит из 7 вопросов, определяющих частоту (количество дней в неделю) и продолжительность (количество часов/минут в неделю) ходьбы, ФН умеренной и высокой интенсивности, выраженных в МЕТ-мин/нед, рассчитанных путем умножения МЕТ на количество минут в неделю, а также количество часов, проведенных в сидячем положении (время бездействия), измеренных в часах в неделю (ч/нед). Исходя из полученных результатов выделяется три уровня ФА:

- Высокий уровень — ФА соответствует одному из двух критериев:
 - 1) интенсивная активность более 3 дней в неделю и достижение не менее 1500 МЕТ-мин/нед;
 - 2) более 7 дней любой комбинации ходьбы, умеренной или высокой интенсивности деятельности, достигающей не менее 3000 МЕТ-мин/нед.
- Умеренный уровень — ФА соответствует любому из следующих трех критериев:
 - 1) 3 дня ФН умеренной интенсивности по меньшей мере 20 мин/день;
 - 2) 5 дней активности умеренной интенсивности или ходьбы более 30 мин/день в течение более 10 мин за 1 раз;
 - 3) 5 дней любой комбинации ходьбы, умеренной или высокой интенсивности деятельности, достигающей не менее 600 МЕТ-мин/нед.
- Низкий уровень — ФА не отвечает ни умеренным, ни высоким критериям.

Специальные методы исследования

Нагрузочную калориметрию (n=134) проводили с помощью метабологафа Quark RMR (Италия), подключенного к велоэргометру (Lode, Германия). Расчет максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) производился по формуле: $220 - \text{возраст (в годах)}$. ЧСС в состоянии покоя измерялась в области запястья в течение 1 минуты, утром после пробуждения, в положении сидя. Нагрузочная калориметрия проводилась спустя 2 ч после еды. Использовался стандартизированный протокол ФН с постоянным ступенчатым повышением мощности на 25 Вт под контролем частоты сердечных сокращений с помощью нагрудного пульсометра Polar (Финляндия). Задачей было индивидуально рассчитать пульсовые зоны для ФН легкой и умеренной интенсивности, в которых отмечается максимальная скорость окисления жиров. Исследование прекращалось при достижении значения дыхательного коэффициента (ДК) равного 1, которое характеризует полный переход

энергообеспечения ФН за счет углеводов и прекращение окисления жиров. Расчет максимального уровня потребления кислорода (VO_{2max}) не проводился. Согласно рекомендациям ВОЗ, для выражения степени интенсивности ФА использовался метаболический эквивалент. МЕТ — это отношение уровня метаболизма человека во время физической активности к уровню его метаболизма в состоянии покоя. В результате для каждого пациента был рассчитан целевой диапазон ЧСС для физической нагрузки легкой и умеренной интенсивности.

Целевой диапазон ЧСС также рассчитывался по формуле Карвонена, в основе которой лежит определение резерва ЧСС. Резерв ЧСС используется для расчета интенсивности нагрузки и рассчитывался по формуле: максимальная ЧСС – ЧСС в покое. Диапазон резерва ЧСС для легкой ФН составляет 20-39% (0,2-0,39), для умеренной 40-59% (0,4-0,59) (Howley E.T.et al., 2011). Таким образом, для расчета нижнего и верхнего порога целевого диапазона ЧСС для легкой интенсивности ФН необходимо умножить значение резерва ЧСС на 0,2/0,4 и прибавить ЧСС в покое. Аналогичная формула используется для расчета целевого диапазона ЧСС для умеренной интенсивности ФН.

Физические нагрузки на беговой дорожке (n=134) проводили в отделении реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России под руководством к.м.н. Гавриловой Е.Ф. Первая группа выполняла ФУ (ходьбу на беговой дорожке) разной продолжительности 30 минут и 60 минут при низкой интенсивности (1-3 МЕТ). Вторая группа выполняла ФУ (ходьбу на беговой дорожке) легкой (от 1 до 3 МЕТ) и умеренной (от 3 до 6 МЕТ) интенсивности при одинаковой продолжительности 45 минут. ФУ выполнялись в пульсовых интервалах, рассчитанных по данным нагрузочной калориметрии. ФН проводились в разные дни, спустя 2 часа после еды в первой половине дня, под контролем частоты сердечных сокращений с помощью пульсометра с нагрудным датчиком Beurer PM25 (Германия).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №2 от 12.02.2020 г.). Родители всех включенных пациентов подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Excel 2016 (Microsoft, USA), программы Statistica (версии 13.3.0, TIBCO Software Inc., США). Описательная статистика в тексте и таблицах представлена в виде Me [Q1; Q3] (Me – медиана, [Q1; Q3] - интерквартильный интервал). Качественные

данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот, их 95% ДИ рассчитан с помощью метода Клоппера-Пирсона. Для оценки статистически значимых различий по количественным признакам между изучаемыми группами использовался критерий Манна-Уитни и дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса. Для оценки изменений уровня миокинов после ФН использовался критерий Уилкоксона. Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции по Спирмену. Частоты качественных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). Критический уровень значимости различий принимали равным 0,05 (с поправкой Бонферрони в случае множественных сравнений). Статистической тенденцией считали различия при p-value от поправки Бонферрони до 0,1.

Для выявления факторов, оказывающих наибольшее влияние на уровень исследуемого миокина, проведен многофакторный линейный регрессионный анализ. Для оценки диагностической точности предикторов и расчета их пороговых значений проводился ROC-анализ. Отрезные точки выбирались согласно критерию баланса. Проводился расчет следующих параметров: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) и их 95% ДИ. Для выбранных отрезных точек вычислялось отношение шансов (ОШ).

Степень повышения миокинов представлена в виде доли в процентах от исходных значений (полученных в покое), вычислена по формуле:

$$\% = (B-A)/A \times 100 \quad (A = \text{исходное значение}, B = \text{конечное значение}).$$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общая характеристика пациентов

В исследование включено 134 пациента: 98 подростков с конституционально-экзогенным ожирением (46 мальчиков и 52 девочки) и 36 детей группы сравнения (16 мальчиков и 20 девочек). Половое развитие по Таннеру 4 стадии было у 50 подростков с ожирением и у 14 группы сравнения, 5 стадии у 48 детей с ожирением и у 22 группы сравнения. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, стадии полового развития по Таннеру, росту, SDS роста. Подростки с ожирением статистически значимо отличались от группы сравнения по массе тела, ИМТ, SDS ИМТ (Табл. 1).

Характеристика основной группы пациентов

В исследуемой группе преобладали подростки с выраженным ожирением (II и III степени) - 80,6 % (n=79), среди которых 54,4% составили мальчики (Рис. 2,3).

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп.

Параметр*	Ожирение (n=98)	Группа сравнения (n=36)	P**, тест Манна-Уитни
Возраст, лет	15 [13; 16]	15,5 [14,3; 17]	0,1
Рост, см	169 [165,2; 176,2]	164,8 [161,9; 173,0]	0,02
SDS роста	1,16 [0,4; 2,12]	0,43 [-0,12; 0,6]	0,09
Масса тела, кг	94 [84,5; 108,0]	55,5 [48,9; 64,4]	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	33,6 [30,5; 36,6]	19,1 [18,0; 20,9]	<0,0001
SDS ИМТ	3,0 [2,6; 3,3]	-0,3 [-1,23; 0,53]	<0,0001

*Me [Q1; Q3]; **P₀=0,008 с поправкой Бонферрони.

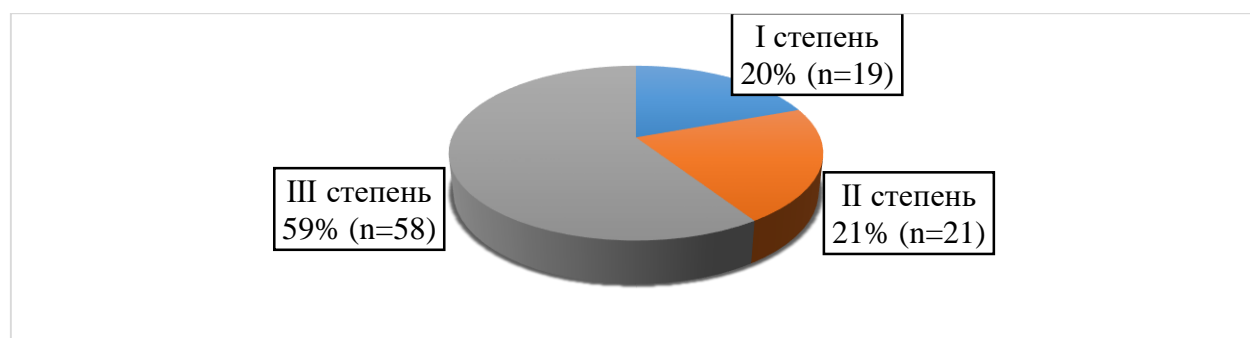


Рисунок 2. Распределение пациентов основной группы по степеням ожирения.

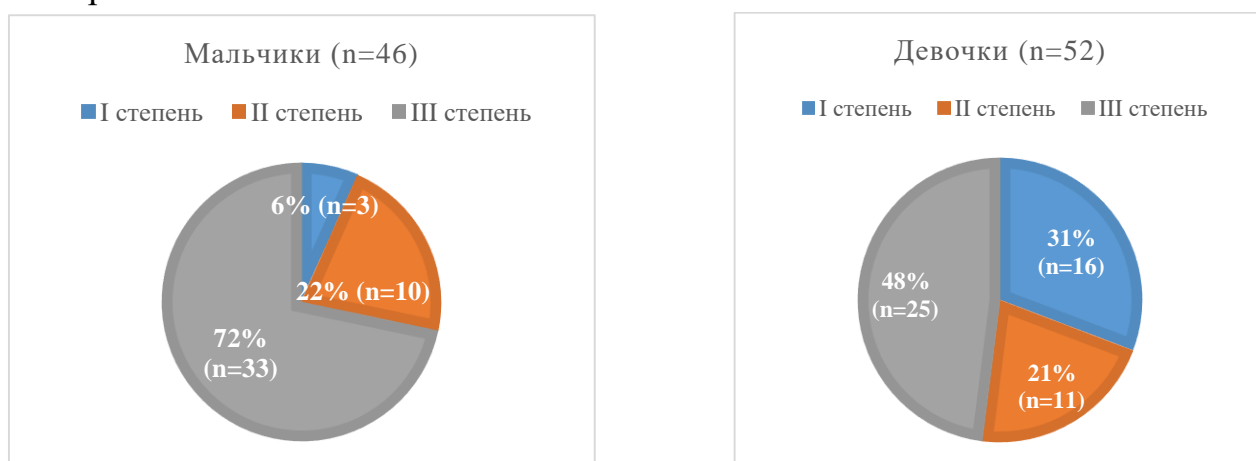


Рисунок 3. Распределение пациентов основной группы по степеням ожирения в зависимости от пола.

МЗО диагностировано у 20,4% (n=20, 95% ДИ [13; 30]) пациентов, у 14 девочек и 6 мальчиков. МЗО выявлено у 42% (n=8) детей с I степенью ожирения, у 19% (n=4) со II степенью и у 14% (n=8) с III степенью.

Преобладающее количество пациентов - 79,6% (n=78, 95% ДИ [70; 87]) имели МОО, в равной степени представленное среди мальчиков (n=40) и девочек (n=38). МОО диагностировано у 58% (n=11) детей с I степенью ожирения, у 81% (n=17) со II степенью и у 86% (n=50) с III степенью.

Пациенты с МОО имели статистически значимо более высокие значения ИМТ и SDS ИМТ (Табл. 2).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с МЗО и МОО.

Параметр*	МЗО (n=20)	МОО (n=78)	P**, тест Манна-Уитни
Возраст начала прибавки в весе, лет	9[5,5;10,5]	8[5;10]	0,4
Стаж ожирения, годы	4,5[3,5;7,5]	6,5[5;9]	0,05
Масса тела, кг	88[77,9;99,5]	98,75[85,9;110]	0,012
ИМТ, кг/м ²	30,31[28,12;33,8]	33,7[30,6;36,2]	0,009
SDS ИМТ	2,66[2,24;3,13]	3,13[2,8;3,38]	0,003

*Me [Q1; Q3]; **P₀=0,01 с поправкой Бонферрони.

Структура метаболических осложнений представлена на рис.4. Преобладающее количество пациентов - 64% (95% ДИ [54%; 73%]) имели 1 или 2 метаболических осложнения. Самыми частыми осложнениями были ИР - 69,4% (n=68) и НАЖБП в стадии жирового гепатоза и стеатогепатита – 51 % (n=50).

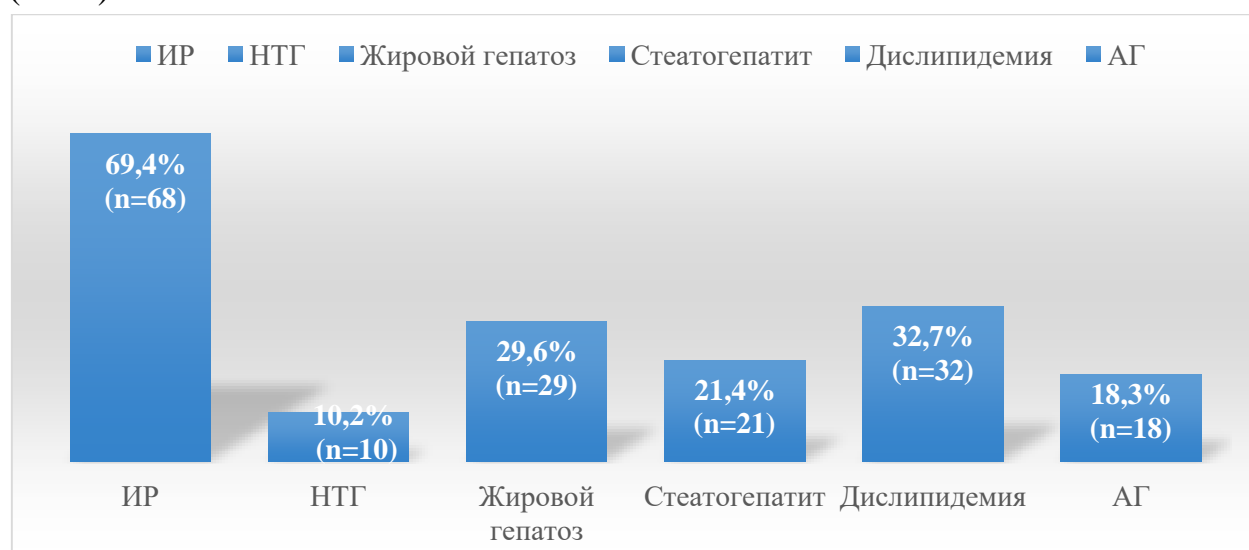


Рисунок 4. Структура метаболических осложнений ожирения.

Уровни миокинов и адипокинов в сыворотке крови у подростков.

Уровень ИЛ-6 у подростков с ожирением

Уровень ИЛ-6 статистически значимо выше у подростков с ожирением, чем у группы сравнения (0,8[0,4;1,88] vs 0,64[0,16;0,89] пг/мл, $p=0,01$, тест Манна-Уитни, $p_0=0,01$ с поправкой Бонферрони) за счет детей с ожирением III степени (табл. 3). Отмечена статистическая тенденция к повышению концентрации ИЛ-6 при увеличении степени ожирения (табл. 3).

Таблица 3. Уровень ИЛ-6 у подростков с разной степенью ожирения и группы сравнения.

Группа	ИЛ-6, пг/мл*	P , тест Краскела — Уоллиса/Манна-Уитни**
Группа сравнения (N)	0,64[0,16;0,89]	N-I-II-III= 0,001 N-III= 0,0002
I степ.	0,4[0,23;1,1]	I-II-III=0,1
II степ.	0,71[0,49;1,64]	
III степ.	1,31[0,54;1,98]	

*Me [Q1; Q3]; ** $P_0=0,01$ с поправкой Бонферрони.

Корреляционный анализ в группе пациентов с ожирением выявил положительную взаимосвязь ИЛ-6 с массой тела ($r=0,24$, $p=0,028$), с ИМТ ($r=0,23$, $p=0,038$), с SDS ИМТ ($r=0,23$, $p=0,043$) на уровне статистической тенденции (метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,02$ после поправки Бонферрони).

Уровень миостатина у подростков с ожирением

Выявлена статистическая тенденция к более высокому уровню миостатина у пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками (29,53[22,94;33,56] нг/мл vs 26,64[20,2;29,46] нг/мл, $p=0,039$, теста Манна – Уитни). У детей с ожирением III степени уровень миостатина статистически значимо выше, чем у группы сравнения и возрастает при увеличении степени ожирения (табл. 4).

Таблица 4. Уровень миостатина у подростков с разной степенью ожирения и группы сравнения.

Группа	Миостатин, нг/мл*	P , тест Краскела — Уоллиса/Манна-Уитни**
Группа сравнения (N)	26,64[20,2;29,46]	N-I-II-III= 0,009 N-III= 0,009
I степ.	24,46[21,53;28,23]	I-II-III=0,02 I-III= 0,01
II степ.	30,6[23,9;31,65]	
III степ.	31,5[24,5;35,1]	

*Me [Q1; Q3]; ** $P_0=0,01$ с поправкой Бонферрони.

Корреляционный анализ в группе пациентов с ожирением выявил статистически значимую взаимосвязь миостатина с SDS ИМТ ($r=0,3$, $p=0,015$; метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,02$ после поправки Бонферрони).

Уровень декорина у подростков с ожирением

Выявлена статистическая тенденция к снижению уровня декорина у детей с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками (6094[4200;8416] vs 6903[4828;13015] пг/мл, $p=0,09$, теста Манна – Уитни, $p_0=0,01$ с поправкой Бонферрони), отмечена статистическая тенденция к повышению уровня декорина при увеличении степени ожирения (табл. 5).

Таблица 5. Уровень декорина у подростков с разной степенью ожирения и группы сравнения.

Группа	Декорин, пг/мл*	P, тест Краскела — Уоллиса/Манна-Уитни**
Группа сравнения (N)	6903[4828;13015]	N-I-II-III=0,06
I степ.	4119[3127;7456]	I-II-III=0,08
II степ.	6136[4043;9157]	
III степ.	6637[4469;9598]	

*Me [Q1; Q3]; ** $P_0=0,01$ с поправкой Бонферрони.

Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь декорина с массой тела ($r=0,23$, $p=0,045$), ИМТ ($r=0,25$, $p=0,03$), SDS ИМТ ($r=0,23$, $p=0,038$) на уровне статистической тенденции (метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,02$ после поправки Бонферрони).

Уровень ирисина у подростков с ожирением

Уровень ирисина у подростков с ожирением не отличался от здоровых сверстников (9,32[7,24;10,85] vs 8,08[5,56;14,52] мкг/мл, $p=0,86$, тест Манна – Уитни, $p_0=0,01$ с поправкой Бонферрони). Концентрация ирисина в сыворотке крови снижалась при увеличении степени ожирения (табл. 6).

Таблица 6. Уровень ирисина у подростков с разной степенью ожирения и группы сравнения.

Группа	Ирисин, мкг/мл *	P, тест Краскела — Уоллиса/Манна-Уитни**
Группа сравнения (N)	8,08[5,56;14,52]	N-I-II-III=0,05
I степ.	21,09[5,56;35,56]	I-II-III=0,02 I-III= 0,01
II степ.	9,12[6,66;14,88]	
III степ.	7,1[4,91;11,66]	

*Me [Q1; Q3]; ** $P_0=0,01$ с поправкой Бонферрони.

Корреляционный анализ в группе пациентов с ожирением выявил статистически значимую отрицательную взаимосвязь ирисина с ИМТ ($r = -0,33$, $p = 0,005$) и SDS ИМТ ($r = -0,34$, $p = 0,003$, метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0 = 0,02$ после поправки Бонферрони).

Уровень ФРФ-21 у подростков с ожирением

Выявлена статистическая тенденция к более высокому уровню ФРФ-21 у пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками (78,9[46,0;177,1] vs 50,7[46,6;73,7] пг/мл, $p = 0,035$, теста Манна – Уитни, $p_0 = 0,01$ с поправкой Бонферрони). Концентрация ФРФ-21 не зависит от степени ожирения (Табл. 7).

Таблица 7. Уровень ФРФ-21 у подростков с разной степенью ожирения и группы сравнения.

Группа	ФРФ-21, пг/мл*	P , тест Краскела — Уоллиса/Манна-Уитни**
Группа сравнения (N)	50,7[46,6;73,7]	N-I-II-III=0,06
I степ.	47,9[25,5;177,1]	I-II-III=0,59
II степ.	81,0[47,5;156,7]	
III степ.	104,9[47,9;233,0]	

*Me [Q1; Q3]; ** $P_0 = 0,01$ с поправкой Бонферрони.

Таким образом, у пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками выявлен статистически значимо более высокий уровень ИЛ-6, отмечена тенденция к повышению миостатина и ФРФ21. При ожирении III степени выявлена наименьшая концентрация ирисина и максимальные уровни миостатина и ИЛ-6.

Особенности композиционного состава тела у подростков с ожирением

Пациенты с ожирением и группа сравнения отличались по всем исследуемым показателям композиционного состава тела (Табл. 8).

У детей с ожирением отмечается диспропорциональное увеличение жировой массы относительно тощей и скелетно-мышечной массы при увеличении SDS ИМТ (Рис. 5, табл. 9). Прирост жировой ткани в 2,5 раза опережает увеличение СММ. Данная особенность отчетливо прослеживается при анализе соотношения ЖМ/ТМ и СММ/ЖМ при возрастании степени ожирения (Рис. 6, табл. 9).

Таблица 8. Показатели композиционного состава тела исследуемых групп.

Параметр*	Ожирение (n=98)	Группа сравнения (n=36)	P**, тест Манна-Уитни
% жировой ткани	41,7 [38,3; 46,8]	22,2 [17,8; 31,6]	<0,0001
Жировая ткань, кг	38,7 [32,5; 47,7]	11,2 [9,1; 13,7]	<0,0001
Тощая масса, кг	50,4 [45,1; 59,5]	37,5 [34,0; 42,1]	<0,0001
СММ, кг	30,1 [26,4; 35,0]	22,0 [19,2; 24,3]	<0,0001
СММ %	32,0 [29,8; 34,0]	40,9 [36,5; 45,3]	<0,0001
ЖМ/ТМ	0,76 [0,64; 0,93]	0,3 [0,23; 0,42]	<0,0001
СММ/ЖМ	0,78 [0,67; 0,93]	1,9 [1,4; 2,1]	<0,0001

* Ме [Q1;Q3]; ** P₀=0,0045 с поправкой Бонферрони.

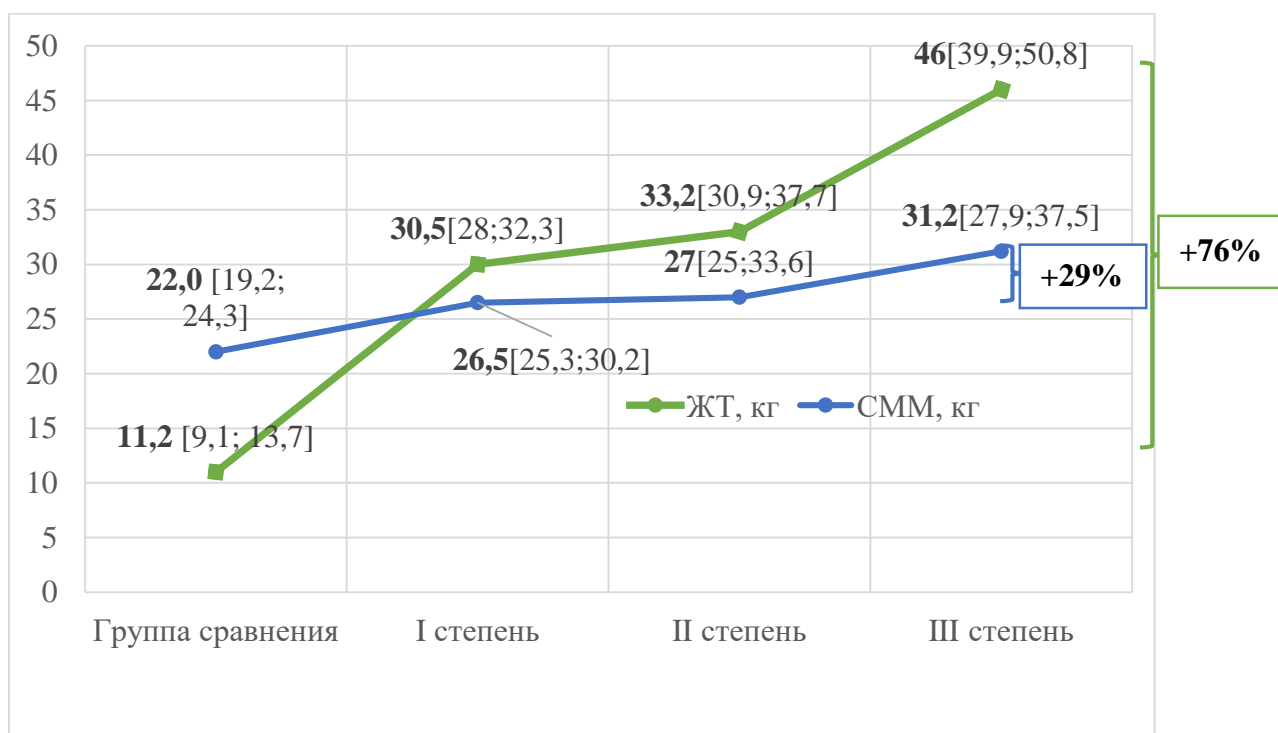


Рисунок 5. Содержание ЖМ и СММ при увеличении степени ожирения. Данные представлены в виде Ме [Q1;Q3].

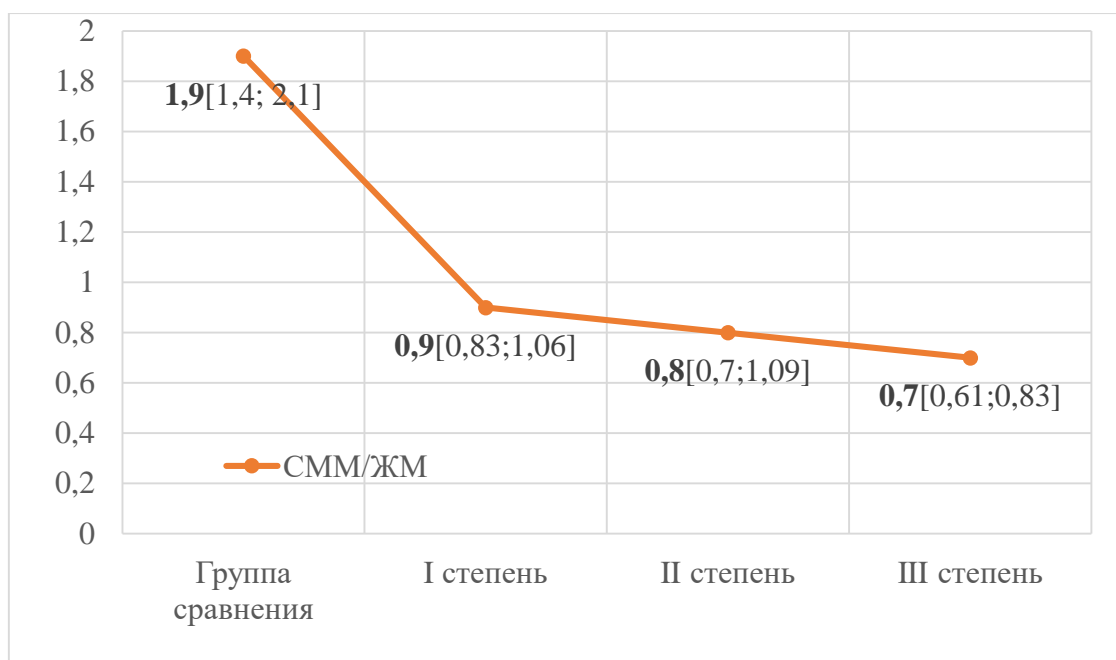


Рисунок 6. Соотношение СММ/ЖМ при увеличении степени ожирения. Данные представлены в виде Ме [Q1;Q3].

Таблица 9. Антропометрические параметры и показатели композиционного состава тела подростков с разной степенью ожирения.

Параметр*	I степень (n=19)	II степень (n=21)	III степень (n=58)	P**, тест Краскела — Уоллиса/Манна-Уитни
Жировая ткань, кг	30,35[28;32,3]	33,2[30,9;37,7]	45,9[39,9;50,8]	I-II-III<0,0001 I-II=0,007 I-III<0,0001 II-III<0,0001
Тощая масса, кг	45,1[43,4;51,1]	46,7[42,7;55,8]	53[47,9;62,6]	I-II-III=0,0006 I-II=0,75 I-III=0,0004 II-III=0,01
СММ, кг	26,5[25,3;30,2]	26,85[25;33,6]	31,2[27,9;37,5]	I-II-III=0,0007 I-II=0,78 I-III=0,0004 II-III=0,02
ЖМ/ТМ	0,67[0,56;0,7]	0,73[0,57;0,83]	0,83[0,7;0,99]	I-II-III=0,0003 I-II=0,3 I-III=0,0002 II-III=0,015
СММ/ЖМ	0,9[0,83;1,06]	0,82[0,7;1,09]	0,73[0,61;0,83]	I-II-III=0,001 I-II=0,4 I-III=0,0005 II-III=0,03

* Ме [Q1;Q3]; ** $P_0=0,0045$ с поправкой Бонферрони для теста Краскела — Уоллиса, $P_0=0,002$ с поправкой Бонферрони для теста Манн-Уитни.

Значения индекса СММ/ЖМ ниже 1,25 выявлено у 39% (n=38) мальчиков (95% ДИ [29%;49%]) и ниже 0,8 у 36% (n=35) девочек (95% ДИ [27%;46%]). Таким образом, 75% (n=73) подростков (95% ДИ [65%;83%]) соответствуют критериям саркопенического ожирения (СО) согласно индексу СММ/ЖМ. СО выявлено у 8,2% (n=6) детей с I степенью ожирения, у 23,3% (n=17) со II степенью и у 68,5% (n=50) детей с III степенью, что свидетельствует о повышении частоты СО при прогрессии ожирения. Метаболические осложнения отмечались у 82% (n=60) пациентов с СО (95% ДИ [73%;89%]) и у 60% (n=15) детей с ожирением без саркопении (95% ДИ [50%;72%]).

При использовании индекса ЖМ/ТМ выявлено большее количество пациентов с СО, у 94% (n=92) детей (95% ДИ [87%;98%]) соотношение ЖМ/ТМ превышало 90 перцентиль, у 47% (n=43) мальчиков (95% ДИ [37%;57%]) и у 53% (n=49) девочек (95% ДИ [43%;63%]). При I степени ожирения СО выявлено у 15% (n=14) детей, при II степени у 23% (n=21) и при III степени у 62% детей (n=57). Метаболические осложнения отмечались у 80% (n=74) пациентов с СО (95% ДИ [71%;83%]).

Ни один из пациентов группы сравнения не соответствовал критериям саркопении по индексам ЖМ/МТ и СММ/ЖМ.

В настоящее время нет единого мнения относительно критериев определения СО у детей и подростков. Ограничением нашего исследования было отсутствие оценки функциональной активности мышц (силы хвата с помощью динамометра или других методов), которая применяется у взрослых и пожилых пациентов для диагностики саркопении.

Для возможности проведения дальнейшего статистического анализа использовалось соотношение СММ/ЖМ для разделения на группы пациентов с СО и с ожирением без саркопении.

Пациенты с СО и с ожирением без саркопении статистически значимо различались по SDS ИМТ (3,2[2,8;3,4] vs 2,3[2,1;2,8], $p < 0,00001$, тест Манна-Уитни, $p_0 = 0,01$ с поправкой Бонферрони). У детей с СО выявлено статистически значимо большее абсолютное и относительное содержание жировой ткани при сопоставимом количестве тощей и скелетно-мышечной массы, повышение индекса СММ/ЖМ (Табл. 10). Полученные различия подчеркивают важность определения не только количества жировой и мышечной массы, а их соотношения ввиду непропорционального повышения содержания данных тканей при прогрессии ожирения.

Таблица 10. Параметры композиционного состава тела пациентов с саркопеническим ожирением и с ожирением без саркопении.

Параметр*	СО (n=73)	Без СО (n=25)	P**, тест Манна- Уитни
% жировой ткани	43[40.5;47.6]	38.1[33.15;39.25]	<0,0001
Жировая ткань, кг	41.5[34.9;48.8]	30.25[26.65;31.8]	<0,0001
Тощая масса, кг	50.5[45.4;60.2]	48[44.1;52.65]	0,31
СММ, кг	30.3[26.8;36.1]	28.3[25.8;31.85]	0,41
СММ, %	31.29[28.6;33.04]	33.97[32.82;36.54]	0,87
СММ/ЖМ, кг/кг	0.73[0.62;0.83]	0.92[0.85;1.13]	<0,0001

* Me [Q1;Q3]; ** P₀=0,0045 с поправкой Бонферрони.

Известно, что СО сопряжено с высоким риском кардиометаболических осложнений и преждевременной смертности (Choi K.M. et al., 2016).

В нашем исследовании метаболические осложнения отмечались у 82% (n=60) пациентов с СО (95% ДИ [73%;89%]) и у 60% (n=15) детей с ожирением без саркопении (95% ДИ [50%;72%]). Частота метаболических осложнений при СО была статистически значимо выше, чем при ожирении без саркопении (p=0,02, Хи-квадрат).

При анализе лабораторных показателей у пациентов с СО по сравнению с подростками с ожирением без саркопении выявлен статистически значимо более высокий уровень АЛТ (24[15;42] vs 12[11;18], p=0,0003) и АСТ (22[17;28] vs 16[14;18], p=0,003, тест Манна-Уитни, P₀=0,004 с поправкой Бонферрони).

У 67% (n=49) пациентов с СО была диагностирована НАЖБП в стадии жирового гепатоза или стеатогепатита (95% ДИ [57%;76%]) и у 4% (n=1) пациентов без СО (95% ДИ [4%;15%]) (p=0,00003, Хи-квадрат). Другим словами, из 50 пациентов с НАЖБП у 49 детей (98%, ДИ [89%;99%]) было выявлено СО и только один пациент с НАЖБП не имел СО (2 %, ДИ [0,5%;11%]). Таким образом наличие СО повышает вероятность развития НАЖБП в стадии жирового гепатоза/стеатогепатита (ОШ=15,2, 95%ДИ 3,3;70).

Таким образом, пациенты с ожирением характеризуются диспропорциональным увеличением жировой массы относительно тощей и скелетно-мышечной массы, высокой частотой СО. Пациенты с СО имеют более высокий уровень трансаминаз, вероятность развития НАЖБП повышается в 15,2 раза при СО.

Взаимосвязь особенностей композиционного состава тела с уровнем ИЛ-6.

Корреляционный анализ в группе пациентов с ожирением выявил положительную связь **ИЛ-6** с количеством ЖТ на уровне статистической тенденции ($r=0,29$, $p=0,009$), а также отрицательную связь с количеством СММ, выраженной в процентах ($r= -0,25$, $p=0,03$) и с индексом СММ/ЖМ на уровне статистической тенденции ($r= -0,23$, $p=0,04$; метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,005$ после поправки Бонферрони).

У пациентов с СО выявлена статистическая тенденция к повышению уровня ИЛ-6 по сравнению с детьми без СО ($1,1[0,5;1,8]$ нг/мл vs $0,36[0,23;1,1]$ нг/мл, $p=0,04$, тест Манна-Уитни, $p_0=0,01$ с поправкой Бонферрони), что может быть связано с увеличением содержания жировой ткани и со снижением количества скелетно-мышечной массы.

Взаимосвязь особенностей композиционного состава тела с уровнем миостатина.

Корреляционный анализ в группе пациентов с ожирением выявил положительную взаимосвязь **миостатина** с количеством ЖТ (кг) ($r=0,28$, $p=0,02$), а также отрицательную связь с индексом СММ/ЖМ на уровне статистической тенденции ($r= -0,26$, $p=0,03$; метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,005$ после поправки Бонферрони).

Выявлен статистически значимо более высокий уровень **миостатина** у подростков с СО $29,5[22,9;34,1]$ нг/мл по сравнению с детьми с ожирением без саркопении $23,1[20,2;28,95]$ нг/мл ($p=0,01$, тест Манна-Уитни, $p_0=0,01$ с поправкой Бонферрони), что может быть связано со снижением количества скелетно-мышечной массы относительно выраженного увеличения содержания жировой массы.

Взаимосвязь особенностей композиционного состава тела с уровнем декорина.

Корреляционный анализ в группе пациентов с ожирением выявил положительную взаимосвязь уровня **декорина** с количеством ЖТ (кг) ($r=0,26$, $p=0,03$) и с ИТМ на уровне статистической тенденции ($r=0,32$, $p=0,006$; метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,005$ после поправки Бонферрони).

У подростков группы сравнения выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией декорина и количеством СММ, выраженной в процентах на уровне статистической тенденции ($r=0,42$, $p=0,03$; метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,005$ после поправки Бонферрони).

Выявлена статистическая тенденция к более высокому уровню **декорина** $6636,7[4468,8;8934,7]$ пг/мл у пациентов с СО, чем у подростков без

СО 4484[3363,2;7456,2] пг/мл ($p=0,02$, тест Манна-Уитни, $p_0=0,01$ с поправкой Бонферрони).

Можно предположить, что ввиду наличия положительной корреляционной связи декорина с количеством жировой и тощей массы у детей с ожирением, отмечается тенденция к повышению его концентрации при увеличении степени ожирения. Тенденция к более высокому уровню декорина у здоровых сверстников может быть связана со статистически значимо большим процентным содержанием СММ.

Взаимосвязь особенностей композиционного состава тела с уровнем ирисина.

Корреляционный анализ в группе пациентов с ожирением выявил отрицательную взаимосвязь уровня ирисина с количеством ЖМ (кг) на уровне статистической тенденции ($r=-0,3$, $p=0,01$; метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,005$ после поправки Бонферрони).

Выявлен статистически значимо более низкий уровень **ирисина** у пациентов с СО 7,7[5,23;12,8] мкг/мл, по сравнению с детьми с ожирением без саркопении 17,33[6,32;34,8] мкг/мл ($p=0,01$, тест Манна-Уитни, $p_0=0,01$ с поправкой Бонферрони).

Таким образом, снижение уровня ирисина при увеличении степени ожирения и при наличии СО может быть связано с повышением содержания ЖМ.

Взаимосвязь особенностей композиционного состава тела с уровнем ФРФ-21.

Корреляционный анализ в группе пациентов с ожирением выявил положительную взаимосвязь уровня ФРФ-21 с количеством ЖМ (кг) на уровне статистической тенденции ($r=0,28$, $p=0,04$; метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,005$ после поправки Бонферрони).

Выявлена статистическая тенденция к более высокому уровню **ФРФ-21** у пациентов с СО 97,59[48,92;160,76] пг/мл, чем у подростков без СО 45,08[25,52;153,51] пг/мл ($p=0,03$, тест Манна-Уитни, $p_0=0,01$ с поправкой Бонферрони), что может быть обусловлено большим содержанием ЖМ.

Таким образом, при СО у детей отмечается статистически значимое повышение миостатина и снижение ирисина, выявлена тенденция к повышению уровней ИЛ-6, декорина и ФРФ-21.

Уровни миокинов у детей с метаболически здоровым и осложненным ожирением.

У пациентов с МОО по сравнению с детьми с МЗО выявлен статистически значимо более высокий уровень ФРФ-21 и более низкий уровень ирисина, отмечена статистическая тенденция к повышению уровней ИЛ-6, миостатина и декорина (табл. 11).

Таблица 11. Уровни миокинов у детей с МОО и МЗО.

Параметр*	МОО (n=78)	МЗО (n=20)	P**, тест Манна- Уитни
ИЛ-6, пг/мл	1,14[0,49;1,88]	0,52[0,23;2,35]	0,03
Миостатин, нг/мл	28,59[21,09;34,05]	23,06[20,19;28,4]	0,04
Декорин, пг/мл	6503,3[4718,4;8415,5]	4470,74[3695,08;7685]	0,02
Ирисин, мкг/мл	7,44[5,16;12,16]	13,44[6,74;31,9]	0,01
ФРФ-21, пг/мл	98,49[48,92;221,89]	46,02[30,65;144,26]	0,01

* Ме [Q1;Q3]; ** $P_0=0,01$ с поправкой Бонферрони.

Уровень ирисина был статистически значимо ниже, а уровень ФРФ-21 выше у пациентов с НАЖБП в стадии жирового гепатоза или стеатогепатита, чем у детей с ожирением без НАЖБП (6,7[4,9;10,0] vs 10,2[6,6;21,1], $p=0,003$ и 132 [51;294] пг/мл vs 66[42;144] пг/мл, $p=0,01$, тест Манна-Уитни, $p_0=0,01$ с поправкой Бонферрони).

Корреляционный анализ на уровне статистической тенденции выявил положительную взаимосвязь ирисина в сыворотке крови с уровнем ЛПВП ($r=0,25$, $p=0,03$) и отрицательную взаимосвязь с уровнями глюкозы натощак ($r=-0,25$, $p=0,04$), инсулина натощак ($r=-0,28$, $p=0,01$), индексом НОМА ($r=-0,31$, $p=0,008$), с уровнем АЛТ ($r=-0,25$, $p=0,03$) и АСТ ($r=-0,26$, $p=0,03$; метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,0036$ после поправки Бонферрони).

Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь ФРФ-21 в сыворотке крови с уровнем глюкозы на 60 мин ОГТТ ($r=0,31$, $p=0,004$), инсулин натощак ($r=0,45$, $p=0,00004$), уровнем инсулина на 60, 90, 120 мин ОГТТ ($r=0,44$, $p=0,00005$; $r=0,36$, $p=0,002$; $r=0,39$, $p=0,0004$, соответственно), индексом НОМА ($r=0,45$, $p=0,00004$) и отрицательную взаимосвязь с индексом Matsuda ($r=-0,53$, $p=0,000001$; метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,0036$ после поправки Бонферрони). Также выявлена положительная корреляционная связь на уровне статистической тенденции ФРФ-21 с уровнем глюкозы на 90 мин ОГТТ ($r=0,24$, $p=0,04$) и уровнем АЛТ ($r=0,3$, $p=0,01$; метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,0036$ после поправки Бонферрони).

Взаимосвязь миокинов с саркопеническим и метаболически осложненным ожирением.

Для выявления факторов, оказывающих наибольшее влияние на уровень исследуемого миокина, проведен многофакторный линейный регрессионный анализ.

В анализ включены номинальные факторы, а именно группы, в которых выявлены статистически значимые различия при проведении теста Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса.

Учитывая выявленное статистически значимое снижение уровня **ирисина** при саркопеническом и метаболически осложненном ожирении, НАЖБП и при увеличении степени ожирения, данные факторы включены в анализ. В результате остались следующие переменные: МОО ($p=0,004$) и СО ($p=0,0003$).

Уравнение регрессии: $y = 23 - 6,7 \cdot X_1 - 8,4 \cdot X_2$, где $X_1 = 1$ при МОО, $X_1 = 0$ при МЗО, $X_2 = 1$ при СО, $X_2 = 0$ при отсутствии СО. Полученная модель статистически значима ($p=0,00001$, Хи-квадрат).

Далее проведен ROC-анализ для оценки пороговых значений ирисина (Табл. 12).

Таблица 12. ROC-анализ ирисина для метаболически осложненного (1) и саркопенического ожирения (2).

Показатель	Площадь под кривой	95% ДИ	Стандартная ошибка	P=
Ирисин (1)	0,692	0,54-0,85	0,079	0,018
Ирисин (2)	0,714	0,56-0,87	0,078	0,007

Согласно критерию баланса пороговое значение (cut-off) ирисина составило 11,6 мкг/мл как для СО, так и для МОО. Таблицы сопряженности ирисина представлена в табл. 13 и 14.

Таблица 13. Таблица сопряженности. Связь уровня ирисина и наличия саркопенического ожирения у детей.

Ирисин	СО	Нет СО	Сумма
< 11,6 мкг/мл	54	10	64
> 11,6 мкг/мл	18	16	34
Сумма	72	26	98

Отмечено статистически значимо большее количество пациентов с СО при снижении уровня ирисина ниже 11,6 мкг/мл ($p=0,004$, Хи-квадрат). Снижение уровня ирисина ниже порогового значения повышает вероятность СО (ОШ=4,8, 95%ДИ 1,85-12,5). ДЧ=75% (95%ДИ 69%;81%), ДС=62% (95%ДИ 44%;77%), ПЦПР=84% (95%ДИ 77%;91%), ПЦОР=47% (95%ДИ 33%;59%). Таким образом, уровень ирисина менее 11,6 мкг/мл можно

рассматривать как потенциальный предиктор СО у детей с вероятностью от 77 до 91%.

Таблица 14. Таблица сопряженности. Связь уровня ирисина и наличия МОО у детей.

Ирисин	МОО	МЗО	Сумма
< 11,6 мкг/мл	55	10	65
> 11,6 мкг/мл	19	14	33
Сумма	74	24	98

Отмечено статистически значимо большее количество пациентов с МОО при снижении уровня ирисина ниже 11,6 мкг/мл ($p=0,013$, Хи-квадрат). Снижение уровня ирисина ниже порогового значения повышает вероятность МОО (ОШ=4,1, 95%ДИ 1,6-10,6). ДЧ=74% (95%ДИ 68%;80%), ДС=59% (95%ДИ 40%;75%), ПЦПР=85% (95%ДИ 78%;91%), ПЦОР=% (95%ДИ 29%;55%).

Таким образом, уровень ирисина менее 11,6 мкг/мл можно рассматривать как потенциальный предиктор СО и МОО у детей с вероятностью от 78 до 91%.

Учитывая выявленное статистически значимое повышение уровня **миостатина** при увеличении степени ожирения, при саркопеническом и метаболически осложненном ожирении, данные факторы включены в анализ. В результате только наличие СО влияло на уровень миостатина ($p=0,01$).

Уравнение регрессии: $y = 25 + 4,8 \cdot X_1$, где $X_1 = 1$ при СО, $X_1 = 0$ при отсутствии СО.

Далее проведен ROC-анализ для оценки пороговых значений миостатина (Табл. 15).

Таблица 15. ROC-анализ миостатина для саркопенического ожирения.

Показатель	Площадь под кривой	95% ДИ	Стандартная ошибка	P=
Миостатин	0,713	0,58-0,84	0,066	0,009

Согласно критерию баланса, пороговое значение (cut-off) миостатина составило 29,2 нг/мл для СО. Таблица сопряженности миостатина представлена в табл. 16.

Таблица 16. Таблица сопряженности миостатина. Связь уровня миостатина и наличия саркопенического ожирения у детей.

Миостатин	СО	Нет СО	Сумма
> 29,2 нг/мл	51	5	56
< 29,2 нг/мл	28	14	42
Сумма	79	19	98

Выявлено статистически значимо большее количество пациентов с СО при уровне миостатина выше 29,2 нг/мл ($p=0,009$, Хи-квадрат). Повышение

уровня миостатина выше порогового значения увеличивает вероятность СО (ОШ=5,1, 95%ДИ 1,6-15,6). ДЧ=65% (95%ДИ 59%;68%), ДС=74% (95%ДИ 51%;90%), ПЦПР=91% (95%ДИ 83%;96%), ПЦОР=33% (95%ДИ 23%;41%). Таким образом, уровень миостатина более 29,2 нг/мл можно рассматривать как потенциальный предиктор саркопенического ожирения у детей с вероятностью от 83 до 96%.

Учитывая выявленное статистически значимое повышение уровня **ФРФ-21** при НАЖБП, при СО и МОО, данные факторы включены в анализ. В результате только НАЖБП влияла на уровень ФРФ-21 ($p=0,005$).

Уравнение регрессии: $y = 97 + 79 \cdot X_1$, где $X_1 = 1$ при наличии НАЖБП, $X_1 = 0$ при отсутствии НАЖБП.

Далее проведен ROC-анализ для оценки пороговых значений ФРФ-21 (Табл. 17).

Таблица 17. ROC-анализ ФРФ-21 для НАЖБП при ожирении у детей.

Показатель	Площадь под кривой	95% ДИ	Стандартная ошибка	P=
ФРФ-21	0,689	0,57-0,81	0,059	0,004

Согласно критерию баланса, пороговое значение (cut-off) ФРФ-21 составило 60 нг/мл. Таблица сопряженности представлена в табл.18.

Таблица 18. Таблица сопряженности. Связь уровня ФРФ-21 и наличия НАЖБП при ожирении у детей.

ФРФ-21	НАЖБП	Нет НАЖБП	Сумма
>60 нг/мл	38	24	62
<60 нг/мл	15	21	36
Сумма	53	45	98

Повышение уровня ФРФ-21 выше порогового значения увеличивает вероятность НАЖБП (ОШ=2,2, 95%ДИ 1,0-5,1). ДЧ=72% (95%ДИ 62%;81%), ДС=47% (95%ДИ 35%;57%), ПЦПР=61% (95%ДИ 53%;69%), ПЦОР=58% (95%ДИ 44%;72%). Таким образом, уровень ФРФ-21 выше 60 нг/мл можно рассматривать как потенциальный предиктор НАЖБП у детей с вероятностью от 53 до 69%.

Взаимосвязь уровней миокинов и адипокинов с уровнем повседневной физической активности.

В группе детей с ожирением 49% ($n=48$; 95% ДИ (39%;59%)) пациентов по результатам теста IPAQ имели низкий уровень ФА, 37% ($n=36$; 95% ДИ (28%; 47%)) – средний уровень ФА и 13% ($n=13$; 95% ДИ (7%;21%)) – высокий.

В группе сравнения 44% ($n=16$; 95% ДИ (34%;54%)) пациентов по результатам теста IPAQ имели низкий уровень ФА, 31% ($n=11$; 95% ДИ (22%; 41%)) – средний уровень ФА и 25% ($n=9$; 95% ДИ (17%;35%)) – высокий.

Пациенты с ожирением и группа сравнения статистически значимо не различались по уровню и продолжительности ФА (табл. 19; данные переведены из МЕТ/мин/нед в мин/нед).

Таблица 19. Результаты теста IPAQ пациентов с ожирением и группы сравнения.

Параметр*	Ожирение	Группа сравнения	P^{**} , тест Манна-Уитни
Пешая ходьба, мин/нед	150[140;210]	180[175;210]	0,8
Средней интенсивности ФН, мин/нед	80[60;120]	80[60;120]	0,8
Высокой интенсивности ФН, мин/нед	180[120;360]	270[180;300]	0,4
Общая продолжительность ч/нед	3,5[2,3;6,3]	4,0[2,9;7,5]	0,5

* Ме [Q1;Q3]; ** $P_0=0,01$ с поправкой Бонферрони

В группе пациентов с ожирением концентрация ИЛ-6 при низком уровне ФА составила 1,28[0,46;1,84] пг/мл, при среднем – 0,71[0,33;2,06] пг/мл, при высоком – 0,67[0,36;1,49] пг/мл. Отмечена статистическая тенденция к снижению уровня ИЛ-6 при увеличении уровня ФН ($p=0,1$, тест Краскела-Уоллиса).

Уровень повседневной ФА не влиял на концентрацию миокинов (миостатина, декорина, ирисина, ФРФ-21) у детей с ожирением. Отмечена тенденция к снижению уровня ИЛ-6 при повышении уровня ФН.

Оценка уровней миокинов при физической нагрузке разной интенсивности и длительности у детей с ожирением.

Подгруппы пациентов с ожирением по виду ФН были сопоставимы по антропометрическим показателям, параметрам композиционного состава тела, уровню повседневной ФА, концентрации миокинов (ИЛ-6, миостатин, декорин, ирисин) и адипокинов (лептин, адипонектин). Подростки с ожирением, выполняющие ФН разной продолжительности, имели статистически значимо более высокий уровень ФРФ-21 – 131,48[50,73;232,96] пг/мл, чем дети, выполняющие ФН разной интенсивности – 52,02[42,88;110,17] пг/мл ($p=0,016$, тест Манна-Уитни), что обусловлено статистически значимо более высоким уровнем инсулина на 120 мин ОГТТ 117,4[75,05;177,8] мкЕд/мл у пациентов первой подгруппы по сравнению с детьми во второй подгруппе 74,2[49,8;127,7] мкЕд/мл ($p=0,01$, тест Манна-Уитни). По остальным лабораторным показателям подгруппы были сопоставимы.

Уровни миокинов после разных физических нагрузок представлены в таблицах 20 и 21.

ФН умеренной интенсивности в течение 45 мин. сопровождаются максимальным повышением уровня ИЛ-6 и миостатина, умеренным повышением ирисина. Удлинение продолжительности низкоинтенсивных ФН до 60 мин. приводило к умеренному повышению уровня ИЛ-6 и миостатина, максимальному подъему уровня ирисина. 30-минутные ФН низкой интенсивности недостаточны для секреции сокращающимися скелетными мышцами значимого количества миокинов.

ФН низкой интенсивности не менее 60 минут и ФН умеренной интенсивности в течение 45 минут, ассоциированы со значениями ДК менее 1,0 (по данным непрямой респираторной калориметрии) и характеризуются максимально эффективным задействованием жиров в механизмах энергообеспечения, что позволяет рекомендовать их детям с ожирением I-III ст. с целью повышения эффективности терапевтических стратегий по снижению веса.

Таблица 20. Уровень миокинов после физической нагрузки разной продолжительности.

Название миокина	Группа	Уровень миокина в покое*	Уровень миокина после ФН разной продолжительности*		Критерий Уилкоксона **P 1-2	Критерий Уилкоксона **P 1-3
		Базально (1)	30 мин (2)	60 мин (3)		
ИЛ-6	Ожирение	0,75[0,25;1,81]	0,92[0,43;2,37]	1,14[0,55;2,2]	0,058	0,01
	Группа сравнения	0,56[0,17;0,8]	0,85[0,54;1,82]	1,02[0,23;1,72]	0,0035	0,005
Миостатин	Ожирение	27,74[20,61;31,65]	30,45[25,35;34,3]	39,28[27,34;48,84]	0,04	<0,00001
	Группа сравнения	27,05[20,2;29,39]	30,28[20;33,8]	37,76[29,88;45,32]	0,08	0,002
Декорин	Ожирение	5027,16[4194,1;7456,2]	4421,6[3256,1;5317,7]	4770,4[3379,2;6547,5]	0,05	0,09
	Группа сравнения	6921,8[5987,8;8181,5]	5329,3[3576,35;7194,8]	6468[4769,7;10056,6]	0,07	0,46
Ирисин	Ожирение	6,68[4,92;14,36]	7,19[3,84;17,73]	12,9[8,76;17,73]	0,03	0,01
	Группа сравнения	8,2[7,28;10,85]	8,53[7,35;10]	12,2[10,26;12,88]	0,97	0,01
ФРФ-21	Ожирение	136,29[60;232,96]	60[46,02;150,29]	110,94[63,08;203,68]	0,0005	0,74
	Группа сравнения	52,02[46,96;75,22]	46,02[30,65;46,02]	55,64[36,25;63,08]	0,002	0,7

* Me [Q1;Q3]; ** P₀=0,01 с поправкой Бонферрони.

Таблица 21. Уровень миокинов после физической нагрузки разной интенсивности.

Название миокина	Группа	Уровень миокина в покое*	Уровень миокина после ФН разной интенсивности*		Критерий Уилкоксона **Р 1-2	Критерий Уилкоксона **Р 1-3
		Базально (1)	Низкая (1-3 МЕТ) (2)	Умеренная (3-6 МЕТ) (3)		
ИЛ-6	Ожирение	1,1[0,43;1,98]	1,25[0,75;1,84]	1,54[0,67;3,11]	0,01	0,0003
	Группа сравнения	0,35[0,16;0,67]	0,6[0,3;0,77]	0,72[0,5;1,86]	0,03	0,002
Миостатин	Ожирение	30,28[24,48;34,63]	40,04[28,15;51,33]	44,45[31,33;51,06]	<0,00001	<0,00001
	Группа сравнения	26,24[21;30,58]	33,1[16,8;40,26]	38,68[19,6;50,25]	0,15	0,01
Декорин	Ожирение	7655,75[4331,9;9156,5]	5595,9[4042,99;7860,4]	5834,54[4179,3;6818,9]	0,39	0,19
	Группа сравнения	6883,8[4680,2;13151,6]	6135,5[4956;8197,5]	3814,9[3348,5;6681,8]	0,8	0,1
Ирисин	Ожирение	9,12[6,68;14,74]	13,8[10,78;18,68]	13,96[10,68;22,76]	0,03	0,01
	Группа сравнения	9,68[6,68;10,7]	11,01[9,47;13,8]	13,9[11,6;17,24]	0,16	0,01
ФРФ-21	Ожирение	55,55[45,08;110,17]	60[25,91;166,98]	90,26[56,68;157,12]	0,5	0,7
	Группа сравнения	50,73[46,02;60]	54,26[42,88;79,94]	54,95[54,26;80,34]	0,15	0,04

* Ме [Q1;Q3]; ** Р₀=0,01 с поправкой Бонферрони.

ВЫВОДЫ

1. У детей с ожирением выявлен повышенный уровень ИЛ-6 по сравнению со здоровыми сверстниками ($0,8[0,4;1,88]$ vs $0,64[0,16;0,89]$ пг/мл, $p=0,01$). Максимальные значения ИЛ-6 отмечены при третьей степени ожирения ($1,31[0,54;1,98]$ пг/мл vs $0,64[0,16;0,89]$ пг/мл, $p=0,0002$). Максимальный уровень миостатина выявлен у детей с ожирением III степени по сравнению со здоровыми сверстниками ($31,5[24,5;35,1]$ vs $26,64[20,2;29,46]$, $p=0,009$). Наименьшая концентрация ирисина отмечена у детей с третьей степенью ожирения по сравнению с первой ($7,1[4,91;11,66]$ vs $21,09[5,56;35,56]$, $p=0,01$).

2. При ожирении у детей выявлена высокая частота саркопенического ожирения - 75% (95% ДИ [65%;83%]) по индексу СММ/ЖМ и 94% (95% ДИ [87%;98%]) при расчете соотношения ЖМ/ТМ. Уровни миостатина выше 29 нг/мл и ирисина ниже 11,6 мкг/мл ассоциированы с саркопеническим ожирением у детей.

3. Частота метаболических осложнений у детей с саркопеническим ожирением статистически значимо выше - 82% (95% ДИ [73%;89%]), чем у детей без саркопении - 60% (95% ДИ [50%;72%]), $p=0,02$. У пациентов с саркопеническим ожирением частота НАЖБП статистически значимо выше, чем у детей с НАЖБП без саркопении (67% ($n=49$) 95% ДИ [57%;76%]) vs 4% ($n=1$) (95% ДИ [4%;15%]), $p=0,00003$). Саркопеническое ожирение повышает вероятность развития НАЖБП (ОШ=15,2, 95%ДИ[3,3;70]). Уровень ФРФ-21 выше 60 нг/мл ассоциирован с НАЖБП.

4. Физические нагрузки умеренной интенсивности в течение 45 минут приводят к максимальному повышению уровня ИЛ-6, умеренному повышению уровней миостатина и ирисина. Физические нагрузки низкой интенсивности в течение 60 минут приводят к умеренному повышению уровня ИЛ-6, миостатина и максимальному подъему уровня ирисина. Физические нагрузки низкой интенсивности в течение 30 минут не приводят к повышению уровня миокинов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики саркопенического ожирения рекомендуется проведение биоимпедансометрического анализа с оценкой композиционного состава тела: содержания жировой, тощей и скелетно-мышечной массы, а также с расчетом соотношения СММ/ЖМ у детей с ожирением.

2. Для подростков с ожирением I-III степени рекомендованы физические нагрузки низкой интенсивности в течение 60 минут и умеренной интенсивности в течение 45 минут.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Касьянова Ю.В.**, Васюкова О.В., Околоков П.Л., Безлепкина О.Б. Миокины и адипомиокины: медиаторы воспаления или уникальные молекулы таргетной терапии ожирения? *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(4):36-45. <https://doi.org/10.14341/probl12779>
2. Васюкова О.В., Околоков П.Л., **Касьянова Ю.В.**, Безлепкина О.Б. Энергетический обмен человека: как мы можем персонифицировать терапию ожирения. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(5):4-10. <https://doi.org/10.14341/probl12830>
3. **Касьянова Ю.В.**, Васюкова О.В., Околоков П.Л., Зураева З.Т., Безлепкина О.Б. Миокиновый профиль у подростков с ожирением при аэробных физических нагрузках. *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(4):102-110. <https://doi.org/10.14341/probl13138>
4. **Бурмицкая Ю.В.**, Васюкова О.В., Околоков П.Л., Зураева З.Т., Безлепкина О.Б. Адипомиокины у детей с конституционально-экзогенным ожирением. *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(4):87-95. <https://doi.org/10.14341/probl13250>
5. **Касьянова Ю.В.**, Васюкова О.В., Околоков П.Л., Безлепкина О.Б. Влияние физической нагрузки на уровень интерлейкина – 6 в сыворотке крови у детей с конституционально-экзогенным ожирением. Сборник тезисов XVII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов. Москва, 2021. <https://doi.org/10.14341/Conf12-13.06.21-130>
6. **Yulia Kasyanova**, Olga Vasyukova, Pavel Okorokov, Olga Bezlepkina. Exercise-induced expression of myokines in adolescents with simple obesity». Abstracts. *Horm Res Paediatr* 2021;94(suppl 1):1-445. doi: 10.1159/000518849
7. **Касьянова Ю.В.**, Васюкова О.В., Околоков П.Л., Малышева Н.М., Безлепкина О.Б. Динамика уровня миостатина и декорина в ответ на физическую нагрузку у детей с конституционально-экзогенным ожирением. Сборник тезисов II Конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям с международным участием: «Персонализированный подход в детской эндокринологии». Москва, 2022 г. <https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-31>
8. **Бурмицкая Ю.В.**, Васюкова О.В., Околоков П.Л., Безлепкина О.Б. Эффективность лечения лираглутидом в течение 6 месяцев у пациентки с морбидным ожирением и высокой коморбидностью. Сборник тезисов III конференции по орфанным и детским эндокринным заболеваниям «Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога». Москва, 2023.
9. **Бурмицкая Ю.В.**, Васюкова О.В., Околоков П.Л., Безлепкина О.Б. Интерлейкин-6 и миостатин у детей с ожирением: взаимосвязь с особенностями

композиционного состава тела. Сборник тезисов III конференции «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике». Москва, 2023.

10. **Бурмицкая Ю.В.**, Васюкова О.В., Огороков П.Л., Безлепкина О.Б. Ирисин как биомаркер саркопенического ожирения у детей. Сборник тезисов Международный конгресс «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка». Москва, 2023.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДК – дыхательный коэффициент

ЖМ - жировая масса

ЖМ/ТМ - соотношение жировой массы к тощей массе

ИЖМ - индекс жировой массы

ИЛ-6 - интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ИТМ - индекс тощей массы

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НГН – нарушение гликемии натощак

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест

СД - сахарный диабет

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СММ - скелетно-мышечной массы

СММ/ЖМ - соотношение скелетно-мышечной массы к жировой массе

СМТ - скелетная мышечная ткань

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТМ - тощая масса

ФА - физическая активность

ФН - физические нагрузки

ФРФ-21 - фактор роста фибробластов -21

ФУ - физические упражнения