Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БУРМИЦКАЯ ЮЛИЯ ВАДИМОВНА

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

3.1.19. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Безлепкина О. Б.

Москва 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 9

1.1 Особенности строения и эмбриогенеза мышечной ткани 9

1.2 История изучения, открытия и классификации сигнальных молекул 11

1.3 Роль физических нагрузок и особенности секреции миокинов 13

1.3.1 Регуляция роста мышечной ткани и синтеза белка 17

1.4 Особенности композиционного состава при ожирении 18

1.4.1 Методы оценки количества тощей и скелетно-мышечной массы 20

1.5 Миокины в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, особенности их секреции при физических нагрузках 21

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 38

2.1 Материалы исследования 38

2.2 Дизайн исследования 39

2.3 Методы исследования 39

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 49

3.1 Общая характеристика пациентов 49

3.1.1 Характеристика основой группы пациентов 50

3.2 Уровни миокинов в сыворотке крови у подростков. 52

3.2.1 Уровень интерлейкин-6 у подростков с ожирением 52

3.2.2 Уровень миостатина у подростков с ожирением 53

3.2.3 Уровень декорина у подростков с ожирением 54

3.2.4 Уровень ирисина у подростков с ожирением 56

3.2.5 Уровень ФРФ-21 у подростков с ожирением 57

3.3 Особенности композиционного состава тела у подростков с ожирением 58

3.3.1 Взаимосвязь особенностей композиционного состава тела с уровнем ИЛ-6. 70

3.3.2 Взаимосвязь особенностей композиционного состава тела с уровнем миостатина. 71

3.3.3 Взаимосвязь особенностей композиционного состава тела с уровнем декорина. 72

3.3.4 Взаимосвязь особенностей композиционного состава тела с уровнем ирисина. 73

3.3.5 Взаимосвязь особенностей композиционного состава тела с уровнем ФРФ-21. 73

3.4 Уровни миокинов у детей с метаболически здоровым и осложненным ожирением. 74

3.5 Взаимосвязь миокинов с саркопеническим и метаболически осложненным ожирением..... 78

3.6 Взаимосвязь миокинов с уровнем повседневной физической активности. 84

3.7 Оценка уровней миокинов при физической нагрузке разной интенсивности и длительности у детей с ожирением. 89

3.7.1 Динамика уровня ИЛ-6 при физических нагрузках. 90

3.7.2 Динамика уровня миостатина при физических нагрузках. 91

3.7.3 Динамика уровня декорина при физических нагрузках. 92

3.7.4 Динамика уровня ирисина при физических нагрузках. 92

3.7.5 Динамика уровня ФРФ-21 при физических нагрузках. 94

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 98

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 101

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 103

ПРИЛОЖЕНИЕ 128

ВВЕДЕНИЕ

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 [1]. 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 [2], [3].

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 антивоспалительных 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 плейотропное действие на организм, а ключевым фактором их экспрессии является физическая нагрузка (ФН). Однако ожирение, связанные с ним осложнения, саркопения и малоподвижный образ жизни препятствую 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, позволяет 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.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор диссертационной работы проанализировал литературные данные по научной проблеме, сформулировал цель, задачи и разработал дизайн всех этапов диссертационной работы. Принимал непосредственное участие в клинической работе с пациентами, в организации проведения лабораторных и инструментальных исследований, физических нагрузок на беговой дорожке, автор лично проводил биоимпедансометрию, оценку уровня повседневной физической активности, расчет целевого диапазона ЧСС. Автор сформировал базу с данными пациентов, систематизировал их, самостоятельно провел статистический анализ. Результаты полученных автором данных легли в основу подготовленных им публикаций и докладов по теме диссертации.

Апробация результатов

Апробация диссертационной работы состоялась 8 августа 2023 года на межкафедральном заседании сотрудников кафедр эндокринологии, диабетологии и диетологии, детской эндокринологии 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 постерных докладов на ежегодном съезде Европейского общества детских эндокринологов европейской (ESPE, 2021 г.); XVII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Достижения науки в практику детского эндокринолога» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.); в виде устных докладов на 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.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности строения и эмбриогенеза мышечной ткани

Мышечная система человека состоит примерно из 600 мышц, на долю которых приходится около 40-50% от общей массы тела у взрослых и 20-25% у детей. Эмбриональным источником развития поперечнополосатой скелетной мышечной ткани (СМТ) являются миотомы или сомиты дорсомедиальных отделов мезодермы [4]. В процессе миогенеза, в результате пролиферации и слияния миобластов образуются мышечные трубочки, которые в последующем формируются в мышечные волокна (МВ). Они представляют собой основную структурную единицу СМТ и состоят из двух типов клеток: миосимпласта и миосателлитоцитов [4]. МВ покрыто мембраной – сарколеммой, образованной плазмолеммой миосимпласта и базальной мембраной. Участки инвагинации сарколеммы представляют собой «Т-трубочки», которые участвуют в распространении потенциал действия внутрь МВ и внутриклеточной концентрации ионов кальция [5]. Внутренняя часть миосипласта заполнена саркоплазмой, которая содержит ядра, митохондрии, саркоплазматический ретикулум, включения гликогена, миофибриллы, обеспечивающие сокращение МВ. Саркоплазма содержит миоглобин – белок, обеспечивающий депонирование кислорода и использование его в окислительных процессах, а также обуславливающий красный цвет саркоплазмы [5]. Миофибриллы состоят из саркомеров, содержащих два типа миофиламентов: тонкие филаменты из актина и толстые из миозина. Строение скелетно-мышечного волокна представлено на Рис.1.

Миосателлитоциты представляют собой низкодифференцированные клетки, распложённые между плазмолеммой миосимпласта и базальной мембраной. Эти клетки, в отличие от миосимпластов, способны к постнатальному миогенезу. Они участвуют в процессах репаративной регенерации, гипертрофии и пролиферации МВ в ответ на повреждение или регулярные ФН [6].

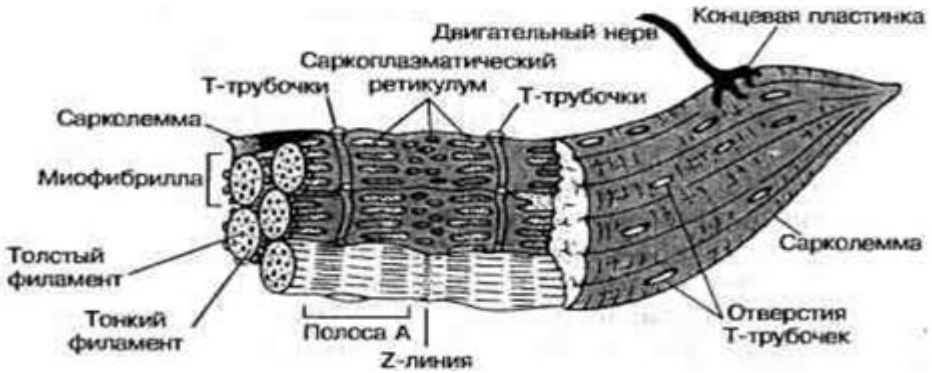

Рисунок 1. Строение скелетной мышечной ткани [5].

Выделяют три основных типа МВ. I тип (медленноутомляемые, окислительные или красные волокна) характеризуются медленной скорость сокращения и устойчивостью к развитию утомления продолжительное время. Волокна I типа содержат большое количество дыхательного пигмента – миоглобина, который обуславливает красный цвет волокон. Они имеют высокую плотность капилляров и митохондрий, обладая высоким окислительным метаболизмом [5]. Волокна II или IIб типа (быстроутомляемые, гликолитические, белые) более крупные в диаметре, содержат небольшое количество миоглобина и митохондрий, имеют низкую плотность капилляров, но значительные запасы гликогена и фосфокреатина, а также высокую активность гликолитических ферментов, которые обеспечивают быструю и кратковременную продукцию АТФ (аденозинтрифосфата) в процессе высокой активности за короткий промежуток времени. Помимо этого, выделяют также МВ промежуточного типа (IIа), обладающие высокой окислительной и гликолитической активностью. МВ I типа преимущественно задействованы при ФН легкой интенсивности, I и II типа при средней интенсивности, все типы волокон при высокоинтенсивных нагрузках [5]. Мышцы человеческого

организма имеют различное соотношение типов волокон в зависимости от функциональных характеристик определённой мышцы и генетических особенностей индивида, однако регулярные ФН приводят к изменениям сократительных и метаболических свойств СМТ. Тренировки на общую выносливость (кардионагрузки или аэробные ФН) способствуют увеличению доли МВ I типа, а силовые ФН приводят к увеличению площади поперечного сечения волокон II типа [7].

1.2 История изучения, открытия и классификации сигнальных молекул

Общеизвестна польза регулярных ФН на здоровье человека. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе их реализации, остаются недостаточно изученными. На протяжении большей части прошлого столетия ученные искали «гуморальный фактор физической нагрузки», который высвобождается из миоцитов и опосредует метаболические изменения в других органах в ответ на ФУ. Самые ранние исследования датируются 1910 годом, когда было обнаружено повышение уровня лактата при ФН [8]. В 1961 г. Мадлен Гольдштейн предположила существование гуморального фактора, регулирующего обмен глюкозы во время ФН [9]. В дальнейшем в конце 1990-х гг. группой ученных во главе с Бенте Кларлунд Петерсен (Pedersen B.K) было выявлено экспоненциальное повышение уровня ИЛ-6 в крови у человека и увеличение экспрессии в мышечной ткани после высокоинтенсивной ФН [10], [11]. В 1997 г. McPherron A.C и соавт. идентифицировали фактор дифференцировки роста-8 (миостатин) [12]. Данные открытия стали важной вехой в области исследования мышечного секретома, изучения новых сигнальных молекул и признания мышечной ткани органом с эндокринными функциями.

В 2003 г. Pedersen B.K и соавт. ввели термин «миокины» (греч. мио- «мышцы», -kine «движение»). Миокины представляют собой белки, синтезируемые миоцитами и секретируемые в кровоток в ответ на сокращение

МВ. Они действуют пара- и аутокринно в пределах СМТ, а также эндокринно, взаимодействуя практически со всеми органами и тканями, такими как печень, поджелудочная железа, костная и жировая ткань (ЖТ), головной мозг, сердце и кровеносные сосуды. Миокины участвуют в регуляции процессов липолиза, глюконеогенеза, секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, повышении чувствительности тканей к инсулину, активации термогенеза, остеогенеза и миогенеза, регуляции аппетита, нейрогенеза и других процессах.

Ввиду того, что ряд миокинов ранее были известны как адипокины жировой ткани, в 2013 г. Silja Raschke и Jürgen Eckel объединили эти молекулы термином «адипомиокины» [12]. Парадоксальным оказывается тот факт, что одни и те же сигнальные молекулы могут оказывать как негативное, так и позитивное действие на организм. С одной стороны, при ожирении и низком уровне физической активности (ФА) адипомиокины накапливаются в ЖТ и секретируются в системный кровоток, оказывая отрицательное метаболическое влияние. С другой стороны, при сокращении МВ во время ФН они активно синтезируются и секретируются в кровяное русло, оказывая положительные эффекты как на уровне мышечной ткани, так и системно, снижая уровень низкоактивного метаболического воспаления.

В 2014 г. Sonja Hartwig и ее коллеги исследовали секретом первичных дифференцированных клеток скелетных мышц человека, они идентифицировали 305 белков, отнесенных к группе миокинов, 12 из которых ранее не описаны [13].

В последующем выяснили, что не только миоциты синтезируют и секретируют сигнальные молекулы в ответ на ФН, но и другие многочисленные органы. В 2016 г. появился термин «экзеркины» [14], объединяющий различные гуморальные факторы, такие как цитокины, белки, нуклеиновые кислоты, липиды и другие метаболиты, которые высвобождаются различными органами и тканями в ответ на ФН, оказывая аутокринное, паракринное и/или эндокринное действие. Так наряду с миокинами, которые секретируются СМТ, клетки печени синтезируют гепатокины, сердца – кардиокины, белой жировой

ткани – адипокины, бурой жировой ткани – батокины, клетки нервной ткани – нейрокины. В настоящее время лактат, катехоламины, свободные жирные кислоты также отнесены к группе экзеркинов. Помимо этого, одним из последних интересных открытий было обнаружение внеклеточных пузырьков (микровезикул), которые также высвобождаются в системный кровоток после ФН [15]. Они абсорбируются клетками различных органов (печенью, жировой и костной тканью, сердцем, головным мозгом) и доставляют биологически активные молекулы (микроРНК, белки, липиды), воздействуя на метаболизм ткани/органа-мишени [15].

Фокус исследований последних лет направлен на изучение широкого профиля молекулярных изменений в ответ на однократные и регулярные ФН с использованием «омик» технологий, путем анализа метаболома, протеома, липидома, транскриптома, эпигенома. В 2019 г. стартовало самое масштабное исследование консорциума молекулярных преобразований физической активности (MoTrPAC) для разработки карты или атласа молекулярных механизмов влияния ФН на людей (n=2600: 1980 взрослых, ведущих малоактивный образ жизни, 300 взрослых с высоким уровнем ФА, 320 детей) и животных (n=800) [16].

Таким образом, исследования последних 20 лет представляют нам абсолютно новую концепцию роли мышечной ткани в коммуникации с различными органами и тканями нашего организма.

1.3 Роль физических нагрузок и особенности секреции миокинов

Неоспорима важность регулярных ФУ и повышения кардиореспираторной подготовки в профилактике и терапии хронических заболеваний, таких как ожирение и СД (сахарный диабет) 2 типа, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, патология опорно-двигательного аппарата и заболевания легких, а также в улучшении когнитивных функций, укреплении иммунной системы и увеличении продолжительности жизни [1], [17].

Стоит различать два понятия: «физические упражнения» и «физическая активность». ФУ представляют собой целенаправленные, структурированные двигательные действия и комплексы, направленные на улучшение физического состояния, такие как силовая тренировка, кардиотренировка (аэробная нагрузка), интервальные высокоинтенсивные тренировки и другие. ФА более общее понятие, включающее в себя помимо физических упражнений, также повседневную активность и домашнюю деятельность [18].

Согласно рекомендациям ВОЗ, мерой интенсивности физических нагрузок является метаболический эквивалент (МЕТ). Он характеризует отношение уровня метаболизма человека во время физической активности к уровню его метаболизма в состоянии покоя. Один МЕТ соответствует расходу энергии в состоянии покоя при полном отсутствии ФА или уровню основного обмена (ОО). ФН низкой интенсивности сопровождается расходом энергии от 1,1 до 2,9 МЕТ/мин, средней или умеренной от 3 до 5,9 МЕТ/мин, высокой – более 6 МЕТ/мин.

Согласно рекомендациям ВОЗ, все дети и подростки должны выполнять аэробные ФУ умеренной интенсивности не менее 60 минут ежедневно и не менее 3 раз в неделю высокой интенсивности, в том числе упражнения, укрепляющие мышцы и кости [18]. Согласно данным ВОЗ на 2016 г. только около 20% детей и подростков во всем мире в возрасте 11-17 лет следуют данным рекомендациям. Отмечено, что уровень ФА снижается к подростковому возрасту, причем девочки менее активны, чем мальчики. 85 % девочек и 78% мальчиков не достигают минимального уровня ФА, рекомендованного ВОЗ. Вследствие этого дети и подростки проводят в сидячем положении более 8 часов в день, что способствует набору веса и сокращению времени сна.

Бенте Петерсен и соавт. выделили группу заболеваний, связанных с отсутствием ФА, таких как СД 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, рак толстой кишки и молочной железы, нейродегенеративные заболевания, депрессия [19]. Они объединены общим патогенетическим механизмом. Малоактивный образ жизни приводит к накоплению избытка висцеральной ЖТ

и, следовательно, активации воспалительных путей, которые способствуют развитию резистентности к инсулину, атеросклерозу, нейродегенерации, росту опухолей, развитию когнитивных нарушений. Помимо этого, развитие хронического системного воспаления связано с отсутствием ФА независимо от наличия ожирения [20].

Миокины высвобождаются при сокращении МВ и опосредуют положительные эффекты, связанные с ФУ. Напротив, малоактивный образ жизни и повышение массы тела ведут к изменению миокинового профиля и повышению уровня адипомиокинов, увеличивая риск хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).

Стоит отметить, что физиологическая реакция на однократную тренировку вариабельна ввиду влияния внешних и внутренних факторов. Так, на изменение концентрации миокинов влияют следующие факторы: рацион питания, голодный промежуток перед началом ФН, время суток выполнения упражнений относительно циркадных ритмов [21], а также индивидуальные генетические особенности организма в отношении достижения максимальной величины потребления кислорода.

Необходимо дифференцировать реакцию организма и изменение уровней миокинов в ответ на однократную тренировку и на регулярные ФН. Изменения миокинов в ответ на однократные ФН главным образом направлены на поддержание энергетического гомеостаза и эффективную доставку субстратов для сокращающихся скелетных мышц, а также на баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. При этом, изменение уровня миокинов во многом зависит от физической тренированности, количества скелетной мышечной массы, участвующей в ФУ, ее состава (соотношение быстрых и медленных волокон), от вида, интенсивности и продолжительности ФН, от времени забора крови или биопсии мышечной ткани после выполнения упражнений [22]. Регулярные ФН направлены на долгосрочную адаптацию мышечной ткани, гипертрофию МВ, снижение уровня системного воспаления низкой степени, повышение чувствительности к

инсулину и митохондриального биогенеза. Помимо этого, систематические ФУ благотворно влияют на улучшение состава микробиоты кишечника и ее функциональные возможности вне зависимости от рациона питания [23]. При этом уровень миокинов в ответ на однократную ФН зачастую не соответствует изменению их концентрации при регулярных тренировках (Табл. 1).

Таблица 1. Миокины при физических нагрузках [14].

Название	Объект исследования	Основной источник секреции	Основная ткань-мишень	Основные функции	Однократные ФН	Регулярные ФН
ИЛ-6	Ч, Ж, К	СМТ, ЖТ	Многочисленные органы и системы	Плейотропное действие. Усиление липолиза и окисления ЖК, повышение гликогенолиза и чувствительности к инсулину СМТ, противовоспалительное действие, гипертрофия СМТ	↑	↓
Миостатин	Ч, Ж, К	СМТ	СМТ, КТ	Препятствует гипертрофии мышечной ткани	↓/↑	↓
Ириси н	Ч, Ж	СМТ	БЖТ, КТ, ПЖ, ГМ	Увеличение поглощения ЖК, усиление термогенеза, гипертрофия СМТ	↑	↓ ↔
FGF-21	Ч, Ж	Печень, БЖТ, СМТ	Сердце, БЖТ и др.	Утилизация глюкозы и липидов	↑	↔

Ч – человек, Ж – животные, К – клетки; СМТ – склетно-мышечная ткань, ЖТ – жировая ткань, БЖТ – белая жировая ткань, КТ – костная ткань, ГМ – головной мозг, ПЖ – поджелудочная железа; ЖК – жирные кислоты.

1.3.1 Регуляция роста мышечной ткани и синтеза белка

PI3K/AKT/mTOR — универсальный внутриклеточный сигнальный путь, отвечающий за процессы пролиферации и апоптоза клеток, участвующий в процессе гипертрофии МВ, регуляции синтеза белка и внутриклеточного метаболизма [24], [25]. Основными составляющими компонентами являются ферменты фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), Akt1-киназа (RAC-альфа серин/треониновая протеинкиназа) – одна из трех изоформ семейства протеинкиназы B (PKB), mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) - серин-треониновая киназа.

mTOR существует в двух комплексах mTORC1 и mTORC2 (mammalian/mechanistic target of rapamicin complex). mTORC1 участвует в регуляции биогенеза рибосом, увеличении количества трансляций мРНК и синтеза белка в рибосомах. mTOR стимулируется различными факторами роста, в том числе ИФР-1 (инсулиноподобным фактором роста-1), эстрогенами, внешними факторами (количество белка в рационе и его аминокислотный состав), внутриклеточными белками (AMPK и другими).

Akt-киназа является ключевым ферментом, осуществляет регуляцию синтеза белка через mTOR и киназу гликогенсинтазы 3 (GSK3), а процесс деградации белка посредством транскрипционных факторов семейства FoxO (forkhead box protein O1) [26].

AMPK (5'АМФ-активируемая протеинкиназа) один из главных ферментов, регулирующих энергетические процессы в мышечной ткани.

Белок PGC-1α (коактиватор ядерного рецептора γ, активируемого пролифераторами пероксисом (PPARG)) участвует в стимуляции окислительных процессов и синтеза митохондрий, в регуляции секреции инсулина, процессов глюконеогенеза, липогенеза, хондрогенеза, состава МВ [27].

1.4 Особенности композиционного состава при ожирении

В повседневной практике при обследовании детей с ожирением наряду с оценкой SDS ИМТ (SDS — от англ. standart deviation score — коэффициент стандартного отклонения; ИМТ — индекс массы тела) исследуется количество жировой массы («жировой коэффициент»), однако данные параметры не дают полноценного представления о пропорциях тела, не учитывают количество тощей и скелетно-мышечной массы, их соотношение с жировой массой, что ведет к недооценке кардиометаболических рисков. В связи с чем в последние несколько лет активно изучается наличие СО в детском и подростковом возрасте. По данным систематического обзора Zembura M. И соавт. распространенность СО в детской популяции варьировалась от 5,66 до 69,7% среди девочек и от 7,2 до 81,3% среди мальчиков, была выявлена связь СО с более высокими метаболическими и сердечно-сосудистыми рисками, со степенью тяжести НАЖБП, с уровнем воспалительных цитокинов и частотой психологических расстройств [28].

Саркопения (от греч. sárx «плоть» и penía «бедность») характеризуется снижением мышечной силы (динапенией), количества и/или качества мышечной ткани, физической работоспособности [29]. Важно подчеркнуть, что при данном состоянии отмечается уменьшение количества быстросокращающихся МВ II типа или трансформация МВ II типа в I тип. Данный термин объединят первичную саркопению, развивающуюся вследствие возрастных изменений организма и вторичную, связанную с хроническими заболевания, в том числе ожирением. СО сопровождается снижением количества тощей массы относительно жировой, преобладанием висцеральной жировой ткани над подкожной, а также эктопией адипоцитов во внутренние органы и ткани, главным образом в мышечную ткань (миостеатоз), костный мозг, печень [30]. Вместе с тем, прогрессирование хронического воспаления низкой степени при ожирении и саркопении способствует развитию ИР, сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, которые активируют убиквинтин-протеасомную систему, способствуя деградации

мышечной ткани. Также процесс саркопении сопровождается развитием анаболической резистентности, то есть нарушением процесса синтеза белка в ответ на ФН и протеины пищи [31]. Помимо этого, низкоактивное метаболическое воспаление, наряду с миостеатозом и ИР, способствуют митохондриальной дисфункции, повышению образования активных форм кислорода (оксидативному стрессу) и нарушению высвобождения миокинов [32]. Синергизм ИР и анаболической резистентности оказывает негативное действие на метаболизм не только мышечной и жировой ткани, но и костной ткани, способствуя развитию остеосаркопении [33].

ИР мышечной ткани и миостеатоз способствуют накоплению sn1,2-DAG (диацилглицерина), который активирует протеинкиназу С, приводя к нарушению фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS1) и транслокации транспортера глюкозы 4 типа (GLUT4), снижая инсулинстимулированное поглощение глюкозы миоцитами [52,53,54,55]. ФА сопровождается увеличением поглощения глюкозы миоцитами путем облегчённой диффузии как у здоровых людей, так и у пациентов с ожирением и СД 2 типа [32]. Это реализуется благодаря повышению активности AMPK, Ca2+/кальмодулин-зависимой протеинкиназе II (CaMKII), которые увеличивают транслокацию GLUT-4 к цитоплазматической мембране. Интересным является тот факт, что у спортсменов, как и у пациентов с ожирением, отмечается высокое содержание липидов в мышечной ткани («парадокс спортсмена»). Однако, несмотря на одинаковое количество липидов, принципиальные отличия заключаются в различном расположение липидов, типе МВ, количестве перилипинов. У пациентов с ожирением и ИР отмечается субсарколеммальное расположение липидных капель крупных размеров в области МВ II типа, а у спортсменов липиды хранятся в интрамиофибриллярном слое в области волокон I типа и имеют меньший диаметр. Кроме того, спортсмены отличаются высокой способностью к окислению липидов, используя жирные кислоты как один из основных

источников энергии. Напротив, при ожирении и малоподвижном образе жизни отмечается повышенное потребление жиров и снижение окисления липидов.

1.4.1 Методы оценки количества тощей и скелетно-мышечной массы

В настоящее время нет единого мнения относительно определения СО у детей и подростков. Для верификации данного состояния используется различные методы и расчетные индексы.

Ввиду высокой точности «золотым стандартом» оценки количества мышечной массы являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые дают представление о составе МВ, в том числе о количестве внутримышечного жира. Однако, учитывая ряд ограничений, таких как высокая стоимость, лучевая нагрузка, наличие противопоказаний к исследованию, отсутствие общепринятых ориентиров для оценки (L2–L5), данные исследования не применяются широко на практике. Наиболее часто используемыми методами являются двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) и биоимпедансный анализ (БИА) [34]. Исследования являются более быстрыми, простыми и доступными на практике.

Для выявления СО McCarthy и соавт. (2013 г.) определяли соотношение количества мышечной массы к жировой массе (СММ/ЖМ) [35]. Для оценки композиционного состава тела использовался БИА (Tanita BC-418MA). В исследование было включено 1985 детей от 5 до 18,8 лет с ИМТ 15,4±2,3–21,5±2,7 кг/м2. Были построены перцентильные таблицы отдельно для мальчиков и девочек для тощей массы (ТМ) (%), СММ (кг), СММ (%), СММ/ТМ (%) и гистограммы для СММ/ЖМ. Для разных возрастных групп, отдельно для мальчиков и девочек сформированы 5 групп в зависимости от SDS ИМТ. Для каждой группы рассчитаны средние значения СММ/ЖМ и разделены на 5 частей в зависимости от показателей z-score ИМТ. У мальчиков среднее значение СММ/ЖМ составляло 1,99±0,60, у девочек 1,38±0,40, во всех возрастных группах было отмечено снижение данного соотношения с

увеличением SDS ИМТ. Нижней границей нормы индекса СММ/ЖМ для мальчиков во всех возрастных группах было значение 1,25, для девочек 1,1 в возрасте от 5 до 10 лет, 0,8 в возрасте от 10 до 18 лет. Частота СО увеличивается у мальчиков до 38,4% (младше 10 лет) и до 43,6 % (старше 10 лет), у девочек до 63,8% (младше 10 лет) и до 26,9% (старше 10 лет) в группе с самым высоким ИМТ.

Исследование Isabel Gätjens и соавт. (2021 г.) [36] включало самую масштабную выборку численностью 15392 детей в возрасте от 5 до 17 лет, среди которых 13,4% мальчиков и 13,4% девочек были с избыточной массой тела и ожирением. Композиционный состав тела был исследован с помощью БИА. Были разработаны перцентильные таблицы отдельно для мальчиков и девочек в зависимости от возраста для индекса ЖМ (ИЖМ, кг/м2), индекса ТМ (ИТМ, кг/м2), ЖМ/ТМ, ЖМ/ТМ^2. Критерий СО был определен как значение ЖМ/ТМ (соотношение количества жировой массы к тощей массе), превышающее 90-й перцентиль. Распространенность СО в данном исследовании составила 62,7 % среди мальчиков и 69,7% среди девочек.

Таким образов, оценка количества тощей и скелетно-мышечной массы, их соотношения с количеством жировой ткани, является важным дополнением стратегии лечения детей с ожирением.

1.5 Миокины в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, особенности их секреции при физических нагрузках

Интерлейкин-6

В 1990-х годах группой ученых во главе с Бенте Петерсен было обнаружено выраженное повышение уровня цитокина – ИЛ-6 в сыворотке крови после ФУ [37]. Поскольку ИЛ-6 является классическим воспалительным цитокином, первоначально предполагалось, что источником ИЛ-6 являются иммунные клетки, а его повышение обусловлено повреждением мышечных волокон в ответ на высокоинтенсивные нагрузки [38]. Последующие исследования конца 1990-х и начала 2000-х гг доказали, что ИЛ-6 секретируется

миоцитами в ответ на сокращение мышечных волокон и не связан с их повреждением. Напротив, было выявлено, что ИЛ-6 стимулирует выработку противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 и ингибиторов цитокинов: IL-1ra, растворимых рецепторов фактора некроза опухолей - sTNF-r1 и sTNF-r2, противодействуя повышению провоспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-1β [10], [11]. ИЛ-6 повышается экспоненциально на протяжении ФН, достигает пикового уровня в конце тренировки и постепенно снижается после нее. Степень повышения ИЛ-6 зависит от вида, интенсивности и продолжительности ФН, количества скелетной мышечной массы, задействованной в тренировке. Максимальные концентрации ИЛ-6 зафиксированы у спортсменов после Копенгагенского марафона на дистанцию 42 км, длительностью около 3 ч., было выявлено увеличение уровня ИЛ-6 в 126 раз [10], а также после ультрамарафона «Спартатлон» (246 км) зарегистрировано повышение концентрации ИЛ-6 в 8000 раз [39]. Столь высокий уровень ИЛ-6 сопоставим с септическим состоянием (Рис. 2). Однако при острых воспалительных реакциях отмечается выраженное повышение концентрации ФНО-α, которое предшествует повышению ИЛ-6. Напротив, ФН не приводят к повышению ФНО-α, что является отличительной особенностью (рис. 2). В редких случаях отмечается незначительный подъем воспалительных цитокинов в ответ на высокоинтенсивные, длительные, изнуряющие тренировки (марафон) [40].

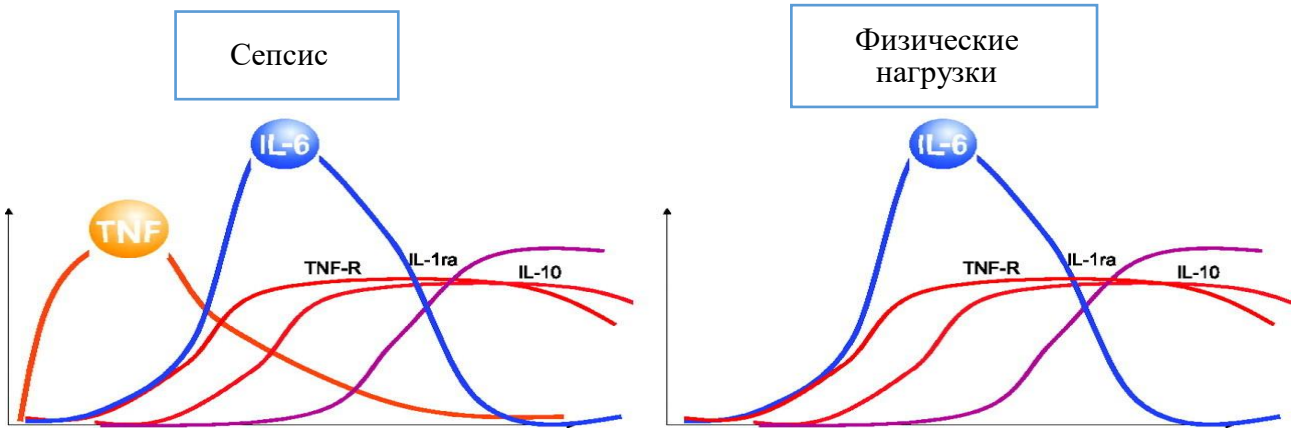

Рисунок 2. Различия в изменениях уровней цитокинов в ответ на ФН и сепсис [11].

ИЛ-6 представляет собой цитокин с плейтропным действием, он обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным действием, участвует в энергетическом обмене, миогенезе, остеогенезе, гемопоэзе и других процессах. ИЛ-6 секретируется разными типами клеток, такими как лейкоциты, адипоциты и миоциты, оказывая свое действие аутокринным, паракринным и эндокринным способом. Выделяют три пути передачи сигнала ИЛ-6 в клетку (Рис. 3).

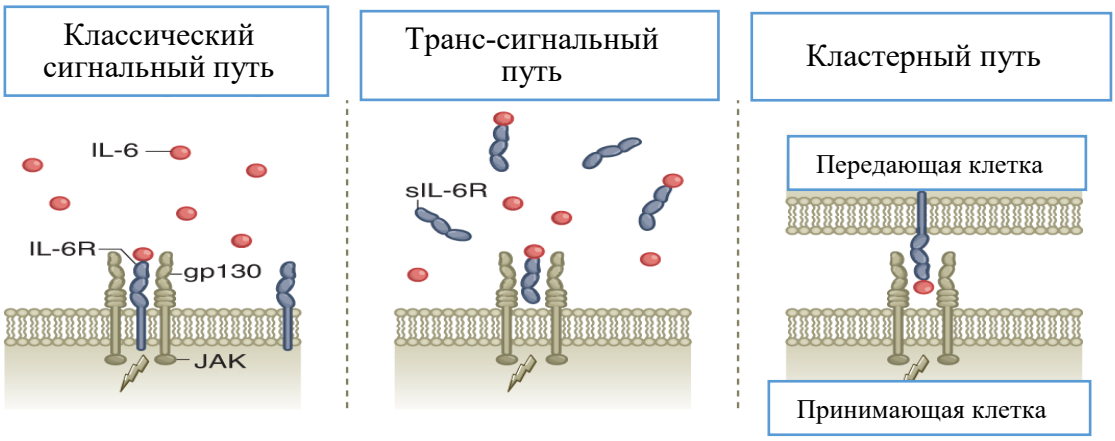

Рисунок 3. Пути передачи сигнала ИЛ-6 [41].

Классическая передача сигнала заключается во взаимодействии ИЛ-6 с мембраносвязывающими рецепторами ИЛ-6 (IL-6R). Образовавшийся комплекс связывается с трансмембранным белком gp130 (гликопротеин 130) и осуществляет передачу сигнала через Янус-киназы (Janus-kinasa, JAK). IL-6R экспрессируется только в миоцитах, адипоцитах и гепатоцитах. Классическая передача сигнала активирует противовоспалительные эффекты ИЛ-6 в клетках-мишенях.

Второй способ передачи сигнала или транс-сигнальный путь реализуется при образовании растворимого рецептора ИЛ-6 (sIL-6R) из мембраносвязывающего рецептора ИЛ-6 путем расщепления металлопротеазами или посредством альтернативного сплайсинга РНК-мессенджера IL-6R (мРНК). sIL-6R взаимодействует с ИЛ-6, образуя комплекс sIL-6R–IL-6, после он связывается с gp130, которые экспрессируются

повсеместно и передает сигнал внутрь клетки. Данный сигнальный путь участвует в реализации провоспалительных эффектов ИЛ-6.

Третий способ передачи сигнала или кластерный путь происходит посредством презентации комплекса IL-6–IL-6R от передающей клетки (например, дендритной клетки) к принимающей клетке, которая экспрессирует gp130 (например, Т-клетке). Димеризация gp130 может активировать несколько внутриклеточных каскадов, включая PI3K, AMPK и JAK–STAT.

При ожирении базальный уровень ИЛ-6 повышается, так как жировая ткань является вторым по величине источником ИЛ-6 в состоянии покоя после клеток иммунной системы [42], [43]. Степень повышения ИЛ-6 при ожирении коррелирует с выраженностью ИР в исследованиях in vivo и in vitro [44].

Величина, на которую увеличивается сывороточный уровень ИЛ-6 при ФН, определяется ее интенсивностью и продолжительностью. При ФН мышечные волокна I и II типов экспрессируют ИЛ-6, который оказывает свое действие как местно (ауто- и паракринно), так и системно. Так, на уровне скелетной мускулатуры ИЛ-6 активирует AMPK и/или PI3K через рецептор gp130rβ/IL-6Ra, что приводит к увеличению поглощения глюкозы и окислению жирных кислот, обеспечивая энергетическим субстратом сокращающиеся мышцы.

Системное действие циркулирующего ИЛ-6 реализуется преимущественно на уровне жировой ткани и печени и направлено на мобилизацию энергетических ресурсов организма. Согласно исследованиям, проведенным на культурах адипоцитов человека, липолитический эффект ИЛ-6 реализуется за счет повышения активности липопротеинлипазы [45], [46].

Кроме того, ИЛ-6 оказывает угнетающее влияние на действие инсулина в адипоцитах и гепатоцитах за счет подавления образования субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1) и GLUT-4, что проявляется в уменьшении инсулинстимулированного усвоения глюкозы [47].

В гепатоцитах ИЛ-6 способствует высвобождению глюкозы, стимулирует расщепление гликогена (за счет активации гликогенфосфорилазы) и тормозит его синтез [48]–[50].

Молекулярный механизм угнетающего влияния ИЛ-6 на действие инсулина в печени заключается в синтезе SOSC-3 (suppressor of cytokine signaling), который ретроградно отвечает за сигнальный путь цитокина. SOSC-3 может связываться и угнетать активность как мембранного рецептора инсулина, так и IRS-1, и препятствовать проведению инсулинового сигнала [51].

Таким образом, ИЛ-6 способствует формированию ИР в жировой ткани и гепатоцитах при ФН для более эффективной мобилизации глюкозы и жирных кислот в качестве источников энергии.

Если в адипоцитах и гепатоцитах ИЛ-6 снижает чувствительность к инсулину, то в мышечных клетках, наоборот, усиливает его эффекты. Показано, что в присутствии ИЛ-6 улучшается действие инсулина на изолированные мышечные клетки: стимулируется усвоение глюкозы и синтез гликогена [52]. Исследования последних лет позволяют предположить, что степень повышения секреции ИЛ-6 при ФА в первую очередь зависит от содержания гликогена в мышечных клетках: чем оно меньше, тем выше секреция цитокина [53], [54].

Секреция ИЛ-6 при сократительной деятельности скелетных мышц определяется доступностью энергоносителей, а дефицит гликогена в скелетной мускулатуре стимулирует секрецию ИЛ-6. Причем эффекты ИЛ-6 на энергетический обмен могут реализовываться без участия других регуляторных систем. Так, введение ИЛ-6 в течение 3 ч здоровым добровольцам повышало липолиз, окисление жирных кислот без изменения концентрации в крови адреналина, инсулина или глюкагона в крови [55].

Таким образом, основной функцией ИЛ-6 в условиях ФА является мобилизация энергетических субстратов в печени и жировой ткани и обеспечение их усвоения и утилизации в скелетных мышцах.

Миостатин

Миостатин является первым миокином, открытым в 1997 г. и полученным из мышечной ткани [56].

Миостатин или фактор роста и дифференцировки 8 (myostatin, growth differentiation factor 8, GDF8) является членом суперсемейства TGF-beta/BMP (трансформирующий фактор роста бета костного морфогенетического белка), взаимодействует с рецепторами ACVR2B (activin type II receptor, активиновый рецептор II типа) и связывается с фоллистатин-подобным белком-3 (FSTL3).

Миостатин приводит к снижению роста мышечной ткани путем подавления пролиферации, дифференцировки миоцитов и синтеза белка [57], [58], а также оказывает системное воздействие на организм [59].

Механизм реализации данных эффектов миостатина связан с активацией факторов транскрипции семейства Smad (Smad2 и Smad3), FOXO 1, 2 и 3 (Forkhead Box) и ингибированием пути AKT/mTOR [60]. После физических нагрузок отмечается повышение PGC-1α, который стимулирует митохондриальный биогенез, связывается с FOXO и ингибирует его транскрипционную активность [61], тем самым препятствуя распаду мышечных белков.

Инактивирующая мутация гена миостатина *(MSTN)* приводит к двукратному увеличению всех скелетных мышц (в виде гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон). Данная мутация была описана у крупного рогатого скота, овец, собак и человека [62]–[64]. Напротив, гиперэкспрессия гена *MSTN* у трансгенных мышей приводит к снижению мышечной массы.

Также стоит отметить, что при ФН уровень миостатина снижается, тем самым стимулируя процесс роста мышечной ткани. Его концентрация в миоцитах мышей уменьшается после беговой нагрузки, способствуя росту и дифференцировке сателлитных клеток [65]–[67]. Подобные результаты были получены и у людей [68], [69].

Эффекты миостатина не ограничиваются скелетными мышцами. Известно, что мРНК миостатина экспрессируется в жировой ткани, хотя

уровень его существенно ниже, чем в скелетной мускулатуре [56]. В исследованиях in vitro показан разный профиль экспрессии компонентов сигнального пути миостатина (ACVR2B, FSTL3) в висцеральной и подкожной жировой клетчатке у мышей [70].

Также отмечена его роль в регуляции роста адипоцитов. Поскольку мышечная и жировая ткань развиваются из одних и тех же мезенхимальных стволовых клеток, в экспериментах in vitro миостатин ингибирует миогенез и стимулирует адипогенез данных клеток, а при действии на преадипоциты, наоборот, препятствует их дифференцировке [71].

Tingqing Guo и соавт. (2009г) исследовали влияние ингибирования передачи сигналов миостатина в скелетных мышцах и в жировой ткани на композиционный состав тела, метаболический профиль [72]. Так, у мышей с делецией гена миостатина (*Mstn* $^{-/-}$) выявлены увеличение мышечной массы и снижение жировой, улучшение показателей углеводного и липидного обмена на нормо- и высококалорийной диете, а также устойчивость к набору веса и развитию ИР, что не наблюдалась при блокировании передачи сигнала миостатина в жировой ткани. У *Mstn* $^{-/-}$ мышей отмечались более низкие уровни глюкозы и инсулина натощак, была выявлена более высокая скорость инфузии глюкозы во время клэмп-теста. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении чувствительности тканей к инсулину, что ведет к увеличению поглощения глюкозы мышечной и жировой тканями, связанному с повышением фосфорилирования серин/треониновой протеинкиназы B (Akt). Позднее (2016 г.) авторы опубликовали результаты исследования композиционного состава тела и обмена веществ. У мышей с дефицитом миостатина были выявлены нормальная скорость основного обмена и более высокий дыхательный коэффициент, что свидетельствует о повышенной скорости окисления углеводов; также отмечено увеличение количества тощей массы и низкое содержание жировой массы за 15 мес наблюдений [73]. В другой работе у мышей с дефицитом миостатина было отмечено повышение чувствительности тканей к инсулину благодаря увеличению активности AMPK в мышцах [74].

В костной ткани миостатин приводит к резорбции, усиливая остеокластогенез и препятствуя остеобластогенезу. Так, у мышей с инактивирующими мутациями гена миостатина отмечалось увеличение плотности костной ткани. Предположительный механизм данного эффекта исследован в работе Y.Qin и соавт. Было показано, что миостатин подавляет экспрессию микроРНК-218 в экзосомах остеоцитов, увеличивает выработку склеростина, RANKL (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B) и Dickkopf-связанного белка-1 (DKK1), ингибируя сигнальный путь Wnt/β-катенин и ускоряя RANKL-опосредованное образование остеокластов [75].

Таким образом, миостатин оказывает отрицательное действие на рост мышечной ткани и формирование костной массы, углеводный обмен, способствует адипогенезу.

Современные исследования направлены на разработку препаратов, блокирующих сигнальные пути миостатина и изучение возможностей их применения в терапии нервно-мышечных заболеваний, ожирения, ортопедической патологии, при снижении мышечной массы и мышечной силы.

Декорин

Декорин – металлопротеин с молекулярной массой 90–140 кДа, является членом семейства богатых лейцином протеогликанов.

Декорин, как и другие миокины, секретируется миоцитами в ответ на сокращение мышечных волокон. Его основная роль заключается в регуляции гипертрофии мышечной ткани. Механизм реализации его действия состоит в следующем. Декорин ингибирует миостатин в миобластах путем дезактивации сигнального пути Smad, способствуя гипертрофии мышечной ткани. Помимо этого, декорин ингибирует миостатин в фибробластах, уменьшая развитие фиброза и стимулируя процесс регенерации мышечной ткани [76]. Гиперэкспрессия декорина in vivo в скелетных мышцах мышей способствует повышению продукции Myod1 (myogenic differentiation 1), фоллистатина и промиогенного фактора Mighty, которые блокируются миостатином и оказывают стимулирующее действие на рост мышечной ткани. Фоллистатин

непосредственно связывает миостатин, нивелируя его ингибирующее действие на гипертрофию мышечных волокон [77]. Наряду с этим, в исследованиях in vitro показано, что декорин совместно с фоллистатином уменьшают развитие фиброза скелетных мышц и способствуют дифференцировке мышечных волокон [78]. Кроме того, декорин препятствует убиквинтин-протеасомной деградации белка путем снижения E3-убиквинтин-лигаз: Atrogin-1 и MuRF-1 (Muscle Ring-Finger Protein-1). Таким образом, синергетический эффект декорина и фолистатина стимулирует процесс гипертрофии мышечной ткани и препятствует антагонистическому действию миостатина.

У человека уровень декорина в сыворотке крови и экспрессия мРНК повышаются как после однократных силовых и кардионагрузок, так и после регулярных тренировок [79].

Помимо мышечной ткани, декорин секретируется жировой тканью и участвует в регуляции углеводного обмена. Как у животных, так и у человека доказано, что его уровень экспрессии выше в висцеральной, чем в подкожной клетчатке. Декорин является компонентом внеклеточного матрикса (ВКМ) жировой ткани и его высокий уровень экспрессии также выявлен в неадипоцитарной стромально-васкулярной фракции, содержащей преадипоциты. Известно, что при ожирении и ИР происходит ремоделирование внеклеточного матрикса и отмечается повышение синтеза белков ВКМ, способствующих развитию фиброза жировой ткани и повышению резистентности к инсулину.

По данным литературы отмечается противоречивое действие декорина на углеводный обмен. Более ранние исследования (2007-2008 гг.) как у мышей, так и у человека свидетельствуют о повышенной концентрации декорина в крови и высоком уровне экспрессии мРНК декорина в адипоцитах, а также о нарушении углеводного обмена при ожирении. В статье K Bolton и соавт. концентрация декорина в сыворотке крови была выше на 12% у пациентов с СД 2 типа по сравнению с людьми с нормогликемией ($p = 0,049$). Отмечена положительная корреляционная связь между уровнем декорина, концентрацией

глюкозы натощак и через 2 часа после орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) (P = 0,027 и P = 0,001, соответственно). Таким образом, результаты данных исследований свидетельствуют об отрицательном влиянии декорина на углеводный обмен и набор массы тела.

Более поздние работы (2019 г.) доказали противоположные эффекты декорина. Согласно результатам исследования Jessica Svärd и соавт. декорин препятствует развитию резистентности к инсулину и фиброзу жировой ткани. Нокаутирование гена декорина у мышей на фоне высокожировой диеты приводило к гипергликемии натощак и нарушению толерантности к глюкозе, повышению уровня лептина, а также к увеличению массы тела, при этом не было выявлено гипертрофии адипоцитов. Предполагаемым механизмом считают стимуляцию протромботических процессов (активацию каскадов прокоагуляции и комплемента), участвующих в развитии ИР в жировой ткани при отсутствии декорина, а также повышение экспрессии гена *Hal*, который способствует деградации гистидина, участвующего в процессе воспаления и ИР. Кроме того, повышение экспрессии декорина в жировой ткани у пациентов через год после бариатрической операции, также подтверждает положительное влияние декорина на углеводный обмен. Наряду с этим, декорин оказывает ингибирующее действие по отношению к профибротическим факторам: TGFβ (трансформирующий фактор роста бета) и фактор роста соединительной ткани, препятствуя развитию фиброза жировой ткани.

У мышей на фоне питания с высоким содержанием жира отмечалось повышение экспрессии декорина в белой, коричневой жировой ткани и мышечной ткани. Нокаутирование гена декорина у мышей приводило к уменьшению уровня мРНК разобщающего белка (Ucp1), что говорит о снижение термогенеза.

Таким образом, декорин способствует гипертрофии мышечной ткани, блокируя отрицательные эффекты миостатина, а также оказывает протективное действие в отношении инсулинорезистентности, фиброза жировой ткани и увеличения массы тела.

Фактор роста фибробластов человека 21

ФРФ-21 является членом семейства факторов роста фибробластов. Он преимущественно секретируется гепатоцитами, миоцитами и адипоцитами, в меньшей степени клетками сердца и поджелудочной железы [80]. ФРФ-21 связывается с рецепторами FGFR1c, FGFR1b, FGFR4 и облигатным кофактором бета-Klotho.

У здоровых людей в состоянии покоя уровень экспрессии в мышечной ткани ФРФ-21 низкий. Его уровень повышается при преобладании катаболических процессов над анаболическими: при голодании, ФН, воздействии низких температур, воспалении, митохондриальной миопатии, саркопении.

ФРФ-21 стимулирует окисление жирных кислот, выработку кетоновых тел и ингибирует липогенез [81]–[83]. У человека выявлено повышение уровня ФРФ-21 после 7 дней без приема пищи [84]. Повышение уровня свободных жирных кислот во время голодания активирует PPAR-α, что стимулирует синтез и секрецию ФРФ-21. У мышей отмечена его роль в процесс «браунинга» белой жировой ткани за счет увеличения экспрессии UCP1 и PGC-1α, а также в увеличении термогенеза.

На уровне мышечной ткани ФРФ-21 стимулирует дифференцировку миобластов и способствует трансформации мышечных волокон II типа в I через сигнальный путь ФРФ-21/SIRT1/AMPK/PGC-1α. Нокаутирование гена ФРФ-21 у мышей приводило к увеличению экспрессии факторов MuRF1 и Atrogin-1, участвующих в процессе атрофии мышечной ткани, в повышении воспалительных циокинов (ФНО-α) и снижении фосфорилирования AMPK.

Помимо этого, ФРФ-21 способствует митофагии – селективной деградации поврежденных митохондрий за счет действия на мембранный белок Bnip3 (BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3).

В последние годы исследования показали, что ФРФ-21 участвует в регуляции углеводного и липидного обмена, рассматривается перспективной

терапевтической мишенью для лечения ожирения и метаболических осложнений [85], в том числе НАЖБП [86], [87].

В работе Kharitonenkov A. и соавт. ФРФ-21 в белой жировой ткани увеличивал экспрессию GLUT-4 и поглощение глюкозы, а у мышей с гипергликемией и ИР ob/ob и db/db (мыши дикого типа и мыши с дефицитом лептина) инъекция ФРФ-21 снижала уровень глюкозы и триглицеридов в течение 24 ч [80].

При проведении клэмп-теста у здоровых людей, пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа отмечалось повышение уровня ФРФ-21 в сыворотке и его мРНК в скелетных мышцах, что свидетельствует о стимулирующем влиянии инсулина на секрецию ФРФ-21. При этом более высокие концентрации ФРФ-21 имели лица с нарушением углеводного обмена. Так, у пациентов с СД 2 типа и НТГ повышенный уровень ФРФ-21 положительно коррелировал с глюкозой, инсулином натощак, индексом HOMA, триглицеридами (ТГ) и отрицательно – с уровнем липопротеидов с высокой плотностью (ЛПВП) [88].

Вместе с тем у лиц с СД 2 типа отмечается сниженный уровень биологически активного ФРФ-21 по отношению к общему количеству ФРФ-21 в ответ на ОГТТ, что связывают с повышенным уровнем белка, активирующего фибробласты (fibroblast activation protein α, FAP) в сыворотке у данных пациентов [89].

Физические упражнения оказывают стимулирующее влияние на экспрессию ФРФ-21 и повышают его уровень в сыворотке [90]. Мета-анализ (2020 г.), включивший семь исследований с участием 125 взрослых пациентов (21–64 года) с нормальной, избыточной массой тела и ожирением показал, что однократные ФН увеличивают уровень ФРФ-21 в сыворотке независимо от массы тела. При этом повышенный уровень ФРФ-21 сохраняется в течение 1 ч и снижается до уровня, близкого к исходным значениям, через 3 ч [91]. Однако у пациентов с СД 2 типа не отмечалось повышения уровня ФРФ-21 [92].

Таким образом, особенностями экспрессии ФРФ-21 у лиц с ожирением и нарушением углеводного обмена являются повышенный базальный уровень данного белка, связанный с наличием ИР, а также сниженный ответ ФРФ-21 после ФН. На сегодняшний день показана роль ФРФ-21 в активации механизмов получения энергии при голодании, положительном влиянии на углеводный и липидный обмен, в реализации позитивных эффектов ФН у здоровых людей и лиц с ожирением без нарушений углеводного обмена.

Ирисин

Ирисин — миокин-адипокин, открытый в 2012 г. группой исследователей Böstrom P. и соавт. [93]. Он представляет собой полипептид из 112 аминокислот, который отщепляется от FNDC5 (белка 5, содержащего домен фибронектина III типа) путем протеолиза при стимуляции PGC1-α, а затем секретируется в кровоток. Следует отметить, что протеолитический фермент в настоящее время остается неизвестным. PGC1-α через активацию PPAR-γ повышает экспрессию UCP1, что приводит к повышению несократительного термогенеза и расхода энергии. Поэтому первоначально ирисин был заявлен главным белком «браунинга» – превращения белой жировой ткани (БЖТ) в бурую (БурЖТ) и бежевую (БежЖТ), которые отличаются большим количеством митохондрий, высокой скоростью окислительных процессов и являются наиболее активными в процессах термогенеза и рассеивания тепла, что в эксперименте приводило к снижению массы тела и повышению чувствительности тканей к инсулину. Также в исследованиях in vitro и in vivo у животных ирисин повышал экспрессию генов, отвечающих за морфологические особенности и митохондриальную активность БурЖТ [93].

Однако полученные положительные результаты на мышах в отношении «браунинга» в настоящее время не доказаны у людей [94]. Данный факт связывают с несколькими причинами. Так, адипокины, происходящие от разных клеток-предшественников, имеют различный паттерн экспрессии генов, отвечающих за термогенез [95]. Адипоциты, в зависимости от их топографии, по-разному экспрессируют рецептор интегрин $\alpha V/\beta 5$, участвующий в передаче

сигнала ирисина. Помимо этого, эпигенетические факторы, адипокины жировой ткани могут влиять на дифференцировку адипоцитов и сигнальные пути ирисина [96]. В связи с этими и другими причинами использование ирисина в качестве терапии ожирения остается предметом дальнейших исследований, как и сама возможность «браунинга» у людей.

Основными источниками ирисина у человека являются СМТ и белая жировая ткань [97]. У человека высокая экспрессия *FNDC5* отмечается в СМТ, а также в других органах, содержащих мышечную ткань (сердце, язык, прямая кишка), более низкая — в печени и поджелудочной железе [98]. При этом экспрессия гена *FNDC5* в миоцитах в 200 раз выше, чем в адипоцитах [97].

Помимо «браунинга», описаны многочисленные положительные метаболические эффекты ирисина у животных. В СМТ он стимулирует поглощение глюкозы миоцитами и окисление свободных жирных кислот, обеспечивая необходимым энергетическим субстратом работающие мышцы, а в печени ингибирует глюконеогенез и стимулирует гликогенолиз [99]. Механизм утилизации глюкозы миоцитами связан со снижением внутриклеточного уровня АТФ, последующим фосфорилированием AMPK, активирующей MAPK (митоген-активируемую протеинкиназу p38), которая стимулирует процесс транслокации GLUT-4 в мембраны клеток [100].

Исследования на животных показали, что ирисин повышает толерантность к глюкозе и снижает ИР [101]. Также ирисин стимулирует липолиз с помощью гормончувствительной липазы и ингибирует липогенез в адипоцитах мышей [102], что способствует снижению количества жировой ткани.

В работе Miyamoto-Mikami E. и соавт. у здоровых взрослых после 8 нед тренировок на выносливость повышение уровня циркулирующего ирисина положительно коррелировало со снижением жировой массы [103].

Ирисин также оказывает противовоспалительное действие в адипоцитах и макрофагах, повышает их способность к фагоцитозу, подавляет экспрессию

провоспалительных цитокинов, что также способствует снижению количества жировой ткани. Более того, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты ирисин оказывает на гепатоциты, что могло бы быть полезно в снижении активности стеатогепатита [104].

Отдельного внимания заслуживают особенности секреции ирисина у пациентов с ожирением и СД 2 типа. В большинстве исследований сообщается, что при избытке массы тела уровень ирисина положительно коррелирует с ИМТ [98], [99], [105]–[109]. Так, более высокие концентрации ирисина в сыворотке отмечаются у людей с ожирением, а пациенты с нервной анорексией имеют на 15% более низкие уровни ирисина в сыворотке по сравнению с нормальным весом и на 30% — по сравнению с морбидным ожирением. Кроме того, ирисин положительно коррелирует с количеством жировой ткани, окружностью талии, соотношением талии и бедер [105], [108]–[110], мышечной массой [98], [108], а также с глюкозой натощак и индексами ИР [98], [111]–[113], при этом индекс HOMA и количество безжировой ткани являются основными предикторами высокого уровня ирисина. Это вполне объяснимо, так как при ожирении наряду с повышением массы жировой ткани увеличивается и тощая (безжировая) масса. Однако существует и другая точка зрения [114]. Предполагается, что при ожирении основным источником ирисина становятся адипоциты, и увеличение жировой массы стимулирует его продукцию, чтобы противодействовать нарушению энергетического баланса при избытке массы тела. Кроме этого, повышение уровня ирисина может быть компенсаторным механизмом в ответ на развитие резистентности к нему и способствует повышению чувствительности тканей к инсулину [114].

Предполагается, что ирисин играет важную роль в поддержании функции β-клеток поджелудочной железы. Он повышает экспрессию В-трофина — гормона, способствующего пролиферации и снижению апоптоза β-клеток поджелудочной железы [101]. При развитии СД 2 типа данный механизм нарушается.

Разные профили ирисина в сыворотке отмечаются у пациентов с СД 1 и 2 типов. При СД 1 типа у пациентов с нормальной массой тела уровень ирисина выше, чем в контроле [115], [116]. А при СД 2 типа отмечаются более низкие уровни ирисина по сравнению с контрольной группой [112], [117]–[119]. Также более низкие уровни ирисина отмечаются у пациентов с предиабетом [120]. Кроме того, низкий уровень ирисина ассоциирован с микрососудистыми осложнениями: диабетической нефропатией, ретинопатией.

Таким образом, у пациентов с ожирением отмечается компенсаторное повышение уровня ирисина в сыворотке, а при развитии СД 2 типа, несмотря на сохраняющееся ожирение, отмечаются низкие уровни данного белка. Это может быть связано со снижением экспрессии PGC-1a, который воздействует на FNDC5 и синтез ирисина в скелетных мышцах у данных пациентов [121]. Кроме этого, у пациентов с СД 2 типа значительно снижены экспрессия гена *FNDC5* в мышцах и уровень мРНК FNDC5 [97].

Поскольку одним из ключевых факторов, влияющих на экспрессию PGC1-α, усиливающего термогенез за счет повышения UCP-1, является ФН, во многих исследованиях изучалось ее влияние на секрецию ирисина.

При исследовании у животных отмечалось выраженное повышение уровня ирисина в сыворотке и уменьшение количества жировой массы после ФН [122], [123] . Кроме того, регулярные ФУ значимо повышали уровни экспрессии PGC-1-α и FNDC5 в скелетных мышцах животных при нормокалорийном питании и диете с повышенным содержанием жиров по сравнению с контролем [124].

В большинстве исследований у людей отмечено повышение уровня ирисина в сыворотке после однократных аэробных и силовых упражнений. В работе Huh J.Y. и соавт., включившей 117 здоровых взрослых женщин, отмечено повышение уровня сывороточного ирисина через 30 минут после однократных интенсивных аэробных упражнений в ответ на снижение уровня АТФ в мышцах, тогда как после регулярных ФН (в течение 8 нед) его уровень значимо не повышался [98]. В работе Löffler D. и совт. у подростков с

ожирением уровень ирисина в сыворотке увеличивался на 60% после 45-минутной аэробной тренировки, но не менялся значимо при регулярных тренировках через 6 нед; однако через год ФН отмечено его повышение [108]. В работе Bluher S. и соавт., включившей 65 детей 7–18 лет (54% мальчики) с ожирением, отмечалось повышение концентрации ирисина (на 12%, p=0,00003) при снижении веса после одного года регулярных ФН и сбалансированного питания, однако корреляции между ирисином и SDS ИМТ, адипокинами, маркерами воспаления не отмечалось [125]. Учитывая, что главным предиктором уровня ирисина считается количество мышечной ткани, ее увеличение на фоне регулярных ФН может объяснять полученные результаты.

Помимо ФН, на уровень FNDC5 и ирисина также влияет изменение уровня лептина. В работе Rodríguez A. и соавт. инъекции лептина у мышей вызывали повышение экспрессии FNDC5 скелетных мышц и уровня ирисина, тем самым стимулируя миогенез (повышая экспрессию генов мионектина и миогенина, снижая мРНК миостатина) и увеличение количества мышечной массы, при этом было отмечено снижение экспрессии FNDC5 в подкожножировой клетчатке, а также стимулированной ирисином экспрессии генов БурЖТ (*Ucp1* и *Cidec*) и БежЖТ (*Tmem26*), что препятствует процессу «браунинга» [126]. У людей уровень ирисина положительно коррелирует с уровнем лептином и отрицательно — с адипонектином как у лиц с ожирением, так и с нормальным весом [127].

Интересно отметить, что концентрация ирисина в сыворотке не изменяется в течение суток и после приема пищи. При этом его уровень уменьшается с возрастом и имеет гендерные различия: у мужчин он выше, чем у женщин, что также можно объяснить физиологическими особенностями композиционного состава тела [108].

Ирисин также положительно влияет на костную ткань как у людей, так и у животных [128]–[130]. Было показано повышение минеральной плотности костной ткани (МПК) за счет активации костных остеобластов и снижения ингибиторов остеобластогенеза [131], [132].

Таким образом, ирисин имеет широкий спектр физиологических эффектов на организм. Он обеспечивает энергетическим субстратом сокращающиеся скелетные мышцы, участвует в процессе миогенеза, оказывает противовоспалительное действие, повышает МПК и расход энергии, улучшает углеводный обмен, в связи с чем в настоящее время остается предметом многочисленных исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

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

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≥+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 (АГ), психические расстройства).
3. Наличие других заболеваний с нарушением эндокринных функций.

2.2 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).

2.3 Методы исследования

2.3.1 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).

I этап

Лабораторные исследования:
Липидограмма, АСТ, АЛТ
ОГТТ (глюкоза, инсулин)
Уровни миокинов:
миостатин, ирисин,
декорин, ИЛ-6, ФРФ-21

Инструментальные исследования:
УЗИ печени
СМАД
Биоимпедансометрия

Специальные методы исследования:
Нагрузочная калориметрия
Опросник IPAQ

Формирование группы исследования (n=134)

	Группа ожирения (n=98)			**Группа сравнения (n=36)**	
Пол	Мужской n=46		Женский n=52	Мужской n=16	Женский n=20
Степень ожирения	I ст. n=19	II ст. n=21	III ст. n=58		
Метаболические осложнения	МЗО n=20		МОО n=78		
Особенности композиционного состава тела	Наличие саркопеничнского ожиерния n=73		Отсутствие саркопенического ожирения n=25		

II этап - физические нагрузки

I Протокол

Ожирение (n=49)

Группа сравнения (n=18)

II Протокол

Ожирение (n=49)

Группа сравнения (n=18)

Определение уровней <u>миокинов</u>:
- миостатин
- ирисин
- декорин
- ИЛ-6
- ФРФ -21

В покое

30 минут НИФН

60 минут НИФН

В покое

45 минут НИФН

45 минут УИФН

*МЕТ - метаболический эквивалент: отношение уровня метаболизма во время ФН к уровню метаболизма в состоянии в состоянии покоя

НИФН – низкой интенсивности ФН (1-3 МЕТ)
УИФН– умеренной интенсивности ФН (3-6 МЕТ)
МЗО- метаболически здоровое ожирение
МОО – метаболически осложненное ожирение

Рисунок 4. Дизайн исследования.

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 [133].

Степень ожирения определялась согласно значениям, описанным в федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ожирения у детей [134], [135]:

SDS ИМТ от 2,0 до 2,5 - ожирение I степени;

SDS ИМТ от 2,6 до 3,0 - II степени;

SDS ИМТ от 3,1 до 3,9 - 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 [136], [137]:

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.

2.3.2 Лабораторные обследования

Лабораторные исследования проводились в клинико-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

Биохимические исследования крови (n=134) включали определение: глюкозы крови натощак, триглицеридов (ТГ), общего холестерина, 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; общий холестерин – 3,3-5,2 ммоль/л; ЛПВП -1,15- 2,6 ммоль/л; ЛПНП – 1,1-3,0 ммоль/л; триглицериды – 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: холестерин ≥5,2 ммоль/л; ТГ ≥1,7 ммоль/л; уровень ЛПВП ≤0,9 (мальчики) и ≤1,03 (девочки) ммоль/л; уровень ЛПНП ≥3,0 ммоль/л [134].

Гормональные исследования крови

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 с определением глюкозы и инсулина натощак, через 30, 60, 90 и 120 мин. Тест проводился утром натощак, через 8-14 ч после последнего приема пищи. За три дня до проведения пробы рацион пациента содержит не менее 250-300 г углеводов в сутки, пациентом соблюдается обычная ФА. После забора крови натощак, пациент выпивает раствор глюкозы, приготовленный из расчета 1,75 г сухого вещества на 1 кг веса, но не более 75 г, разведенную в 250 мл воды.

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:

- HOMA-IR = (ИРИ0хГл0)/22,5;
- ISI Matsuda = 10000/√ (ИРИ0 х Гл0 х ИРИ сред х Гл 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 наличие ИР [138], [139].

Определение специфических показателей крови

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 и после каждого эпизода физической нагрузки для оценки уровня миокинов.

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.

2.3.3 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 [134], [140], [141].

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” (2020 г.) [142]. При выявлении артериальной гипертензии, проводилось **суточное мониторирование артериального давления** (СМАД) (n=48) с определением следующих параметров:

- среднее значение систолического (САД), диастолического (ДАД) артериального давления;
- пульсовое давление в течение суток;
- индекс времени артериальной гипертензии САД и ДАД;

- суточный индекс (степень ночного снижения АД).

Критерием диагностики артериальной гипертензии по данным СМАД являлось превышение среднесуточных значений САД и/или ДАД 95 ‰ 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 (%, кг), безжировой и тощей массы (кг), скелетно-мышечной массы (%, 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 [36]. 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 [35], [143].

2.3.4 Оценка уровня повседневной физической активности (n=134) проводилась с помощью международного опросника International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ (www.ipaq.ki.se) (Приложение 1).

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 [143]. 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:

- Низкий — ФА не отвечает ни умеренным, ни высоким критериям.
- Умеренный — 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.

- Высокий — 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.

2.3.5 Специальные методы исследования

Нагрузочную калориметрию (n=134) проводили с помощью метабографа Quark RMR (Италия), подключенного к велоэргометру (Lode, Германия). Расчет максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) производился по формуле: 220-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 (VO2max) 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. Один МЕТ соответствует количеству энергии, затрачиваемому человеком в состоянии покоя и эквивалентному сжиганию 1 ккал/кг/ч или потребляемому организмом количеству кислорода в состоянии покоя, равное 3,5 мл O2 на 1 кг массы тела в минуту. По сравнению с состоянием покоя человек при легкой интенсивности ФН расходует в 2-3 раза больше калорий (1-3 МЕТ), при умеренной в 3–6 раз больше (3–6 МЕТ), а при высокой — более чем в 6 раз (>6 МЕТ). 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) [144], [145]. 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 группы 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 поле еды в первой половине дня, под контролем частоты сердечных сокращений с помощью пульсометра с нагрудным датчиком Beurer PM25 (Германия).

2.4 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.

2.5 Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Excel 2016 (Microsoft, USA), программы Statistica (версии 13.3.0, TIBCO Software Inc., США). Ввиду того, что большинство изучаемых показателей не имели нормального распределения, 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 ($\chi 2$). 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×100 (A = исходное значение, B = конечное значение).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

3.1 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. 2).

Таблица 2. 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/м2	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]; **P_0=0,008 с поправкой Бонферрони.

3.1.1 Характеристика основой группы пациентов

По данным анамнеза возраст начала прибавки массы тела составил 7,7 [5,0; 10,0] лет, продолжительность ожирения на момент обследования составляла 6,7 [4,0; 9,0] лет.

Конституционально-экзогенное ожирение I степени было выявлено у 19,4% пациентов (n=19), 3 мальчиков и 16 девочек, II степени у 21,4% подростков (n=21), 10 мальчиков и 11 девочек, III степени у 59,2% детей (n=58), 33 мальчиков и 25 девочек. Таким образом, в исследуемой группе преобладали подростки с выраженным ожирением (II и III степени) - 80,6 % (n=79), среди которых 54,4% составили мальчики (Рис. 5, 6).

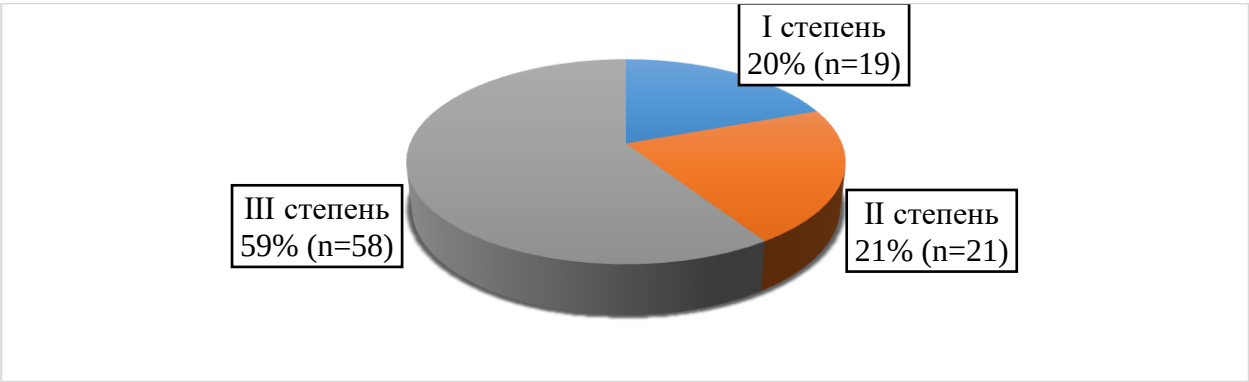

Рисунок 5. Распределение пациентов основной группы по степеням ожирения.

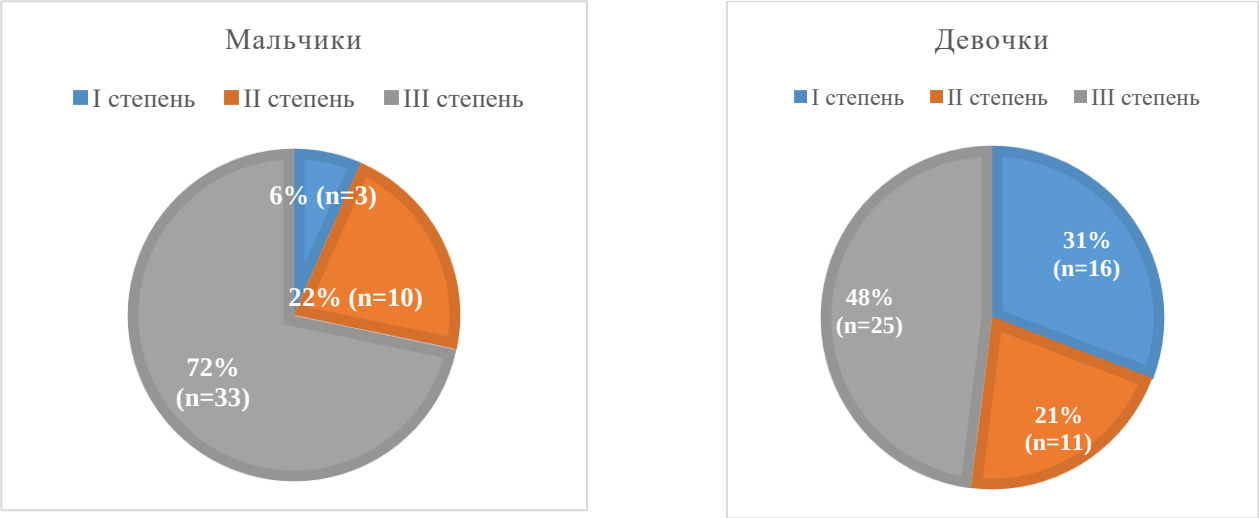

Рисунок 6. Распределение пациентов основной группы по степеням ожирения в зависимости от пола.

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. 3).

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов с метаболически осложненным и метаболически здоровым ожирением.

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/м2	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]; **P_0=0,01 с поправкой Бонферрони.

Одно метаболическое осложнение было выявлено у 21 пациентов (27%), два у 29 подростков (37%), три у 16 пациентов (21%), четыре и пять осложнений у 12 детей (15%). Таким образом, преобладающее количество пациентов - 64% (95% ДИ [54%; 73%]) имели 1 или 2 метаболических осложнения.

Структура метаболических осложнений представлена на рис.7. Самыми частыми осложнениями были ИР - 69,4% (n=68) и НАЖБП в стадии жирового гепатоза и стеатогепатита – 51 % (n=50). АГ, диагностированная по результатам СМАД, отмечалась у 18,3% (n=18) пациентов. Дислипидемия выявлена у 32,7% (n=32) детей, у половины из которых отмечалась гипертриглицеридемия (n=17).

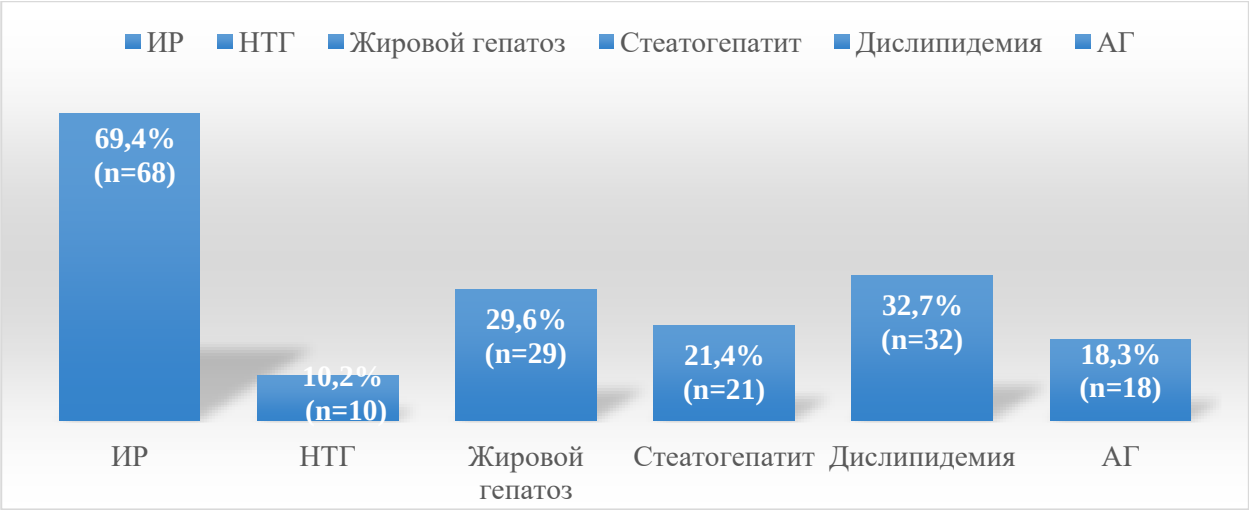

Рисунок 7. Структура метаболических осложнений ожирения.

3.2 Уровни миокинов в сыворотке крови у подростков.

3.2.1 Уровень интерлейкин-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 III степенью ожирения (табл. 4). Отмечена статистическая тенденция к повышению концентрации ИЛ-6 при увеличении степени ожирения (табл. 4). Гендерных различий в группе пациентов с ожирением и нормальным весом не обнаружено.

Таблица 4. 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, метод ранговой корреляции Спирмена), с ИМТ (r=0,23, p=0,038, метод ранговой

корреляции Спирмена), с SDS ИМТ (r=0,23, p=0,043, метод ранговой корреляции Спирмена) на уровне статистической тенденции (p_0=0,02 после поправки Бонферрони). У группы сравнения корреляционной взаимосвязи не выявлено.

Таким образом, у пациентов с ожирением, преимущественно за счет детей с третьей степенью ожирения, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови выше, чем у здоровых сверстников.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о повышении уровня ИЛ-6 при ожирении как у детей [146]–[149], так и у взрослых пациентов [150]–[152]. ИЛ-6 при ожирении выступает в роли провоспалительного адипомиокина и повышается в сыворотке крови в состоянии покоя наряду с другими воспалительными цитокинами (СРБ, ФНО-альфа и др.), способствуя прогрессированию системного воспаления низкой степени. В отношении корреляционных связей между ИЛ-6 и антропометрическими показателями отмечаются противоречивые данные. В работе M C Luciardi и соавт. не были получены статистически значимые корреляционные связи с массой тела, ИМТ [146], что согласуется с результатами нашего исследования. Ряд других исследований выявил положительную корреляционную связь с анализируемыми антропометрическими параметрами [148], [153].

3.2.2 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. 5). Гендерных различий в группе пациентов с ожирением и нормальным весом не отмечалось.

Таблица 5. 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). Положительная корреляционная взаимосвязь миостатина с массой тела (r=0,25, p=0,043, метод ранговой корреляции Спирмена) и ИМТ (r=0,3, p=0,041, метод ранговой корреляции Спирмена) не достигла статистической значимости (p_0=0,02 после поправки Бонферрони). У группы сравнения корреляционной взаимосвязи не выявлено.

Таким образом, у пациентов с ожирением, преимущественно за счет детей с третьей степенью ожирения, уровень миостатина повышен по сравнению со здоровыми сверстниками. Концентрация миостатина в сыворотке крови возрастает при увеличении степени ожирения, достигая максимальных значений при ожирении III степени.

Полученные результаты согласуются с данными литературы у взрослых пациентов, которые также свидетельствуют о повышении уровня миостатина при ожирении и положительных корреляционных связях миостатина с антропометрическими показателями [154]–[157]. Исследования у детей единичны и не имели группы контроля.

3.2.3 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. 6). Гендерных различий в группе пациентов с ожирением и нормальным весом не выявлено.

Таблица 6. 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.

Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь декорина с массой тела (r=0,23, p=0,045, метод ранговой корреляции Спирмена), ИМТ (r=0,25, p=0,03 метод ранговой корреляции Спирмена), SDS ИМТ (r=0,23, p=0,038, метод ранговой корреляции Спирмена) на уровне статистической тенденции (p_0=0,02 после поправки Бонферрони). У группы сравнения корреляционной взаимосвязи не выявлено.

Таким образом, уровень декорина у пациентов с ожирением статистически значимо не отличается от здоровых сверстников и не зависит от степени ожирения.

Исследования уровня декорина у детей с ожирением в литературе не найдены. Статьи об особенностях секреции декорина у взрослых пациентов единичны. В исследовании K Bolton и соавт. (n=286) уровень декорина у пациентов с ожирением, осложненным СД 2 типа (ИМТ 35,9±3.0), был на 12 % выше (1,80±0.09 нг/мл vs 2,05±0.13 нг/мл; p=0,049), чем у пациентов с нормогликемий и избыточной массой тела (ИМТ 25,3±0.7) [158]. Помимо этого, в данном исследовании экспрессия декорина в висцеральной жировой

ткани была выше по сравнению с подкожно-жировой клетчаткой у обеих групп, но преобладала у пациентов с СД 2 типа. Ввиду того, что декорин является белком внеклеточного матрикса и играет роль в противостоянии резистентности к инсулину, развитию воспаления и фиброза жировой ткани, его повышение при прогрессировании ожирения играет защитную роль. Можно предположить, что в нашем исследовании отсутствие у детей с ожирением сахарного диабета и наличие НТГ у небольшого числа пациентов (10%) не привело к значимому повышению уровня декорина при ожирении.

3.2.4 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, достигая минимальных значений при ожирении III степени (табл. 7). Гендерных различий в группе пациентов с ожирением и нормальным весом не отмечалось.

Таблица 7. 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). Статистически значимой корреляционной связи между ирисином и массой тела не выявлено (r= -0,22, p=0,07).

Таким образом, концентрация ирисина в сыворотке крови снижается при увеличении степени ожирения, достигая минимальных значений при ожирении III степени.

Исследования ирисина как у детей, так и у взрослых противоречивы. В работе Elizondo-Montemayor L и соавт. [159] уровни ирисина статистически значимо не различались между детьми с ожирением, избыточной массой тела и нормальным весом, что согласуется с полученными результатами в нашем исследовании. Однако большинство работ как у детей, так и у взрослых свидетельствуют о более высоком уровне ирисина у пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальным весом [107], [160], [161]. Также есть исследования, в которых выявлен более низкий уровень ирисина у детей с ожирением и избыточной массой тела, чем у группы сравнения [162].

В литературе отмечаются противоречивые данные о связи ирисина с антропометрическими показателями. Ряд авторов выявили положительные корреляционные связи с массой тела, SDS ИМТ и ИМТ [160], [163], другие работы свидетельствуют об отрицательной корреляционной связи [162], как в нашей работе, а некоторые исследования не выявили данных взаимосвязей [161], [164].

3.2.5 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. 8).

Статистически значимой корреляционной связи между ФРФ-21 и массой тела (r=0,17, p=0,13) и ИМТ (r=0,13, p=0,24) не выявлено, отмечена положительная взаимосвязь ФРФ-21 с SDS ИМТ на уровне статистической тенденции (r=0,19, p=0,09, метод ранговой корреляции Спирмена, p_0=0,02 после поправки Бонферрони).

Таблица 8. 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, отмечена тенденция к повышению уровня ФРФ-21 у пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками. Концентрация ФРФ-21 не зависит от степени ожирения.

Полученные результаты согласуются с данными литературы как у детей, так и у взрослых, свидетельствующими о более высоком уровне ФРФ-21 у пациентов с ожирением, чем у лиц с нормальной массой тела [165]–[167]. Учитывая отсутствие статистически значимой корреляционной связи ФРФ-21 с SDS ИМТ, его повышение может быть обусловлено метаболическими осложнениями или изменением композиционного состава тела. Ввиду положительного влияния ФРФ-21 на обмен глюкозы и липидов, согласно данным литературы, причиной повышения уровня ФРФ-21 в сыворотке крови может быть резистентность тканей к его действию.

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 отмечены максимальные значения ИЛ-6 и миостатина, наименьший уровень ирисина.

3.3 Особенности композиционного состава тела у подростков с ожирением

Пациенты с ожирением и группа сравнения отличались по всем исследуемым показателям композиционного состава тела (Табл. 9). Дети с

ожирением характеризовались в 3,5 раза большим содержанием жировой массы, так и в 1,5 раза большим количеством тощей и скелетно-мышечной массы относительно группы сравнения. Несмотря на это, у пациентов с ожирением индекс ЖМ/ТМ был статистически значимо выше, а индекс СММ/ЖМ статистически значимо ниже, чем у группы сравнения, что свидетельствует о снижение количества тощей и мышечной массы относительно жировой при наличии ожирения.

Таблица 9. 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**
Безжировая масса, кг	52,9 [47,3; 61,0]	39,5 [36,0; 44,7]	**<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**
СММ/ТМ	59,03[58,6;59,8]	58,2[57,06;59,2]	**0,004**
ИТМ, кг/м2	17,66[16,4;19,21]	13,33[12,7;15,3]	**<0,0001**
ИЖМ, кг/м2	13,46[11,16;15,95]	4,24[3,27;5,41]	**<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**

* Me [Q1;Q3]; ** P_0=0,0045 с поправкой Бонферрони.

Мальчики и девочки с ожирением имели сопоставимые значения SDS роста и SDS ИМТ (Табл. 10).

Таблица 10. Антропометрические параметры пациентов с ожирением в зависимости от пола.

Параметр*	Мальчики (n=46)	Девочки (n=52)	*P***, тест Манна-Уитни
Рост, см	176,5 [169,8; 181,2]	166,8 [165,2; 169,8]	**<0,0001**
SDS роста	1,4 [0,5; 2,1]	0,85 [0,2; 1,9]	0,3
Масса тела, кг	103,0 [94,7; 119,4]	88,0 [78,7; 99,6]	**<0,0001**
ИМТ	33,7 [31,0; 38,7]	33,1 [30,0; 36,0]	0,4
SDS ИМТ	3,2 [2,8; 3,5]	2,9 [2,4; 3,3]	0,014

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

Мальчики с ожирением характеризовались статистически значимо большим содержанием тощей, безжировой и скелетно-мышечной массы, а также более высоким ИТМ и соотношением СММ/ЖМ при сопоставимых значения SDS ИМТ (Табл. 11). Девочки с ожирением имели статистически значимо большее процентное содержание ЖТ и более высокое значение соотношения СММ/ЖМ, но значимо не различались по ИЖМ (Табл. 11).

Таблица 11. Параметры композиционного состава тела пациентов с ожирением в зависимости от пола.

Параметр*	Мальчики (n=46)	Девочки (n=52)	*P***, тест Манна-Уитни
% жировой ткани	40,8 [36,5; 44,3]	43,2 [39,3; 48,4]	**0,003**
Жировая ткань, кг	36,8 [30,9; 46,0]	37,7 [31,6; 47,0]	0,32
Тощая масса, кг	59,7 [52,9; 64,8]	46,4 [43,5; 50,3]	**<0,0001**
Безжировая масса, кг	62,75 [53,5; 67,45]	49,2 [46,2; 53,7]	**<0,0001**
СММ, кг	35,7 [30,4; 38,3]	27,5 [25,4; 30,2]	**<0,0001**
СММ %	33,0 [31,3; 36,6]	31,3 [28,9; 33,0]	**0,002**

СММ/ТМ	59.67[58.93;60.4]	58.82[58.45;59.14]	**0,0001**
ИТМ, кг/м2	19,18[17,85;20,76]	16,72[15,9;17,87]	**<0,0001**
ИЖМ, кг/м2	13,2[10,99;15,42]	13,88[11,29;16,1]	0,36
ЖМ/ТМ	0,7 [0,57; 0,83]	0,8 [0,7; 1,0]	**0,002**
СММ/ЖМ	0,83 [0,73; 1,0]	0,76 [0,62; 0,85]	**0,0025**

* Me [Q1;Q3]; ** P_0=0,0045 с поправкой Бонферрони.

Мальчики и девочки группы сравнения были сопоставимы по значениям SDS роста и SDS ИМТ (Табл. 12).

Таблица 12. Антропометрические параметры группы сравнения в зависимости от пола.

Параметр*	Мальчики (n=16)	Девочки (n=20)	*P***, тест Манна-Уитни
Рост, см	173[166;177,7]	163,55[161;165,35]	**0,006**
SDS роста	0,49[-0,3;1,27]	0,43[-0,12;0,6]	0,77
Масса тела, кг	62,2[55;66]	51,35[45,95;57,5]	0,03
ИМТ	19,95[18,7;21,25]	19[17,4;20,3]	0,37
SDS ИМТ	0,13[-1,17;0,54]	-0,3[-1,33;0,46]	0,48

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

Мальчики группы сравнения характеризовались статистически значимо большим содержанием тощей и безжировой массы (Табл. 13). Выявлена статистическая тенденция к большему содержанию скелетно-мышечной массы, к более высоким значениям ИТМ и СММ/ЖМ. У девочек группы сравнения отмечена тенденция к большему содержанию жировой ткани, к более высоким значениям ИЖМ и ЖМ/ТМ (Табл. 13).

Таблица 13. Параметры композиционного состава тела группы сравнения в зависимости от пола.

Параметр*	Мальчики (n=16)	Девочки (n=20)	*P***, тест Манна-Уитни
% жировой ткани	15,85[13,9;23]	26,1[21,45;31,65]	0,008

Жировая ткань, кг	9,95[8,1;13]	12,7[10,35;17,45]	0,045
Тощая масса, кг	42,6[40;52,7]	35,2[33,2;38,4]	**0,003**
Безжировая масса, кг	45[42;56,1]	37,6[35,25;40,4]	**0,004**
СММ, кг	24,75[22;31,4]	20,85[18,9;22,5]	0,005
СММ %	46,02[36,67;49,38]	38,44[36,32;42,7]	0,077
СММ/ТМ	59,67[58,93;60.4]	57,85[57,01;58,68]	0,38
ИТМ, кг/м2	15,57[12,97;16,72]	12,8[12,62;14,1]	0,033
ИЖМ, кг/м2	3,26[2,88;4,75]	4,86[3,87;6,23]	0,012
ЖМ/ТМ	0,2[0,17;0,32]	0,38[0,3;0,48]	0,014
СММ/ЖМ	2,89[1,81;3,45]	1,51[1,19;1,97]	0,02

* Me [Q1;Q3]; ** P_0=0,0045 с поправкой Бонферрони.

Полученные гендерные различия композиционного состава тела согласуются с данными литературы, свидетельствующими о более высоком содержании жировой ткани и значении ЖМ/ТМ у девочек, а также большем количестве скелетно-мышечной, тощей, безжировой массы, значении СММ/ТМ у мальчиков [36], [168], [169].

Пациенты с разной степенью ожирения были сопоставимы по росту и SDS роста, статистически значимо различались по массе тела и SDS ИМТ (Табл. 14).

Таблица 14. Антропометрические параметры подростков с разной степенью ожирения.

Параметр*	I степень (n=19)	II степень (n=21)	III степень (n=58)	*P***, тест Краскела — Уоллиса/Манна-Уитни
Рост, см	169[167;176]	167,2[162;176,2]	172[164,9;176,7]	I-II-III=0,4
SDS роста	1,19[0,93;1,97]	0,8[0,25;1,9]	1,25[0,47;2,12]	I-II-III=0,8

Масса тела, кг	82,5[78;88]	87,8[80;96,5]	102,75[98;115]	I-II-III<**0,0001** I-II>0,05 **I-III<0,0001** **II-III<0,0001**
ИМТ	29[27,3;29,7]	31,6[29,5;32,6]	35,75[33,6;39,4]	I-II-III<**0,0001** I-II=0,0063 **I-III<0,0001** **II-III<0,0001**
SDS ИМТ	2,24[2;2,43]	2,8[2,7;2,83]	3,29[3,14;3,6]	I-II-III<**0,0001** **I-II<0,0001** **I-III<0,0001** **II-III<0,0001**

*Me [Q1;Q3]; ** P_0=0,01 с поправкой Бонферрони для теста Краскела — Уоллиса, P_0=0,006 с поправкой Бонферрони для теста Манн-Уитни.

При возрастании степени ожирения выявлено статистически значимое повышение количества жировой массы, увеличение значений ИЖМ и ЖМ/ТМ, а также отмечено статистически значимое повышение содержания тощей массы, скелетно-мышечной массы и снижение соотношения СММ/ТМ, преимущественно за счет III степени ожирения (Табл. 15). Однако, ввиду диспропорционального изменения композиционного состава тела при ожирении, прирост жировой ткани в 2,5 раза опережает увеличение СММ (Рис. 8). Данная особенность отчетливо прослеживается при анализе соотношения ЖМ/ТМ и СММ/ЖМ при возрастании степени ожирения (Рис. 9, табл. 15).

Таблица 15. Антропометрические параметры и показатели композиционного состава тела подростков с разной степенью ожирения.

Парамет р*	I степень (n=19)	II степень (n=21)	III степень (n=58)	*P***, тест Краскела — Уоллиса/Манна -Уитни
% жировой ткани	38,7[34,5;39,8]	40,5[34,9;44,1]	43,2[40,5;48,4]	**I-II-III=0,0002** I-II=0,3 **I-III<0,0001** II-III=0,02

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
Безжировая масса, кг	47,9[45,5;54,6]	49,6[45,4;59,3]	54,65[49,9;66]	I-II-III=0,007
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
СММ, %	33,3[32;35,9]	32[30,8;36,7]	31,4[28,5;33,1]	I-II-III=0,02
СММ/ ТМ	58,76[58,5;59]	58,8[58,3;59,9]	59,2[58,9;60]	I-II-III=0,04
ИТМ, кг/м2	16,0[15,6;16,8]	16,7[15,9;18,7]	18,8[17,3;20,3]	I-II-III=0,048
ИЖМ, кг/м2	10,5[9,9;11,2]	11,8[10,3;13,9]	15,3[13,4;17,9]	**I-II-III=0,0045** I-II=0,02 **I-III=0,0003** II-III=0,12
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

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

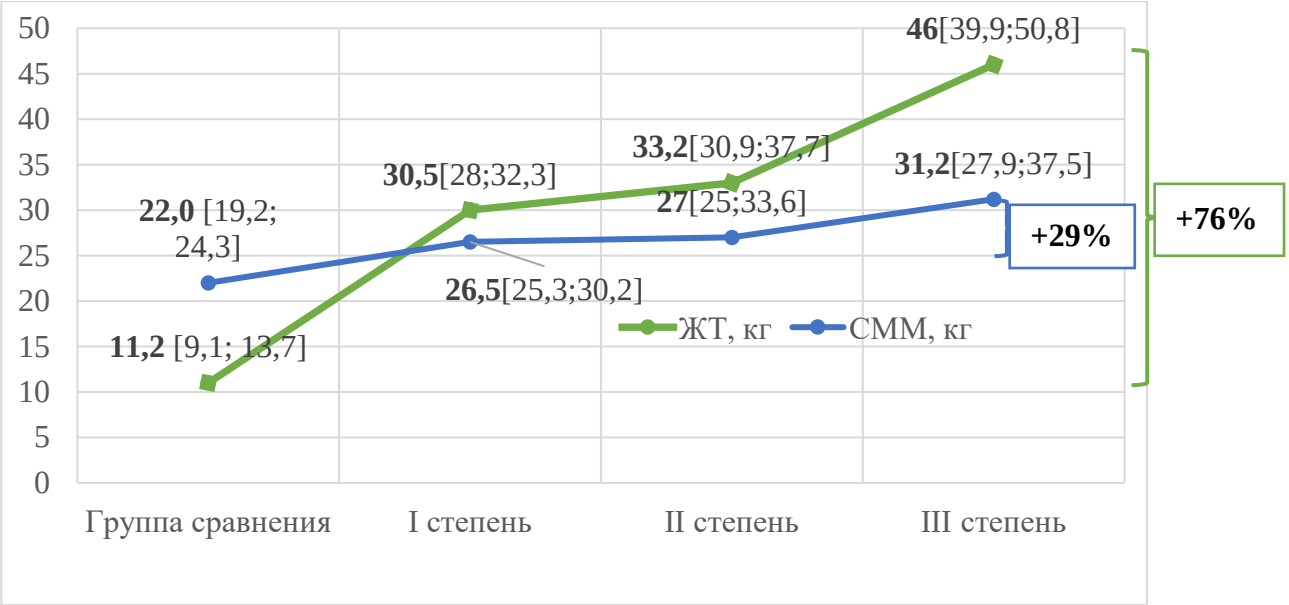

Рисунок 8. Содержание ЖМ и СММ при увеличении степени ожирения. Данные представлены в виде Me [Q1;Q3].

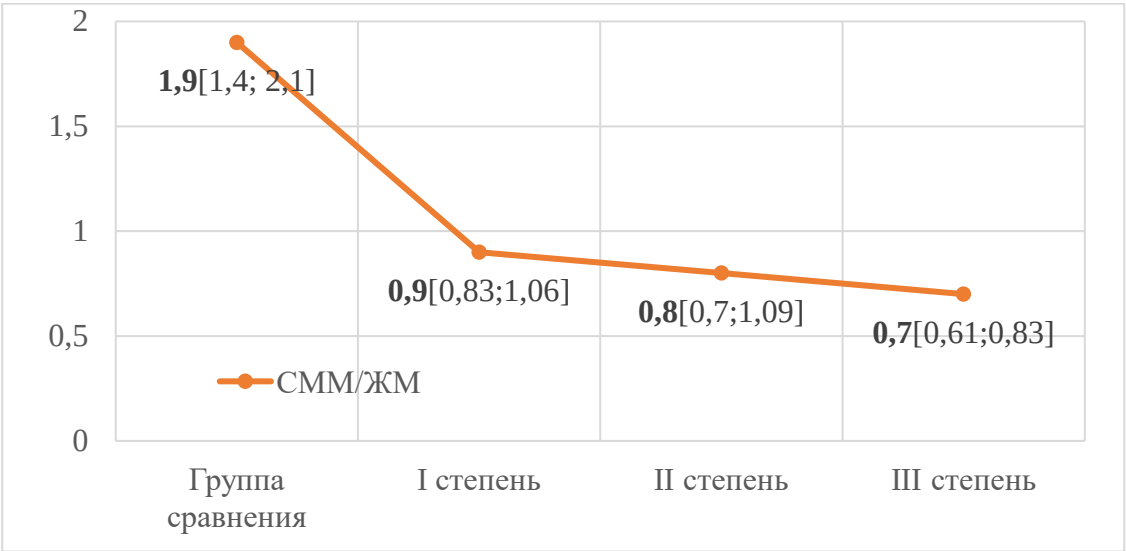

Рисунок 9. Соотношение СММ/ЖМ при увеличении степени ожирения. Данные представлены в виде Me [Q1;Q3].

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 данному индексу. 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

саркопеническим ожирением (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 саркопеническим ожирением, 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 саркопеническим ожирением (95% ДИ [71%;83%]).

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

Ввиду отсутствия «золотого стандарта» оценки саркопении у детей, использования различных методов и критериев ее определения, распространенность СО среди детей с ожирением и здоровых сверстников варьировалась от 5,66% до 69,7% у девочек и от 7,2% до 81,3% у мальчиков согласно данным систематического обзора Marcela Zembura и соавт. [28]. Самое масштабное исследование Isabel Gätjens и соавт. (n=15392) выявило наличие СО при значении ЖМ/ТМ> 90 перцентиля у 62,7% мальчиков и у 69,7% девочек с избыточной массой тела и ожирением (n=583) [36]. В работе Окорокова П.Л. и соавт. (n=557) распространенность СО составила 88,7% при оценке соотношения ЖМ/ТМ [170], что согласуется с результатами нашего исследования. В исследовании Carolin Sack и соавт. из 119 детей с ожирением возрастом 12.2 ± 2.2 лет у 69,7% выявлена саркопения при использовании индекса СММ/ТМ (ниже 1,25 у мальчиков и ниже 0,8 у девочек) [171], что согласуется с результатами нашего исследования.

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 имели большую длительность заболевания (7[5;9] лет vs 5[2,5;7] лет (p=0,017), тест Манна-Уитни) при сопоставимом возрасте начала прибавки в весе (8[5;10] лет и 9,5[7;11,5] (p=0,28, тест Манна-Уитни). Пациенты с СО имели статистически значимо большие значения массы тела, ИМТ и SDS ИМТ по сравнению с детьми без СО (Табл. 16).

Таблица 16. Антропометрические параметры пациентов с саркопеническим ожирением и с ожирением без саркопении.

Параметр*	СО (n=73)	Без СО (n=25)	*P***, тест Манна-Уитни
Рост, см	169[164,1;176,2]	168,65[164,95;175,25]	0,96
SDS роста	1[0,29;1,9]	1,69[0,8;2,3]	0,26
Масса тела, кг	99,2[85,9;109]	82,55[78,15;89,2]	**0,0004**
ИМТ	34,15[31,8;36,2]	29,1[26,9;31]	**0,0008**
SDS ИМТ	3,16[2,83;3,35]	2,32[2,06;2,79]	**<0,0001**

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

Пациенты с СО характеризовались статистически значимо большим абсолютным и относительным содержанием жировой ткани при сопоставимом количестве тощей, безжировой и скелетно-мышечной массы, статистически значимо отличались по соотношению ЖМ/ТМ и СММ/ЖМ (Табл. 17). Полученные различия подчеркивают важность определения не только количества жировой и тощей массы, а их соотношения ввиду непропорционального повышения содержания данных тканей при прогрессии ожирения.

Таблица 17. 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
Безжировая масса, кг	53,7[48;63,7]	52,7[46,6;56,7]	0,30
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/ТМ	59,04[58,65;59,87]	58,8[58,45;59,51]	0,55
ИТМ, кг/м2	17,81[16,64;19,58]	16,62[15,66;18,53]	0,047
ИЖМ, кг/м2	13,86[11,41;16,65]	12,02[10,27;14,79]	0,03
ЖМ/ТМ, кг/кг	0,81[0,7;0,96]	0,66[0,53;0,69]	**<0,0001**
СММ/ЖМ, кг/кг	0,73[0,62;0,83]	0,92[0,85;1,13]	**<0,0001**

* Me [Q1;Q3]; ** P_0=0,0045 с поправкой Бонферрони.

Известно, что СО сопряжено с высоким риском кардиометаболических осложнений и преждевременной смертности [30].

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 и АСТ, а также отмечена статистическая тенденция к более высокому уровню глюкозы на 120 мин ОГТТ, инсулина натощак, индекса HOMA и более низкому индексу Matsuda (Табл. 18).

Таблица 18. Лабораторные параметры пациентов с саркопеническим ожирением и с ожирением без саркопении.

Параметр*	СО (n=73)	Без СО (n=25)	*P***, тест Манна-Уитни
Холестерин, ммоль/л	4,26[3,68;4,64]	4,31[3,68;4,99]	0,68
Триглицериды, ммоль/л	1,19[0,98;1,65]	1,27[0,9;1,68]	0,74
ЛПВП, ммоль/л	1,08[0,94;1,2]	1,13[0,92;1,41]	0,4
ЛПНП, ммоль/л	2,61[2,24;3]	2,5[2,21;3,26]	0,9
АСТ, Ед/л	22[17;28]	16[14;18]	**0,003**
АЛТ, Ед/л	24[15;42]	12[11;18]	**0,0003**
Глюкоза, ммоль/л	4,9[4,6;5,2]	4,9[4,7;5,1]	0,9
Глюкоза на 60 мин, ммоль/л	7,43[6,6;8,87]	6,8[6,1;8,2]	0,2
Глюкоза на 120 мин, ммоль/л	6,36[5,6;7,1]	5,8[5,2;6,2]	0,04
Инсулин, Ед/л	27,4[21,4;34,9]	20,9[15,3;29,1]	0,04
Инсулин на 60 мин, Ед/л	137,9[91,48;200,85]	128[56,4;183,8]	0,3
Инсулин на 120 мин, Ед/л	97,89[66,58;160,7]	79,7[48,4;118,6]	0,1
Индекс Matsuda	1,78[1,37;2,44]	2,32[1,9;3,07]	0,02
Индекс HOMA	5,98[4,58;7,62]	4,92[3,11;6,47]	0,03

* Me [Q1;Q3]; ** P_0=0,0036 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 НАЖБ у 49 детей (98%, ДИ [89%;99%]) было выявлено СО. Таким образом наличие СО повышает вероятность развития

НАЖБП в стадии жирового гепатоза/стеатогепатита (ОШ=15,2, 95%ДИ 3,3;70).

ДЧ составила 96% (95%ДИ 88%;99%), ДС – 38% (95%ДИ 30%;42%), ПЦПР - 63% (95%ДИ 58%;65%), ПЦОР 90% (95%ДИ 69%;98%).

Согласно данным литературы, наличие СО у детей ассоциировано с увеличение риска ИР, НАЖБП, депрессии, кардиометаболических осложнений, с увеличением уровня воспалительных маркеров [28]. Полученные результаты в нашем исследовании согласуются с данными литературы, свидетельствующими о связи НАЖБП с саркопеническим ожирением у детей [171]–[173].

Таким образом, пациенты с ожирением характеризуются диспропорциональным увеличением жировой массы относительно тощей и скелетно-мышечной массы, высокой частотой СО. Половые различия композиционного состава тела отличаются у подростков с ожирением и у здоровых сверстников. Пациенты с СО имеют более высокий уровень трансаминаз, вероятность развития НАЖБП повышается в 15,2 раза при СО.

Ввиду того, что основным местом секреции миокинов и адипомиокинов является мышечная и жировая ткань, важно проанализировать выявленные особенности миокинового профиля с учетом статистически значимых различий в параметрах композиционного состава тела как у пациентов с ожирением, так и группы сравнения.

3.3.1 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; метод ранговой корреляции Спирмена, p_0=0,005 после поправки Бонферрони), 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).

В группе сравнения установлена положительная корреляционная связь ИЛ-6 с индексом тощей массы на уровне статистической тенденции (r=0,41, 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.

Несмотря на то, что ИЛ-6 оказывает положительное влияние на гипертрофию мышечной ткани и пролиферацию сателлитных клеток, выступая в роли миокина, при ожирении ИЛ-6 оказывает провоспалительное действие и способствует деградации белка, выступая в роли адипокина [174], [175]. Согласно данным литературы, при саркопении отмечается повышение уровня ИЛ-6 наряду с другими провоспалительными маркерами (ФНО-альфа, ИЛ-1) [176].

3.3.2 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; метод ранговой корреляции Спирмена, p_0=0,005 после поправки Бонферрони), 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 СММ относительно выраженного увеличения содержания ЖМ.

Согласно данным литературы, миостатин является ингибитором роста мышечной ткани и синтеза белка. При саркопении различного генеза и СО повышение уровня миостатина ассоциировано со снижением количества скелетно-мышечной массы и увеличением содержания жировой ткани [177].

3.3.3 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 индексом тощей массы 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).

Таким образом, концентрации декорина повышается при СО, что может быть связано как с увеличением содержания жировой, так и с повышением тощей массы. На уровень декорина в сыворотке крови у здоровых сверстников может влиять процентное содержание СММ.

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. С другой стороны, уменьшение содержания тощей и скелетно-мышечной массы относительно жировой при СО объясняет снижение уровня декорина. Напротив, тенденция к более высокому уровню

декорина у здоровых сверстников может быть связана со статистически значимо большим процентным содержанием СММ.

3.3.4 Взаимосвязь особенностей композиционного состава тела с уровнем ирисина.

Корреляционный анализ в группе пациентов с ожирением выявил отрицательную взаимосвязь уровня ирисина с количеством ЖТ (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.

Ирисин выступает в роли промиогенного фактора и оказывает протекторное действие в отношении деградации мышечной ткани. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о снижении уровня ирисина у пациентов с СО [178], [179]. В отношении композиционного состава тела, отмечаются противоречивые данные как у взрослых пациентов, так и у детей. Ряд исследований отмечают положительные корреляционные связи с количеством жировой ткани [163], другие с количеством тощей и скелетно-мышечной массы [118], третьи не отмечают взаимосвязи ирисина с показателями композиционного состава тела [108].

3.3.5 Взаимосвязь особенностей композиционного состава тела с уровнем ФРФ-21.

Корреляционный анализ в группе пациентов с ожирением выявил положительную взаимосвязь уровня ФРФ-21 с количеством ЖТ (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.

Согласно данным литературы, ФРФ-21 способствует дифференцировке миобластов, активации митофагии и оказывает противовоспалительное действие [180]. При саркопении отмечается повышение уровня ФРФ-21 [181], которое может носить компенсаторный характер, препятствуя деградации мышечной ткани.

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.

3.4 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. 19).

Таблица 19. 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**

* Me [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, p0=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 HOMA (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, p0=0,0036 после поправки Бонферрони).

Подобные результаты получены в работе Young Suk Shim [162], в которой выявлено снижение уровня ирисина у детей с метаболически осложненным ожирением по сравнению с пациентами без метаболических осложнений (p=0,002). Также в ходе исследования были выявлены отрицательные корреляционные связи ирисина с уровнем глюкозы натощак (r=-0,51, p=0,001), триглицеридов (r= -0,33, p=0,03), индексом HOMA (r= -0,3, p=0,05). В работе Yeon-Kyung Choi и соавт. уровень ирисина был статистически значимо ниже (p=0,003) у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами с нормогликемией при сопоставимом ИМТ (24,53+/-1,12 и 24,53+/-1,16). Также была выявлена отрицательная корреляционная связь с уровнем гликированного гемоглобина, триглицеридов и уровнем глюкозы на 120 мин ОГТТ.

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 HOMA (r=0,45, p=0,00004) и отрицательную взаимосвязь с индексом Matsuda (r= -0,53, p=0,000001; метод ранговой корреляции Спирмена,

p0=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).

Данные литературы свидетельствуют о повышении уровня ФРФ-21 при ожирении, НАЖБП и инсулинорезистентности [176], [177], что согласуется с результатами нашего исследования. Авторы рассматривают ФРФ-21 как предиктор развития НАЖБП. Увеличение его концентрации при данных состояниях связывают с резистентностью тканей к действию ФРФ-21, что препятствует реализации его позитивных эффектов. ФРФ-21 оказывает положительное действие на липидный и углеводный обмен, повышает чувствительность жировой и мышечной ткани к инсулину, влияет на различные этапы патогенеза НАЖБП, препятствуя избыточному накоплению липидов в печени, оказывая противовоспалительное, антифиброзное и антиоксидантное действие, благодаря чему аналоги ФРФ-21 представляют собой перспективный класс терапии НАЖБП [178].

В нашем исследовании отмечена статистическая тенденция к повышению уровня **ИЛ-6** при МОО. Корреляционных связей ИЛ-6 с лабораторными показателями у пациентов с ожирением не отмечено.

Данные литературы свидетельствуют о повышении уровня ИЛ-6 у детей с ожирением, осложненным предиабетом или СД 2 типа [182]. Помимо этого, у детей с ожирением и нормогликемией не отмечалось корреляционных связей ИЛ-6 с лабораторными показателями [183], что согласуется с результатами нашего исследования.

У пациентов с МОО отмечена статистическая тенденция к повышению уровня **миостатина**. Корреляционных связей миостатина с лабораторными показателями не выявлено.

По данным литературы связь миостатина с нарушением углеводного обмена неоднозначна. У взрослых пациентов с ожирением отмечают наличие положительных корреляционных связей миостатина с уровнем инсулина, гликированного гемоглобина и индексом HOMA, а также повышенный уровень миостатина при СД 2 типа [155], [156]. Исследования у детей свидетельствуют как об отсутствии, так и о наличии слабой корреляционной связи мистатина с показателями углеводного обмена [183], [184]. В работе S. Ehehalt и соавт. у детей не было выявлено взаимосвязи миостатина с уровнем инсулина и индексом HOMA как на этапе до, так и после снижения массы тела (увеличение содержания тощей массы и снижение жировой массы) и улучшения показателей углеводного обмена [183]. В нашем исследовании не выявлено взаимосвязи миостатина с лабораторными показателями, что может быть обусловлено отсутствием в нашей выборке пациентов с СД 2 типа и наличием незначительного числа детей с НТГ, а также особенностями детского возраста. Таким образом, в нашей работе уровень миостатина преимущественно связан с изменениями композиционного состава тела у детей с ожирением, а не с метаболическим осложнениями.

Согласно полученным результатам, выявлена статистическая тенденция к повышению уровня **декорина** при МОО. Также отмечено, что концентрация декорина выше у пациентов с ИР, чем у детей с нормоинсулинемией 6637[4568;8935] пг/мл vs 4471[3695;7685] пг/мл, p=0,045 (тест Манна-Уитни, p_0=0,01 после поправки Бонферрони).

Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную взаимосвязь декорина в сыворотке крови с уровнем инсулина натощак (r=0,39, p=0,0006), индексом HOMA (r=0,35, p=0,002) и отрицательную корреляционную связь с индексом Matsuda (r= -0,27, p=0,02), а также положительную связь на уровне статистической тенденции с уровнем инсулина на 30 мин ОГТТ (r=0,26, p=0,04; метод ранговой корреляции Спирмена, p_0=0,0036 после поправки Бонферрони).

При ожирении и связанных с ним осложнениях основным местом секреции декорина является висцеральная жировая ткань, увеличение содержания которой ассоциировано с неблагоприятным метаболическим профилем. В работе K Bolton и соавт. выявили повышение уровня миостатина в сыворотке крови и увеличение экспрессии мРНК в висцеральной жировой ткани у пациентов с СД 2 по сравнению с лицами с нормогликемией [158]. Также авторы выявили положительную корреляционную связь с уровнем глюкозы натощак и на 120 мин ОГТТ у пациентов с СД 2 типа. В нашей работе уровень декорина был выше у детей с метаболически осложненным ожирением и ИР, также была выявлена взаимосвязь декорина с уровнем инсулина и индексами чувствительности к инсулину, что в целом согласуется с данными литературы.

Таким образом, у пациентов с МОО и НАЖБП статистически значимо повышен уровень ФРФ-21 и снижена концентрация ирисина. Отмечена тенденция к повышению уровней ИЛ-6, миостатина и декорина у детей с МОО.

3.5 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: метаболически осложненное ожирение (p=0,004) и саркопеническое (p=0,0003).

Уравнение регрессии: y = 23 – 6,7·X1 – 8,4·X2, где X1 =1 при МОО, X1 =0 при МЗО, X2 =1 при СО, X2 =0 при отсутствии СО. Полученная модель статистически значима (p=0,00001, Хи-квадрат).

Далее проведен ROC-анализ для оценки пороговых значений ирисина (Табл. 20, рис. 10 и 11).

Таблица 20. ROC-анализ ирисина для метаболически осложненного (1) и саркопенического ожирения (2).

Показатель	Площадь пол 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

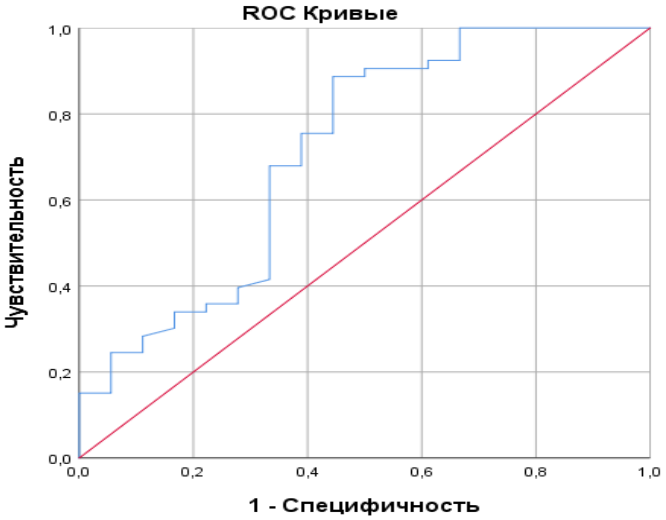

Рисунок 10. ROC-анализ ирисина для саркопенического ожирения

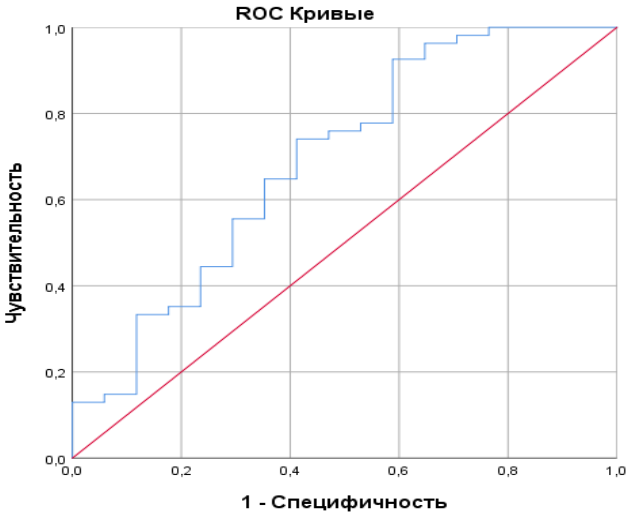

Рисунок 11. ROC-анализ ирисина для метаболически осложненного ожирения.

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. 21 и 22.

Таблица 21. 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

СО- саркопеническое ожирение

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 22. Таблица сопряженности. Связь уровня ирисина и наличия метаболически осложненного ожирения 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·X1, где X1 =1 при СО, X1 =0 при отсутствии СО.

Далее проведен ROC-анализ для оценки пороговых значений ирисина (Табл. 23, рис. 12).

Таблица 23. ROC-анализ миостатина для саркопенического ожирения.

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

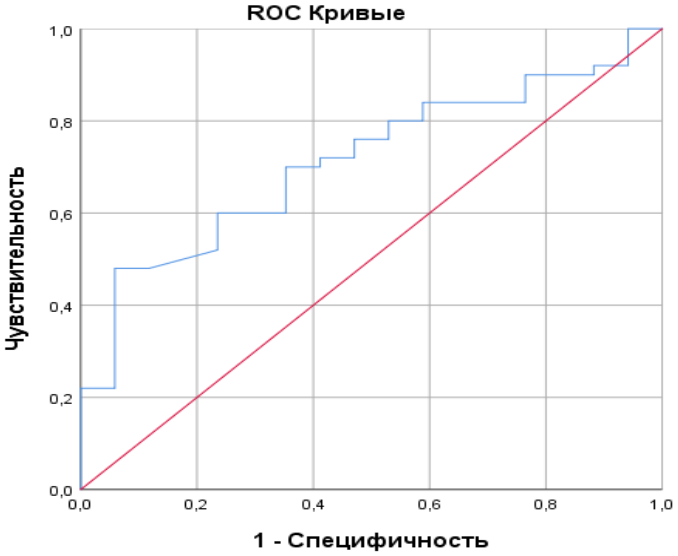

Рисунок 12. ROC-анализ миостатина для саркопенического ожирения

Согласно критерию баланса, пороговое значение (cut-off) миостатина составило 29,2 нг/мл для СО. Таблица сопряженности миостатина представлена в табл. 24.

Таблица 24. 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

СО- саркопеническое ожирение

Выявлено статистически значимо большее количество пациентов с СО при уровне миостаина 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%.

Полученные результаты согласуются с исследованиями, свидетельствующими о снижении уровня ирисина и повышении концентрации миостатина, выступающих в качестве предикторов СО [179].

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

Далее проведен ROC-анализ для оценки пороговых значений ФРФ-21 (Табл. 25, рис. 13).

Уравнение регрессии: $y = 97 + 79 \cdot X1$, где X1 =1 при наличии НАЖБП, X1 =0 при отсутствии НАЖБП.

Таблица 25. ROC-анализ ФРФ-21 для НАЖБП при ожирении у детей.

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

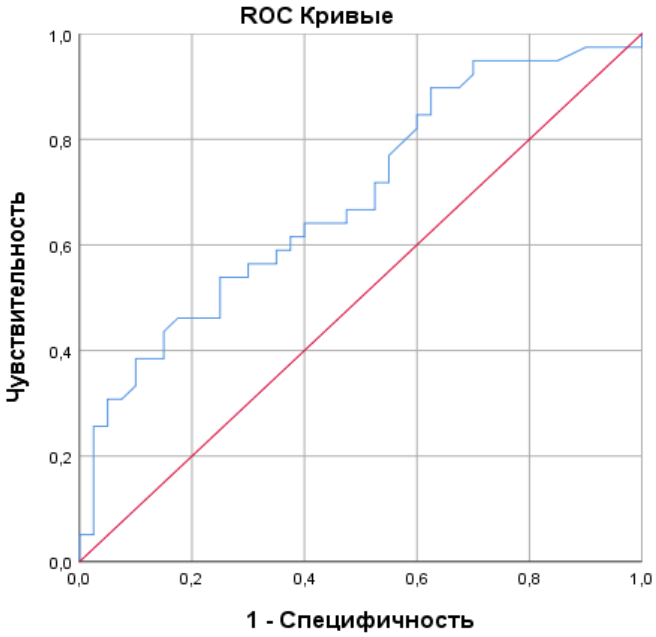

Рисунок 13. ROC-анализ ФРФ-21 для НАЖБП при ожирении у детей.

Согласно критерию баланса, пороговое значение (cut-off) ФРФ-21 составило 60 нг/мл. Таблица сопряженности представлена в табл.26.

Таблица 26. 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

СО- саркопеническое ожирение

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%.

3.6 Взаимосвязь миокинов 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. Продолжительность пеших ФН составила 495[462;693] МЕТ/мин/нед, средней интенсивности 320[240;480] МЕТ/мин/нед, высокой интенсивности 1440[960;2880] МЕТ/мин/нед, общей ФН 693[462;1626] МЕТ/мин/нед.

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. Продолжительность пеших ФН составила 594[578;693] МЕТ/мин/нед, средней интенсивности 320[240;480] МЕТ/мин/нед, высокой интенсивности 2160[1440;2400] МЕТ/мин/нед, общей ФН 834[578;1644] МЕТ/мин/нед.

Пациенты с ожирением и группа сравнения статистически значимо не различались по продолжительности ФА (табл. 27; данные переведены из МЕТ/мин/нед в мин/нед).

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. Тенденция к снижению уровня ИЛ-6 не достигла статистической значимости (p=0,3, тест Краскела-Уоллиса).

Корреляционный анализ выявил отрицательную связь ИЛ-6 с продолжительностью пешей ФА (МЕТ/мин/нед) на уровне статистической тенденции (r= -0,25, p=0,02; метод ранговой корреляции Спирмена, p_0=0,013 после поправки Бонферрони).

Таблица 27. 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

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

Концентрации ИЛ-6 у группы сравнения при разном уровне ФА статистически значимо не различались (p=0,3, тест Краскела-Уоллиса). При низком уровне ФА концентрация ИЛ-6 составила 0,57[0,18;0,85] пг/мл, при среднем – 0,79[0,3;0,94] пг/мл, при высоком – 0,43[0,15;0,55] пг/мл. Корреляционных связей ИЛ-6 с исследуемыми показателями ФА у группы сравнения не выявлено.

По данным литературы выявлено снижение концентрации ИЛ-6 и тенденция к снижению ФНО-альфа при повышении аэробной выносливости (уровня МПК – максимального потребления кислорода) как у детей с ожирением, так и у сверстников с нормальным весом [147], [185]. По данным мета-анализа у детей с ожирением и избыточной массой тела (n=623) выявлено снижение уровней ИЛ-6 (p=0,08) и СРБ (p=0,002) при снижении массы тела в среднем на 3,2 кг, жировой массы на 1,95% при отсутствии значимого повышения содержания тощей массы на фоне регулярных ФН (3 и более раз в неделю на протяжении от 2 до 6 месяцев) [186]. Также есть исследования,

свидетельствующие об отсутствии изменений концентрации ИЛ-6 у подростков с ожирением на фоне регулярных ФН [187].

У пациентов с ожирением при низком уровне ФА концентрация **миостатина** составила 29,97[25,38;34,47] нг/мл, при среднем – 27,74[22,71;32,12] нг/мл, при высоком – 24,36[20,61;36,61] нг/мл. Статистически значимых различий концентраций миостина при повышении уровня повседневной ФА не выявлено (p=0,55, тест Краскела-Уоллиса).

У группы сравнения при низком уровне ФА концентрация миостатина составила 27,4[21.33;30.02] нг/мл, при среднем – 26,31[22,21;30,25] нг/мл, при высоком – 22,3[17,5;26,24] нг/мл. Статистически значимых различий не выявлено (p=0,4, тест Краскела-Уоллиса).

Корреляционных связей миостатина с исследуемыми показателями ФА как у пациентов с ожирением, так и у группы сравнения не выявлено.

Литературные источники свидетельствуют о противоречивых данных уровня миостатина на фоне регулярных ФН. Отмечается как снижение, так и повышение, а также отсутствие изменений концентрации миостина [188], [189], что может быть связано с различным видом тренировок, с дифференцированной интенсивностью и продолжительностью упражнений.

При низком уровне ФА концентрация **декорина** составила 6319,4[4455,63;9798,5] пг/мл, при среднем – 6094,1[3858,55;8934,7] пг/мл, при высоком – 4605,92[3391;5734,1] пг/мл. Статистически значимых различий концентрации декорина при повышении уровня повседневной ФА не выявлено (p=0,15, тест Краскела-Уоллиса).

В группе пациентов с ожирением выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между концентрацией декорина с продолжительностью пешей активности, выраженной в МЕТ/мин/нед (r= -0,35, p=0,002) и общей ФА (МЕТ/мин/нед) (r= -0,31, p=0,007; метод ранговой корреляции Спирмена, p_0=0,013 после поправки Бонферрони).

У детей группы сравнения концентрация декорина составила 6585,35[5001,4;10540,45] пг/мл, 7551,65[5172,05;10766,5] пг/мл и 8147,7[4302,7;13151,6] пг/мл для низкого, среднего и высокого уровня ФА. Статистически значимых различий не выявлено (p=0,7, тест Краскела-Уоллиса). Корреляционных связей декорина с исследуемыми показателями ФА у группы сравнения не отмечено.

Исследования декорина на фоне регулярных ФН немногочисленны. В работе T. Kanzleiter и соавт. отмечалось повышение уровня экспрессии декорина у здоровых лиц на фоне регулярных силовых тренировок в течение 12 недель, но не было выявлено изменений у пациентов с СД 2 типа [79]. В исследовании A. Ataeinosrat и соавт. у пациентов с ожирением выявлено повышение уровня декорина после интервальных силовых тренировок разной интенсивности [190]. Напротив, в работе K. Micielska и соавт. не выявлено изменений декорина на фоне регулярных высокоинтенсивных тренировок у пациентов с ИР [189].

У детей с ожирением концентрация **ирисина** составила 8,47[5,04;14,63] мкг/мл, 8,88[6,68;27,69] мкг/мл, 11,2[6,92;33,32] мкг/мл для низкого, среднего и высокого уровня ФА. Статистически значимых различий концентрации ирисина при повышении уровня повседневной ФА не отмечалось (p=0,3 тест Краскела-Уоллиса).

Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную связь ирисина с продолжительностью пешей ходьбы (r=0,34, p=0,012; метод ранговой корреляции Спирмена, p_0=0,013 после поправки Бонферрони).

Отмечена статистическая тенденция к повышению концентрации ирисина у группы сравнения (p=0,087, тест Краскела-Уоллиса). Концентрация ирисина составила 7,94[6,86;10,7] мкг/мл, 8,56[5,6;10,27] мкг/мл, 11,54[9,48;15,18] мкг/мл для низкого, среднего и высокого уровня ФА. Выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь

между ирисином и продолжительностью высокоинтенсивных ФН (r=0,94, p=0,001; метод ранговой корреляции Спирмена, p_0=0,013 после поправки Бонферрони).

Полученные результаты согласуются с данными литературы. В работе Han Byul Jang и соавт. у подростков с нормальным весом выявлена повышенная концентрация ирисина при высоком уровне ФА по сравнению с детьми, ведущими малоподвижный образ жизни (p=0,038), что не было отмечено у детей с ожирением [163].

Сывороточная концентрация **ФРФ-21** у детей с ожирением составила 95,49[49,82;201] пг/мл, 83,31[46,02;232,96] пг/мл, 66,36[42,25;153,51] пг/мл для низкого, среднего и высокого уровня ФА. Статистически значимых различий не выявлено (p=0,5, тест Краскела-Уоллиса).

Концентрация ФРФ-21 у группы сравнения составила 51,91[47,44;104,53] пг/мл, 52,26[50,32;103,31] пг/мл, 78,85[46,02;87,66] пг/мл для низкого, среднего и высокого уровня ФА. Статистически значимых различий не выявлено (p=0,6, тест Краскела-Уоллиса).

Корреляционных связей ФРФ-21 с исследуемыми показателями ФА как у пациентов с ожирением, так и у группы сравнения не выявлено.

Согласно данным литературы, изменение уровня ФРФ-21 на фоне регулярных ФН различается у пациентов с ожирением и у лиц с нормальным весом, а также зависит от вида выполняемых упражнений [191]. У пациентов с ожирением на фоне ФН отмечается уменьшение уровня ФРФ-21, которое связывают со снижением резистентности к ФРФ-21. У здоровых лиц, напротив, регулярные тренировки способствуют повышению уровня ФРФ-21 [192]. Однако в ряде исследований не отмечается изменение концентрации ФРФ-21 как у пациентов с ожирением, так и людей с нормальной массой тела [193], [194]. В нашем исследовании не получено статистически значимых изменений концентрации ФРФ-21, что может быть связано с отсутствием

систематических ФН у большинства пациентов с ожирением и группы сравнения, а также ввиду разных видов тренировок.

Таким образом, 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. Повышение продолжительности пешей ходьбы способствует снижению уровня декорина, а также повышению уровня ирисина у подростков с ожирением. Увеличение продолжительности общей ФА ассоциировано со снижением уровня декорина у пациентов с ожирением. Увеличение продолжительности высокоинтенсивных ФН способствует повышению уровня ирисина у группы сравнения.

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

Подгруппы пациентов с ожирением по виду ФН были сопоставим 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.

У детей группы сравнения, выполняющих ФН разной интенсивности, продолжительность ходьбы пешком и общей ФА (МЕТ-мин/нед) была статистически значимо выше, чем у подростков, выполняющих ФН разной длительности (p=0,004 и p=0,007, соответственно, тест Краскела-Уоллиса).

Уровни миокинов после разных физических нагрузок представлены в таблицах 28 и 29.

3.7.1 Динамика уровня ИЛ-6 при физических нагрузках.

У пациентов с ожирением 30-минутная ФН статистически значимо не влияла на изменение концентрации **ИЛ-6**. После 60 мин ФН уровень ИЛ-6 статистически значимо увеличился на 59[-19;123] % по сравнению с базальным.

В группе сравнения уровень ИЛ-6 статистически значимо увеличился после 30 и 60 мин ФН на 66[20;164] % и 107[79;322] % по сравнению с базальным. Степень повышения ИЛ-6 после 30 мин ФН у группы сравнения была статистически значимо выше, чем у детей с ожирением (p=0,035). Тенденция к более высокому уровню ИЛ-6 после ФН в течение часа у здоровых сверстников по сравнению с подростками с ожирением не достигла статистической значимости (p=0,08).

У пациентов с ожирением уровень **ИЛ-6** статистически значимо увеличился после ФН низкой и умеренной интенсивности на 40[-6;109] % и 83[13;210] %, соответственно.

У группы сравнения максимальное повышение ИЛ-6 отмечено после ФН умеренной интенсивности на 114[81;176] % по сравнению с базальным. После ФН легкой интенсивности уровень ИЛ-6 увеличился на 54[-8;88] %.

Отмечена тенденция к более высокому уровню ИЛ-6 у группы сравнения после ФН разной интенсивности.

Таким образом, короткие низкоинтенсивные упражнения (до 30 мин) недостаточны для секреции сокращающимися скелетными мышцами значимого количества ИЛ-6 у подростков с ожирением. Удлинение продолжительности тренировки низкой интенсивности приводит к умеренному повышению уровня ИЛ-6, а увеличение интенсивности ФН сопровождается максимальным повышением его уровня.

Полученные результаты, согласуются с данными литературы, свидетельствующими о повышение уровня ИЛ-6 в ответ на ФН как у лиц с

нормальной массой тела, так и с ожирением [195]–[197]. Более выраженное повышение ИЛ-6 отмечается в ответ на увеличение продолжительности и интенсивности упражнений [198], помимо это снижение запасов мышечного гликогена и накопление лактата стимулирует его высвобождение из сокращающихся мышечных волокон [199].

3.7.2 Динамика уровня миостатина при физических нагрузках.

Уровень **миостатина** у подростков с ожирением статистически значимо увеличивается после 60-минутных ФН на 36[12;70] %. После ФН в течение 30 мин отмечена тенденция к повышению уровня миостатина на 13[-7;35] %. У группы сравнения только удлинение тренировки (до 60 мин) приводит к статистически значимому повышению уровня миостатина на 34[21;64] %. Подъем уровня миостатина после 30 мин ФН у детей с ожирением статистически значимо выше, чем у здоровых сверстников (p=0,034).

ФН низкой и умеренной интенсивности у подростков с ожирением приводят к статистически значимому повышению уровня **миостатина** на 26[10;45] % и 36[17;55] %, соответственно. У здоровых сверстников только увеличение интенсивности ФН сопровождается статистически значимым повышением концентрации миостатина на 39[26;71] %.

Таким образом, удлинение времени тренировки низкой интенсивности и увеличение интенсивности ФН сопровождаются умеренным повышением уровня миостатина как у пациентов с ожирением, так и здоровых сверстников.

Согласно данным литературы, после ФН может отмечаться транзиторное повышение уровня миостатина с последующим снижением его концентрации. В работе B. Kabak и соавт. после высокоинтенсивных интервальных тренировок уровень миостатина статистически значимо повысился как у спортсменов, так и у мужчин с нормальной массой тела, ведущих малоподвижный образ жизни, а спустя 3 часа снизился до исходной концентрации [200]. Подобные результаты отмечены и в другом исследовании [201]. У спортсменов после ультрамарафона также выявлено выраженное повышение уровня миостатина [202]. Точного объяснения механизма и

причины повышения миостатина в литературе не найдено. Авторы предполагают, что транзиторный характер повышения миостатина не приводит к снижению анаболической реакции после физических упражнений. Также можно предположить, что ввиду антагонистического действия миостатина и декорина на мышечную ткань, отсутствие значимого повышения концентрации декорина в ответ на ФН, могло способствовать транзиторному подъему уровня миостатина.

3.7.3 Динамика уровня декорина при физических нагрузках.

Статистически значимых изменений концентрации **декорина** после ФН разной продолжительности и интенсивности как у пациентов с ожирением, так и у группы сравнения не выявлено.

Исследования декорина после ФН немногочисленны и проведены на небольших выборках пациентов. Данные литературы свидетельствуют о повышении уровня декорина преимущественно в ответ на силовые тренировки, чем кардионагрузки. В ряде исследований после выполнения силовых упражнений у спортсменов и мужчин, ведущий активный образ жизни, выявлено статистически значимое повышение уровня декорина [79], [203]. Помимо этого, более высокая кардиореспираторная выносливость способствовала повышению концентрации декорина [79]. В работе P. Knuiman и соавт. не отмечено статистически значимого изменения концентрации декорина как после упражнений на выносливость, так и после силовых тренировок [204]. Отсутствие значимого повышения концентрации декорина в нашем исследовании как у детей с ожирением, так и у группы сравнения может быть обусловлено как малоподвижным образом жизни и видом ФН, так и возможным нарушением секреции декорина при ожирении.

3.7.4 Динамика уровня ирисина при физических нагрузках.

Выявлен дифференцированный ответ **ирисина** на ФН как у детей с ожирением, так и у группы сравнения.

Концентрация ирисина после 30-минутной тренировки у 75% (n=37) детей с ожирением снизилась на -26[-40;-9]% и увеличилась на 30[19;41]% у 25% (n=13) подростков. При удлинении ФН до 60 минут уровень ирисина снизился на -33[-38;-26]% у 25% (n=13) подростков и увеличился на 93[23;146] % у 75% (n=37) пациентов с ожирением.

В группе сравнения уровень ирисина снизился на -27[-59;-10]% у 55% (n=10) детей и увеличился на 37[23;46] % у 44% (n=8) подростков после 30 минут ФН. Концентрация ирисина после 60 минут ФН снизилась на -15[-26;-1.5] % у 22% (n=4) детей и увеличилась на 47[23;98] % у 78% (n=14) подростков.

Таким образом, короткие (30-минутные) тренировки у большинства пациентов с ожирением и у группы сравнения приводят к умеренному снижению уровня ирисина. Напротив, удлинение ФН до 60 минут у подростков с ожирением сопровождается максимальным повышением концентрации ирисина у преобладающей части пациентов с ожирением и умеренным повышением уровня ирисина у группы сравнения.

После тренировки легкой интенсивности у 33% (n=16) пациентов с ожирением уровень **ирисина** снизился на -10[-35;-3] %, у 67% (n=33) пациентов увеличился на 30[22;91] %. После ФН умеренной интенсивности у 39% (n=19) подростков с ожирением уровень ирисина снизился на -13[-23;-10] %, у 61% (n=30) подростка увеличился на 39[18;100] %.

В группе сравнения уровень ирисина снизился на -20[-21;-6] % у 39% (n=7) детей и увеличился на 77[13;111]% у 61% (n=11) подростков после НИФН. Концентрация ирисина после УИФН снизилась на -24[-26;-1]% у 22% (n=4) и увеличилась на 96[44;123]% у 78% (n=14) подростков.

Таким образом, ФН низкой интенсивности в течение 60 мин приводят к максимальному повышению ирисина у детей с ожирением. ФН умеренной интенсивности сопровождаются максимальным подъемом уровня ирисина у группы сравнения и умеренным повышением у пациентов с ожирением.

Данные литературы также свидетельствуют о разнонаправленном изменении уровня ирисина в ответ на ФН. Как у детей, так и у взрослых отмечается повышение, снижение или отсутствие значимого изменения концентрации ирисина [108], [200], [205], что согласуется с результатами нашего исследования. В статье R. Lagzdina и соавт. (n=84) у 23% здоровых взрослых после однократной аэробной ФН уровень ирисина уменьшился, у 19% увеличился, а у 58% не было выявлено статистически значимого изменения концентрации ирисина [205]. Также нельзя исключать влияние ожирения и метаболических осложнений, которые могли препятствовать повышению концентрации ирисина.

3.7.5 Динамика уровня ФРФ-21 при физических нагрузках.

Отмечено статистически значимое снижение уровня ФРФ-21 после коротких (30-минутных) ФН как у пациентов с ожирением, так и у группы сравнения на -43[-63;10]% и на -12[-32;-3]%, соответственно. Увеличение продолжительности тренировки не приводило к статистически значимому изменению уровня ФРФ-21 у обеих групп.

Тенденция к повышению концентрации ФРФ-21 после ФН низкой и умеренной интенсивности у детей с ожирением не достигла статистической значимости. Повышение интенсивности тренировки приводило к повышению уровня ФРФ-21 у группы сравнения на 18[-2;60]%.

Таким образом, отмечена тенденция к более выраженному снижению концентрации ФРФ-21 у пациентов с ожирением после коротких низкоинтенсивных тренировок. Увеличение длительности и интенсивности ФН не приводило к статистически значимому изменению уровня ФРФ-21 у подростков с ожирением. Тренировки умеренной интенсивности сопровождались повышением уровня ФРФ-21 у группы сравнения.

Согласно данным мета-анализа Mousa Khalafi и соавт. интенсивные ФН приводили к повышению уровня ФРФ-21 у взрослых с нормальной массой тела сразу после тренировки и сохранялись повышенными в течение 1 час [206]. Напротив, у пациентов с избыточной массой тела и ожирением не отмечалось

статистически значимого повышения ФРФ-21 сразу после ФН, а через час отмечена тенденция к повышению его концентрации [206]. В нашей работе только у детей группы сравнения отмечалось возрастание уровня ФРФ-21 в ответ на ФН умеренной интенсивности, что согласуется с данными литературы. Принимая во внимания, что ФРФ-21 секретируется миоцитами, адипоцитами и гепатоцитами, наличие ожирения и НАЖБП могли препятствовать адекватному повышению ФРФ-21 в ответ на ФН.

Мобилизация жиров из мышечной и жировой ткани во время ФН является важным фактором, влияющим на снижение и поддержание массы тела. Согласно данным литературы, окисление жиров, определенное методом непрямой калориметрии, снижается при увеличении интенсивности ФН [207]. Максимальная скорость окисления жиров у пациентов с ожирением по данным различных авторов отмечается при ФН низкой и умеренной интенсивности [207-210].

Таким образом, удлинение продолжительности ФН низкой интенсивности приводит к умеренному повышению уровня ИЛ-6 и миостатина, максимальному подъему уровня ирисина. ФН умеренной интенсивности сопровождаются максимальным повышением уровня ИЛ-6, умеренным повышением миостатина и ирисина. 30-минутные ФН низкой интенсивности недостаточны для секреции сокращающимися скелетными мышцами значимого количества миокинов. Наряду с повышением уровня миокинов, ФН низкой интенсивности длительностью 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 28. 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]; ** P_0=0,01 с поправкой Бонферрони.

Таблица 29. Уровень миокинов после физической нагрузки разной интенсивности.

Название миокина	Группа	Уровень миокина в покое*	Уровень миокина после ФН разной интенсивности*		Критерий Уилкоксона **P 1-2	Критерий Уилкоксона **P 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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних 20 лет установили, что миоциты синтезируют и секретируют сигнальные молекулы белковой природы – миокины. Они действуют ауто- и паракринно в пределах мышечной ткани, а также эндокринно, взаимодействуя с разными органами и тканями. В ответ на сокращение мышечных волокон уровень миокинов повышается, опосредуя положительные эффекты ФН. Ожирение, метаболические осложнения, саркопения приводят к изменению миокинового профиля, повышению уровня провоспалительных цитокинов – адипомиокинов, которые препятствуют адекватному увеличению концентрации миокинов в ответ на упражнения.

В проведённое исследование было включено 134 пациента: 98 подростков с конституционально-экзогенным ожирением и 36 детей группы сравнения. У пациентов с ожирением выявлено статистически значимое повышение уровня ИЛ-6, тенденция к повышению уровней миостатина и ФРФ21 по сравнению со здоровыми сверстниками. При увеличении степени ожирения отмечалось повышение концентрации миостатина и снижение уровня ирисина, а уровни ИЛ-6, декорина и ФРФ-21 не зависели от степени ожирения.

Композиционный состав тела пациентов с ожирением характеризовался диспропорциональным увеличением жировой относительно тощей и скелетно-мышечной массы, высокой частотой СО при расчете индексов ЖМ/ТМ и СММ/ЖМ. При СО у детей отмечается статистически значимое повышение миостатина и снижение ирисина, выявлена тенденция к повышению уровней ИЛ-6, декорина и ФРФ-21. Повышение концентрации миостатин и снижение ирисина ассоциированы с СО у детей. Дети с СО имели высокую вероятность развития НАЖБП. Повышение уровня ФРФ-21 ассоциировано с НАЖБ у детей с ожирением. Полученные различия подчеркивают важность определения не только количества жировой массы и СММ, а их соотношения для ранней диагностики саркопенического ожирения.

У пациентов с метаболически осложненным ожирением статистически значимо повышен уровень ФРФ-21 и снижена концентрация ирисина, отмечена тенденция к повышению уровней ИЛ-6, миостатина и декорина.

Уровень повседневной ФА не влиял на концентрацию миокинов. Повышение продолжительности пешей ходьбы способствует снижению уровня декорина, а также повышению уровня ирисина у подростков с ожирением. Увеличение продолжительности общей ФА ассоциировано со снижением уровня декорина у пациентов с ожирением. Увеличение продолжительности высокоинтенсивных ФН способствует повышению уровня ирисина у здоровых сверстников.

Выявлен различный миокиновый профиль в ответ на разные ФН у детей с ожирением и у группы сравнения. Удлинение продолжительности ФН низкой интенсивности приводило к умеренному повышению уровня ИЛ-6 и миостатина, максимальному подъему уровня ирисина. ФН умеренной интенсивности сопровождались максимальным повышением уровня ИЛ-6, умеренным повышением миостатина и ирисина. 30-минутные ФН низкой интенсивности недостаточны для секреции 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.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АТФ – аденозинтрифосфат

БежЖТ – бежевая жировая ткань

БЖТ - белая жировая ткань

БурЖТ – бурая жировая ткань

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДК – дыхательный коэффициент

ЖМ - жировая масса

ЖМ/ТМ - соотношение жировой массы к тощей массе

ИЖМ - индекс жировой массы

ИЛ-10 - интерлейкин-10

ИЛ-6 - интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ИТМ - индекс тощей массы

ИФР-1 - инсулиноподобный фактор роста-1

КТ – компьютерная томография

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МВ - мышечные волокна

МРТ – магнитно-резонансная томография

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

ФНО-α - фактор некроза опухолей - альфа

ФРФ-21 - Фактор роста фибробластов -21

ФУ - физические упражнения

ACVR2B - активиновый рецептор II типа

AKT – серин/треониновая протеинкиназа B

AMPK – 5'АМФ-активируемая протеинкиназа

CaMKII - Ca2+/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II

FAP - белок, активирующий фибробласты

FSTL3 - фоллистатин-подобны белок-3

GDF8 - фактор роста и дифференцировки 8

GLUT4 - транспортер глюкозы 4 типа

IL-1ra - антагонист рецептора интерлейкина-1

IRS-1 - субстрат рецептора инсулина-1

JAK2 – янус-киназа 2

MAPK - митоген-активируемая протеинкиназа p38

mTOR – мишень рапамицина млекопитающих серин-треониновая киназа

PGC-1α - коактиватор ядерного рецептора γ, активируемого пролифераторами пероксисом

PI3K - фосфоинозитид-3-киназа

PPARγ – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом

RANKL - лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B

SDS - коэффициент стандартного отклонения

sTNF-r1 - растворимый рецептор фактора некроза опухолей - альфа – 1

sTNF-r2- растворимый рецептор фактора некроза опухолей - альфа – 2

TGF-beta/BMP - трансформирующий фактор роста бета костного морфогенетического белка

UCP1 – разобщающий белок термогенин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] B. K. Pedersen and B. Saltin, “Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases,” *Scand. J. Med. Sci. Sport.*, vol. 25, pp. 1–72, Dec. 2015, doi: 10.1111/SMS.12581.

[2] M. C. K. Severinsen and B. K. Pedersen, “Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines,” *Endocr. Rev.*, vol. 41, no. 4, pp. 594–609, Aug. 2020, doi: 10.1210/ENDREV/BNAA016.

[3] B. K. Pedersen, “Muscles and their myokines,” *J. Exp. Biol.*, vol. 214, no. 2, pp. 337–346, Jan. 2011, doi: 10.1242/jeb.048074.

[4] “Гистология: учебник / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – М.: Медицина, 2012. – 744 с.”

[5] Р. Мохан, М. Глессон, “Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки. Киев: Олимпийская литература, 2001. — 295 с.” p. 295 с., 2001.

[6] Биохимия человека : учеб. пособие для вузов / Л. В. Капилевич, Е. Ю. Дьякова Е. В. Кошельская, В. И. Андреев. — М. : Издательство Юрайт, 2016. — 151 с. — Серия : России., Университеты. 2016.

[7] S. Schnyder and C. Handschin, “Europe PMC Funders Group Skeletal muscle

as an endocrine organ : PGC-1 α , myokines and exercise," *Bone*, vol. 80, no. 1, pp. 115–125, 2015, doi: 10.1016/j.bone.2015.02.008.Skeletal.

[8] F. Ransom, "A contribution to the study of muscle-enzymes.," *J. Physiol.*, vol. 40, no. 1–2, pp. 1–16, Apr. 1910, doi: 10.1113/jphysiol.1910.sp001360.

[9] M. S. GOLDSTEIN, "Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work.," *Diabetes*, vol. 10, pp. 232–234, 1961, doi: 10.2337/diab.10.3.232.

[10] K. Ostrowski, T. Rohde, S. Asp, P. Schjerling, and B. K. Pedersen, "Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans," *J. Physiol.*, vol. 515, no. 1, pp. 287–291, Feb. 1999, doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x.

[11] A. Steensberg, G. Van Hall, T. Osada, M. Sacchetti, B. Saltin, and B. K. Pedersen, "Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6," *J. Physiol.*, vol. 529, no. 1, pp. 237–242, Nov. 2000, doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x.

[12] A. C. McPherron, A. M. Lawler, and S.-J. Lee, "Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-p superfamily member," *Nature*, vol. 387, no. 6628, pp. 83–90, 1997, doi: 10.1038/387083a0.

[13] S. Hartwig *et al.*, "Secretome profiling of primary human skeletal muscle cells.," *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1844, no. 5, pp. 1011–1017, May 2014, doi: 10.1016/j.bbapap.2013.08.004.

[14] A. Safdar, A. Saleem, and M. A. Tarnopolsky, "The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases.," *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 12, no. 9, pp. 504–517, Sep. 2016, doi: 10.1038/nrendo.2016.76.

[15] I. J. Vechetti, T. Valentino, C. B. Mobley, and J. J. McCarthy, "The role of extracellular vesicles in skeletal muscle and systematic adaptation to exercise," *J. Physiol.*, vol. 599, no. 3, pp. 845–861, Feb. 2021, doi: 10.1113/jp278929.

[16] J. A. Sanford *et al.*, "Molecular Transducers of Physical Activity Consortium

(MoTrPAC): mapping the dynamic responses to exercise," *Cell*, vol. 181, no. 7, pp. 1464–1474, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.06.004.

[17] Васюкова О.В., Окороков П.Л., Безлепкина О.Б. Современные стратегии лечения ожирения у детей. Проблемы Эндокринологии. 2022;68(6):131-136. https://doi.org/10.14341/probl13208, *Probl. Endokrinol. (Mosk).*, vol. 68, no. 6, pp. 131–136, 2022, doi: 10.14341/PROBL13208.

[18] *Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Carty C, Chaput JP, Chastin S, Chou R, Dempsey PC, DiPietro L, Ekelund U, Firth J, Friedenreich CM, Garcia L, Gichu M, Jago R, Katzmarzyk PT, Lambert E, Leitzmann M, Milton K, Ortega FB, Ra*.

[19] B. K. Pedersen, "The diseasome of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk.," *J. Physiol.*, vol. 587, no. Pt 23, pp. 5559–5568, Dec. 2009, doi: 10.1113/jphysiol.2009.179515.

[20] C. P. Fischer, A. Berntsen, L. B. Perstrup, P. Eskildsen, and B. K. Pedersen, "Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity.," *Scand. J. Med. Sci. Sports*, vol. 17, no. 5, pp. 580–587, Oct. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0838.2006.00602.x.

[21] S. Sato *et al.*, "Atlas of exercise metabolism reveals time-dependent signatures of metabolic homeostasis," *Cell Metab.*, vol. 34, no. 2, pp. 329-345.e8, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.cmet.2021.12.016.

[22] Орлов С.Н., Капилевич Л.В., Дьякова Е.Ю., Захарова А.Н., Кабачкова А.В., Калинникова Ю.Г., Климанова Е.А., Кироненко Т.А., Милованова К.В., Сидоренко С.В. О66 Скелетные мышцы как эндокринный орган. – Томск : Издательский Дом Томского государственного университета.

[23] L. J. Mailing, J. M. Allen, T. W. Buford, C. J. Fields, and J. A. Woods, "Exercise and the Gut Microbiome: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health," *Exerc. Sport Sci. Rev.*, vol. 47, no. 2, pp. 75–85, 2019, doi: 10.1249/JES.0000000000000183.

[24] R. Marchione, S. A. Leibovitch, and J.-L. Lenormand, "The translational factor eIF3f: the ambivalent eIF3 subunit.," *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 70, no.

19, pp. 3603–3616, Oct. 2013, doi: 10.1007/s00018-013-1263-y.

[25] Гольберг Н.Д., Рогозкин В.А. Гипертрофия скелетных мышц и питание спортсменов // Вестник спортивной науки. 2014. №6..

[26] T. Yoshida and P. Delafontaine, “Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy.,” *Cells*, vol. 9, no. 9, Aug. 2020, doi: 10.3390/cells9091970.

[27] I. I. Akhmetov and V. A. Rgozkin, “[The role of PGC-1α in regulation of skeletal muscle metabolism].,” *Fiziol. Cheloveka*, vol. 39, no. 4, pp. 123–132, 2013.

[28] M. Zembura and P. Matusik, “Sarcopenic Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review.,” *Frontiers in endocrinology*, vol. 13. Switzerland, p. 914740, 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.914740.

[29] A. J. Cruz-Jentoft *et al.*, “Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis,” *Age Ageing*, vol. 48, no. 1, p. 16, Jan. 2019, doi: 10.1093/AGEING/AFY169.

[30] K. M. Choi, “Sarcopenia and sarcopenic obesity,” *Korean J. Intern. Med.*, vol. 31, no. 6, p. 1054, Nov. 2016, doi: 10.3904/KJIM.2016.193.

[31] G. Bano *et al.*, “Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis,” *Maturitas*, vol. 96, pp. 10–15, 2017, doi: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.006.

[32] J. Bilski, P. Pierzchalski, M. Szczepanik, J. Bonior, and J. A. Zoladz, “Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines.,” *Cells*, vol. 11, no. 1, Jan. 2022, doi: 10.3390/cells11010160.

[33] M. E. Cleasby, P. M. Jamieson, and P. J. Atherton, “Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities.,” *J. Endocrinol.*, vol. 229, no. 2, pp. R67-81, May 2016, doi: 10.1530/JOE-15-0533.

[34] В. А. В. Окороков П.Л., Васюкова О.В., “Окороков П.Л., Васюкова О.В., Воронцов А.В. Методы оценки количества и распределения жировой

ткани в организме и их клиническое значение. Проблемы Эндокринологии. 2014;60(3):53-58. https://doi.org/10.14341/probl201460353-58," vol. 60, no. 3, pp. 53–58, 2014, doi: 10.14341/probl201460353-58.

[35] H. D. McCarthy, D. Samani-Radia, S. A. Jebb, and A. M. Prentice, "Skeletal muscle mass reference curves for children and adolescents.," *Pediatr. Obes.*, vol. 9, no. 4, pp. 249–259, Aug. 2014, doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00168.x.

[36] I. Gätjens, S. Christian, E. Schmidt, S. Plachta-Danielzik, A. Bosy-Westphal, and M. J. Müller, "Body Composition Characteristics of a Load-Capacity Model: Age-Dependent and Sex-Specific Percentiles in 5-to 17-Year-Old Children Keywords Body composition · Fat mass index · Fat-free mass index · Load-capacity model · Children," *Res. Artic. Obes Facts*, vol. 14, pp. 593–603, 2021, doi: 10.1159/000518638.

[37] H. Ullum, P. M. Haahr, M. Diamant, J. Palmø, J. Halkjaer-Kristensen, and B. K. Pedersen, "Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, or TNF-alpha pre-mRNA in BMNC.," *J. Appl. Physiol.*, vol. 77, no. 1, pp. 93–97, Jul. 1994, doi: 10.1152/jappl.1994.77.1.93.

[38] H. Bruunsgaard, H. Galbo, J. Halkjaer-Kristensen, T. L. Johansen, D. A. MacLean, and B. K. Pedersen, "Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage.," *J. Physiol.*, vol. 499 (Pt 3, no. Pt 3, pp. 833–841, Mar. 1997, doi: 10.1113/jphysiol.1997.sp021972.

[39] A. Margeli *et al.*, "Dramatic elevations of interleukin-6 and acute-phase reactants in athletes participating in the ultradistance foot race spartathlon: severe systemic inflammation and lipid and lipoprotein changes in protracted exercise.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 7, pp. 3914–3918, Jul. 2005, doi: 10.1210/jc.2004-2346.

[40] B. K. Pedersen and M. A. Febbraio, "Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6.," *Physiol. Rev.*, vol. 88, no. 4, pp. 1379–1406, Oct. 2008, doi: 10.1152/physrev.90100.2007.

[41] T. M. Kistner, B. K. Pedersen, and D. E. Lieberman, “Interleukin 6 as an energy allocator in muscle tissue,” *Nat. Metab.*, vol. 4, no. 2, pp. 170–179, 2022, doi: 10.1038/s42255-022-00538-4.

[42] V. R. Sopasakis *et al.*, “High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator.,” *Obes. Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 454–460, Mar. 2004, doi: 10.1038/oby.2004.51.

[43] A. L. Carey *et al.*, “Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness.,” *Diabetologia*, vol. 47, no. 6, pp. 1029–1037, Jun. 2004, doi: 10.1007/s00125-004-1403-x.

[44] J.-P. Bastard *et al.*, “Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro.,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 87, no. 5, pp. 2084–2089, May 2002, doi: 10.1210/jcem.87.5.8450.

[45] D. Lyngsø, L. Simonsen, and J. Bülow, “Metabolic effects of interleukin-6 in human splanchnic and adipose tissue.,” *J. Physiol.*, vol. 543, no. Pt 1, pp. 379–386, Aug. 2002, doi: 10.1113/jphysiol.2002.021022.

[46] M. E. Trujillo, S. Sullivan, I. Harten, S. H. Schneider, A. S. Greenberg, and S. K. Fried, “Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro.,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 11, pp. 5577–5582, Nov. 2004, doi: 10.1210/jc.2004-0603.

[47] V. Rotter, I. Nagaev, and U. Smith, “Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects.,” *J. Biol. Chem.*, vol. 278, no. 46, pp. 45777–45784, Nov. 2003, doi: 10.1074/jbc.M301977200.

[48] C. Tsigos, D. A. Papanicolaou, I. Kyrou, R. Defensor, C. S. Mitsiadis, and G. P. Chrousos, “Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation.,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 82, no. 12, pp. 4167–4170, Dec. 1997, doi: 10.1210/jcem.82.12.4422.

[49] J. M. Stouthard, R. P. Oude Elferink, and H. P. Sauerwein, “Interleukin-6 enhances glucose transport in 3T3-L1 adipocytes.,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 220, no. 2, pp. 241–245, Mar. 1996, doi: 10.1006/bbrc.1996.0389.

[50] T. Kanemaki *et al.*, “Interleukin 1beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes.,” *Hepatology*, vol. 27, no. 5, pp. 1296–1303, May 1998, doi: 10.1002/hep.510270515.

[51] R. Starr *et al.*, “A family of cytokine-inducible inhibitors of signalling.,” *Nature*, vol. 387, no. 6636, pp. 917–921, Jun. 1997, doi: 10.1038/43206.

[52] M. A. Febbraio, N. Hiscock, M. Sacchetti, C. P. Fischer, and B. K. Pedersen, “Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction.,” *Diabetes*, vol. 53, no. 7, pp. 1643–1648, Jul. 2004, doi: 10.2337/diabetes.53.7.1643.

[53] N. Hiscock, M. H. S. Chan, T. Bisucci, I. A. Darby, and M. A. Febbraio, “Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity.,” *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 18, no. 9, pp. 992–994, Jun. 2004, doi: 10.1096/fj.03-1259fje.

[54] A. Steensberg *et al.*, “Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content.,” *J. Physiol.*, vol. 537, no. Pt 2, pp. 633–639, Dec. 2001, doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x.

[55] G. van Hall *et al.*, “Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans.,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 7, pp. 3005–3010, Jul. 2003, doi: 10.1210/jc.2002-021687.

[56] A. C. McPherron, A. M. Lawler, and S. J. Lee, “Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member.,” *Nature*, vol. 387, no. 6628, pp. 83–90, May 1997, doi: 10.1038/387083a0.

[57] R. Ríos, I. Carneiro, V. M. Arce, and J. Devesa, “Myostatin is an inhibitor of

myogenic differentiation," *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.*, vol. 282, no. 5 51-5, pp. C993-9, May 2002, doi: 10.1152/ajpcell.00372.2001.

[58] W. E. Taylor *et al.*, "Myostatin inhibits cell proliferation and protein synthesis in C2C12 muscle cells," *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, vol. 280, no. 2 43-2, pp. 221–228, 2001, doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.2.e221.

[59] Кукес В. Г., Газданова А. А., Фуралев В. А., Маринин В. Ф., Перков А. В., Ленкова Н. И., Соловьева С. А., Рязанцева О. В. Современное представление о биологической роли и клиническом значении миостатина – главного регулятора роста и дифференцировки мышц. ,*Med. News North Caucasus*, vol. 16, no. 3, pp. 327–332, 2021, doi: 10.14300/mnnc.2021.16079.

[60] T. Braun and M. Gautel, "Transcriptional mechanisms regulating skeletal muscle differentiation, growth and homeostasis.," *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 12, no. 6, pp. 349–361, Jun. 2011, doi: 10.1038/nrm3118.

[61] H. Q. Han, X. Zhou, W. E. Mitch, and A. L. Goldberg, "Myostatin/activin pathway antagonism: Molecular basis and therapeutic potential," *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 45, no. 10, pp. 2333–2347, 2013, doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.019.

[62] S. J. Lee, "Sprinting without myostatin: a genetic determinant of athletic prowess," *Trends Genet.*, vol. 23, no. 10, pp. 475–477, 2007, doi: 10.1016/j.tig.2007.08.008.

[63] L. Grobet *et al.*, "A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscled phenotype in cattle.," *Nat. Genet.*, vol. 17, no. 1, pp. 71–74, Sep. 1997, doi: 10.1038/ng0997-71.

[64] D. S. Mosher *et al.*, "A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs," *PLoS Genet.*, vol. 3, no. 5, pp. 779–786, 2007, doi: 10.1371/journal.pgen.0030079.

[65] A. Matsakas, A. Friedel, T. Hertrampf, and P. Diel, "Short-term endurance training results in a muscle-specific decrease of myostatin mRNA content in the rat.," *Acta Physiol. Scand.*, vol. 183, no. 3, pp. 299–307, Mar. 2005, doi:

10.1111/j.1365-201X.2005.01406.x.

[66] H. Kainulainen *et al.*, “Myostatin/activin blocking combined with exercise reconditions skeletal muscle expression profile of mdx mice.,” *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 399, pp. 131–142, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.mce.2014.10.001.

[67] I. G. Ko *et al.*, “Aerobic exercise affects myostatin expression in aged rat skeletal muscles: a possibility of antiaging effects of aerobic exercise related with pelvic floor muscle and urethral rhabdosphincter.,” *Int. Neurourol. J.*, vol. 18, no. 2, pp. 77–85, Jun. 2014, doi: 10.5213/inj.2014.18.2.77.

[68] D. S. Hittel, M. Axelson, N. Sarna, J. Shearer, K. M. Huffman, and W. E. Kraus, “Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance.,” *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 42, no. 11, pp. 2023–2029, Nov. 2010, doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0b9a8.

[69] A. S. Ryan, G. Li, J. B. Blumenthal, and H. K. Ortmeyer, “Aerobic exercise + weight loss decreases skeletal muscle myostatin expression and improves insulin sensitivity in older adults.,” *Obesity (Silver Spring).*, vol. 21, no. 7, pp. 1350–1356, Jul. 2013, doi: 10.1002/oby.20216.

[70] D. L. Allen *et al.*, “Myostatin, activin receptor IIb, and follistatin-like-3 gene expression are altered in adipose tissue and skeletal muscle of obese mice.,” *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 294, no. 5, pp. E918-27, May 2008, doi: 10.1152/ajpendo.00798.2007.

[71] F. Li, H. Yang, Y. Duan, and Y. Yin, “Myostatin regulates preadipocyte differentiation and lipid metabolism of adipocyte via ERK1/2.,” *Cell Biol. Int.*, vol. 35, no. 11, pp. 1141–1146, Nov. 2011, doi: 10.1042/CBI20110112.

[72] T. Guo, W. Jou, T. Chanturiya, J. Portas, O. Gavrilova, and A. C. McPherron, “Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity.,” *PLoS One*, vol. 4, no. 3, p. e4937, 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0004937.

[73] N. D. Bond, J. Guo, K. D. Hall, and A. C. McPherron, “Modeling Energy Dynamics in Mice with Skeletal Muscle Hypertrophy Fed High Calorie

Diets.," *Int. J. Biol. Sci.*, vol. 12, no. 5, pp. 617–630, 2016, doi: 10.7150/ijbs.13525.

[74] C. Zhang *et al.*, "Myostatin-deficient mice exhibit reduced insulin resistance through activating the AMP-activated protein kinase signalling pathway.," *Diabetologia*, vol. 54, no. 6, pp. 1491–1501, Jun. 2011, doi: 10.1007/s00125-011-2079-7.

[75] Y. Qin *et al.*, "Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication.," *J. Biol. Chem.*, vol. 292, no. 26, pp. 11021–11033, Jun. 2017, doi: 10.1074/jbc.M116.770941.

[76] R. Droguett, C. Cabello-Verrugio, C. Riquelme, and E. Brandan, "Extracellular proteoglycans modify TGF-beta bio-availability attenuating its signaling during skeletal muscle differentiation.," *Matrix Biol.*, vol. 25, no. 6, pp. 332–341, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.matbio.2006.04.004.

[77] H. Amthor *et al.*, "Follistatin complexes Myostatin and antagonises Myostatin-mediated inhibition of myogenesis.," *Dev. Biol.*, vol. 270, no. 1, pp. 19–30, Jun. 2004, doi: 10.1016/j.ydbio.2004.01.046.

[78] J. Zhu *et al.*, "Relationships between transforming growth factor-beta1, myostatin, and decorin: implications for skeletal muscle fibrosis.," *J. Biol. Chem.*, vol. 282, no. 35, pp. 25852–25863, Aug. 2007, doi: 10.1074/jbc.M704146200.

[79] T. Kanzleiter *et al.*, "The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy.," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 450, no. 2, pp. 1089–1094, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.bbrc.2014.06.123.

[80] A. Kharitonenkov and A. C. Adams, "Inventing new medicines: The FGF21 story.," *Mol. Metab.*, vol. 3, no. 3, pp. 221–229, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.molmet.2013.12.003.

[81] Ú. Martínez-Garza, D. Torres-Oteros, A. Yarritu-Gallego, P. F. Marrero, D. Haro, and J. Relat, "Fibroblast Growth Factor 21 and the Adaptive Response to Nutritional Challenges.," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 19, Sep. 2019, doi:

10.3390/ijms20194692.

[82] T. Inagaki *et al.*, “Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21.,” *Cell Metab.*, vol. 5, no. 6, pp. 415–425, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.cmet.2007.05.003.

[83] Y. Izumiya, H. A. Bina, N. Ouchi, Y. Akasaki, A. Kharitonenkov, and K. Walsh, “FGF21 is an Akt-regulated myokine.,” *FEBS Lett.*, vol. 582, no. 27, pp. 3805–3810, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.febslet.2008.10.021.

[84] P. K. Fazeli *et al.*, “FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans.,” *J. Clin. Invest.*, vol. 125, no. 12, pp. 4601–4611, Nov. 2015, doi: 10.1172/JCI83349.

[85] V. Jimenez *et al.*, “FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance.,” *EMBO Mol. Med.*, vol. 10, no. 8, Aug. 2018, doi: 10.15252/emmm.201708791.

[86] M. Ritchie, I. A. Hanouneh, M. Noureddin, T. Rolph, and N. Alkhouri, “Fibroblast growth factor (FGF)-21 based therapies: A magic bullet for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)?,” *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 29, no. 2, pp. 197–204, Feb. 2020, doi: 10.1080/13543784.2020.1718104.

[87] M. Zarei *et al.*, “Hepatic regulation of VLDL receptor by PPARβ/δ and FGF21 modulates non-alcoholic fatty liver disease.,” *Mol. Metab.*, vol. 8, pp. 117–131, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.molmet.2017.12.008.

[88] P. Hojman *et al.*, “Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia.,” *Diabetes*, vol. 58, no. 12, pp. 2797–2801, Dec. 2009, doi: 10.2337/db09-0713.

[89] R. J. Samms *et al.*, “FGF21 Is an Insulin-Dependent Postprandial Hormone in Adult Humans.,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 102, no. 10, pp. 3806–3813, Oct. 2017, doi: 10.1210/jc.2017-01257.

[90] Z. He *et al.*, “Myokine/Adipokine Response to ‘Aerobic’ Exercise: Is It Just a Matter of Exercise Load?,” *Front. Physiol.*, vol. 10, p. 691, 2019, doi: 10.3389/fphys.2019.00691.

[91] M. Khalafi, K. A. Alamdari, M. E. Symonds, H. Nobari, and J. Carlos-Vivas,

"Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: systematic review and meta-analysis.," *Hormones (Athens).*, vol. 20, no. 1, pp. 23–33, Mar. 2021, doi: 10.1007/s42000-020-00245-3.

[92] J. S. Hansen, B. K. Pedersen, G. Xu, R. Lehmann, C. Weigert, and P. Plomgaard, "Exercise-Induced Secretion of FGF21 and Follistatin Are Blocked by Pancreatic Clamp and Impaired in Type 2 Diabetes.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 101, no. 7, pp. 2816–2825, Jul. 2016, doi: 10.1210/jc.2016-1681.

[93] P. Boström *et al.*, "A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis.," *Nature*, vol. 481, no. 7382, pp. 463–468, Jan. 2012, doi: 10.1038/nature10777.

[94] S. Raschke *et al.*, "Evidence against a beneficial effect of irisin in humans.," *PLoS One*, vol. 8, no. 9, p. e73680, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0073680.

[95] G. S. Gerhard *et al.*, "Gene expression profiling in subcutaneous, visceral and epigastric adipose tissues of patients with extreme obesity.," *Int. J. Obes. (Lond).*, vol. 38, no. 3, pp. 371–378, Mar. 2014, doi: 10.1038/ijo.2013.152.

[96] J. Conde *et al.*, "Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity.," *Biofactors*, vol. 37, no. 6, pp. 413–420, 2011, doi: 10.1002/biof.185.

[97] J. M. Moreno-Navarrete *et al.*, "Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 4, pp. E769-78, Apr. 2013, doi: 10.1210/jc.2012-2749.

[98] J. Y. Huh *et al.*, "FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise.," *Metabolism.*, vol. 61, no. 12, pp. 1725–1738, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.002.

[99] N. Perakakis *et al.*, "Physiology and role of irisin in glucose homeostasis.," *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 13, no. 6, pp. 324–337, Jun. 2017, doi:

10.1038/nrendo.2016.221.

[100] C. Xin *et al.*, “Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway.,” *Int. J. Obes. (Lond).*, vol. 40, no. 3, pp. 443–451, Mar. 2016, doi: 10.1038/ijo.2015.199.

[101] Y. Zhang *et al.*, “Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling.,” *Diabetes*, vol. 63, no. 2, pp. 514–525, Feb. 2014, doi: 10.2337/db13-1106.

[102] X.-Q. Xiong *et al.*, “FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity.,” *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1852, no. 9, pp. 1867–1875, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.bbadis.2015.06.017.

[103] E. Miyamoto-Mikami *et al.*, “Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults.,” *PLoS One*, vol. 10, no. 3, p. e0120354, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0120354.

[104] M.-J. Park, D.-I. Kim, J.-H. Choi, Y.-R. Heo, and S.-H. Park, “New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro.,” *Cell. Signal.*, vol. 27, no. 9, pp. 1831–1839, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.cellsig.2015.04.010.

[105] A. B. Crujeiras *et al.*, “Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women.,” *Am. J. Hum. Biol. Off. J. Hum. Biol. Counc.*, vol. 26, no. 2, pp. 198–207, 2014, doi: 10.1002/ajhb.22493.

[106] C. Gutierrez-Repiso *et al.*, “FNDC5 could be regulated by leptin in adipose tissue.,” *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 44, no. 10, pp. 918–925, Oct. 2014, doi: 10.1111/eci.12324.

[107] M. Pardo *et al.*, “Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index.,” *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2014, p. 857270, 2014, doi: 10.1155/2014/857270.

[108] D. Löffler *et al.*, “Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise.,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 4, pp. 1289–1299, Apr. 2015, doi: 10.1210/jc.2014-2932.

[109] A. Stengel, T. Hofmann, M. Goebel-Stengel, U. Elbelt, P. Kobelt, and B. F. Klapp, “Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index.,” *Peptides*, vol. 39, pp. 125–130, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.peptides.2012.11.014.

[110] A. B. Crujeiras *et al.*, “Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients.,” *Metabolism.*, vol. 63, no. 4, pp. 520–531, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.metabol.2013.12.007.

[111] A. Huerta *et al.*, “Circulating irisin and glucose metabolism in overweight/obese women: effects of α-lipoic acid and eicosapentaenoic acid,” *J. Physiol. Biochem.*, vol. 71, 2015, doi: 10.1007/s13105-015-0400-5.

[112] J.-J. Liu *et al.*, “Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus.,” *J. Diabetes Complications*, vol. 27, no. 4, pp. 365–369, 2013, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002.

[113] S. Qiu *et al.*, “Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: A meta-analysis.,” *Metabolism.*, vol. 65, no. 6, pp. 825–834, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.metabol.2016.02.006.

[114] S. A. Polyzos, J. Kountouras, K. Shields, and C. S. Mantzoros, “Irisin: a renaissance in metabolism?,” *Metabolism: clinical and experimental*, vol. 62, no. 8. United States, pp. 1037–1044, Aug. 2013. doi: 10.1016/j.metabol.2013.04.008.

[115] D. Espes, J. Lau, and P. O. Carlsson, “Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes.,” *Diabet. Med.*, vol. 32, no. 9, pp. 1172–1176, Sep. 2015, doi: 10.1111/dme.12731.

[116] I. Ates *et al.*, “Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus,” *Endocr. Regul.*, vol. 51, pp. 1–7, 2017, doi: 10.1515/enr-2017-0001.

[117] C. Zhang, Z. Ding, G. Lv, J. Li, P. Zhou, and J. Zhang, "Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis.," *J. Diabetes*, vol. 8, no. 1, pp. 56–62, Jan. 2016, doi: 10.1111/1753-0407.12256.

[118] A. Shoukry, S. M. Shalaby, S. El-Arabi Bdeer, A. A. Mahmoud, M. M. Mousa, and A. Khalifa, "Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus.," *IUBMB Life*, vol. 68, no. 7, pp. 544–556, Jul. 2016, doi: 10.1002/iub.1511.

[119] X.-L. Du, W.-X. Jiang, and Z.-T. Lv, "Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis.," *Horm. Metab. Res. = Horm. und Stoffwechselforsch. = Horm. Metab.*, vol. 48, no. 10, pp. 644–652, Sep. 2016, doi: 10.1055/s-0042-108730.

[120] A. Akour *et al.*, "Levels of metabolic markers in drug-naive prediabetic and type 2 diabetic patients.," *Acta Diabetol.*, vol. 54, no. 2, pp. 163–170, Feb. 2017, doi: 10.1007/s00592-016-0926-1.

[121] S. Soyal, F. Krempler, H. Oberkofler, and W. Patsch, "PGC-1alpha: a potent transcriptional cofactor involved in the pathogenesis of type 2 diabetes.," *Diabetologia*, vol. 49, no. 7, pp. 1477–1488, Jul. 2006, doi: 10.1007/s00125-006-0268-6.

[122] Y. Lu *et al.*, "Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats.," *Lipids Health Dis.*, vol. 15, p. 93, May 2016, doi: 10.1186/s12944-016-0263-y.

[123] X.-Q. Yang *et al.*, "Swimming intervention mitigates HFD-induced obesity of rats through PGC-1α-irisin pathway.," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 20, no. 10, pp. 2123–2130, May 2016.

[124] T. L. Morton *et al.*, "Exercise Increases and Browns Muscle Lipid in High-Fat Diet-Fed Mice.," *Front. Endocrinol. (Lausanne).*, vol. 7, p. 80, 2016, doi: 10.3389/fendo.2016.00080.

[125] S. Blüher *et al.*, "Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children.," *Obesity*

(Silver Spring)., vol. 22, no. 7, pp. 1701–1708, Jul. 2014, doi: 10.1002/oby.20739.

[126] A. Rodríguez *et al.*, "Leptin administration activates irisin-induced myogenesis via nitric oxide-dependent mechanisms, but reduces its effect on subcutaneous fat browning in mice.," *Int. J. Obes. (Lond).*, vol. 39, no. 3, pp. 397–407, Mar. 2015, doi: 10.1038/ijo.2014.166.

[127] T. Reinehr, C. Elfers, N. Lass, and C. L. Roth, "Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 5, pp. 2123–2130, May 2015, doi: 10.1210/jc.2015-1208.

[128] S. Soininen *et al.*, "Body fat mass, lean body mass and associated biomarkers as determinants of bone mineral density in children 6-8years of age - The Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) study.," *Bone*, vol. 108, pp. 106–114, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.bone.2018.01.003.

[129] V. Singhal *et al.*, "Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates.," *PLoS One*, vol. 9, no. 6, p. e100218, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0100218.

[130] Радугин Ф.М., Тимкина Н.В., Каронова Т.Л. Метаболические свойства ирисина в норме и при сахарном диабете. Ожирение и метаболизм. 2022;19(3):332-339. https://doi.org/10.14341/omet12899," *Front. Physiol.*, vol. 12, no. 3, pp. 332–339, 2021, doi: 10.3389/fphys.2021.620608.

[131] H. Kaji, "Effects of myokines on bone.," *Bonekey Rep.*, vol. 5, p. 826, 2016, doi: 10.1038/bonekey.2016.48.

[132] X. Qiao *et al.*, "Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways.," *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 18732, Jan. 2016, doi: 10.1038/srep18732.

[133] В. А. Петеркова, Е. В. Нагаева, and Т. Ю. Ширяева, *Оценка Физического Развития Детей И Подростков. Методические Рекомендации*. 2017.

[134] Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А., Васюкова

О.В., Гирш Я.В., Кияев А.В., Кострова И.Б., Малиевский О.А., Михайлова Е.Г., Окороков П.Л., Петряйкина Е.Е., Таранушенко Т.Е., Храмова Е.Б. Клиниче- ские рекомендации «Ожирение у детей»," *Probl. Endokrinol. (Mosk).*, vol. 67, no. 5, pp. 67–83, 2021, doi: 10.14341/PROBL12802.

[135] Васюкова О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза. Ожирение и метаболизм. Том 16, № 1 (2019): 70-73. doi.org/10.14341/omet10170".

[136] B. Abiri, M. Valizadeh, S. Amini, R. Kelishadi, and F. Hosseinpanah, "Risk factors, cutoff points, and definition of metabolically healthy/unhealthy obesity in children and adolescents: A scoping review of the literature.," *Obes. Rev. an Off. J. Int. Assoc. Study Obes.*, vol. 24, no. 5, p. e13548, May 2023, doi: 10.1111/obr.13548.

[137] S. Damanhoury, A. S. Newton, M. Rashid, L. Hartling, J. L. S. Byrne, and G. D. C. Ball, "Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review.," *Obes. Rev. an Off. J. Int. Assoc. Study Obes.*, vol. 19, no. 11, pp. 1476–1491, Nov. 2018, doi: 10.1111/obr.12721.

[138] Васюкова О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2006. [Vasyukova OV. Insulin, leptin, lipidy i perifericheskie rostovye faktory pri ozhirenii u detey [Dissertation]. Moscow", doi: 10.14341/probl201460213-19.

[139] M. Takahara, N. Katakami, H. Kaneto, M. Noguchi, and I. Shimomura, "Distribution of the Matsuda Index in Japanese healthy subjects.," *J. Diabetes Investig.*, vol. 4, no. 4, pp. 369–371, Jul. 2013, doi: 10.1111/jdi.12056.

[140] P. Vajro *et al.*, "Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee.," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 54, no. 5, pp. 700–713, May 2012, doi: 10.1097/MPG.0b013e318252a13f.

[141] П. Л. К. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н.,

Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., “Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни пече”, doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.

[142] Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии. 2020;17(2):7-35. https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126,” *Syst. Hypertens.*, vol. 17, no. 2, pp. 7–35, 2020, doi: 10.26442/2075082x.2020.2.200126.

[143] C. L. Craig *et al.*, “International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity.,” *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 35, no. 8, pp. 1381–1395, Aug. 2003, doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.

[144] E. T. Howley, “Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity.,” *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 33, no. 6 Suppl, pp. S364-9; discussion S419-20, Jun. 2001, doi: 10.1097/00005768-200106001-00005.

[145] Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. — М.: Практика, 2015. — 136 с.

[146] M. C. Luciardi, T. R. Carrizo, E. I. Díaz, M. N. Áleman, M. C. Bazán, and A. V. Abregú, “Proinflammatory state in obese children,” *Rev. Chil. Pediatr.*, vol. 89, no. 3, pp. 346–351, 2018, doi: 10.4067/S0370-41062018005000501.

[147] P. Hosick, R. Mcmurray, A. Hackney, C. Battaglini, T. Combs, and J. Harrell, “Resting IL-6 and TNF-α level in children of different weight and fitness status,” *Pediatr. Exerc. Sci.*, vol. 25, no. 2, pp. 238–247, 2013, doi: 10.1123/pes.25.2.238.

[148] C. Pîrsean, C. Neguț, R. I. Stefan-van Staden, C. E. Dinu-Pirvu, P. Armean,

and D. I. Udeanu, “The salivary levels of leptin and interleukin-6 as potential inflammatory markers in children obesity,” *PLoS One*, vol. 14, no. 1, pp. 1–13, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0210288.

[149] C. S. Tam *et al.*, “IL-6, IL-8 and IL-10 levels in healthy weight and overweight children,” *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 73, no. 2, pp. 128–134, 2010, doi: 10.1159/000277632.

[150] L. Khaodhiar, P. R. Ling, G. L. Blackburn, and B. R. Bistrian, “Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity,” *J. Parenter. Enter. Nutr.*, vol. 28, no. 6, pp. 410–415, 2004, doi: 10.1177/0148607104028006410.

[151] M. Baikpour, M. Baikpour, M. Hosseini, and A. Sarveazad, “Variations in levels of interleukins and adiponectin in normal and obese adults; a case-control study,” *J. Med. Physiol. Vol 2, No 2 Autumn*, vol. 2, no. 2, pp. 56–62, 2017, [Online]. Available: http://jphysiology.com/index.php/jmp/article/view/29

[152] L. Roytblat *et al.*, “Raised interleukin-6 levels in obese patients,” *Obes. Res.*, vol. 8, no. 9, pp. 673–675, 2000, doi: 10.1038/oby.2000.86.

[153] D. M. E. El-Mikkawy, M. A. EL-Sadek, M. A. EL-Badawy, and D. Samaha, “Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity,” *Egypt. Rheumatol. Rehabil.*, vol. 47, no. 1, 2020, doi: 10.1186/s43166-020-00003-8.

[154] D. S. Hittel, J. R. Berggren, J. Shearer, K. Boyle, and J. A. Houmard, “Increased secretion and expression of myostatin in skeletal muscle from extremely obese women,” *Diabetes*, vol. 58, no. 1, pp. 30–38, 2009, doi: 10.2337/db08-0943.

[155] M. Amor *et al.*, “Serum Myostatin is Upregulated in Obesity and Correlates with Insulin Resistance in Humans,” *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 127, no. 8, pp. 550–556, 2019, doi: 10.1055/A-0641-5546/ID/R01-2018-0034-DIA-0035.

[156] F. Wang *et al.*, Increased circulating myostatin in patients with type 2 diabetes

mellitus. Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences], 32(4), 534–539 | 10.1007/s11596-012-0092-9.

[157] S. Kern-Matschilles *et al.*, "Association of Serum Myostatin with Body Weight, Visceral Fat Volume, and High Sensitivity C-Reactive Protein But Not With Muscle Mass and Physical Fitness in Premenopausal Women.," *Exp. Clin. Endocrinol. diabetes Off. journal, Ger. Soc. Endocrinol. [and] Ger. Diabetes Assoc.*, vol. 130, no. 6, pp. 393–399, Jun. 2022, doi: 10.1055/a-1500-4605.

[158] K. Bolton *et al.*, "Decorin is a secreted protein associated with obesity and type 2 diabetes," *Int. J. Obes.*, vol. 32, no. 7, pp. 1113–1121, 2008, doi: 10.1038/ijo.2008.41.

[159] L. Elizondo-Montemayor, G. Mendoza-Lara, G. Gutierrez-DelBosque, M. Peschard-Franco, B. Nieblas, and G. Garcia-Rivas, "Relationship of Circulating Irisin with Body Composition, Physical Activity, and Cardiovascular and Metabolic Disorders in the Pediatric Population.," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 12, Nov. 2018, doi: 10.3390/ijms19123727.

[160] Ç. Binay, C. Paketçi, S. Güzel, and N. Samancı, "Serum Irisin and Oxytocin Levels as Predictors of Metabolic Parameters in Obese Children.," *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 9, no. 2, pp. 124–131, Jun. 2017, doi: 10.4274/jcrpe.3963.

[161] G. Çatlı *et al.*, "Relation of serum irisin level with metabolic and antropometric parameters in obese children.," *J. Diabetes Complications*, vol. 30, no. 8, pp. 1560–1565, 2016, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.07.019.

[162] Y. S. Shim, M. J. Kang, S. Yang, and I. T. Hwang, "Irisin is a biomarker for metabolic syndrome in prepubertal children.," *Endocr. J.*, vol. 65, no. 1, pp. 23–31, Jan. 2018, doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0260.

[163] H. B. Jang, H. J. Kim, J. H. Kang, S. I. Park, K. H. Park, and H. J. Lee, "Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents," *Metabolism.*, vol. 73, pp. 100–108, 2017, doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.007.

[164] S. Blüher *et al.*, “Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children,” *Obesity*, vol. 22, no. 7, pp. 1701–1708, 2014, doi: 10.1002/oby.20739.

[165] T. Reinehr, J. Woelfle, R. Wunsch, and C. L. Roth, “Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis.,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 6, pp. 2143–2150, Jun. 2012, doi: 10.1210/jc.2012-1221.

[166] J. Dushay *et al.*, “Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease.,” *Gastroenterology*, vol. 139, no. 2, pp. 456–463, Aug. 2010, doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.054.

[167] X. Zhang *et al.*, “Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans.,” *Diabetes*, vol. 57, no. 5, pp. 1246–1253, May 2008, doi: 10.2337/db07-1476.

[168] J. C. K. Wells, “Sexual dimorphism of body composition.,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 21, no. 3, pp. 415–430, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.beem.2007.04.007.

[169] О. В. В. П.Л. Окороков, “П.Л. Окороков, О.В. Васюкова. Особенности композиционного состава тела и основного обмена у подростков с морбидным ожирением. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (4): 216-221.”

[170] П.Л. Окороков, О.В. Васюкова, О.Б. Безлепкина. Распространенность «саркопенического ожирения» у детей с конституционально-экзогенным ожирением. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (5): 43-49. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-5-43-49.”

[171] C. Sack *et al.*, “Health Risks of Sarcopenic Obesity in Overweight Children and Adolescents: Data from the CHILT III Programme (Cologne).,” *J. Clin. Med.*, vol. 11, no. 1, Jan. 2022, doi: 10.3390/jcm11010277.

[172] T. Yodoshi *et al.*, “Muscle Mass Is Linked to Liver Disease Severity in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease.,” *J. Pediatr.*, vol. 223, pp. 93-

99.e2, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.jpeds.2020.04.046.

[173] L. Pacifico, F. M. Perla, G. Andreoli, R. Grieco, P. Pierimarchi, and C. Chiesa, “Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Low Skeletal Muscle Mass in Overweight/Obese Youths.,” *Front. Pediatr.*, vol. 8, p. 158, 2020, doi: 10.3389/fped.2020.00158.

[174] A. Guo, K. Li, and Q. Xiao, “Sarcopenic obesity: Myokines as potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets?,” *Exp. Gerontol.*, vol. 139, p. 111022, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.exger.2020.111022.

[175] Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях. Клиницист 2020;14(3–4)-К633.,” vol. 14, 2020, doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-.

[176] S.-H. Hong and K. M. Choi, “Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences.,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 2, Jan. 2020, doi: 10.3390/ijms21020494.

[177] H. Alizadeh Pahlavani, “Exercise Therapy for People With Sarcopenic Obesity: Myokines and Adipokines as Effective Actors.,” *Front. Endocrinol. (Lausanne).*, vol. 13, p. 811751, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.811751.

[178] J. S. Chang, T. H. Kim, T. T. Nguyen, K.-S. Park, N. Kim, and I. D. Kong, “Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: A cross-sectional community-based study.,” *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 17, no. 11, pp. 2266–2273, Nov. 2017, doi: 10.1111/ggi.13030.

[179] A. Oguz *et al.*, “Irisin is a predictor of sarcopenic obesity in type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study.,” *Medicine (Baltimore).*, vol. 100, no. 26, p. e26529, Jul. 2021, doi: 10.1097/MD.0000000000026529.

[180] H. Alizadeh Pahlavani, “Exercise Therapy for People With Sarcopenic Obesity: Myokines and Adipokines as Effective Actors,” *Front. Endocrinol. (Lausanne).*, vol. 13, no. February, pp. 1–20, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.811751.

[181] R. Bag Soytas *et al.*, “Association of FGF-19 and FGF-21 levels with primary sarcopenia.,” *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 21, no. 10, pp. 959–962, Oct. 2021,

doi: 10.1111/ggi.14263.

[182] S. Shalitin, V. Deutsch, and R. Tauman, “Hepcidin, soluble transferrin receptor and IL-6 levels in obese children and adolescents with and without type 2 diabetes mellitus/impaired glucose tolerance and their association with obstructive sleep apnea.,” *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 41, no. 8, pp. 969–975, Aug. 2018, doi: 10.1007/s40618-017-0823-7.

[183] S. Ehehalt *et al.*, “Investigation of myostatin serum levels before and after a 6-month lifestyle intervention program in obese children.,” *Exp. Clin. Endocrinol. diabetes Off. journal, Ger. Soc. Endocrinol. [and] Ger. Diabetes Assoc.*, vol. 119, no. 4, pp. 238–242, Apr. 2011, doi: 10.1055/s-0030-1267964.

[184] M. Baumgartner *et al.*, “Plasma Myostatin Increases with Age in Male Youth and Negatively Correlates with Vitamin D in Severe Pediatric Obesity,” *Nutr. 2022, Vol. 14, Page 2133*, vol. 14, no. 10, p. 2133, May 2022, doi: 10.3390/NU14102133.

[185] M. Halle, U. Korsten-Reck, B. Wolfarth, and A. Berg, “Low-grade systemic inflammation in overweight children: impact of physical fitness.,” *Exerc. Immunol. Rev.*, vol. 10, pp. 66–74, 2004.

[186] Y. Han *et al.*, “Does Physical Activity-Based Intervention Improve Systemic Proinflammatory Cytokine Levels in Overweight or Obese Children and Adolescents? Insights from a Meta-Analysis of Randomized Control Trials.,” *Obes. Facts*, vol. 12, no. 6, pp. 653–668, 2019, doi: 10.1159/000501970.

[187] J. Romeo *et al.*, “Changes in cardiometabolic risk factors, appetite-controlling hormones and cytokines after a treatment program in overweight adolescents: preliminary findings from the EVASYON study.,” *Pediatr. Diabetes*, vol. 12, no. 4 Pt 2, pp. 372–380, Jun. 2011, doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00753.x.

[188] R. Domin, D. Dadej, M. Pytka, A. Zybek-Kocik, M. Ruchała, and P. Guzik, “Effect of various exercise regimens on selected exercise-induced cytokines in healthy people,” *Int. J. Env. Res. Public Heal.*, vol. 18, no. 3, p. 1261, Feb. 2021, doi: 10.3390/ijerph18031261.

[189] K. Micielska *et al.*, “The beneficial effects of 15 units of high-intensity circuit

training in women is modified by age, baseline insulin resistance and physical capacity.," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 152, pp. 156–165, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.diabres.2019.05.009.

[190] A. Ataeinosrat *et al.*, "Intensity Dependent Effects of Interval Resistance Training on Myokines and Cardiovascular Risk Factors in Males With Obesity.," *Front. Endocrinol. (Lausanne).*, vol. 13, p. 895512, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.895512.

[191] B. Vecchiatto, T. L. de Castro, C. R. Muller, A. K. Azevedo-Martins, and F. S. Evangelista, "Physical Exercise-Induced FGF-21 to Fight Obesity: An Update Review," *Obesities*, vol. 2, no. 4, pp. 372–379, 2022, doi: 10.3390/obesities2040031.

[192] D. Cuevas-Ramos *et al.*, "Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels.," *PLoS One*, vol. 7, no. 5, p. e38022, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0038022.

[193] A. Mendez-Gutierrez *et al.*, "Exercise-induced changes on exerkines that might influence brown adipose tissue metabolism in young sedentary adults.," *Eur. J. Sport Sci.*, vol. 23, no. 4, pp. 625–636, Apr. 2023, doi: 10.1080/17461391.2022.2040597.

[194] Z. Kong, S. Sun, M. Liu, and Q. Shi, "Short-Term High-Intensity Interval Training on Body Composition and Blood Glucose in Overweight and Obese Young Women.," *J. Diabetes Res.*, vol. 2016, p. 4073618, 2016, doi: 10.1155/2016/4073618.

[195] P. J. Ferrandi *et al.*, "Acute high-intensity interval exercise induces comparable levels of circulating cell-free DNA and Interleukin-6 in obese and normal-weight individuals.," *Life Sci.*, vol. 202, pp. 161–166, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.007.

[196] M. T. Windsor *et al.*, "Cytokine Responses to Acute Exercise in Healthy Older Adults: The Effect of Cardiorespiratory Fitness.," *Front. Physiol.*, vol. 9, p. 203, 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.00203.

[197] B. K. Pedersen and C. P. Fischer, "Physiological roles of muscle-derived

interleukin-6 in response to exercise.," *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, vol. 10, no. 3, pp. 265–271, May 2007, doi: 10.1097/MCO.0b013e3280ebb5b3.

[198] B. K. Pedersen, "The Physiology of Optimizing Health with a Focus on Exercise as Medicine.," *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 81, pp. 607–627, Feb. 2019, doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114339.

[199] P. Hojman *et al.*, "IL-6 release from muscles during exercise is stimulated by lactate-dependent protease activity.," *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 316, no. 5, pp. E940–E947, May 2019, doi: 10.1152/ajpendo.00414.2018.

[200] B. Kabak, M. Belviranli, and N. Okudan, "Irisin and myostatin responses to acute high-intensity interval exercise in humans.," *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, vol. 35, no. 3, Mar. 2018, doi: 10.1515/hmbci-2018-0008.

[201] Z. He *et al.*, "Myokine/adipokine response to 'aerobic' exercise: Is it just a matter of exercise load?," *Front. Physiol.*, vol. 10, no. MAY, pp. 1–9, 2019, doi: 10.3389/fphys.2019.00691.

[202] K. Kerschan-Schindl *et al.*, "Changes in Serum Levels of Myokines and Wnt-Antagonists after an Ultramarathon Race.," *PLoS One*, vol. 10, no. 7, p. e0132478, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0132478.

[203] E. M. Bugera, T. A. Duhamel, J. D. Peeler, and S. M. Cornish, "The systemic myokine response of decorin, interleukin-6 (IL-6) and interleukin-15 (IL-15) to an acute bout of blood flow restricted exercise.," *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 118, no. 12, pp. 2679–2686, Dec. 2018, doi: 10.1007/s00421-018-3995-8.

[204] P. Knuiman, M. T. E. Hopman, R. Hangelbroek, and M. Mensink, "Plasma cytokine responses to resistance exercise with different nutrient availability on a concurrent exercise day in trained healthy males.," *Physiol. Rep.*, vol. 6, no. 11, p. e13708, Jun. 2018, doi: 10.14814/phy2.13708.

[205] R. Lagzdina, M. Rumaka, G. Gersone, and P. Tretjakovs, "Circulating Irisin in Healthy Adults: Changes after Acute Exercise, Correlation with Body Composition, and Energy Expenditure Parameters in Cross-Sectional Study.," *Medicina (Kaunas).*, vol. 56, no. 6, Jun. 2020, doi:

10.3390/medicina56060274.

[206] H. Kim *et al.*, “Exercise-Induced Fibroblast Growth Factor-21: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, p. 7284, Apr. 2023, doi: 10.3390/ijms24087284.

[207] Березина А.В., Беляева О.Д., Баженова Е.А., Беркович О.А., Баранова Е.И., and Гринева Е.Н.. "Особенности окисления жиров при физических нагрузках различной интенсивности у больных абдоминальным ожирением" Проблемы эндокринологии, vol. 56, no. 2, 2010, pp. 20-26.

[208] Deriaz O., Dumont M., Bergeron N. et al. Skeletal muscle low attenuation area and maximal fat oxidation rate during submaximal exercise in male obese individuals. Intern J Obes 2001; 25: 1579—1584.

[209] Petez-Martin A., Dumortier M., Raynaud E. et al. Balance of substrate oxidation during submaximal exercise in lean and obese people. Diabetes Metab 2001; 27: 466—474.

[210] Bircher S., Knechtle B. Relationship between FO and LT in athletes and obese women and men. J Sports Science Med 2004; 3: 174—181.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Короткий международный опросник для определения физической активности International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ

Физическая активность высокой интенсивности (более 6 МЕТ) требует больших усилий и приводит к учащенному дыханию и значительному увеличению частоты сердечных сокращений.
1. Сколько дней неделю Вы занимаетесь высокоинтенсивной физической нагрузкой? *(продолжительностью не менее 10 мин) (аэробика, тяжелая атлетика, езда на велосипеде (19-22 км/час), плавание (45м/мин), одиночный теннис и бег (от 9 до 14 км/час),* энергичный подъем в гору/восхождение, спортивные соревнования и игры: футбол, волейбол, хоккей, баскетбол *и др.)*
____ дней в неделю

*При отсутствии высокоинтенсивной физической активности – перейти к вопросу №3.
2. Сколько обычно длится Ваша высокоинтенсивная физическая активность?
_____ часов в день
_____ минут в день
Физическая активность умеренной интенсивности (3-6 МЕТ) требует умеренных усилий и заметно увеличивает частоту сердечных сокращений.
3. Сколько дней в неделю Вы занимаетесь физической нагрузкой умеренной интенсивности? *(продолжительностью не менее 10 мин) (ходьба быстрым шагом (более 6 км/час), парный теннис, езда на велосипеде (16-19 км/час), настольный теннис, ходьба на лыжах по ровной поверхности, плаванье, танцы и др.)*
____ дней в неделю
*При отсутствии физической активности умеренной интенсивности– перейти к вопросу №5.
4. Сколько обычно длится Ваша физическая нагрузка умеренной интенсивностью?
_____ часов в день
_____ минут в день
5. Сколько дней неделю Вы ходите пешком?
_____ дней в неделю
6. Какова обычная продолжительность Ваших пеших прогулок в течение дня?
_____ часов в день
_____ минут в день
7. Сколько обычно часов Вы проводите в сидячем положении?
_____ часов в день
_____ минут в день