

УДК 612.017.1:616.65:577.175.26+616-056.527+616.379-008.64

О РОЛИ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У МУЖЧИН С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Гусова З.Р., Воробьев С.В., Хрипун И.А., Дзантиева Е.О., Пузырева В.П., Коган М.И.,
Ибишев Х.С., Черный А.А., Белоусов И.И.

*НИИ урологии и нефрологии, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: docgr@yandex.ru*

Висцеральное ожирение у мужчин является основным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета типа 2, а также андрогенного дефицита. Ранее считалось, что основными патогенетическими факторами, реализующими эту связь, являются метаболические особенности висцеральной жировой ткани и дисфункция ее как эндокринного органа. Однако в последние годы существенную роль в формировании осложнений ожирения отводят иммунной системе, а в частности дисбалансу ее цитокинового звена. В статье приведен краткий обзор современных представлений об участии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF α), С-реактивного белка (CRP), в патогенезе метаболических нарушений и гипогонадизма у мужчин с ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: висцеральное ожирение, метаболический синдром, гипогонадизм, воспаление, цитокины, лептин, TNF α , IL-6

ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF METABOLIC DISORDERS AND ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

Gusova Z.R., Vorobev S.V., Khripun I.A., Dzantieva E.O., Puzyreva V.P.,
Kogan M.I., Ibishev K.S., Chernyy A.A., Belousov I.I.

The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: docgr@yandex.ru

Visceral obesity is a risk factor for cardiovascular disease, diabetes type 2, androgen deficiency. Previously it was thought that the main pathogenic factors that implement this connection are the metabolic characteristics of visceral adipose tissue and its dysfunction as an endocrine organ. However, in recent years significant role in the complications of obesity allot for immune system, in particular, unbalance of Cytokines. The article gives a brief overview of modern ideas about the participation of pro-inflammatory cytokines – interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF α), C-reactive protein (CRP) in the pathogenesis of metabolic disorders and hypogonadism in men with obesity and diabetes type 2.

Keywords: visceral obesity, metabolic syndrome, androgen deficiency, inflammatory, cytokines, leptin, TNF α , IL-6

В связи с широкой распространенностью и высокой медико-социальной значимостью ожирение является одной из наиболее значимых проблем здравоохранения [2, 4, 9, 26]. Ожирение, особенно его висцеральный тип, в настоящее время рассматривается в качестве основного фактора риска развития метаболического синдрома – патологического симптомокомплекса, ключевыми моментами которого являются сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклеротические процессы, обуславливающие высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [3, 8, 28, 34, 45]. Как установлено, висцеральная жировая ткань в сравнении с подкожной жировой клетчаткой обладает уникальными молекулярными свойствами и высокой липолитической активностью [5, 8, 42]. Многочисленными исследованиями показано, что уже на ранней стадии появле-

ния избыточной массы тела в висцеральных адипоцитах запускаются патологические процессы, приводящие к избыточному поступлению в портальную венозную систему и периферический кровоток большого количества токсичных свободных жирных кислот, что в свою очередь способствует развитию гипертриглицеридемии и атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [2, 41, 46]. По мере увеличения степени накопления жировых ресурсов все вышеперечисленные патогенетические механизмы приводят к формированию нозологических компонентов метаболического синдрома, как правило, в тесной совокупности у одного конкретного пациента – сахарного диабета типа 2, системного атеросклероза, артериальной гипертензии, ИБС, неалкогольного стеатогепатоза, тромбоза и др. [4, 37, 40].

В настоящее время активно дискутируется вопрос о включении гипогонадизма в состав компонентов метаболического синдрома у мужчин. Показано, что у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом уровень тестостерона, как правило, ниже популяционного [11, 16, 22]. Ранее было определено, что в жировой ткани присутствует фермент ароматаза, под влиянием которого происходит конверсия андрогенов в эстрогены [20, 31]. С увеличением массы адипоцитов концентрация циркулирующих эстрогенов возрастает. Длительно существующий избыток эстрогенов у мужчин приводит к подавлению выработки лютеинизирующего гормона и гиперпродукции пролактина, которые в свою очередь вызывают сбой центральных регуляторных механизмов стероидогенеза в яичках [29, 32]. С другой стороны, гиперэстрогения является и фактором стимуляции репликации висцеральных преадипоцитов в зрелые адипоциты и процесса формирования их гиперплазии [32, 43]. Становится очевидным, что за счет снижения уровня тестостерона в крови в организме мужчины создаются дополнительные условия для прогрессирующего набора массы висцеральной жировой ткани. Замыкается своего рода порочный круг, ведущий к усугублению имеющихся поражений органов и систем и обуславливающий неэффективность лечебных мероприятий. Кроме того, при ожирении увеличивается продукция в печени глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к снижению уровня свободного тестостерона – биологически активной фракции гормона и, соответственно, дефициту его физиологических эффектов действия [6, 13, 38]. Таким образом, висцеральное ожирение у мужчин является доказанным фактором формирования гипогонадизма.

В то же время низкий уровень тестостерона может быть и предиктором развития как самого ожирения, так и ассоциированных с ним метаболических нарушений. Так, в ряде работ показано, что уровень тестостерона может снижаться у мужчин из-за ингибирующего влияния адренокортикотропного гормона и пролактина на гонадолиберин в условиях хронического стресса и гиподинамии [16, 13, 38]. А низкий уровень тестостерона может способствовать развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, избыточному накоплению жира с прогрессирующим развитием ожирения [19, 24].

В настоящее время доказано, что жировая ткань играет роль не только энергетического депо, но представляет собой эндокринный орган, функциональная ак-

тивность которого тесно связана с состоянием иммунной системы [5, 7, 23]. Субклиническое хроническое воспаление в жировой ткани, индуцированное адипоцитами, следует рассматривать как одно из патогенетических звеньев развития ожирения и его хронизации [7, 36, 39]. Отличительной особенностью процесса воспаления является повышение в крови концентрации провоспалительных цитокинов, рассматриваемых в качестве маркеров воспаления. Цитокины, являясь эндогенными биологически активными медиаторами, регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность клеток и процессы их апоптоза. Они обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [14]. Цитокины чрезвычайно активны в очень малых концентрациях, и у здоровых людей они выявляются лишь в следовых количествах. Ранее считалось, что цитокины продуцируются лимфоцитами, моноцитами и тканевыми макрофагами. Согласно результатам новых исследований, при ожирении, как при любом воспалительном процессе, на ранней стадии происходит инфильтрация жировой ткани нейтрофилами и Т-лимфоцитами, а затем макрофагами-резидентами [7, 18, 47], которые определяют начальные механизмы развития воспаления. Определено, что макрофаги способствуют гипертрофии адипоцитов, что сопровождается увеличением их функциональной активности, повышением синтеза цитокинов жировыми клетками и ведет к последующему усилению воспалительного ответа [17]. Гипертрофированные адипоциты усиленно секретируют хемокины и их рецепторы, которые стимулируют приток новых нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, что способствует дальнейшему увеличению гипертрофии адипоцитов, сохранению и увеличению воспалительной реакции. Кроме того, адипоциты усиливают секрецию цитокинов макрофагами, которые в свою очередь действуют на адипоциты [7, 17, 25], вызывая гипертрофию и активацию клеток жировой ткани. Установлено, что гипертрофированные адипоциты подобно лимфоцитам и макрофагам продуцируют цитокины и участвуют в активации комплемента, запуская цепь воспалительных процессов, при этом воспаление принимает устойчивый, системный характер [7, 15, 37].

Многочисленные исследования демонстрируют, что цитокиновый дисбаланс

в большой степени сопряжен с повышенными рисками как кардиометаболических осложнений, так и прогрессирующего развития гипогонадизма [1, 19]. Перечень известных адипоцитокинов из года в год продолжает пополняться: лептин, фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкины 1, 4 и 6 типа (IL-1, IL-4 IL-6), адипонектин, висфатин, оментин, васпин и другие. Многие из цитокинов достаточно хорошо изучены к настоящему времени, физиологическое и патологическое действие других продолжает изучаться.

Один из основных цитокинов – адипогормон лептин, описанный еще в 1994 г. Необходимо отметить, что в физиологических условиях этот адипоцитокин подавляет аппетит и потребление пищи, связываясь с рецепторами гипоталамуса и лимбической системы, повышает чувствительность мышц и жировой ткани к инсулину, обеспечивает внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, предохраняя их от развития липотоксикоза [2, 10, 21]. Напротив, в условиях ожирения физиологические эффекты лептина не проявляются, что связывают с развитием лептинорезистентности в результате снижения чувствительности рецептора к лептину. Показано, что резистентность к лептину может играть роль в развитии нарушений метаболизма жиров и гиперлипидемии [9, 10]. В условиях гиперлептинемии усугубляются проявления инсулинорезистентности, отмечается прогрессирующее снижение не только функции, но и массы β -клеток [36]. Помимо этого лептин обладает прокоагулянтными и антифибринолитическими свойствами, поддерживает процесс тромбообразования и атерогенеза, приводя к прогрессирующему развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению макро- и микроциркуляции [9, 17].

Как показали исследования Kuk J. и соавт., Орловой Е.Г., лептин обладает не только метаболической, но и иммунологической активностью. Этот гормон жировой ткани способствует активации Т-хелперов, что играет роль в развитии и прогрессировании воспаления [6, 17, 37]. По данным Wellen K.E., Hotamisligit G.S., повышение секреции лептина содействует адгезии макрофагов на эндотелиальных клетках, миграции и дальнейшему накоплению макрофагов в жировой ткани [10, 50]. Увеличение миграции макрофагов через сосудистую стенку в жировую ткань поддерживает также воспалительный процесс [18, 50]. В ряде работ установлена корреляция выраженности ожирения и количества макрофагов в жировой ткани [25]. У мужчин лептин непосредственно подавляет секрецию тестос-

терона в яичках. Ряд авторов отмечают отрицательную корреляционную связь между уровнем лептина и тестостерона, причем вне зависимости от степени ожирения [12, 16, 48].

Одним из основных цитокинов, участвующих в передаче инсулинового ответа и в процессах атерогенеза, является фактор некроза опухоли альфа (TNF α). Это высоко активный цитокин, для которого доказана роль в патогенезе большого количества сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз [4, 42]. Предполагается, что экспрессия TNF α увеличивается по мере развития ожирения с целью ограничить его прогрессирование, на что указывает способность цитокина ингибировать дифференциацию адипоцитов, стимулировать их апоптоз, подавлять (*in vitro*) экспрессию гена ферментов, участвующих в липогенезе [13, 14]. По данным Inoue K. и соавт. TNF α способствует усилению липолиза, а также стимулирует в адипоцитах секрецию IL-6 [35]. Следует подчеркнуть, что биологические эффекты данного цитокина зависят от его концентрации. В низких физиологических концентрациях он действует как пара- и аутокринный регулятор иммунновоспалительной реакции, в средних – оказывает пирогенный эффект, стимулируя образование фагоцитов, усиливает свертывание крови, снижает аппетит, являясь важным фактором развития кахексии. Высокие концентрации TNF α способствуют колебаниям артериального давления, возникновению внутрисосудистого тромбоза, нарушению инсулиноопосредованного захвата глюкозы клетками мышечной ткани и гепатоцитами [13, 15, 37]. Известно, что большая часть TNF α жировой ткани происходит из макрофагов-резидентов и лишь в небольшом количестве – из адипоцитов. Уровень TNF α резко повышен при ожирении, обнаружена прямая связь между экспрессией TNF α и величинами отношения объема талии к объему бедер, индекса массы тела и сывороточной концентрации лептина, а также снижение экспрессии TNF α и его концентрации в крови при уменьшении массы тела [14, 17, 26]. Большую роль в развитии осложнений ожирения отводят локальному повышению уровня TNF α на уровне тканей. Так, ряд современных исследований указывают на роль цитокинов в регуляции сперматогенеза и стероидогенеза в яичках. Основными продуцентами цитокинов, содержащихся в эякуляте, являются тестикулярные клетки Лейдига, Сертоли, эпителиальные клетки придатков яичка, а также лимфоциты и макрофаги. Местная и системная инфекция, нарушения

микроциркуляции гениталий вследствие гиподинамии и системных метаболических проблем приводят к активации выработки цитокинов в больших концентрациях, что нередко сопровождается снижением выработки андрогенов и развитием мужской инфертильности, вероятно, за счет активации цитокинами аутоиммунных деструктивных процессов [1, 28, 48]. Установлено, что гормон пролактин способен вызывать активацию синтеза $TNF\alpha$, опосредованного макрофагами яичка и, как следствие, уменьшение выработки стимулированного гонадотропином тестостерона клетками Лейдига [1, 6, 15].

Показано, что прямо пропорционально увеличению массы жировой ткани в периферической крови накапливается IL-6. Адипоциты являются вторым по величине после иммунной системы источником IL-6: 35% циркулирующего IL-6 синтезируется жировыми клетками. Концентрация его в крови прямо пропорциональна индексу массы тела и повышена при ожирении, в то же время снижение массы тела сопровождается уменьшением концентрации в крови IL-6 [13, 33, 36]. При ожирении уровень IL-6 в крови может повышаться в 10 раз [15, 50]. Совместно с $TNF\alpha$ IL-6 в избыточном количестве усугубляет инсулинорезистентность за счет подавления синтеза одной из субъединиц инсулинового рецептора. Активируя процессы липолиза в висцеральной жировой ткани, IL-6 способствует прогрессирующему развитию жирового гепатоза и системного атеросклероза. А в ряде исследований продемонстрировано наличие тесной связи между уровнем тестостерона и IL-6. Так, Maggio M и соавт. выявили статистически значимую отрицательную корреляцию между уровнем цитокина и содержанием как общего, так свободного тестостерона [38]. Кроме того, IL-6 вызывает повышение продукции С-реактивного белка (CRP), еще одного фактора, ассоциированного с ожирением. Уровень CRP коррелирует с показателями $TNF\alpha$ и IL-6 и взаимосвязан с массой жировой ткани [15, 30, 36]. CRP способен связываться с лептином, препятствуя его взаимодействию с соответствующими рецепторами и реализации его функциональной активности [39]. CRP является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий. Исследование Devařaj S. и соавт. продемонстрировало увеличение концентрации CRP в зависимости от количества развившихся у пациента признаков метаболического синдрома [30].

Снижение массы тела, коррекция дефицита тестостерона при сочетании МС с гипогонадизмом способствуют регрессу ме-

таболических нарушений не только за счет усиления липолиза, повышения физической активности и повышения чувствительности тканей к инсулину, но также и посредством подавления воспалительного ответа [3, 21, 30]. На сегодняшний день не подвергается сомнению, что С-реактивный белок и повышенный уровень секреции адипоцитокинов являются независимыми предикторами кардиоваскулярных заболеваний, метаболических осложнений и прогрессирования нарушений функции ряда эндокринных желез. Экспериментально клинически установлено, что при введении андрогенов снижаются и уровни маркеров воспаления [36, 47, 49]. Однако в доступной литературе мы не встретили исследовательских работ, направленных на коррекцию дисбаланса цитокинов с целью нормализации вызываемых ими метаболических и гормональных изменений. Безусловно, поиск таких патогенетически ориентированных подходов будет способствовать повышению эффективности терапии заболевания и его осложнений.

Таким образом, имеющиеся в литературе сведения об участии цитокинового звена иммунной системы в развитии ожирения и ассоциированных с ним метаболических заболеваний и андрогенного дефицита у мужчин свидетельствуют о необходимости продолжения исследований в данном направлении с целью детализации патогенетических факторов и оптимизации терапевтических подходов к профилактике и лечению ожирения у мужчин.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках гранта № 14-25-00052.

Список литературы

1. Айзикович Б.И., Айзикович И.В., Верб О.Ю., Козлов В.А. Роль цитокинов в регуляции сперматогенеза: современный взгляд на проблему // Иммунология. – 2008. – № 3. – С. 191–193.
2. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М. МИА. 2012. 543 с.
3. Аметов А.С., Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю. и др. Возможности коррекции кардиоваскулярной патологии у мужчин с возрастным дефицитом андрогенов // Тер. архив. – 2007. – Т. 79. – № 10. – С. 50–53.
4. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Проблема висцерального ожирения в диabetологии (патогенетические, клинические и эпидемиологические аспекты) // Эндокринология. – 2012. – № 1. – С. 1–8.
5. Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7. – № 5. – С. 409–415.
6. Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Колосова Е.С. и др. Гендерные подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: мужчина в центре внимания // РМЖ. – 2008. – № 16. Спец. вып. – С. 17–21.
7. Веселов С.Ю., Гарипова М.И. Биология клеток иммунной системы. Незнакомые знакомые нейтрофилы: учеб. пособие. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2011. – 87 с.

8. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. – М.: Медпрактика, 2002. – 182 с.
9. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета: пособие для врачей. – Эндокринологический научный центр РАМН и кафедра эндокринологии ММА им И.М. Сеченова, 2005. – 88 с.
10. Донцов А.В. Лептин и ишемическая болезнь сердца // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 115–117.
11. Зилов А.В., Шейлор И.М., Гусова А.А. Возрастной гипогонадизм: особенности диагностики, клиники и лечения // Фарматека. – 2007. – № 11. – С. 38–43.
12. Калинин С.Ю. Современный взгляд на проблему возрастного андрогенного дефицита у мужчин // Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 10–13.
13. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // Лечащий врач. – 2010. – № 11. – С. 27–33.
14. Косыгина А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 32–39.
15. Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани // Пробл. эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 1. – С. 44–50.
16. Мамедов М.Н. Эректильная дисфункция, андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: комплексный подход к проблемам мужского здоровья. Научно-методическое пособие. – М., 2008.
17. Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Модуляция лептином функциональной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови женщин // Цитокины и воспал. – 2007. – Т. 6. – № 3. – С. 44–48.
18. Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Роль лептина в контроле экспрессии активационных молекул разными субпопуляциями Т-лимфоцитов // Известия Росс. акад. наук. Сер. биол. – 2009. – № 4. – С. 401–405.
19. Роживанов Р.В. Синдром гипогонадизма у мужчин // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 30–34.
20. Роживанов Р.В. Эндокринные нарушения половой функции у мужчин // В кн. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – 2-е изд. – М., 2013. – С. 754–770.
21. Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Парфенова Н.С., Савельева Л.В. Комплексный подход к лечению ожирения и метаболического синдрома у мужчин // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 4. – С. 38–41.
22. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 3(20). – С. 39–42.
23. Шарвадзе Г.Г., Курбатов Д.Г., Поддубская Е.А., Мамедова М.Н. Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6. – № 4. – С. 532–538.
24. Шарвадзе Г.Г., Поддубская Е.А., Мамедова М.Н. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению возрастного гипогонадизма, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 1 (15). – С. 59–65.
25. Bergman R.N., Stefanovski D., Buchanan T.A. et al. A better index of body adiposity // Obesity (Silver Spring). – 2012. – Vol. 19. – № 5. – P. 1083–1089.
26. Bray G. A guide to obesity and the metabolic syndrome. Origins and treatment. – CRC Press. – 2011. – 375 p.
27. Cai X., Tian Y., Wu T. et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trial // Asian. J. Androl. – 2013.
28. Canoy D. Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women // Curr. Opin. Cardiol. – 2008. – Vol. 23. – № 6. – P. 591–598.
29. Cereda-Valery B., Pressman G.S., Figueredo V.M., Romero-Coral A. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality – fat or fiction? // Nat. Res. Cardiol. – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 233–237.
30. Devaraj S., Singh U., Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome // Curr. Opin. Lipidol. – 2009. – Vol. 20. – P. 182–189.
31. Grossmann M et al. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96. – № 8. – P. 2341–2353.
32. Gooren L. Visceral obesity, metabolic syndrome, androgens and estrogens // Aging male. – 2006. – № 9. – P. 75–79.
33. Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone // J. Androl. – 2009. – Vol. 30. – № 6. – P. 726–733.
34. Hoube A.J., Eringa E.C., Jonk A.M. et al. Perivascular Fat and the Microcirculation: Relevance to Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease // Curr. Cardiovasc. Risk Rep. – 2012. – Vol. 6. – № 1. – P. 80–90.
35. Inoue K., Maeda N., Kashino S. et al. Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite, and food preference: a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetes. – 2011. – Vol. 10. – P. 109.
36. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2010. – Vol. 73. – № 5. – P. 602–612.
37. Kuk J.L., Ardern C.I. Influence of age on the association between various measures of obesity and all-cause mortality // J. Am. Geriatr. Soc. – 2009. – Vol. 57. – № 11. – P. 2077–2084.
38. Maggio M., Lauretani F., Ceda G.P. et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men // J. Am. Geriatr. Soc. – 2006. – Vol. 54. – № 12. – P. 1832–1838.
39. Ogurkova O.N., Suslova T.E., Levashkina E.A., Kulagina I.V., Koshelskaya O.A. [Research of atorvastatin influence on the levels of leptin, insulin, C-reactive protein and indicators of facts in blood sera of women with ischemic heart disease and obesity] // Siberian Med. Zh. (Tomsk). – 2010. – Vol. 25. – № 2-2. – P. 25–29.
40. Payne G.A., Kohr M.C., Tune J.D. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease // Br. J. Pharmacol. – 2012. – Vol. 165. – № 3. – P. 659–669.
41. Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease // Med. Clin. North Am. – 2011. – Vol. 95. – № 5. – P. 875–892.
42. Recio-Rodriguez J.I., Gomez-Marcos M.A., Patio-Alonso M.C. et al. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetes and hypertensive // BMC Cardiovasc. Disord. – 2012. – Vol. 12. – P. 3.
43. Reis J.P., Macera C.A., Araneta M.R. et al. A comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality // Obesity. – 2008. – Vol. 17. – № 6. – P. 1232–1239.
44. Svartberg J et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men // Eur. J. Epidemiol. – 2004. – Vol. 19. – P. 657–663.
45. Toss F., Wiklund P., Franks P.W. et al. Abdominal and gynoid adiposity and the risk of stroke // Int. J. Obes. (Lond.). – 2011. – Vol. 35. – № 11. – P. 1427–1432.

46. Van Dijk S.B., Takken T., Prinsen E.C., Wittink H. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis // *Neth. Heart J.* – 2012. – Vol. 20. – № 5. – P. 208–218.

47. Wang et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendation: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males // *Aging Male.* – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 5–12.

48. Zitzmann M et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 4335–4343.

49. Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in world sample of 438 men // *J. Sex. Med.* – 2013. – Vol. 10. – № 2. – P. 579–588.

50. Wellen K.E., Hotamisligit G.S. obesity-inducible inflammatory changes in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – № 12. – P. 1785–1788.

References

1. Ajzikovich B.I., Ajzikovich I.V., Verba O.Ju., Kozlov V.A. Rol' citokinov v reguljacii spermatogeneza: sovremennyy vzgljad na problemu // *Immunologija.* 2008. № 3. pp. 191–193.

2. Ametov A.S. Izbrannye lekcii po jendokrinologii. M. MIA. 2012. 543 p.

3. Ametov A.S., Vertkin A.L., Morgunov L.Ju. i dr. Vozmozhnosti korrekcii kardiovaskul'noj patologii u muzhchin s vozrastnym deficitom androgenov // *Ter. arhiv.* 2007. T. 79. no. 10. pp. 50–53.

4. Ametov A.S., Kamynina L.L. Problema visceral'nogo ozhirenija v diabetologii (patogeneticheskie, klinicheskie i jepidemiologicheskie aspekty) // *Jendokrinologija.* 2012. no. 1. pp. 1–8.

5. Bubnova M.G. Ozhirenie: prichiny i mehanizmy naranstanija massy tela, podhody k korrekcii // *Consilium Medicum.* 2005. T. 7. no. 5. pp. 409–415.

6. Vertkin A.L., Arinina E.N., Kolosova E.S. i dr. Gendernyye podhody k lecheniju serdechno-sosudistoj patologii: muzhchina v centre vnimanija // *RMZh.* 2008. no. 16. Spec. vyp. pp. 17–21.

7. Veselov S.Ju., Garipova M.I. Biologija kletok immunnnoj sistemy. Neznakomye znakomye nejtrofily: ucheb. posobie. Ufa: RIC BashGU, 2011. 87 p.

8. Ginzburg M.M., Krjukov N.N. Ozhirenie. Vlijanie na razvitie metabolicheskogo sindroma. Profilaktika i lechenie. M.: Medpraktika, 2002. 182 p.

9. Dedov I.I., Balabolkin M.I., Mamaeva G.G., Klebanova E.M., Kreminskaja V.M. Insulinovaja rezistentnost' i rol' gormonov zhirovoj tkani v razvicii saharnogo diabeta: posobie dlja vrachej. Jendokrinologicheskij nauchnyj centr RAMN i kafedra jendokrinologii MMA im I.M. Sechenova, 2005. 88 p.

10. Doncov A.V. Leptin i ishemicheskaja bolez' serdca // *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2010. T. XVII, no. 2. pp. 115–117.

11. Zilov A.V., Shejlor I.M., Gusova A.A. Vozrastnoj gipogonadizm: osobennosti diagnostiki, kliniki i lechenija // *Farmateka.* 2007. no. 11. pp. 38–43.

12. Kalinchenko S.Ju. Sovremennyy vzgljad na problemu vozrastnogo androgennogo deficita u muzhchin // *Lechashhij vrach.* 2009. no. 1. pp. 10–13.

13. Klebanova E.M., Balabolkin M.I. Gormony zhirovoj tkani i ih rol' v patogeneze saharnogo diabeta 2-go tipa // *Lechashhij vrach.* 2010. no. 11. pp. 27–33.

14. Kosygina A.V. Adipocitokiny v nauchnoj i klinicheskoy praktike // *Ozhirenie i metabolizm.* 2011. no. 1. pp. 32–39.

15. Kosygina A.V., Vasjukova O.V. Novoe v patogeneze ozhirenija: adipokiny – gormony zhirovoj tkani // *Probl. jendokrinologii.* 2009. T. 55. no. 1. pp. 44–50.

16. Mamedov M.N. Jerektil'naja disfunkcija, androgen-deficitnoe sostojanie i serdechno-sosudistye zabelevanija: kom-

pleksnyj podhod k problemam muzhskogo zdorov'ja. Nauchno-metodicheskoe posobie. M., 2008.

17. Orlova E.G., Shirshov S.V. Moduljacija leptinom funkcional'noj aktivnosti nejtrofilov i monocitov perifericheskoy krovi zhenshhin // *Citokiny i vospal.* 2007. T. 6. no. 3. pp. 44–48.

18. Orlova E.G., Shirshov S.V. Rol' leptina v kontrole jekspressii aktivacionnyh molekul raznymi subpopuljacijami T-limfocitov // *Izvestija Ross. akad. nauk. Ser. biol.* 2009. no. 4. pp. 401–405.

19. Rozhivanov R.V. Sindrom gipogonadizma u muzhchin // *Ozhirenie i metabolizm.* 2014. no. 2. pp. 30–34.

20. Rozhivanov R.V. Jendokrinnyj narushenija polovoj funkcii u muzhchin // V kn. Racional'naja farmakoterapija zabelevanij jendokrinnoj sistemy i narushenij obmena veshhestv. 2-e izd. pod. red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. M., 2013. pp. 754–770.

21. Rozhivanov R.V., Shurdumova B.O., Parfenova N.S., Savel'eva L.V. Kompleksnyj podhod k lecheniju ozhirenija i metabolicheskogo sindroma u muzhchin // *Ozhirenie i metabolizm.* 2009. no. 4. pp. 38–41.

22. Savel'eva L.V., Rozhivanov R.V., Shurdumova B.O., Fadeev V.V. Normogonadotropnyj gipogonadizm u muzhchin s ozhireniem // *Ozhirenie i metabolizm.* 2009. no. 3(20). pp. 39–42.

23. Sharvadze G.G., Kurbatov D.G., Poddubskaja E.A., Mamedova M.N. Androgen-deficitnoe sostojanie i serdechno-sosudistye zabelevanija: aktual'nye voprosy komorbidnosti v klinicheskoy praktike // *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 2010. T. 6. no. 4. pp. 532–538.

24. Sharvadze G.G., Poddubskaja E.A., Mamedova M.N. Mezhdisciplinarnyy podhod k diagnostike i lecheniju vozrastnogo gipogonadizma, asociirovannogo s serdechno-sosudistymi zabelevanijami // *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2014. no. 1 (15). pp. 59–65.

25. Bergman R.N., Stefanovski D., Buchanan T.A. et al. A better index of body adiposity // *Obesity (Silver Spring).* 2012. Vol. 19. no. 5. pp. 1083–1089.

26. Bray G. A guide to obesity and the metabolic syndrome. Origins and treatment. CRC Press. 2011. 375 p.

27. Cai X., Tian Y., Wu T. et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trial // *Asian. J. Androl.* 2013.

28. Canoy D. Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women // *Curr. Opin. Cardiol.* 2008. Vol. 23. no. 6. pp. 591–598.

29. Cereda-Valery B., Pressman G.S., Figueredo V.M., Romero-Coral A. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality – fat or fiction? // *Nat. Res. Cardiol.* 2011. Vol. 8, no. 4. pp. 233–237.

30. Devaraj S., Singh U., Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome // *Curr. Opin. Lipidol.* 2009. Vol. 20. pp. 182–189.

31. Grossmann M et al. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. no. 8. pp. 2341–2353.

32. Gooren L. Visceral obesity, metabolic syndrome, androgens and estrogens // *Aging male.* 2006. no. 9. pp. 75–79.

33. Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone // *J. Androl.* 2009. Vol. 30. no. 6. pp. 726–733.

34. Hoube A.J., Eringa E.C., Jonk A.M. et al. Perivascular Fat and the Microcirculation: Relevance to Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease // *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* 2012. Vol. 6. no. 1. pp. 80–90.

35. Inoue K., Maeda N., Kashine S. et al. Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite, and food

preference: a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes // *Cardiovasc. Diabetes*. 2011. Vol. 10. pp. 109.

36. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2010. Vol. 73. no. 5. pp. 602–612.

37. Kuk J.L., Ardern C.I. Influence of age on the association between various measures of obesity and all-cause mortality // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009. Vol. 57. no. 11. pp. 2077–2084.

38. Maggio M., Lauretani F., Ceda G.P. et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006. Vol. 54. no. 12. pp. 1832–1838.

39. Ogurkova O.N., Suslova T.E., Levashkina E.A., Kulagina I.V., Koshelskaya O.A. [Research of atorvastatin influence on the levels of leptin, insulin, C-reactive protein and indicators of facts in blood sera of women with ischemic heart disease and obesity] // *Siberian Med. Zh. (Tomsk)*. 2010. Vol. 25. no. 2–2. pp. 25–29.

40. Payne G.A., Kohr M.C., Tune J.D. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165. no. 3. pp. 659–669.

41. Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease // *Med. Clin. North Am.* 2011. Vol. 95. no. 5. pp. 875–892.

42. Recio-Rodriguez J.I., Gomez-Marcos M.A., Patio-Alonso M.C. et al. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetes and hypertensive // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2012. Vol. 12. pp. 3.

43. Reis J.P., Macera C.A., Araneta M.R. et al. A comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality // *Obesity*. 2008. Vol. 17. no. 6. pp. 1232–1239.

44. Svartberg J et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men // *Eur. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 19. pp. 657–663.

45. Toss F., Wiklund P., Franks P.W. et al. Abdominal and gynoid adiposity and the risk of stroke // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2011. Vol. 35. no. 11. pp. 1427–1432.

46. Van Dijk S.B., Takken T., Prinsen E.C., Wittink H. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis // *Neth. Heart J.* 2012. Vol. 20. no. 5. pp. 208–218.

47. Wang et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendation: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males // *Aging Male*. 2009. Vol. 12. no. 1. pp. 5–12.

48. Zitzmann M et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. pp. 4335–4343.

49. Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in world sample of 438 men // *J. Sex. Med.* 2013. Vol. 10. no. 2. pp. 579 no. 588.

50. Wellen K.E., Hotamisligit G.S. obesity-inducible inflammatory changes in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* 2003/ Vol. 112. no. 12. pp. 1785–1788.

Рецензенты:

Яковлев А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии и эндоскопии с курсом клинической фармакологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 2 с основами физиотерапии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 28.11.2014.