

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-74-87>

УДК: 616.43:616-056.52:616.1



Клиническое значение эндокринных нарушений в развитии синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с абдоминальным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией: обсервационное когортное исследование

А.Ю. Ионов¹, Е. А. Кузнецова¹, О.Г. Киндалёва¹, И.В. Крючкова^{1✉}, Э.Э. Поплавская², А.А. Авагимян³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350055, Россия

² Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», ул. Максима Горького, д. 80, г. Гродно, 230009, Республика Беларусь

³ Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, ул. Корюна, д. 2а, г. Ереван, 0025, Республика Армения

АННОТАЦИЯ

Введение. Висцеральное ожирение — известный предрасполагающий фактор для возникновения комплекса метаболических и эндокринологических нарушений, приводящих к артериальной гипертензии и сердечно-сосудистым осложнениям, а увеличение жесткости сосудистой стенки и появление синдрома раннего сосудистого старения являются современными ранними предикторами их развития. В литературе практически не встречаются исследования, отражающие изучение влияния изменений содержания тестостерона, кортизола, альдостерона в сыворотке крови на жесткость сосудистой стенки и развитие синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с висцеральным ожирением. **Цель исследования** — определить связь гиперкортизолемии, гиперальдостеронемии и гипотестостеронемии с жесткостью сосудистой стенки и наличием синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с висцеральным ожирением. **Методы.** Проведено обсервационное когортное исследование 78 мужчин в возрасте от 35 до 45 лет (средний возраст $38,1 \pm 6,5$ года) с диагнозами «абдоминальное ожирение» и «артериальная гипертензия 1-й степени». Среднее значение окружности талии составило $105,5 \pm 6,9$ см, артериального давления — систолического $152,5 \pm 5,0$ мм рт. ст., диастолического $92,5 \pm 5,0$. Сосудистый возраст у исследуемых пациентов ($n = 78$) составил $44,1 \pm 6,2$ года, что было статистически выше показателей паспортного возраста ($p < 0,001$). Исследуемые были разделены на подгруппы по уровню общего тестостерона (подгруппа 1 А, $n = 49$ — общий тестостерон $< 12,1$ нмоль/л, подгруппа 1 Б, $n = 29$ — общий тестостерон $\geq 12,1$ нмоль/л) и по содержанию кортизола в вечерней порции слюны (подгруппа 2 А, $n = 24$ — кортизол $> 4,5$ нмоль/л, подгруппа 2 Б, $n = 24$ — кортизол $\leq 4,5$ нмоль/л). Все пациенты, включенные в группы исследования, завершили его. Для оценки гормонального статуса в утренних образцах сыворотки крови исследовалось содержание общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды, и инсулина. Для оценки инсулинорезистентности рассчитывался индекс HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance). Концентрация общего тестостерона определялась методом усиленной хемилюминесценции (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J), а общего тестостерона глобулина, связывающего половые стероиды, и инсулина — методом отсроченной во времени флюоресценции. Содержание альдостерона определялось методом радиоиммунологического анализа, свободного кортизола и тестостерона — люминесцентным LIA-методом, расчет концентрации свободного и биодоступного тестостерона в сыворотке крови — с помощью интернет-калькулятора (issam.ch/freetesto.htm). Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс определялся на сфигмометре VaSera VS-15000N, сосудистый возраст рассчитывался автоматически на данном аппарате. Статистический анализ проводился на базе пакета прикладных программ Statistica 10.0 Windows (StatSoft, Inc., США). **Результаты.** Сосудистый возраст у пациентов с гипогонадизмом статистически значимо ($p < 0,001$) превышал показатели паспортного возраста и величину сосудистого возраста мужчин без гипогонадизма. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и сосудистый возраст также были статистически значимо выше у мужчин с признаками функционального гиперкортицизма ($p < 0,001$) в сравнении с подгруппой пациентов без гиперкортицизма. Сосудистый возраст и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс увеличивались при росте концентрации кортизола слюны 22^{00} ($r = 0,5$; $p < 0,05$) и уменьшались при увеличении уровня кортизола слюны 9^{00} ($r = -0,5$; $p < 0,05$). При увеличении концентрации альдостерона в сыворотке крови, полученной утром, данные параметры уменьшались ($r = -0,4$; $p < 0,05$), а при увеличении альдостерона в сыворотке крови в вечернее время — повышались ($r = 0,4$; $p < 0,05$). У 23% ($n = 18$) наблюдалась «инверсия» суточного ритма продукции кортизола — у данных мужчин уровень кортизола слюны 22^{00} превышал уровень кортизола слюны 9^{00} . Величины сосудистого возраста пациентов с «инверсией» продукции кортизола ($49,4 \pm 4,4$ года) статистически значимо ($p < 0,001$) отличались от сосудистого возраста пациентов с нормальными изменениями концентрации кортизола в слюне ($41,9 \pm 4,9$ года). Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс также был выше ($p < 0,001$) у мужчин с инвертированными колебаниями уровня кортизола в слюне ($7,51 \pm 0,62$) в сравнении с пациентами с нормальным суточным ритмом ($6,45 \pm 0,69$). При оценке концентрации альдостерона выявлено, что у 17% мужчин ($n = 13$) содержание альдостерона в вечерней порции сыворотки крови было выше, чем в утренней. У данных пациентов сосудистый возраст ($45,8 \pm 5,1$ года) был выше ($p < 0,001$), чем аналогичный показатель у мужчин с нормальными физиологическими изменениями уровня альдостерона ($41,6 \pm 5,7$ года). Такая же закономерность наблюдалась при сравнении показателей жесткости сосудистой стенки: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у мужчин с инвертированными изменениями концентрации альдостерона ($6,9 \pm 0,8$) был значимо выше ($p < 0,001$) в сравнении с данным показателем у мужчин с физиологическими изменениями уровня альдостерона в крови

© Ионов А. Ю., Кузнецова Е. А., Киндалёва О. Г., Крючкова И. В., Поплавская Э. Э., Авагимян А. А., 2024

($6,4 \pm 0,8$). **Заключение.** Эндокринологические нарушения у мужчин с висцеральным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией (функциональный гипогонадизм, функциональный гиперкортицизм, инвертированный суточный ритм продукции кортизола и альдостерона) способствуют развитию синдрома раннего сосудистого старения посредством повышения жесткости сосудистой стенки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, артериальная гипертензия, тестостерон, кортизол, альдостерон, сосудистый возраст, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, жесткость сосудистой стенки

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ионов А. Ю., Кузнецова Е. А., Киндалёва О. Г., Крючкова И. В., Поплавская Э. Э., Авагимян А. А. Клиническое значение эндокринных нарушений в развитии синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с абдоминальным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией: обсервационное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1): 74–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-74-87>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, Федеральной политике по защите прав субъектов («Общая практика») (US Federal Policy for the Protection of Human Subjects), Руководства Европейского медицинского агентства по надлежащей клинической практике (European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice), одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 106 от 17.12.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: А. Ю. Ионов, Е. А. Кузнецова, О. Г. Киндалёва, И. В. Крючкова, Э. Э. Поплавская, А. А. Авагимян — разработка концепции и дизайна исследования; Е. А. Кузнецова, О. Г. Киндалёва, И. В. Крючкова — сбор данных; А. Ю. Ионов, Э. Э. Поплавская, А. А. Авагимян — анализ и интерпретация результатов; Е. А. Кузнецова, О. Г. Киндалёва — обзор литературы, проведение статистического анализа; А. Ю. Ионов, Е. А. Кузнецова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; О. Г. Киндалёва, И. В. Крючкова, Э. Э. Поплавская, А. А. Авагимян — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Крючкова Ирина Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350055, Россия. E-mail: kruchkova.irina83@gmail.com

Получена: 10.04.2023 / Получена после доработки: 28.11.2023 / Принята к публикации: 12.01.2024

Clinical significance of endocrine disorders in the development of early vascular aging in males with abdominal obesity and concomitant arterial hypertension: An observational cohort study

Alexey Yu. Ionov¹, Elena A. Kuznetsova¹, Olga G. Kindalyova¹, Irina V. Kryuchkova^{1✉},
Evelina E. Poplavskaya², Ashot A. Avagimyan³

¹ Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Grodno State Medical University, Gorkogo str., 80, Grodno, 230009, Republic of Belarus

³ Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Koryun str., 2a, Yerevan, 0025, Republic of Armenia

ABSTRACT

Background. Visceral obesity is a risk factor in the development of metabolic and endocrine disorders leading to arterial hypertension and cardiovascular complications. Their early predictors include increased vascular stiffness and early vascular aging. The current literature lacks studies into the effects of changes in testosterone, cortisol, and aldosterone levels in serum on vascular stiffness and the development of early vascular aging in patients with visceral obesity. **Objective.** To determine the relationship between hypercortisolemia, hyperaldosteronemia, and hypotestosteronemia and vascular stiffness and the presence of early vascular aging in male patients with visceral obesity. **Methods.** An observational cohort study of 78 males aged 35–45 years (mean age 38.1 ± 6.5 years) diagnosed with abdominal obesity and grade 1 arterial hypertension was conducted. The mean waist circumference ranged 105.5 ± 6.9 cm; systolic and diastolic blood pressure ranged 152.5 ± 5.0 and 92.5 ± 5.0 mm Hg, respectively. The vascular age of the studied patients ($n = 78$) comprised 44.1 ± 6.2 years, which was statistically higher than their passport age ($p < 0.001$). The studied patients were divided into subgroups according to both total testosterone (< 12.1 nmol/l in subgroup 1A ($n = 49$) and ≥ 12.1 nmol/L in subgroup 1B ($n = 29$)) and cortisol in the evening saliva portion (> 4.5 nmol/L in subgroup 2A ($n = 24$) and ≤ 4.5 nmol/L in subgroup 2B ($n = 24$)). All the patients completed the study. To assess the hormonal status, the total testosterone sex steroid-binding globulin (SSBP) and insulin in morning serum samples were investigated. Insulin resistance was assessed based on the NOMA-IR index. The concentration of total testosterone was determined by enhanced chemiluminescence (Or-

tho-Clinical Diagnostics, J&J); the SSBP and insulin levels were determined by delayed fluorescence. Aldosterone content was determined by radioimmunoassay; free cortisol and testosterone were measured by luminescent LIA. Free and bioavailable testosterone concentrations in serum were calculated using an online calculator (issam.ch/freetesto.htm). The cardio-ankle vascular index (CAVI) was determined using a VaSera VS-15000N device, which automatically calculated the vascular age. Statistical analysis was performed using the Statistica 10.0 Windows package (StatSoft, Inc., USA). **Results.** The vascular age of patients with hypogonadism was statistically significantly ($p < 0.001$) higher than their passport age and the vascular age in males without hypogonadism. The CAVI and vascular age were also statistically significantly higher in males with functional hypercorticism ($p < 0.001$) compared with a subgroup of patients without hypercorticism. The vascular age and CAVI increased with an increase in the salivary cortisol concentration 22^{00} ($r = 0.5$; $p < 0.05$) and decreased with an increase in the salivary cortisol level 9^{00} ($r = -0.5$; $p < 0.05$). These parameters decreased with an increase in serum aldosterone obtained in the morning ($r = -0.4$; $p < 0.05$) and increased with an increase in serum aldosterone in the evening ($r = 0.4$; $p < 0.05$). In 23% ($n = 18$), an inversion of the daily rhythm of cortisol production was observed; in these patients, salivary cortisol levels of 22^{00} exceeded salivary cortisol levels of 9^{00} . The vascular age of patients with the inversion of cortisol production (49.4 ± 4.4 years) was statistically significantly ($p < 0.001$) different from that of patients with normal changes in salivary cortisol concentrations (41.9 ± 4.9 years). CAVI was also higher ($p < 0.001$) in males with inverted fluctuations in salivary cortisol levels (7.51 ± 0.62) compared to those with normal diurnal rhythm (6.45 ± 0.69). The results of aldosterone evaluation revealed that 17% of the patients ($n = 13$) had higher aldosterone levels in the evening serum portion compared to the morning serum portion. In these patients, the vascular age (45.8 ± 5.1 years) was higher ($p < 0.001$) than that in males with normal physiologic changes in aldosterone levels (41.6 ± 5.7 years). A similar pattern was observed when comparing vascular stiffness indices. Thus, the CAVI in men with inverted changes in aldosterone concentration (6.9 ± 0.8) was significantly higher ($p < 0.001$), compared to that in men with physiological changes in blood aldosterone levels (6.4 ± 0.8). **Conclusion.** Endocrinologic disorders in male patients with visceral obesity and concomitant arterial hypertension (functional hypogonadism, functional hypercorticism, inverted daily rhythms of cortisol and aldosterone production) contribute to the development of early vascular aging by increasing vascular stiffness.

KEYWORDS: obesity, arterial hypertension, testosterone, cortisol, aldosterone, vascular age, cardiac ankle vascular index, vascular stiffness

FOR CITATION: Ionov AY, Kuznetsova EA, Kindalyova OG, Kryuchkova IV, Poplavskaya EE, Avagimyan AA. Clinical significance of endocrine disorders in the development of early vascular aging in males with abdominal obesity and concomitant arterial hypertension: An observational cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2024;31(1): 74–87 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-74-87>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the article have been reviewed by a statistical editor of the Journal, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The conducted research was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki, US Federal Policy for the Protection of Human Subjects, the European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice. The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia), Minutes No. 106 of December, 2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: A.Yu. Ionov, E.A. Kuznetsova, O.G. Kindalyova, I.V. Kryuchkova, E.E. Poplavskaya, A.A. Avagimyan — research design and concept development; E.A. Kuznetsova, O.G. Kindalyova, I.V. Kryuchkova — data collection; A.Yu. Ionov, E.E. Poplavskaya, A.A. Avagimyan — analysis and interpretation of the results; E.A. Kuznetsova, O.G. Kindalyova — literature review, statistical analysis; A.Yu. Ionov, E.A. Kuznetsova — manuscript draft and its final version preparation; O.G. Kindalyova, I.V. Kryuchkova, E.E. Poplavskaya, A.A. Avagimyan — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors have approved the final version of the manuscript before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Irina V. Kryuchkova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Medicine, Kuban State Medical University. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: kruchkova.irina83@gmail.com

Submitted: 10.04.2023/ **Revised:** 28.11.2023/ **Accepted:** 12.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

Широко известно, что висцеральное ожирение является плацдармом для развития комплекса метаболических и эндокринологических нарушений, приводящих к развитию артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и их сердечно-сосудистых осложнений.

Поскольку висцеральное ожирение относят к так называемому «мужскому» типу, данная патология широко распространена в мужской популяции. По данным эпидемиологических исследований, ожирением страдают от 14 до 36% мужчин, причем его распространенность увеличивается с возрастом [1]. В развитии ожирения одну из ведущих ролей играют гормональные нарушения,

так как жировая ткань является эндокринным органом, при этом висцеральные адипоциты хорошо кровоснабжаются и имеют большую плотность рецепторов к стероидным гормонам [2]. К эндокринным аспектам патогенеза висцерального ожирения относят гиперпродукцию кортизола, альдостерона, а также дефицит тестостерона у мужчин.

Многими исследователями обнаружена не только высокая распространенность гипогонадизма у мужчин с ожирением (до 100% при окружности талии (ОТ) более 102 см) [3], но и связь между уровнем общего тестостерона в плазме, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа [4, 5].

Сходство метаболических нарушений, развивающихся при висцеральном ожирении и синдроме гиперкортицизма, не позволяет недооценивать вклад хронической гиперсекреции кортизола в его патогенез. Хроническая гиперкортизолемиа способствует постепенному развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гиперглюкагонемии, лептинорезистентности, благоприятствует дифференцировке преадипоцитов, подавляет термогенез [6].

Минералокортикоидные рецепторы обнаружены во многих тканях, в том числе в жировой [7]. Чрезмерная активация минералокортикоидных рецепторов, наблюдаемая при ожирении, способствует гипертрофии и дисфункции адипоцитов [7], усилению оксидативного стресса, высвобождению провоспалительных адипокинов и нарушению регуляции аутофагии адипоцитов [8]. Было выявлено, что гиперальдостеронизм способствует развитию гипертриглицеридемии, что, в свою очередь, играет непосредственную роль в развитии АГ и атеросклероза [9].

Учитывая, что одним из важнейших факторов формирования атеросклероза являются морфофункциональные изменения в стенках сосудов, прогностическое и клиническое значение этих изменений у больных с висцеральным ожирением является предметом многочисленных научных исследований [10–12]. Еще в 2008 г. P.M. Nilsson предложил понятие «раннего сосудистого старения» (РСС) (Early vascular aging, EVA) [13]. Оно предложено в качестве определения изменений сосудистой стенки, не свойственных человеку данного возраста и пола, и является новой концепцией для изучения больных с высоким сердечно-сосудистым риском, к которым относятся пациенты с метаболическим синдромом. Понятие «сосудистый возраст» (СВ) представляет собой маркер кумулятивного воздействия факторов риска и общего интегрального показателя развития многих хронических болезней (сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2-го типа, онкологических заболеваний) [14]. Расчет сосудистого возраста у пациентов может проводиться с использованием различных подходов. Однако многие существующие протоколы оценки жесткости сосудов не стандартизированы, для них не установлены процедуры контроля качества; существуют проблемы воспроизводимости результатов и их зависимости от оператора, а также сохраняется необходимость определения пороговых значений показателей. Большинство из этих недостатков лишен новый маркер жесткости артерий — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), который является наиболее современным параметром жесткости сосудистой стенки [15]. СЛСИ не зависит от уровня артериального давления, что делает его более точным и удобным при динамической оценке состояния больных [16].

Практически не проводились исследования, где изучалось бы влияние гипотестостеронемии, гиперкортицизма и гиперальдостеронизма на жесткость сосудистой стенки и, соответственно, на наличие синдрома раннего сосудистого старения, у пациентов с висцеральным ожирением, что и определило научно-практическое направление данного исследования.

Цель исследования — определить связь гиперкортизолемии, гиперальдостеронемии и гипотестостеронемии с жесткостью сосудистой стенки и наличием синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с висцеральным ожирением и эссенциальной артериальной гипертензией 1-й степени.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну обсервационного когортного клинического исследования. В исследование включены 78 мужчин в возрасте от 35 до 45 лет с диагнозами «абдоминальное ожирение» и «артериальная гипертензия 1-й степени». Исследование носило одномоментный характер.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе терапевтического и эндокринологического отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ГКБ № 1» МЗ КК) и заключалось в изучении связи гиперкортизолемии, гиперальдостеронемии и гипотестостеронемии с жесткостью сосудистой стенки и наличием синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с висцеральным ожирением и эссенциальной артериальной гипертензией 1-й степени, I–II стадии, находившихся на лечении в 2022–2023 гг. Все исследуемые пациенты поступали в медицинскую организацию в плановом порядке с целью уточнения диагноза и коррекции лечения.

Критерии соответствия

Критерии включения

Мужчины в возрасте от 35 до 45 лет с окружностью талии более 94 см, ИМТ = 30–39,9 кг/м² (1–2-й степени ожирения), эссенциальной артериальной гипертензией 1-й степени, I–II стадии, получающие антигипертензивную терапию ингибиторами АПФ и тиазидоподобным диуретиком, наличие письменного информированного согласия пациента.

Критерии исключения

В исследование не включались пациенты с 3-й степенью ожирения, с эссенциальной артериальной гипертензией 2-й и 3-й степеней, артериальной гипертензией III стадии, артериальной гипертензией вторичного генеза, сахарным диабетом, гипер- и гипотиреозом, заболеваниями гипофиза и надпочечников, принимающие гормональные препараты, верошпирон, работающие в ночную смену.

Критерии исключения

Отказ от участия в исследовании, отсутствие письменного добровольного согласия на участие в исследовании.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Отбор пациентов включал установление диагноза на основе клинических данных, результатов лабораторно-инструментального обследования в соответствии с национальными рекомендациями и принятыми клиническими протоколами.

Подбор участников в группы

Подбор участников исследования проводился на основании критериев соответствия. Проведено обследование 78 мужчин. Для определения влияния функционального гипогонадизма и гиперкортицизма на сосудистый возраст исследуемые пациенты были разделены на четыре подгруппы по уровню общего тестостерона (подгруппы 1 А и 1 Б) и по содержанию кортизола (подгруппы 2 А и 2 Б) в вечерней порции слюны. Точка разделения концентрации общего тестостерона (12 нмоль/л) использовалась в соответствии с рекомендациями по диагностике гипогонадизма у мужчин [17], для вечернего кортизола слюны точка разделения соответствовала верхней границе референсного диапазона 4,5 нмоль/л.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Основными показателями исследования явились содержание общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), в сыворотке крови и свободных форм тестостерона в сыворотке крови и слюне, свободного кортизола в слюне, альдостерона в сыворотке крови, а также сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и сосудистый возраст. Так же определялись в ходе исследования липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицериды, глюкоза, инсулин, индекс НОМА-IR, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД).

Дополнительные показатели исследования

Настоящим исследованием не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Концентрация общего тестостерона определялась методом усиленной хемилюминесценции (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J), а ГСПГ и инсулина — методом отсроченной во времени флуоресценции. Содержание альдостерона в утренних и вечерних образцах сыворотки крови определялось методом радиоиммунологического анализа. Содержание свободного кортизола и тестостерона в утренней (9⁰⁰) и вечерней (22⁰⁰) порциях слюны определялось люминесцентным LIA-методом (IBL-Гамбург, Германия). Расчет концентрации свободного и биодоступного тестостерона в сыворотке крови проводился математическим методом с помощью интернет-калькулятора (issam.ch/freetesto.htm) с использованием полученных значений общего тестостерона, ГСПГ и альбумина (формула 1):

$$FT = ([T] - (N \times [FT])) / (Kt \{SHBG - [T] + N [FT]\}), \quad (1)$$

где Kt — константа ассоциации SHBG для T, T — общий тестостерон, SGHB — глобулин, связывающий половые стероиды, а $N = Ka Ca + 1$, Ka — константа ассоциации альбумина для T, Ca — концентрация альбумина, а FT — фракция свободного T (пмоль/л).

Для оценки инсулинорезистентности рассчитывался индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [11] (формула 2):

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (Ед/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5. \quad (2)$$

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) определялся на сфигмометре VaSera VS-15000N (Fukuda,

Япония), сосудистый возраст рассчитывался автоматически на данном аппарате. СЛСИ рассчитывается на основании параметра жесткости β с учетом модифицированного уравнения Bramwell-Hill's [12] (формула 3):

$$\text{СЛСИ} = a \frac{2p}{\Delta P} \left[\ln \frac{Ps}{Pd} \right] PWV^2 + b, \quad (3)$$

где Ps и Pd — систолическое и диастолическое артериальное давление соответственно (мм рт. ст.), PWV — скорость пульсовой волны между сердцем и лодыжкой (м/с), ΔP : $Ps - Pd$, ρ — плотность крови (г/см³), a и b — константы. Аппарат VS-1500N позволяет определить сосудистый возраст исходя из жесткости сосудистой стенки.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Факторы, искажающие результаты проводимого исследования, были внесены в состав критериев невключения, таким образом, их влияние было устранено.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительного расчета размера выборки не проводилось.

Статистические методы

Статистический анализ проводился на базе пакета прикладных программ Statistica 10.0 Windows (StatSoft, Inc., США) Статистическая значимость различий определялась с помощью критерия Манна — Уитни. Корреляционные показатели рассчитывались методом ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Описательная статистика представлена в таблицах в виде медианы и интерквартильного размаха, в тексте — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Выборка исследования формировалась в соответствии с критериями включения и невключения. В зависимости от содержания общего тестостерона в сыворотке крови и свободного кортизола в вечерней порции слюны выделены следующие подгруппы: подгруппа 1 А — мужчины с гипогонадизмом — общий тестостерон $< 12,1$ нмоль/л, подгруппа 1 Б (подгруппа сравнения) — мужчины без гипогонадизма — общий тестостерон $\geq 12,1$ нмоль/л; подгруппа 2 А — пациенты с функциональным гиперкортицизмом — кортизол $> 4,5$ нмоль/л, подгруппа 2 Б (подгруппа сравнения) — кортизол $\leq 4,5$ нмоль/л). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Характеристика выборки (групп) исследования

Всего в исследование были включены 78 мужчин от 35 до 45 лет (средний возраст $38,1 \pm 6,5$ года). Ограниченный десятилетний возрастной интервал был выбран в связи с регламентируемой методикой расчета, т.е. прямой зависимостью жесткости сосудистой стенки и сосудистого возраста с паспортным возрастом, и предполагал корректность сравнения. Пациенты имели признаки абдоминального ожирения (окружность талии более 94 см), эссенциальной артериальной гипертензии 1-й степени,

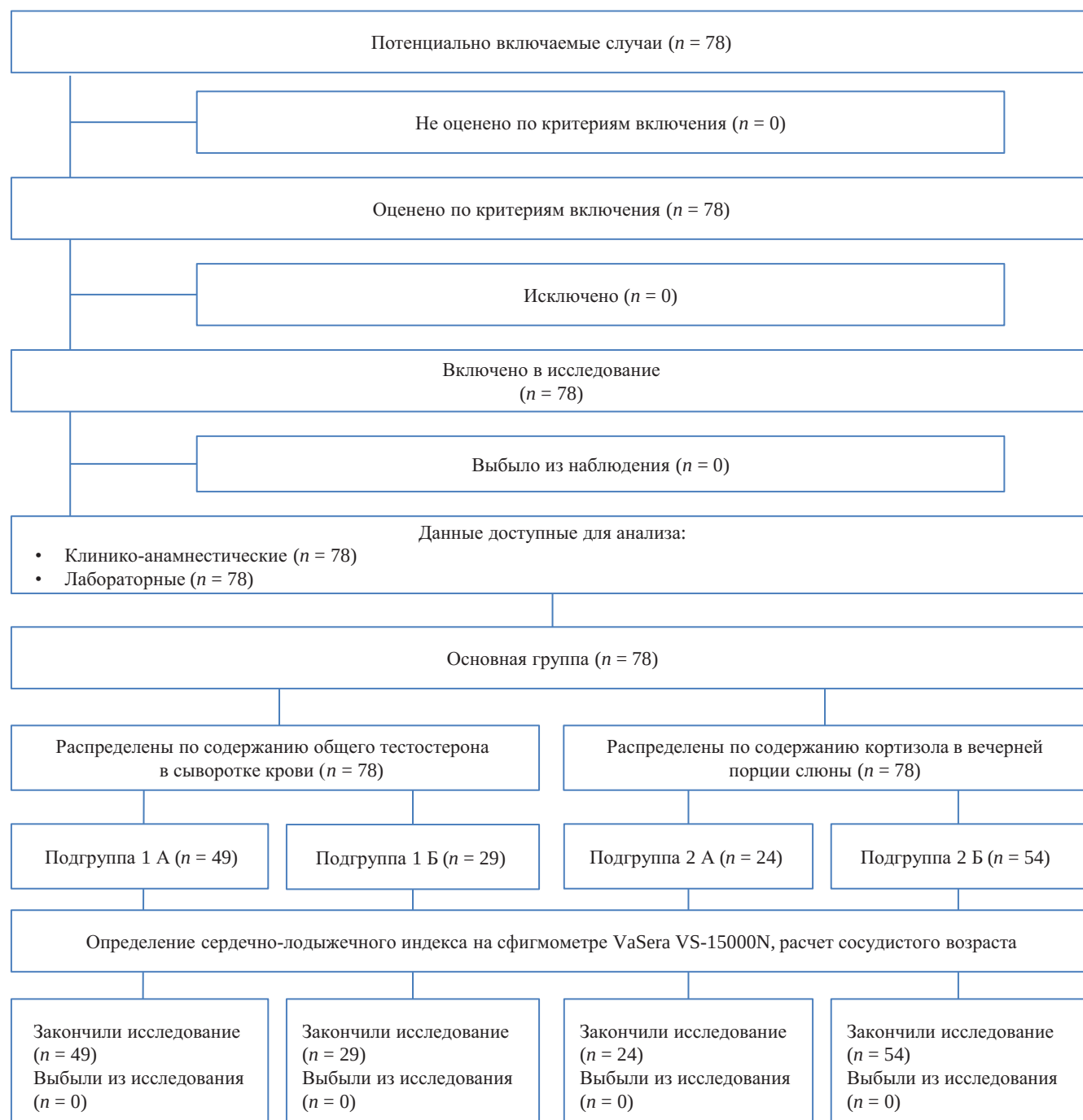


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. Research design

Note: compiled by the authors (according to the STROBE recommendations).

I–II стадии. Среднее значение окружности талии составило $105,5 \pm 6,9$ см. Средние значения артериального давления — САД $152,5 \pm 5,0$ мм рт. ст., ДАД $92,5 \pm 5,0$. Сосудистый возраст у исследуемых пациентов (n = 78) составил $44,1 \pm 6,2$ года, что было статистически значимо выше показателей паспортного возраста ($p < 0,001$).

Среди исследуемых пациентов были выделены мужчины с дефицитом тестостерона (n = 49) и без дефицита тестостерона (n = 29), мужчины с увеличением содержания

свободного кортизола в вечерней порции слюны (n = 24) и с нормальными значениями содержания свободного кортизола в слюне (n = 54). Показатели возраста и ИМТ в изучаемых подгруппах представлены в таблицах 1, 2.

Основные результаты исследования

Результаты сравнительного анализа изучаемых показателей представлены в таблицах 3, 4.

В подгруппе мужчин с дефицитом общего тестостерона выявлено статистически значимое снижение содержания

свободного расчетного, биодоступного тестостерона, свободного тестостерона в утренней и вечерней порциях слюны. У мужчин с гипогонадизмом, в сравнении с пациентами без гипогонадизма, выявлено статистически значимое увеличение уровня триглицеридов, холестерина ЛПНП, гликемии натощак, инсулина и индекса НОМА, САД, вечернего кортизола в слюне, альдостерона в вечерних образцах сыворотки крови. При этом кортизол в утренней порции слюны в данной подгруппе был статистически значимо ниже. Обращало на себя внимание значимое увеличение показателей сосудистого возраста и СЛСИ у пациентов с гипогонадизмом (табл. 3).

Умеренные статистически значимые отрицательные корреляции выявлены между содержанием глюкозы натощак и общим, свободным расчетным и биодоступным тестостероном ($r = -0,5$; $p < 0,05$); между уровнем триглицеридов и ЛПНП и общим, свободным расчетным и биодоступным тестостероном ($r = -0,4$; $p < 0,05$); между САД и свободным расчетным тестостероном ($r = -0,5$; $p < 0,05$), свободным тестостероном в утренней и вечерней порции слюны ($r = -0,4$; $p < 0,05$).

Установлена зависимость сосудистого возраста и СЛСИ от уровней САД и ДАД ($r = 0,5$; $p < 0,05$), гликемии натощак ($r = 0,5$; $p < 0,05$), общего тестостерона и свободного тестостерона слюны 22⁰⁰ ($r = -0,5$; $p < 0,05$), свободного

расчетного ($r = -0,6$; $p < 0,05$) и биодоступного тестостерона ($r = -0,7$; $p < 0,05$).

СЛСИ и сосудистый возраст также были выше у мужчин с признаками функционального гиперкортицизма (табл. 4).

В подгруппе пациентов с функциональным гиперкортицизмом наблюдалось статистически значимое увеличение показателей гликемии натощак, индекса НОМА, инсулина, альдостерона в вечерних образцах сыворотки крови и снижение концентрации общего, биодоступного и свободных форм тестостерона (в слюне 22⁰⁰ и расчетного уровня).

Путем корреляционного анализа выявлено, что при повышении содержания кортизола в вечерней порции слюны у исследуемых пациентов ($n = 78$) снижается уровень общего, свободного расчетного и биодоступного тестостерона и тестостерона слюны 22⁰⁰ ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Напротив, перечисленные параметры андрогенного статуса увеличивались вместе с ростом уровня кортизола слюны 9⁰⁰ ($r = 0,4$; $p < 0,05$). Таким образом, уровни кортизола и тестостерона зависели от времени суток. В таблице 3 также показано, что в подгруппе 1 А мужчин с гипогонадизмом концентрация кортизола в слюне в вечернее время была статистически значимо выше, а в утренние часы статистически значимо ниже в сравнении с пациентами 1 Б подгруппы без андрогенного дефицита.

Таблица 1. Медианные значения Me (25–75 %) параметров в отобранных подгруппах пациентов 1 А и 1 Б

Table 1. Median values Me (25–75 %) in the selected patient subgroups 1 А and 1 В

Параметры Me (25–75 %)	Подгруппа 1 А (общий тестостерон < 12,1 нмоль/л) ($n = 49$)	Подгруппа 1 Б (подгруппа сравнения) (общий тестостерон ≥ 12,1 нмоль/л) ($n = 29$)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	9 (8,1–10,35)	14,2 (13,3–16,0)	<0,001
Возраст, лет	38,9 (36,1–44,8)	37,8 (35,2–43,1)	=0,056
Окружность талии, см	110 (106,5–114)	102 (100–110)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	36,7 (33,9–39,2)	34,3 (31,8–37,4)	=0,063
Ожирение 1-й степени (абс./отн.)	19 (38,8 %)	15 (51,7 %)	=0,453
Ожирение 2-й степени (абс./отн.)	30 (61,2 %)	14 (48,3 %)	=0,420

Примечание: таблица выполнена авторами. Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ИМТ — Body Mass Index.

Таблица 2. Медианные значения Me (25–75 %) параметров в отобранных подгруппах пациентов 2 А и 2 Б

Table 2. Median values Me (25–75 %) in the selected patient subgroups 2 А and 2 В

Параметры Me (25–75 %)	Подгруппа 2 А (вечерний кортизол слюны > 4,5 нмоль/л) ($n = 24$)	Подгруппа 2 Б (подгруппа сравнения) (вечерний кортизол слюны ≤ 4,5 нмоль/л) ($n = 54$)	p
Вечерний кортизол слюны, нмоль/л	5,8 (4,8–8,7)	2,4 (1,5–3,4)	<0,001
Возраст, лет	38,9 (36,1–44,8)	37,8 (35,2–43,1)	=0,056
Окружность талии, см	110 (108–112)	103 (100–110)	=0,004
ИМТ, кг/м ²	36,7 (33,9–39,2)	34,3 (31,8–37,4)	=0,063
Ожирение 1-й степени (абс./отн.)	10 (41,7 %)	36 (66,7 %)	=0,151
Ожирение 2-й степени (абс./отн.)	14 (58,3 %)	18 (33,3 %)	=0,157

Примечание: таблица выполнена авторами. Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ИМТ — Body Mass Index.

Таблица 3. Медианные значения изучаемых параметров в сравниваемых подгруппах пациентов с наличием и отсутствием дефицита тестостерона

Table 3. Median values of the studied parameters in the compared patient subgroups with and without testosterone deficiency

Параметры Me (25–75 %)	Подгруппа 1 А (общий тестостерон < 12,1 нмоль/л) (n = 49)	Подгруппа 1 Б (подгруппа сравнения) (общий тестостерон ≥ 12,1 нмоль/л) (n = 29)	p
Свободный расчетный тестостерон, пмоль/л	212,5 (197–242)	305 (272–368)	<0,001
Биодоступный тестостерон, нмоль/л	5,80 (5,18–6,50)	8,14 (7,15–9,54)	<0,001
Тестостерон слюны 9 ⁰⁰ , пмоль/л	278 (243–332)	344 (284,5–397)	<0,001
Тестостерон слюны 22 ⁰⁰ , пмоль/л	227,5 (196–274,5)	316 (269–369)	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,4 (1,4–3,9)	1,5 (1,2–1,8)	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,73–1,12)	0,89 (0,78–1,04)	=0,456
ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,7–3,5)	2,7 (2,4–2,9)	<0,001
САД, мм рт. ст.	155 (150–160)	145 (140–150)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	95 (92,5–105)	100 (90–100)	=0,144
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,7–6,4)	5,1 (4,8–5,6)	<0,001
ИРИ, Ед/л	12,8 (8,5–17,15)	10,4 (5,7–14,1)	=0,036
НОМА-IR	2,95 (1,9–4,6)	2,32 (1,37–3,13)	=0,002
Кортизол слюны 9 ⁰⁰ , нмоль/л	9,25 (6,65–13,15)	16,2 (9,9–19,5)	<0,001
Кортизол слюны 22 ⁰⁰ , нмоль/л	4,8 (2,7–7,8)	3,1 (1,9–3,9)	<0,001
Альдостерон сыворотки крови утро, пмоль/л	266 (148–518)	439 (167–679)	=0,208
Альдостерон сыворотки крови вечер, пмоль/л	410 (219–651)	213 (176–356)	=0,007
СЛСИ	7,15 (6,69–7,69)	6,27 (5,91–6,79)	<0,001
СВ, лет	46,8 (43,6–50,6)	40,66 (38,1–44,3)	<0,001

Примечание: таблица выполнена авторами. Сокращения: ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИРИ — иммунореактивный инсулин; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, определенный инструментально; СВ — сосудистый возраст, определенный инструментально.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ЛПВП — high-density lipoproteins; ЛПНП — low density lipoprotein; САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ИРИ — immunoreactive insulin; НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; СЛСИ — CAVI determined instrumentally; СВ — vascular age determined instrumentally.

Таблица 4. Медианные значения изучаемых параметров в сравниваемых подгруппах пациентов с наличием и отсутствием функционального гиперкортицизма

Table 4. Median values of the studied parameters in the compared patient subgroups with and without functional hypercortisolism

Параметры Me (25–75 %)	Подгруппа 2 А (вечерний кортизол слюны > 4,5 нмоль/л) (n = 24)	Подгруппа 2 Б (вечерний кортизол слюны ≤ 4,5 нмоль/л) (n = 54)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,2–6,3)	5,2 (4,8–5,9)	=0,004
ИРИ, Ед/л	11,8 (8,5–16,7)	9,3 (5,7–14,9)	=0,011
НОМА-IR	2,96 (2,07–4,55)	2,32 (1,38–3,30)	=0,003
Общий тестостерон, нмоль/л	9,2 (8,1–11,2)	13,0 (10,4–14,9)	<0,001
Свободный расчетный тестостерон, пмоль/л	213 (196–281)	272 (221–333)	<0,001
Биодоступный тестостерон, нмоль/л	5,81 (5,18–7,24)	7,25 (6,04–8,91)	<0,001
Тестостерон слюны 9 ⁰⁰ , пмоль/л	291,5 (244–372)	311,5 (260,2–378,2)	=0,263
Тестостерон слюны 22 ⁰⁰ , пмоль/л	237 (190–295)	278,5 (235,9–364,0)	=0,002
Альдостерон сыворотки крови утро, пмоль/л	251 (148–543)	413 (168–577)	=0,394
Альдостерон сыворотки крови вечер, пмоль/л	450 (219–651)	222 (155–395)	=0,037
СЛСИ	7,11 (6,67–7,55)	6,53 (6,15–7,19)	=0,001
СВ, лет	46,6 (43,5–49,6)	42,5 (39,8–47,1)	=0,001

Примечание: таблица выполнена авторами. Сокращения: ИРИ — иммунореактивный инсулин; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, определенный инструментально; СВ — сосудистый возраст, определенный инструментально; ИМТ — индекс массы тела.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ИРИ — immunoreactive insulin; НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; СЛСИ — CAVI determined instrumentally; СВ — vascular age determined instrumentally; ИМТ — Body Mass Index.

Аналогичная тенденция прослеживалась между уровнем СЛСИ, сосудистым возрастом и концентрацией кортизола в слюне. Так, сосудистый возраст и СЛСИ положительно коррелировали с концентрацией кортизола слюны 22⁰⁰ ($r = 0,5$; $p < 0,05$) и отрицательно коррелировали с уровнем кортизола слюны 9⁰⁰ ($r = -0,5$; $p < 0,05$) (рис. 2). Похожие корреляции наблюдались между сосудистым возрастом, СЛСИ и концентрацией альдостерона (рис. 3): изменения уровня альдостерона в сыворотке крови, по-

лученной утром, отрицательно коррелировали с СЛСИ и сосудистым возрастом ($r = -0,4$; $p < 0,05$), а изменения концентрации альдостерона в утренних образцах сыворотки крови положительно коррелировали с указанными параметрами ($r = 0,4$; $p < 0,05$).

При оценке концентрации кортизола в утренней и вечерней порциях слюны у изучаемых пациентов выявлено, что у 23 % ($n = 18$) наблюдалась «инверсия» суточного ритма продукции кортизола — у данных мужчин

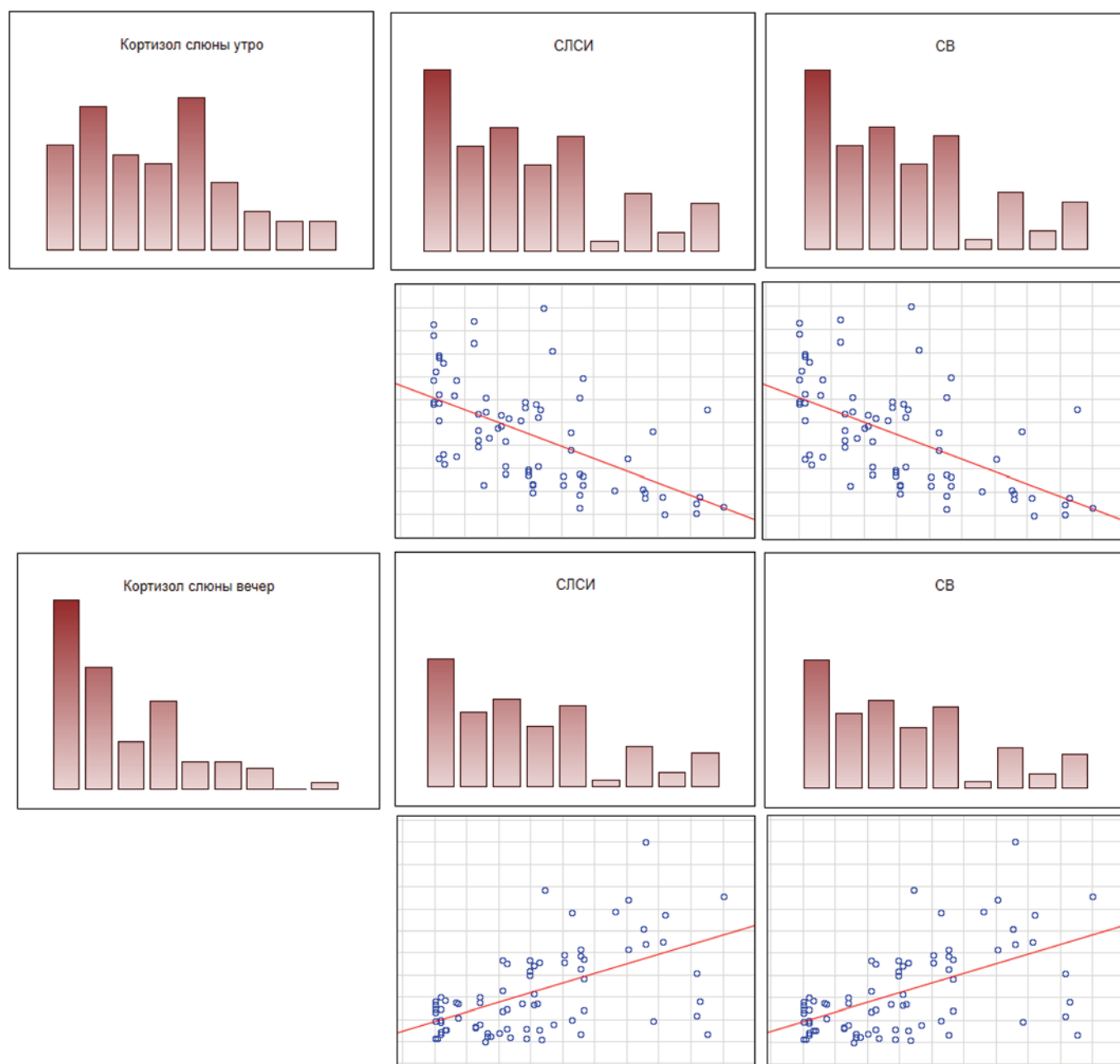


Рис. 2. Корреляции сосудистого возраста пациентов, СЛСИ и концентрации кортизола в слюне в утреннее и вечернее время ($p < 0,05$)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СВ — сосудистый возраст.

Fig. 2. Correlations of vascular age of patients, cardio-ankle vascular index (CAVI), and cortisol concentrations in saliva in the morning and evening ($p < 0.05$)

Note: compiled by the authors. Abbreviations: СЛСИ — CAVI, СВ — vascular age.

уровень кортизола слюны 22⁰⁰ превышал уровень кортизола слюны 9⁰⁰. Величины сосудистого возраста пациентов с «инверсией» продукции кортизола ($49,4 \pm 4,4$ года) статистически значимо ($p < 0,001$) отличались от сосудистого возраста пациентов с нормальными изменениями концентрации кортизола в слюне ($41,9 \pm 4,9$ года). СЛСИ также был выше ($p < 0,001$) у мужчин с инвертированными колебаниями уровня кортизола в слюне ($7,51 \pm 0,62$) в сравнении с пациентами с нормальным суточным ритмом ($6,45 \pm 0,69$).

У всех исследуемых пациентов уровень альдостерона находился в пределах референсных значений. При оценке концентрации альдостерона выявлено, что у 17% мужчин ($n = 13$) содержание альдостерона в вечерней порции сыворотки крови было выше, чем в утренней, т. е. наблюдалась инверсия суточных изменений концентрации альдостерона. У данных пациентов сосудистый возраст ($45,8 \pm 5,1$ года) был выше ($p < 0,001$), чем аналогичный показатель у мужчин с нормальными физиологическими изменениями уровня альдостерона ($41,6 \pm 5,7$ года). Такая же

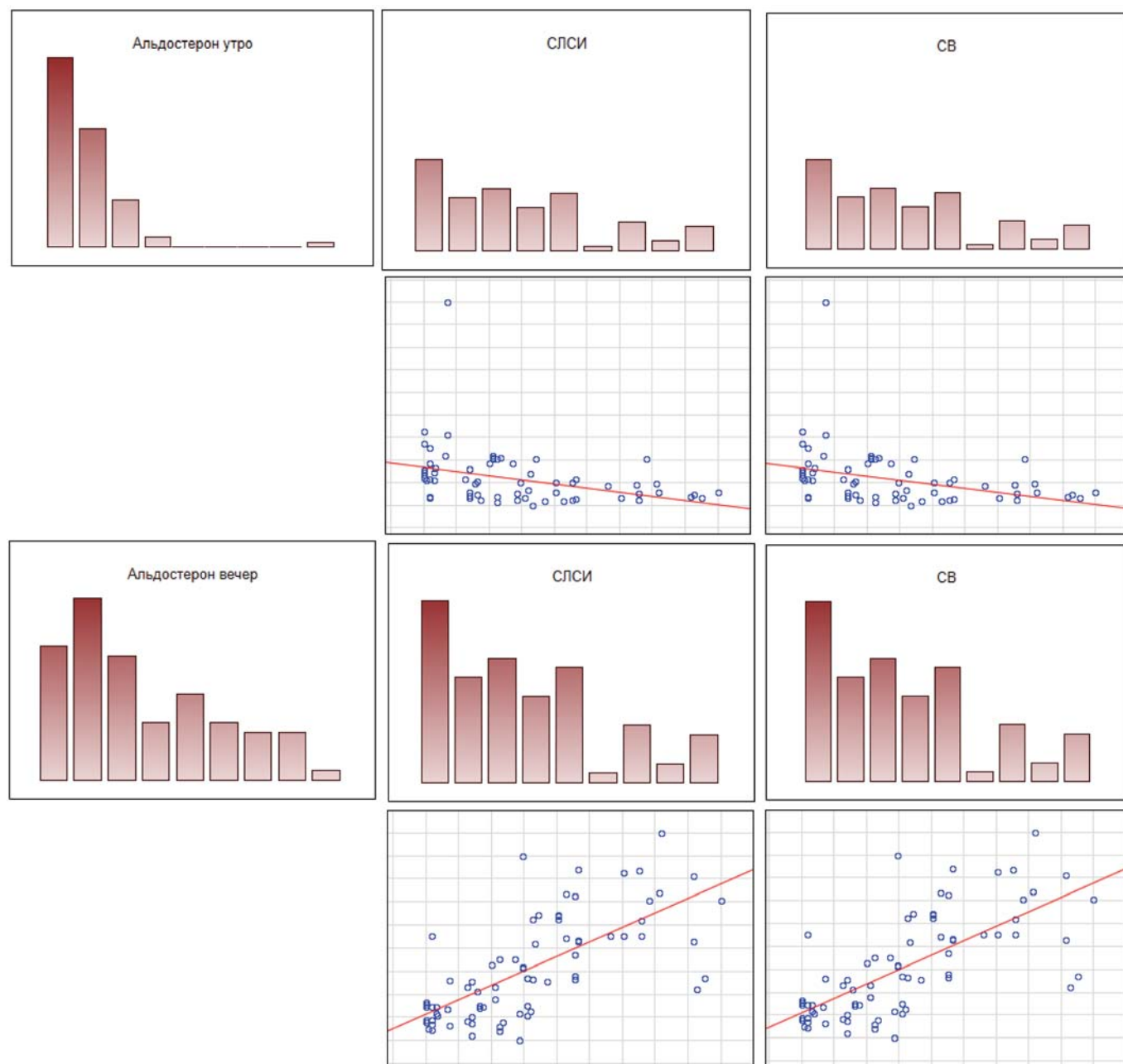


Рис. 3. Корреляции сосудистого возраста пациентов, СЛСИ и концентрации уровня альдостерона в сыворотке крови в утреннее и вечернее время ($p < 0,05$)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СВ — сосудистый возраст.

Fig. 3. Correlations of vascular age of patients, CAVI, and serum aldosterone levels in the morning and evening ($p < 0.05$)

Note: compiled by the authors. Abbreviations: СЛСИ — CAVI, СВ — vascular age.

закономерность наблюдалась при сравнении показателей жесткости сосудистой стенки: СЛСИ у мужчин с инвертированными изменениями концентрации альдостерона ($6,9 \pm 0,8$) был значимо выше ($p < 0,001$) в сравнении с данным показателем у мужчин с физиологическими изменениями уровня альдостерона в крови ($6,4 \pm 0,8$).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У пациентов с функциональным гипогонадизмом выявлено повышение жесткости сосудистой стенки (СЛСИ выше, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,001$)), наблюдается увеличение сосудистого возраста по сравнению с паспортным ($p < 0,001$) и величиной сосудистого возраста подгруппы сравнения ($p < 0,001$). У пациентов с функциональным гиперкортицизмом выявлено повышение жесткости сосудистой стенки (СЛСИ выше, чем в подгруппе сравнения ($p = 0,001$)), увеличение сосудистого возраста по сравнению с паспортным ($p < 0,001$) и величиной сосудистого возраста подгруппы сравнения ($p = 0,001$).

Как у пациентов с инвертированным суточным ритмом продукции кортизола, так и у пациентов с инвертированным суточным ритмом продукции альдостерона выявлено повышение жесткости сосудистой стенки: сердечно-сосудистый индекс выше, чем в группе с сохраненным физиологическим ритмом продукции кортизола ($p < 0,001$). Таким образом, эндокринологические нарушения у мужчин с висцеральным ожирением и сопутствующей АГ (функциональный гипогонадизм, функциональный гиперкортицизм, инвертированный суточный ритм продукции кортизола и альдостерона) способствуют развитию синдрома раннего сосудистого старения посредством повышения жесткости сосудистой стенки.

Ограничение исследования

Данное исследование было проведено на небольшой выборке пациентов. Кроме того, в исследование включались пациенты только мужского пола. Для продолжения работы требуется увеличение объема выборки и включение в исследование пациентов женского пола.

Интерпретация результатов исследования

Ранее при изучении синдрома раннего сосудистого старения основную роль в патогенезе его возникновения отводили повышению параметров жесткости сосудистой стенки, высокому уровню С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов, длине теломер. Наше исследование показало, что в развитии синдрома сосудистого старения важную роль играют также эндокринологические нарушения: гиперкортизолемиа, гипотестостеронемия, а также гиперальдостеронемия. Данные нарушения приводят к увеличению жесткости сосудистой стенки, тем самым опосредовано способствуя увеличению сосудистого возраста. Влияние дефици-

та тестостерона на состояние сосудистой стенки можно объяснить изменением продукции цитокинов, что было показано в других исследованиях. Так, тестостерон повышает уровень противовоспалительных цитокинов и снижает уровень провоспалительных цитокинов [18], поэтому у мужчин с ожирением и гипогонадизмом его протекторное действие на сосудистую стенку нивелируется, что приводит к увеличению СЛСИ и сосудистого возраста.

Доказано, что повышение концентрации кортизола при висцеральном ожирении ассоциировано с повышенным уровнем систолического и диастолического артериального давления, снижением уровня ЛПВП в сочетании с гипертриглицеридемией, гипергликемией натощак и увеличением резистентности к инсулину [19].

Наше исследование подтверждает данные об увеличении концентрации кортизола в вечерние и ночные часы при висцеральном ожирении [20, 21]. В ранее опубликованном нами исследовании были выявлены разнонаправленные корреляционные тенденции между уровнем кортизола в слюне в утренние и вечерние часы и содержанием тестостерона в крови и слюне [22]. В настоящей работе показано не только влияние утренних и вечерних концентраций кортизола на уровень тестостерона, но и изменение направления корреляций между СЛСИ, сосудистым возрастом и содержанием кортизола в слюне от времени суток. Выявлено, что сосудистый возраст выше у пациентов с инвертированными изменениями концентрации кортизола в слюне, когда вечерние уровни кортизола превышают утренние. Полученные данные можно объяснить нарушением циркадных ритмов активности оси гипоталамус — гипофиз — надпочечники, которым в настоящее время отводится одна из ведущих ролей в развитии висцерального ожирения [23].

Известно, что основным регулятором секреции альдостерона является система ренин-ангиотензин-II. Однако есть данные, свидетельствующие о стимуляции секреции альдостерона в надпочечниках при повышении продукции адренокортикотропного гормона или его экзогенном введении. Таким образом, продемонстрированные нами разнонаправленные зависимости сосудистого возраста, СЛСИ и уровня альдостерона в сыворотке крови в утренние и вечерние часы можно также связать с дерегуляцией циркадной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. При проведении литературного поиска нами найдено крайне мало сведений о нарушении циркадных ритмов продукции альдостерона. Похожие данные были получены только в исследовании, проведенном профессором Н.П. Гончаровым и соавторами на модели болезни Иценко — Кушинга, где в когорте пациентов с артериальной гипертензией было получено значимое многократное повышение концентрации альдостерона в ночные часы, в то время как у больных с нормальным артериальным давлением суточная динамика секреции альдостерона сохранялась [24–26].

Поскольку минералокортикоидные рецепторы присутствуют в жировой ткани и сосудах [7], а гиперальдостеро-

нения способствует развитию фиброза сосудистой стенки [8], то справедливым будет предположение, что избыточная продукция альдостерона при ожирении приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки, что, в свою очередь, повышает сосудистый возраст. Еще одним патогенетическим механизмом повышения жесткости сосудистой стенки и сосудистого возраста является чрезмерная активация минералокортикоидных рецепторов в жировой ткани [7], способствующая высвобождению провоспалительных адипокинов и увеличению окислительного стресса [27–29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жесткость сосудистой стенки — один из факторов, определяющих прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Выявление дополнительных клинических и лабораторных критериев, влияющих на формирование

раннего сосудистого старения, расширяет возможности диагностики и своевременных лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ожирением в исследуемом возрастном диапазоне. В данном исследовании выявлено, что эндокринологические нарушения у мужчин с висцеральным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией (функциональный гипогонадизм, функциональный гиперкортицизм, инвертированный суточный ритм продукции кортизола и альдостерона) способствуют развитию синдрома раннего сосудистого старения посредством повышения жесткости сосудистой стенки. Таким образом, исследование дополнило представления о патогенетических механизмах снижения эластичности сосудистой стенки. Перспективой продолжения данной работы является изучение влияния коррекции эндокринологических нарушений на жесткость сосудистой стенки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.В. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6:123–130. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Drapkina OM. Obesity in russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;6:123–130 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
2. Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, Herrero L, Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol*. 2021;192:114723. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114723>
3. Wang ZY, Li BC, Xing JJ, Liu SY, Zhang TT, Xu AM, Wang ZJ. Associations of waist circumference with sex steroid hormones among 4031 USA children and adolescents. *Asian J Androl*. 2023;25(4):505–511. <https://doi.org/10.4103/aja202284>
4. Хрипун И.А., Воробьев С.В. Гипогонадизм как коморбидность сахарного диабета 2-го типа. *FOCUS Эндокринология*. 2020;1:16–20. <https://doi.org/10.47407/ef2020.1.1.0002>
Khripun IA, Vorobyev SV. Hypogonadism as type 2 diabetes mellitus comorbidity. *FOCUS Endocrinology*. 2020;1:16–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.47407/ef2020.1.1.0002>
5. Gencer B, Bonomi M, Adorni MP, Sirtori CR, Mach F, Ruscica M. Cardiovascular risk and testosterone — from subclinical atherosclerosis to lipoprotein function to heart failure. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(2):257–274. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09628-2>
6. Abulizi A, Camporez JP, Jurczak MJ, Høyer KF, Zhang D, Cline GW, Samuel VT, Shulman GI, Vatner DF. Adipose glucocorticoid action influences whole-body metabolism via modulation of hepatic insulin action. *FASEB J*. 2019;33(7):8174–8185. <https://doi.org/10.1096/fj.201802706R>
7. Armani A, Marzolla V, Fabbri A, Caprio M. Cellular mechanisms of MR regulation of adipose tissue physiology and pathophysiology. *J Mol Endocrinol*. 2015;55(2):R1–10. <https://doi.org/10.1530/JME-15-0122>
8. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension*. 2018;72(3):537–548. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065>
9. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, Morgentaler A. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015;18(1):5–15. <https://doi.org/10.3109/13685538.2015.1004049>
10. Jenkins HN, Rivera-Gonzalez O, Gibert Y, Speed JS. Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance. *Obes Rev*. 2020;21(12):e13086. <https://doi.org/10.1111/obr.13086>
11. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2009;6(2):19–23. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5313>
Mayorov AYU, Urbanova KA, Galstyan GR. Methods for quantitative assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism*. 2009;6(2):19–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5313>
12. Гома Т.В., Цыренова А.А. Оценка взаимосвязи сосудистого возраста, определенного методом объемной сфигмографии, атерогенного индекса плазмы с основными клинико-лабораторными и гемодинамическими показателями при артериальной гипертензии. *Атеросклероз*. 2023;19(3):198–200. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-3-198-200>
Goma TV, Tsyrenova AA. Assessment of the relationship of vascular age, determined by volumetric sphygmography, atherogenic plasma index with the main clinical, laboratory and hemodynamic parameters in hypertension. *Atherosclerosis*. 2023;19(3):198–200. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-3-198-200>
13. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218–228. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655>
14. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. Синдром раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом: особенности течения и диагностики. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):50–62. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62>
Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Lutova VO, Popova EA. Early vascular aging in patients with metabolic syndrome: features of the course and diagnosis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(1):50–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62>
15. Заирова А. Р., Рогоза А. Н., Ощепкова Е.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Шальнова С.А., Трубачева И.А., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Бойцов С.А. Значение показателя артериальной жесткости «сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — CAVI» для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2967. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2967>
Zairova AR, Rogozha AN, Oshchepkova EV, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Shalnova SA, Trubacheva IA, Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Boytsov SA. Contribution of cardioankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2967 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2967>
16. Вернер В.А., Мельник М.В., Князева С.А. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс в диагностике, определении степени тяжести и риска поражения магистральных сосудов у пациентов с сердеч-

- но-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):87–93. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200599>
- Verner VA, Mel'nik MV, Knjazeva S.A. Cardio-ankle vascular index (CAVI) in diagnostics, risk and severity evaluation of magistral vessels lesion in patients with cardio-vascular diseases and type 2 diabetes. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):87–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200599>
17. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Камалов А.А., Мкртумян А.М., Халимов Ю.Ш., Ворохобина Н.В. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496–507. <https://doi.org/10.14341/omet12817>
 - Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kamalov AA, Mkrtumyan AM, Khalimov YuSh, Vorokhobina NV. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines “Male hypogonadism”. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(4):496–507 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12817>
 18. Bianchi VE. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. *J Endocr Soc*. 2018;3(1):91–107. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00186>
 19. Inoue K, Horwich T, Bhatnagar R, Bhatt K, Goldwater D, Seeman T, Watson KE. Urinary Stress Hormones, Hypertension, and Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2021;78(5):1640–1647. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.121.17618>
 20. Белая Ж.Е., Малыгина А.А., Гребенникова Т.А., Ильин А.В., Рожинская Л.Я., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Диагностические возможности исследования кортизола слюны в ходе малой пробы с дексаметазоном. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):13–21. <https://doi.org/10.14341/omet10117>
 - Belaya ZhE, Malygina AA, Grebennikova TA, Il'yin AV, Rozhinskaya LYa, Fadeev VV, Melnichenko GA, Dedov II. Diagnostic value of salivary cortisol in 1-mg dexamethasone suppression test. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(1):13–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet10117>
 21. Anderson AJ, Andrew R, Homer NZM, Hughes KA, Boyle LD, Nixon M, Karpe F, Stimson RH, Walker BR. Effects of Obesity and Insulin on Tissue-Specific Recycling Between Cortisol and Cortisone in Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1206–e1220. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa896>
 22. Кузнецова Е.А., Адамчик А.С., Гончаров Н.П., Кация Г.В. Диагностическое значение суточных колебаний свободных форм тестостерона и кортизола при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин до 50 лет. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(1):28–33. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-28-33>
 - Kuznetsova EA, Adamchik AS, Goncharov NP, Katsi GV. Diagnostic value of daily fluctuations in the free form of testosterone and cortisol in men with obesity and metabolic syndrome under the age of 50 years. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(1):28–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-28-33>
 23. Kalsbeek A, Su Y, Fliers E, Fleur S. *The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis: Circadian Dysregulation and Obesity*. In Russell J, Shipston M, editors. *Neuroendocrinology of Stress*. 2015;219–244. <https://doi.org/10.1002/9781118921692.ch10>
 24. Гончаров П.П. Альдостерон и функция сердечно-сосудистой системы (к 50-летию открытия альдостерона). *Проблемы Эндокринологии*. 2004;50(6):29–32. <https://doi.org/10.14341/probl11621>
 - Goncharov P.P. Aldosterone and cardiovascular function (to the 50th anniversary of the discovery of aldosterone). *Problems of Endocrinology*. 2004;50(6):29–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl11621>
 25. Jia G, Aroor AR, Sowers JR. The role of mineralocorticoid receptor signaling in the cross-talk between adipose tissue and the vascular wall. *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):1055–1063. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx097>
 26. Киреева В.В., Лепехова, С.А., Мансурова Л.Н., Дугарова С.С. Эпигенетические и молекулярно-генетические аспекты ожирения как фактора риска сердечно-сосудистых катастроф. *Евразийский Союз Ученых*. 2020;5(7(76)):39–44. <https://doi.org/10.31618/esu.2413-9335.2020.5.76.926>
 - Kireeva VV, Lepekhova SA, Mansurova LN, Dugarova SC. Epigenetic and molecular and genetic aspects of obesity as a risk factor of cardiovascular catastrophes. *Eurasian Union Scientists*. 2020;5(7(76)):39–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.31618/esu.2413-9335.2020.5.76.926>
 27. Ding YN, Tang X, Chen HZ, Liu DP. Epigenetic Regulation of Vascular Aging and Age-Related Vascular Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1086:55–75. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1117-8_4
 28. Min SH, Kim SH, Jeong IK, Cho HC, Jeong JO, Lee JH, Kang HJ, Kim HS, Park KS, Lim S. Independent Association of Serum Aldosterone Level with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Korean Adults. *Korean Circ J*. 2018;48(3):198–208. <http://dx.doi.org/10.4070/kcj.2017.0200>
 29. Keevil BG, Adaway J. Assessment of free testosterone concentration. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;190:207–211. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.008>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ионов Алексей Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0231-9261>

Кузнецова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9509-7869>

Киндалева Ольга Генриковна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0001-3390-6605>

Крючкова Ирина Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7584-9170>

Поплавская Эвелина Эдмундовна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель первой кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0009-0000-0203-5846>

Авагимян Ашот Арманович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии и клинической морфологии Ереванского государственного медицинского университета имени Мхитара Гераца.

<https://orcid.org/0000-0002-5383-8355>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexey Yu. Ionov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Internal Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0231-9261>

Elena A. Kuznetsova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9509-7869>

Olga G. Kindalyova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0001-3390-6605>

Irina V. Kryuchkova✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7584-9170>

Evelina E. Poplavskaya — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, First Department of Internal Medicine, Grondo State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0000-0203-5846>

Ashot A. Avagimyan — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi.

<https://orcid.org/0000-0002-5383-8355>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author