

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Алимов Анвар Валиевич<sup>1,2</sup>, Халимова Замира Юсуфовна<sup>1</sup>, Садикова Акида Саттаровна<sup>1</sup>, Тешаев Бобур Кодирович<sup>3</sup>

1 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

3 - Кашкадарьинский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Карши

### МЕТАБОЛИК АССОЦИРЛАНГАН КАСАЛЛИКЛАР ПАТОГЕНЕЗИДА ГОРМОНАЛ ЎЗГАРИШЛАРНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ

Алимов Анвар Валиевич<sup>1,2</sup>, Халимова Замира Юсуфовна<sup>1</sup>, Садикова Акида Саттаровна<sup>1</sup>, Тешаев Бобур Кодирович<sup>3</sup>

1 - Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

3 - Академик Я.Х. Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё филиали, Ўзбекистон Республикаси, Қарши ш.

### MODERN ASPECTS OF HORMONAL DISORDERS IN THE PATHOGENESIS OF METABOLICLY ASSOCIATED DISEASES

Alimov Anvar Valievich<sup>1,2</sup>, Khalimova Zamira Yusufovna<sup>1</sup>, Sadikova Akida Sattarovna<sup>1</sup>, Tshaev Bobur Kodirovich<sup>3</sup>

1 - Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

3 - Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after academician E.Kh. Turakulov, Republic of Uzbekistan, Karshi

e-mail: [akida.sadikova@mail.ru](mailto:akida.sadikova@mail.ru)

**Резюме.** Метаболик касалликлар (МАК), жумладан, семизлик, метаболик синдром ва 2-типуфа диабет, замонавий соғлиқни сақлашнинг энг муҳим муаммоларидан биридир. Ушбу мақолада, инсулин сигнализатсияси, энергия алмашинуви, стресс жавоби ва қалқонсимон без фаолиятига та'сир этувчи гормон бузилишларининг МАК патогенезидаги роли таҳлил қилинади. Сўнги тадқиқотлар натижалари таҳлил қилиниб, мавжуд методикалар афзалликлари ва камчиликлари, шунингдек, ҳал этилмаган масалалар муҳокама қилинади. Ушбу таҳлил индивидуаллаштирилган профилактика ва терапия стратегияларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга.

**Калит сўзлар:** МАК, гормон бузилишлари, инсулинрезистентлик, лептинрезистентлик, гиперкортизолизм, қалқонсимон без гормонлари, энергия алмашинуви.

**Abstract.** Metabolically associated diseases (MAD), including obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes, represent major challenges for modern healthcare. Hormonal disturbances affecting insulin signaling, energy metabolism, stress response, and thyroid function play a crucial role in the pathogenesis of MAD. This review analyzes recent studies on these disturbances, discusses comparative data along with the advantages and limitations of current methodologies, and highlights unresolved issues in the field. The findings are significant for developing personalized prevention and treatment strategies.

**Keywords:** MAD, hormonal disturbances, insulin resistance, leptin resistance, hypercortisolism, thyroid hormones, energy metabolism.

**Введение.** Метаболически ассоциированные заболевания (МАЗ) охватывают широкий спектр патологических состояний, таких как ожирение, метаболиче-

ский синдром, неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа. Эти заболевания характеризуются сложным взаимодействием генетических, эпи-

генетических, гормональных и факторов окружающей среды, приводящим к нарушению обмена веществ и хроническому воспалению. Гормональные нарушения, в частности дисфункция инсулиновой сигнализации, нарушение баланса лептина и грелина, гиперкортизолемия и изменения функции тиреоидных гормонов, оказывают решающее влияние на развитие и прогрессирование МАЗ.[1,4,5,9]

**Актуальность проблемы.** Метаболически ассоциированные заболевания (МАЗ), включающие ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, неалкогольную жировую болезнь печени и сопутствующие сердечно-сосудистые патологии, представляют собой одну из наиболее серьёзных глобальных проблем здравоохранения. Масштабы распространения этих заболеваний вызывают тревогу у специалистов во всём мире и обуславливают необходимость разработки эффективных стратегий профилактики, ранней диагностики и лечения.

**Ожирение.** По данным исследования Ng et al. (2014), более 1,9 миллиарда взрослых по всему миру имеют избыточный вес, из которых около 650 миллионов страдают ожирением. Эти цифры демонстрируют значительный рост в последние десятилетия. В странах с высоким уровнем дохода и развивающихся экономиках наблюдается резкое увеличение числа пациентов с ожирением, что оказывает существенное влияние на общественное здравоохранение. [4,6,9]

**Метаболический синдром.** Согласно критериям, предложенным Alberti et al. (2009), метаболический синдром встречается у 20–30% взрослого населения в различных регионах мира. Этот синдром характеризуется совокупностью факторов риска, таких как абдоминальное ожирение, гипергликемия, гипертензия и дислипидемия, что значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и диабета.

**Сахарный диабет 2 типа.** Международная диабетическая федерация (IDF) сообщает, что в 2019 году по всему миру насчитывалось около 463 миллионов взрослых с сахарным диабетом, и прогнозируется, что к 2045 году это число может достигнуть 700 миллионов. Более 90% случаев составляют диабет 2 типа, напрямую связанный с нарушениями обмена веществ и инсулинорезистентностью. [5,11]

**Коморбидность и исходы.** Кардиоваскулярные заболевания существенно повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Метаанализ Kassi et al. (2011) показал, что наличие метаболического синдрома удваивает риск возникновения ишемической болезни сердца и инсульта. Кардиоваскулярные осложнения остаются ведущей причиной смертности, и пациенты с МАЗ характеризуются худшим прогнозом, что подтверждается данными о ежегодных смертях, превышающих 17,9 миллионов по всему миру (WHO).

**Осложнения диабета:** Диабет 2 типа, являясь компонентом МАЗ, приводит к множеству осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия, невропатия и ампутации. Эти осложнения значительно ухудшают качество жизни пациентов и увеличивают экономическую нагрузку на системы здравоохранения.

**Другие коморбидные состояния:** Помимо ССЗ и диабета, пациенты с МАЗ часто страдают от нарушений печени (например, неалкогольная жировая болезнь

печени, способная прогрессировать до цирроза) и раковых заболеваний, что также свидетельствует о системном характере патологии.

МАЗ является глобальной угрозой и имеет тяжёлые социально-экономические последствия. Во-первых, лечение осложнений МАЗ требует значительных финансовых затрат. По оценкам, расходы на лечение диабета и ССЗ составляют значительную долю бюджетов здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах. Например, прогнозируется, что глобальные расходы на диабет в 2030 году могут превысить 850 млрд долларов США.

МАЗ влияют на работоспособность населения, приводят к увеличению числа дней нетрудоспособности и снижают качество жизни пациентов. Рост заболеваемости МАЗ оказывает существенное воздействие на экономическую эффективность стран и социальное благополучие населения.

Итак, актуальность изучения МАЗ обусловлена следующими ключевыми факторами:

- Рост числа пациентов с ожирением (более 1,9 млрд человек, из которых 650 млн – ожирение) и метаболическим синдромом (20–30% взрослого населения).
- Увеличение числа пациентов с сахарным диабетом 2 типа (463 млн в 2019 году, прогноз до 700 млн к 2045 году).
- Высокая коморбидность МАЗ, выраженная в удвоении риска сердечно-сосудистых заболеваний и значительном увеличении риска осложнений диабета.
- Существенная экономическая и социальная нагрузка на здравоохранительные системы, что требует разработки комплексных мер профилактики и лечения.

Эти цифры, подкреплённые данными ведущих исследований (Ng et al., 2014; Alberti et al., 2009; IDF, 2019), ясно демонстрируют, что МАЗ представляют собой одну из самых острых глобальных проблем современности, требующую незамедлительного внимания научного сообщества и общественности.

Таким образом, актуальность эпидемиологических данных МАЗ демонстрирует не только высокий уровень распространённости и коморбидности, но и значительный негативный эффект на общественное здоровье, экономику и качество жизни населения, что подчёркивает необходимость дальнейших исследований и разработки эффективных мер профилактики

### **Гормональные нарушения в патогенезе МАЗ.**

**Инсулин и инсулиновая сигнализация.** Инсулин является центральным гормоном, регулирующим обмен глюкозы и липидов. Нарушение инсулиновой сигнализации, проявляющееся в виде инсулинорезистентности, является краеугольным камнем патогенеза МАЗ. При инсулинорезистентности наблюдается компенсаторная гиперинсулинемия, которая, в свою очередь, способствует дальнейшему ухудшению метаболического статуса (DeFronzo, 2009). Механизмы нарушения включают пост-рецепторные дефекты, дисфункцию белка IRS1 и нарушения в метаболических путях, отвечающих за утилизацию глюкозы (Petersen & Shulman, 2002). Эти механизмы подтверждаются данными ряда клинических и экспериментальных исследований.

**Роль лептина и лептинорезистентность.** Лептин, вырабатываемый адипоцитами, играет критиче-

скую роль в регуляции энергетического баланса, подавляя аппетит и стимулируя термогенез. При ожирении часто наблюдается гиперлептинемия, сопровождаемая лептинорезистентностью, когда гипоталамические центры не реагируют адекватно на сигналы лептина. Это приводит к нарушению контроля за потреблением пищи и снижению энергетического расхода (Considine et al., 1996). Несмотря на многочисленные исследования, механизм возникновения лептинорезистентности остаётся предметом дискуссий, поскольку возможны вариации в восприимчивости центральной нервной системы к лептину у различных групп пациентов.

**Грелин:** гормон голода. Грелин является основным гормоном, стимулирующим аппетит, и его уровень повышается перед приёмом пищи. Нарушения в секреции грелина могут усиливать чувство голода, способствуя переяданию и накоплению жировой ткани. Экспериментальные исследования показали, что изменение соотношения лептина и грелина оказывает прямое влияние на энергообмен и метаболические параметры (Tschöp et al., 2000). Однако вопросы касательно точного вклада грелина в патогенез МАЗ требуют дальнейшего изучения. [3,4,6]

**Гиперкортизолизм и стресс.** Кортизол, гормон стресса, играет важную роль в регуляции обмена веществ, влияя на глюконеогенез, липолиз и распределение жировой ткани. Хронически повышенные уровни кортизола ассоциируются с накоплением висцерального жира, развитием инсулинорезистентности и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (Rosmond, 2005; Bjorntorp, 2001). Несмотря на широкое применение методов оценки кортизола, существует неоднозначность в интерпретации данных, особенно в условиях различных стрессовых факторов и сезонных колебаний. [6,11]

**Тиреоидные гормоны и энергетический обмен.** Тиреоидные гормоны (тироксин и трийодтиронин) являются ключевыми регуляторами базальной метаболической активности. Гипотиреоз ведёт к замедлению обмена веществ, накоплению жировой ткани и ухудшению липидного профиля, тогда как гипертиреоз сопровождается катаболическими процессами и снижением массы мышц (Chakera et al., 2015). Несмотря на это, влияние тиреоидной дисфункции на МАЗ остаётся сложным для точной классификации, поскольку многие пациенты демонстрируют субклинические изменения, не достигающие пороговых значений для явного диагноза. [1,7]

**Обзор современных исследований.** Современные исследования в области гормональных нарушений в МАЗ представляют собой комбинацию клинических, экспериментальных и молекулярно-генетических подходов.

*Клинические исследования.* Многочисленные клинические исследования подтверждают наличие гиперинсулинемии и нарушений в секреции лептина у пациентов с ожирением. Например, исследования Considine et al. (1996) и Hotamisligil (2006) продемонстрировали, что повышенные уровни лептина и провоспалительных цитокинов тесно связаны с развитием инсулинорезистентности.

*Экспериментальные модели.* Исследования на животных моделях, такие как работы Tschöp et al.

(2000), позволили изучить роль грелина в регуляции аппетита и энергетического баланса. Эксперименты показали, что вмешательство в сигнальные пути лептина и грелина может существенно изменять метаболический профиль животных.

*Генетико-эпигенетические исследования.* Гены, такие как FTO, PPARG, TCF7L2 и IRS1, неоднократно подтверждались как маркеры генетической предрасположенности к МАЗ (Frayling et al., 2007; Deeb et al., 1998; Grant et al., 2006). Эпигенетические исследования, фокусирующиеся на метилировании ДНК и экспрессии микроРНК, добавляют уровень понимания того, как воздействие окружающей среды может модулировать генетическую экспрессию, влияя на патогенез заболеваний (Ling & Rönn, 2019; Trajkovski et al., 2011). [4,8,10]

**Сравнение исследований: преимущества и недостатки.** Преимущества существующих исследований. *Комплексный подход:* Многочисленные исследования объединяют клинические, молекулярно-генетические и экспериментальные данные, что позволяет получить целостную картину патогенеза МАЗ. *Мультидисциплинарность:* Применение как клинических, так и лабораторных методов (например, оценка биохимических параметров, визуализирующих методов и генетических тестов) повышает точность диагностики и способствует разработке персонализированных терапевтических стратегий. *Новые технологии:* Современные методы, включая секвенирование нового поколения (NGS) и анализ микроРНК, позволяют выявлять тонкие молекулярные изменения, ранее недоступные при традиционных методиках.

Недостатки и ограничения исследований. *Гетерогенность выборок:* Различия в характеристиках исследуемых популяций (этнический состав, возраст, сопутствующие заболевания) затрудняют сравнение результатов и обобщение выводов. *Ограничения экспериментальных моделей:* Хотя животные модели предоставляют ценную информацию о механизмах, перенос результатов на человека требует осторожности ввиду физиологических различий. *Эпигенетические факторы:* Несмотря на значительный прогресс, многие аспекты эпигенетического регулирования остаются нерешёнными, а динамика изменений под влиянием окружающей среды требует дальнейших исследований.

Таким образом, несмотря на обширное изучение гормональных нарушений в патогенезе МАЗ, остаются нерешёнными следующие вопросы:

*Механизмы лептинорезистентности:* Точные молекулярные механизмы, приводящие к нарушению сигнализации лептина, требуют более детального изучения, особенно в контексте взаимодействия с другими гормональными и метаболическими путями. *Динамика эпигенетических изменений:* Влияние факторов окружающей среды и образа жизни на эпигенетические модификации, а также их обратимость, остаются предметом активных исследований. *Персонализация терапии:* Хотя генетические и молекулярные маркеры обещают стать основой для персонализированной медицины, интеграция мультиомических данных в клиническую практику требует дальнейшей разработки алгоритмов и валидации на больших когортах пациентов. *Влияние стресса и кортизола:* Механизмы, посредст-

вом которых хронический стресс и гиперкортизолемия способствуют развитию МАЗ, требуют более глубокого молекулярного анализа, особенно с учётом индивидуальных различий в стресс-адаптации.

**Заключение.** Обзор современных исследований показывает, что гормональные нарушения являются краеугольным камнем патогенеза метаболически ассоциированных заболеваний. Нарушения инсулиновой сигнализации, лептинорезистентность, дисбаланс грелина, гиперкортизолемия и изменения тиреоидной функции взаимодействуют в сложной сети, способствуя развитию МАЗ. Несмотря на значительный прогресс, остаются нерешёнными вопросы, связанные с механизмами лептинорезистентности, динамикой эпигенетических изменений и оптимизацией персонализированных терапевтических подходов. Будущие исследования, основанные на интеграции мультиомических данных и применении современных аналитических методов, могут существенно расширить наше понимание этих процессов и привести к разработке более эффективных методов диагностики и лечения.

#### Литература:

1. Frayling, T. M., et al. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889–894.
2. DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773–795.
3. Considine, R. V., et al. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, 334(5), 292–295.
4. Tschöp, M., et al. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 407(6806), 908–913.
5. Rosmond, R. (2005). Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 1–10.
6. Bjorntorp, P. (2001). Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obesity Reviews*, 2(2), 73–86.
7. Chakera, A., et al. (2015). Thyroid function and dysfunction in relation to obesity and weight loss: a review.

*Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 4312–4320.

8. Ling, C., & Rönn, T. (2019). Epigenetic adaptation to regular exercise in humans. *Drug Discovery Today*, 24(9), 1826–1831.

9. Trajkovski, M., et al. (2011). MicroRNAs in metabolism: insights from adipose tissue and beyond. *Obesity Reviews*, 12(Suppl 1), e17–e25.

10. Grant, S. F. A., et al. (2006). Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, 38(3), 320–323.

11. Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2002). Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 90(5A), 11G–18G

#### **СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*Алимов А.В., Халимова З.Ю., Садикова А.С., Тешиев Б.К.*

**Резюме.** *Метаболически ассоциированные заболевания (МАЗ), включая ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа, являются одними из главных вызовов современного здравоохранения. Гормональные нарушения, затрагивающие инсулиновую сигнализацию, регуляцию энергетического обмена, стресс-реакцию и функцию щитовидной железы, играют ключевую роль в патогенезе МАЗ. В данной статье проведён анализ современных исследований, посвящённых данным нарушениям, обсуждаются сравнительные данные, преимущества и недостатки существующих методик, а также нерешённые вопросы в этой области. Результаты обзора имеют важное значение для разработки персонализированных стратегий профилактики и терапии.*

**Ключевые слова:** *МАЗ, гормональные нарушения, инсулинорезистентность, лептинорезистентность, гиперкортизолизм, тиреоидные гормоны, энергетический обмен.*