



Оригинальная статья

За горизонтом менопаузы: поиск точки клинического дебюта кардиометаболического риска

Д.С. Руюткин¹, Л.А. Руюткина^{✉1}, Л.В. Щербакова²¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;² НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия[✉]larut@list.ru

Аннотация

Критическая роль инсулинорезистентности (ИР), тесно связанной с абдоминальным ожирением (АО), в инициации и прогрессировании кардиометаболического риска (КМР) в перименопаузе определяет необходимость изучения ассоциаций окружности талии (ОТ), клинического маркера АО, с параметрами менопаузального метаболического синдрома (МетС).

Цель. Изучить взаимосвязи ОТ с триглицерид-глюкозным индексом (TyG), характеристиками МетС и гормональной хронологии перименопаузы в когорте женщин с различными уровнями артериального давления (АД).

Материалы и методы. Из обследованных 88 женщин (возраст – 35–59 лет) 58 имели гипертензию, 30 женщин были нормотензивными. Проводилось определение значений ОТ, АД, уровней триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), инсулина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е2), глюкозы, индекса TyG, длительности постменопаузы (ДлПМ). Оценивали (SPSS, версия 23) медиану [25-й; 75-й перцентили]; межгрупповые различия по критерию Манна–Уитни; сравнение долей по критерию χ^2 Пирсона; проводили корреляционные анализы по Спирмену (R) и partial correlation (R_{pc}) для нивелирования влияния возраста.

Результаты. Выявлены статистически значимые ассоциации ОТ: отрицательные – с уровнями Е2 и ХС ЛПВП, положительные – с ДлПМ, индексом TyG, уровнями глюкозы, ТГ, инсулина, значениями АД, при отсутствии связей с ФСГ. Одновременно ОТ коррелирует по Спирмену с индексом TyG (R=0,526; p<0,001), который возрастзависимо коррелирует с ФСГ (R=0,212; p<0,05) и возрастнезависимо – с Е2 (R=0,252; p<0,01) и ДлПМ (R=0,338; p<0,001). Уровни ФСГ и Е2 коррелировали с маркерами МетС полностью возрастзависимо. Ассоциации ДлПМ с ФСГ и TyG были стабильнее, сохраняясь при коррекции по возрасту.

Заключение. Корреляции параметров перименопаузы уточняют их влияние на компоненты МетС с дополнительным эффектом ДлПМ как параметра репродуктивного старения к процессу хронологического старения. Комплекс ассоциаций ОТ, отражая значимость антропометрического показателя как предиктора метаболических нарушений, уточняет факторы формирования АО в процессе перименопаузы, привлекая внимание к ранней ее стадии для своевременных профилактических вмешательств.

Ключевые слова: перименопауза, инсулинорезистентность, индекс TyG, абдоминальное ожирение, окружность талии, метаболический синдром, кардиометаболический риск, инкретиновые аналоги.

Для цитирования: Руюткин Д.С., Руюткина Л.А., Щербакова Л.В. За горизонтом менопаузы: поиск точки клинического дебюта кардиометаболического риска. *Клинический разбор в общей медицине.* 2025; 6 (11): 96–106. DOI: 10.47407/kr2025.6.11.00717

Original Article

Beyond the menopause horizon: searching for the clinical onset of cardiometabolic risk

Dmitry S. Ruyatkin¹, Lyudmila A. Ruyatkina^{✉1}, Liliya V. Shcherbakova²¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;² Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia[✉]larut@list.ru

Abstract

The critical role of insulin resistance (IR), closely associated with abdominal obesity (AO), in the initiation and progression of cardiometabolic risk (CMR) during perimenopause necessitates studying the associations of waist circumference (WC), a clinical marker of AO, with parameters of menopausal metabolic syndrome (MetS).

Aim. To study the relationships between waist circumference, the TyG index, MetS characteristics, and the hormonal chronology of perimenopause in a cohort of women with different blood pressure (BP) levels.

Materials and methods. Of the 88 women aged 35–59 years, 58 had hypertension and 30 were normotensive. The following parameters were determined: WC, blood pressure, triglycerides (TG), HDL-C, insulin, follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol, glucose, TyG index, and postmenopausal duration (PMD). The following parameters were assessed (SPSS, version 23): median [25th; 75th percentiles]; intergroup differences using the Mann-Whitney test; comparison of proportions using the Pearson χ^2 test; Spearman correlation (R) and partial correlation (R_{pc}) analyses were performed to adjust for the influence of age.

Results. Statistically significant associations of WC were identified: negative with estradiol and HDL-C levels, positive with PMD, TyG, glucose, TG, blood pressure, and insulin levels, with no associations with FSH. WC also showed a Spearman correlation with the TyG index (R=0.526; p<0.001), which correlated with age-dependent FSH (R=0.212; p<0.05) and independently with age-dependent estradiol (R=0.252; p<0.01) and PMD (R=0.338; p<0.001). FSH and estradiol levels correlated with MetS markers completely in an age-dependent manner. The associations of PMD with FSH and TyG were more stable, persisting after age adjustment.

Conclusions. Correlations of perimenopausal parameters clarify their influence on MetS components, with the additional effect of PMD as a parameter of reproductive aging in addition to chronological aging. The OT association complex, reflecting the importance of anthropometric indicators as predictors of metabolic disorders, clarifies the factors that shape OT during perimenopause, drawing attention to its early stages for timely preventive interventions.

Keywords: perimenopause, insulin resistance, TyG index, abdominal obesity, waist circumference, metabolic syndrome, cardiometabolic risk, incretin analogs.

For citation: Ruyatkin D.S., Ruyatkina L.A., Shcherbakova L.V. Beyond the menopause horizon: searching for the clinical onset of cardiometabolic risk. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (11): 96–106 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.11.00717

Введение

Треть жизни женщины – период постменопаузы. Это процесс [1], сопровождающийся резким ростом метаболического синдрома (МетС) с риском кардиометаболических заболеваний (КМЗ): сахарного диабета 2-го типа (СД 2), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общей смертности [2, 3]. МетС представляет собой платформу факторов риска КМЗ: артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности (ИР), проатерогенной дислипидемии (повышение уровня триглицеридов, ТГ, и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПВП), абдоминального ожирения (АО) и дисгликемии, связывая их в общую патологию [4]. Наличие уникального дополнительного фактора риска для женщин, менопаузы, определяет менопаузальный фенотип МетС. Хотя ССЗ часто считаются «болезнью мужчин», на самом деле это «катастрофа женщин» [5] со значительным увеличением смертности по этой причине за последние 60 лет. Несмотря на некоторый прогресс в контроле артериального давления (АД) и липидного профиля, общее кардиометаболическое здоровье населения ухудшилось со значительным ростом распространенности МетС при лидирующей роли ожирения [6].

Отдельные компоненты МетС у женщин и мужчин одинаковы, однако важно, как и когда эти компоненты проявляются [7]. У женщин компоненты МетС прогностически более значимы для кардиометаболического риска (КМР) в сравнении с мужчинами [3] с особыми закономерностями. Его формирование имеет свою траекторию, тесно связанную с изменением функционального состояния оси гипоталамус–гипофиз–яичники: от пременопаузы к собственно менопаузе (менопаузальный переход, МП) и постменопаузе [8]. Период, включающий МП и раннюю постменопаузу, обозначают термином «перименопауза»; она признана ключевым периодом КМР [9] вследствие значительных метаболических и сердечно-сосудистых изменений в тесной связи с формированием менопаузального МетС на фоне репродуктивного старения. Более высокая распространенность МетС у женщин в постменопаузе (до 70% по сравнению с 14–45% в пременопаузе) может быть обусловлена в большей степени изменениями во время МП, чем собственно постменопаузой, что важно для оценки наступления КМР относительно менопаузы [10].

В патофизиологии МетС центральным звеном остается ИР с менопаузой как потенциальным фактором риска ее развития независимо от возраста [1]. Снижение уровня эстрадиола (Е2) считают основным фактором риска КМЗ у женщин в менопаузе [11]. Однако ИР

и связанные с ней метаболические нарушения: дислипидемия, нарастание массы тела (оцененное по индексу массы тела, ИМТ, и окружности талии, ОТ) и дисгликемия – отмечаются уже в пременопаузе [12] с тенденцией к резкому нарастанию с наступлением менопаузы [13].

Менопауза устанавливается ретроспективно, после 12 месяцев аменореи [5]; возрастной диапазон физиологической менопаузы определен как 45–55 лет при среднем возрасте 51,3 года [14]. Пременопауза может наступать за 5–10 лет до менопаузы, при этом КМР существенно повышается в типичном возрасте менопаузы (~51 год) [15]. Изменения функционального состояния оси гипоталамус–яичники с гормональными колебаниями, влияющими на чувствительность к инсулину, наблюдаются уже в пременопаузе [11] и могут стартовать за 5–10 лет до наступления менопаузы [16]. Наряду с гормональными изменениями отмечена трансформация тесно связанных с ними метаболических и гемодинамических показателей [8]. При средней длительности 2–8 лет до последнего менструального цикла, МП связан с увеличением клинического и субклинического сердечно-сосудистого риска [17], включая функциональные и структурные показатели субклинического атеросклероза [18].

Из компонентов МетС АГ является ведущим фактором риска ССЗ и сердечно-сосудистой смертности, при этом наиболее модифицируемым [19]. Ее распространенность непропорционально сильно затрагивает женщин в постменопаузе; показатели контроля остаются субоптимальными, составляя около 50% среди женщин среднего возраста [2]. Значимый вклад в этом направлении вносит дисгликемия. Уже предиабет ассоциирован со значительным риском, наличием и прогрессированием ССЗ [20], при этом распространенность СД 2 в постменопаузе наиболее сильно связана с уровнями АД [21], а центральным звеном патогенеза, ускоряющим этот путь, служит ИР [20]. Выделяют пременопаузальный и постменопаузальный МетС, последний по своим характеристикам отличается только относительной гиперандрогенией [22]. Соответственно, крайне важно уточнить оптимальный период для профилактических мер.

Из суррогатных показателей ИР особое внимание привлекает триглицерид–глюкозный индекс (TyG) [23]. Отсутствие его общепринятых референсных значений определяет необходимость поиска простых индикаторов МетС, ассоциированных с TyG и параметрами перименопаузы, для определения «точки» профилактического вмешательства. Патогенетическая идеология МетС в качестве клинических характеристик ИР рассматривает АГ, дислипидемию, дисгли-

кемию и АО [24]. Поскольку для MetC характерно именно АО с более высокой общей и абдоминальной жировой тканью и более низкой безжировой массой тела [25], полагают, что ОТ является лучшим антропометрическим показателем висцерального жира и оптимальным предиктором метаболических нарушений гормональной траектории перименопаузы [26]. Подобные исследования носят пилотный характер, малочисленны и фрагментарны.

Цель – изучить взаимосвязи ОТ с индексом TuG, характеристиками MetC и гормональной хронологии перименопаузы в когорте женщин с различными уровнями АД.

Материалы и методы

В одноцентровое одномоментное исследование в рамках профилактического осмотра включены 88 женщин 35–59 лет: из них 30 нормотензивных, 58 имели АГ. Критерии исключения: нарушения углеводного обмена и другие эндокринные заболевания; ранее диагностированные ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность; перенесенные острые сердечно-сосудистые заболевания; нарушения ритма и проводимости; менопаузальная гормональная терапия; курение; сопутствующие заболевания в стадии обострения.

Тридцать условно здоровых женщин без АГ в возрасте 43,00 [40,00; 46,25] года без наследственной отягощенности по ССЗ и дисгликемии составили группу 1. В группу 2 были отнесены 58 женщин в возрасте 50,00 [43,75; 53,00] года с длительностью АГ 3,21 [1,00; 5,00] года, не получающие регулярную антигипертензивную терапию, с наследственной отягощенностью по ССЗ в 75% случаев. Пациентки с АГ, кроме гипотензивной, никакую другую терапию не получали.

Обследованные женщины имели различное функциональное состояние яичников: 43% были в постменопаузе, длительность постменопаузы (ДлПМ) составила 1,64 [0,00; 2,00] года; при этом в группе 1 менопауза зафиксирована у 6 (20,0%) женщин, в группе 2 – у 32 (55,2%). Часть женщин находилась в перименопаузе, включая позднюю пременопаузу и раннюю постменопаузу, что характеризуется повышением уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >25 МЕ/л [27].

Определяли маркеры MetC: ОТ, ИМТ, уровни АД – систолического (САД) и диастолического (ДАД); показатели гликемии натощак (ГН) глюкозооксидазным методом; ХС ЛПВП и ТГ ферментативным калориметрическим методом; инсулина, ФСГ и Е2 иммуноферментным методом на анализаторе IMMULITE 2000XPI. Индекс TuG рассчитывали по формуле: индекс TuG = Ln [ТГ (мг/дл) × ГН (мг/дл) / 2], где Ln – логарифм [28].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ SPSS (версия 23). Определяли базовые статистики: медиану (Me), интерквартильный диапазон [25-й; 75-й перцентили]. Оценка значимости межгрупповых различий величин проводилась с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для сравнения долей использовался критерий χ^2 Пирсона. Для выявления зависимостей и прогностических факторов использовали корреляционный анализ (ранговая корреляция Спирмена, partial correlation). В процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался $\leq 0,05$. Статистический анализ частично проведен в рамках бюджетной темы FWNR-2024-0002. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Таблица 1. Сравнение клинко-метаболических и гормональных показателей в группах женщин 35–59 лет в зависимости от наличия АГ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 1. Comparison of clinical/metabolic and hormonal indicators in the groups of women aged 35–59 depending on the fact of having hypertension, Me (25; 75 percentile)

| Показатель | Группа 1 (n=30) | Группа 2 (n=58) | P_{1-2} |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|
| Возраст, годы | 43,00 [40,00; 46,25] | 50,00 [43,75; 53,00] | 0,001 |
| ОТ, см | 76,50 [70,25; 83,25] | 89,50 [79,00; 99,00] | <0,001 |
| ИМТ, кг/м ² | 25,30 [22,42; 27,39] | 30,60 [26,33; 34,30] | <0,001 |
| САД, мм рт. ст. | 120,00 [120,00; 130,00] | 142,50 [130,00; 160,00] | <0,001 |
| ДАД, мм рт. ст. | 80,00 [70,00; 80,00] | 90,00 [80,00; 100,00] | <0,001 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,00 [1,00; 1,03] | 0,92 [0,84; 1,00] | <0,001 |
| ТГ, ммоль/л | 1,75 [1,49; 2,13] | 2,30 [2,00; 2,500] | <0,001 |
| ГН, ммоль/л | 3,60 [3,40; 4,33] | 4,20 [3,60; 4,70] | 0,011 |
| Инсулин, мкЕд/мл | 5,30 [3,80; 7,00] | 7,30 [5,15; 12,28] | 0,013 |
| TuG, усл. ед. | 8,58 [8,33; 8,80] | 8,93 [8,66; 9,17] | <0,001 |
| ФСГ, МЕ/л | 9,10 [5,40; 49,33] | 32,75 [6,85; 74,58] | 0,066 |
| Эстрадиол, пг/мл | 280,76 [73,40; 442,75] | 73,40 [73,40; 269,25] | >0,05 |

Примечание: p_{1-2} – значимость различий между группами.

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа возраста с параметрами МетС и перименопаузы в когорте женщин в перименопаузе с различными уровнями АД (n=88)

Table 2. Correlation analysis results for MetS and perimenopause parameters in the cohort of perimenopausal women with different BP values (n=88)

| Возраст | Параметры | | | | | | | | | |
|---------|-----------|--------|--------|-------|-------|-------|---------|--------|--------|--------|
| | ОТ | ИМТ | САД | ДАД | ГН | ТГ | ХС ЛПВП | ДлПМ | ФСГ | Е2 |
| R | 0,456 | 0,382 | 0,374 | 0,306 | 0,309 | 0,236 | -0,289 | 0,707 | 0,543 | -0,336 |
| p | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,004 | 0,004 | 0,027 | 0,006 | <0,001 | <0,001 | 0,001 |

Примечание. R – коэффициент корреляции по Спирмену.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа параметров перименопаузы с характеристиками МетС в когорте женщин с различными уровнями АД (n=88)

Table 3. Correlation analysis results for perimenopause parameters and MetS characteristics in the cohort of women with different BP values (n=88)

| Параметры перименопаузы | Характеристики МетС | | | | | | | | | |
|-------------------------|---------------------|------------------|----------------|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| | ОТ | ИМТ | САД | ДАД | инсулин | ГН | ТГ | ХС ЛПВП | ТyG | |
| ФСГ: R p | NS | 0,26 0,014 | NS | NS | NS | NS | 0,235 0,028 | -0,251 0,018 | 0,212 0,049 | |
| Е2: R p | -0,313 0,003 | -0,348 <0,001 | NS | NS | -0,290 0,006 | -0,220 0,040 | -0,240 0,024 | 0,219 0,040 | -0,262 0,014 | |
| ДлПМ: R p | 0,361 <0,001 | 0,437 <0,001 | 0,244 0,022 | NS | NS | 0,355 <0,001 | 0,314 0,003 | -0,334 0,002 | 0,338 0,001 | |

Примечание. R – коэффициент корреляции по Спирмену; NS – статистически незначимо.

Результаты

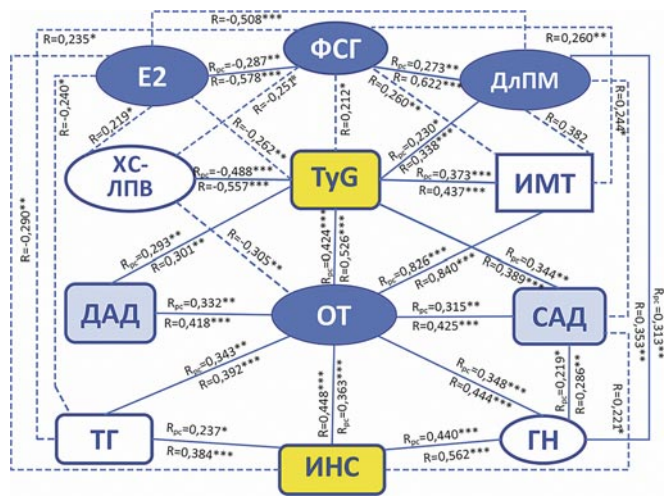
Сравнительный анализ двух групп женщин (табл. 1) отражает статистически значимые различия большинства параметров. Женщины группы 2 были старше, кроме маркирующих группу уровней АД имели более высокие показатели ОТ, ИМТ, ТГ и ГН и более низкие ХС ЛПВП. В группе 1 параметры ОТ, ИМТ и липидные показатели полностью не укладывались в референсные пределы. Уровни ГН в обеих группах находились в референсном диапазоне, хотя в группе 2 они были выше ($p=0,011$), чем у женщин без АГ. Уровни инсулина и ТyG также при наличии АГ превышали значения соответствующих показателей у нормотензивных женщин (см. табл. 1).

Группы статистически не различались по параметрам функционального состояния оси гипофиз–яичники, что объяснимо большой вариабельностью уровней ФСГ и Е2 в зависимости от периода МП [29]. С учетом более старшего возраста женщин группы 2 и разных стадий перименопаузального континуума, при сравнении групп по уровню ФСГ выше или ниже 25 МЕ/л (30 и 52% в группах 1 и 2 соответственно) было выявлено их статистическое различие (критерий Пирсона $\chi^2=3,781$; $p=0,052$). Ассоциации возраста со всеми параметрами МетС и перименопаузы (табл. 2), особенно тесные с ФСГ и ДлПМ, послужили дополнительным основанием для проведения partial correlation с целью нивелирования влияния возраста.

Ассоциации ДлПМ, находящейся под интенсивным влиянием возраста ($R=0,707$; $p<0,001$), с параметрами МетС были менее сильными (табл. 3) в сравнении с возрастом (см. табл. 2), отражая дополнительное влияние ДлПМ как параметра репродуктивного старения к процессу хронологического старения. Уровни ФСГ и Е2 коррелировали с маркерами МетС полностью возраст-зависимо (см. табл. 3). Ассоциации ДлПМ с ФСГ и с ТyG были стабильнее, сохраняясь при коррекции по возрасту (рис. 1). Корреляция ДлПМ с уровнями гормонов вела себя по-разному: с ФСГ ($R=0,622$; $p<0,001$; $R_{\text{pe}}=0,273$; $p=0,014$) была слабее, чем с возрастом ($R=0,700$; $p<0,001$), и наоборот, уровни Е2 сильнее коррелировали с ДлПМ ($R=-0,508$; $p<0,001$), чем с возрастом ($R=-0,336$; $p=0,001$). После нивелирования влияния возраста из параметров МП с характеристиками МетС сохраняла связь только ДлПМ с ТyG (см. рис. 1).

В центре корреляционного комплекса наибольшее число статистически значимых и более тесных связей по Спирмену и partial correlation сформировали индекс ТyG и ОТ с остальными параметрами МетС и перименопаузы (см. рис. 1). Ассоциации САД и ДАД с ОТ практически равнозначны по силе таковым с ТyG, в последнем варианте сильнее у САД. Все ассоциации параметров МП, гормональных и ДлПМ, полностью возраст-зависимы, исключение отмечено только у корреляции ТyG с ДлПМ. Маркер висцерального ожирения, ОТ, полностью возраст-зависимо коррелирует с Е2 и ДлПМ, со-

Рис. 1. Взаимосвязи ОТ с маркерами и факторами формирования МетС в когорте женщин в перименопаузе с нормогликемией.
 Fig. 1. Relationship between waist circumference and the metabolic syndrome development markers and factors in the cohort of perimenopausal normoglycemic women.

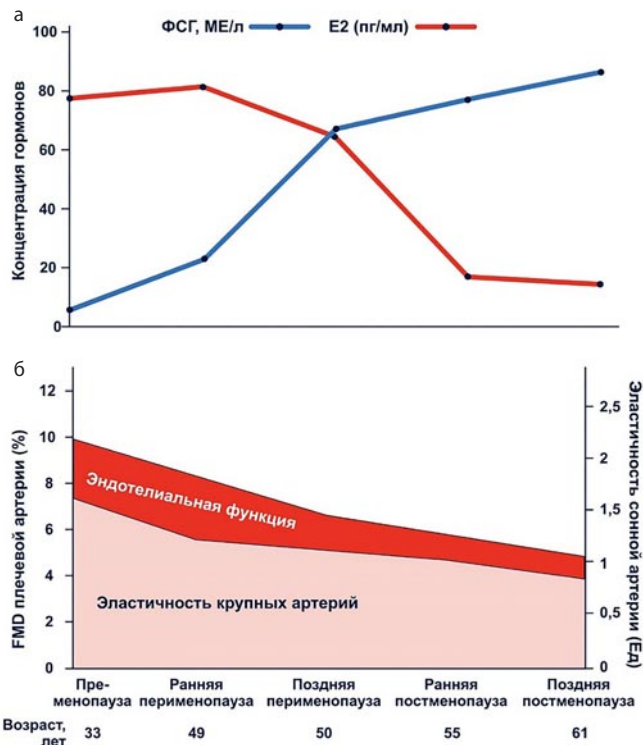


храня ассоциации при коррекции по возрасту с большинством остальных параметров МетС, кроме ХС ЛПВП; не выявлено прямых связей ОТ с ФСГ, однако наличие стабильной ассоциации ОТ с ТУГ, который коррелирует с гормональными (Е2 и ФСГ) и временными (ДлПМ) параметрами перименопаузы, позволяет предполагать опосредованный характер связи ОТ и ФСГ (см. рис. 1).

Обсуждение

Возрастной диапазон перименопаузальной когорты женщин был выбран с учетом следующих характеристик: хронологии репродуктивного старения женщин [30], возможности появления метаболических изменений уже в пременопаузе [8] и возрастного физиологического диапазона менопаузы [31]. Статистически значимое влияние возраста на исследуемые показатели (см. табл. 2) отражает хронологическое старение в перименопаузе. Значительные изменения баланса половых гормонов у женщин на протяжении жизни играют важную роль в гендерных различиях метаболических нарушений; защитную роль традиционно отводят эстрогенам [32]. Траектории уровней Е2 и ФСГ в течение МП неоднородны под влиянием ИМТ и этнической принадлежности [33], что объясняет отсутствие статистических различий между группами по уровням Е2 и ФСГ (см. табл. 1), а также резкое ослабление их взаимной корреляции (см. рис. 1) в исследуемой когорте женщин при нивелировании влияния возраста ($R_{pc} = -0,287$; $p = 0,009$), в отличие от анализа по Спирмену ($R = -0,578$; $p < 0,001$). Одновременное разнонаправленное изменение уровней Е2 и гонадотропина на разных стадиях МП тесно связано со старением сосудов (рис. 2), оцененным по снижению функции эндотелия с

Рис. 2. Функция половых желез и старение сосудов на разных стадиях МП [34].
 Fig. 2. Sex glands function and vascular senescence in various phases of menopausal transition [34].

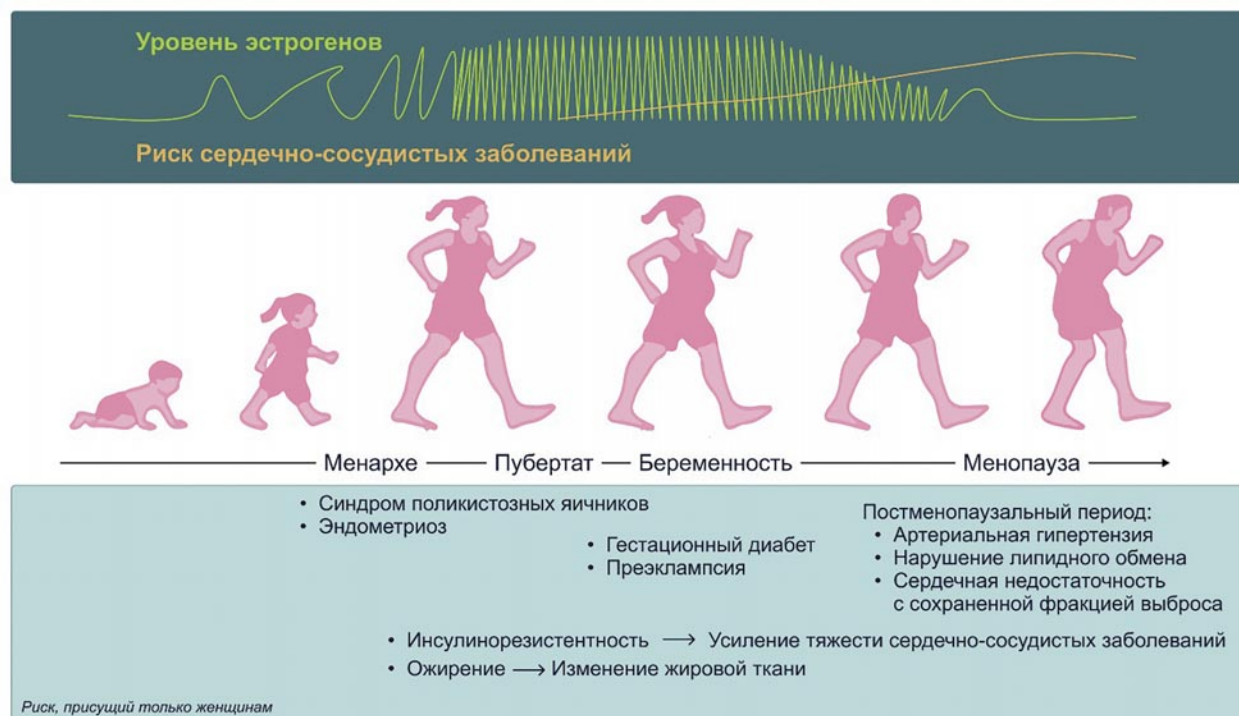


помощью поток-опосредованной дилатации (flow-mediated dilation, FMD) плечевой артерии и эластичности сонной артерии, выявленному уже в пременопаузе [34]. Воздействие эндогенных эстрогенов в репродуктивном возрасте обеспечивает женщинам защиту от ССЗ; с потерей эстрогенов постменопауза связана с увеличением ИР, АО, дислипидемией и эндотелиальной дисфункцией [8].

Ассоциации ИР, оцененной по индексу ТУГ, со всеми параметрами перименопаузы и МетС (см. рис. 1), характеризуют ее как центральное патогенетическое звено формирования менопаузального фенотипа кластера. МП связан с повышением ИР в совокупности с маркерами МетС: АО, дисгликемией, дислипидемией и АГ [8]. Накапливаются доказательства экстрагонадных функций ФСГ после обнаружения экспрессии его рецепторов в кровеносных сосудах, жировой ткани, печени, остеокластах, нейронах гиппокампа и коры [35]. Дополнительные биологические функции гормонов гипофиза, в том числе и ФСГ, при их действии на неклассические органы определены новой концепцией «атипичной оси гормон гипофиза – ткань-мишень»; смысл концепции – наличие у гормонов гипофиза дополнительных биологических функций [36]. В нашем исследовании уровни ФСГ, наряду с Е2 и ДлПМ, через статистически значимые связи, разные по характеру, но однонаправленные по смыслу, оказывают возрастзависимое влияние (см. табл. 3, рис. 1) на формирование дислипидемии (прямая связь Е2 с ХС ЛПВП и обратная с ТГ; прямая связь ФСГ с ТГ и обратная с ХС

Рис. 3. Уникальные кардиометаболические факторы у женщин, изменяющие риск ССЗ [40].

Fig. 3. Unique cardiometabolic factors modifying the risk of cardiovascular disorders in women [40].



ЛПВП) и гликемии (прямая связь ДлПМ с ГН), важные компоненты КМР. Указанный комплекс ассоциаций предполагает совместное влияние репродуктивного и хронологического старения на старение сосудов, что согласуется с мнением K.L. Mogaеu (см. рис. 2) [34]. Подчеркивается роль ожирения в сердечно-сосудистом старении [17].

Дефицит эстрогенов сам по себе не может полностью объяснить постменопаузальную дислипидемию [37]. Влияние ФСГ на липидный спектр начинается задолго до менопаузы, уже в пременопаузе, когда уровни E2 относительно стабильны [38]. Новый ФСГ-обусловленный механизм постменопаузальной дислипидемии объясняют эффектом гонадотропина на липидный метаболизм в печени [36].

Влияние ФСГ, который первым фиксирует снижение репродуктивного потенциала женщины, на целый комплекс параметров MetC (см. рис. 1), основу КМР, ориентирует внимание на МП для поиска точки профилактического отсчета. Современные руководящие принципы по первичной профилактике ССЗ подчеркивают значимость специфических для женщин факторов риска на протяжении всего жизненного цикла женщины: гормональной контрацепции, гипертензивных расстройств беременности и менопаузы, – создающих дополнительный уровень риска [39]. Эти уникальные факторы КМР связаны с динамикой репродуктивного потенциала: от особенностей пубертата к осложнениям течения беременности (дисгликемии и преэклампсии) и далее к менопаузе и постменопаузе с уже сформировавшимися ССЗ; при этом авторы, определяя ИР и перераспределение жировой ткани в качестве специфических факторов

КМР, ответственным за подобную динамику традиционно указывают уровень E2 (рис. 3) [40].

Нами выявлены стабильные ассоциации ДлПМ с ФСГ по Спирмену и partial correlation (см. рис. 1) при полностью возрастзависимой связи E2 с ДлПМ, что согласуется с формированием выраженного эстрогендефицита в поздней постменопаузе. Несмотря на чрезвычайную вариабельность уровней ФСГ, их количественные ориентиры, в отличие от E2, внесены в систему стадирования репродуктивного старения у женщин STRAW+10: начиная с позднего фертильного периода (>25 МЕ/л), с тенденцией к повышению в ранней фазе МП и сохранением высоких показателей в поздней перименопаузе [27]. Эти данные не согласуются с классической точкой зрения, объясняющей механизмы метаболических и гемодинамических изменений во время МП дефицитом эстрогена, характерным для поздней постменопаузы [41]. Подобное противоречие имеет принципиальное значение для клинической практики, поскольку ориентация на связь дебюта КМЗ с поздней постменопаузой нередко сдвигает акценты с профилактического подхода на urgentную помощь. Риск развития MetC увеличивается с годами после менопаузы, но полное влияние ДлПМ остается неясным [31]. Именно ДлПМ оказалась наиболее важным фактором риска MetC по результатам турецкого поперечного исследования, при этом риск повышался при ее длительности более 5 лет [12]; в цитируемой работе не анализировались показатели функционального состояния оси гипофиз–яичники.

Также обращает на себя внимание частично возрастзависимая связь уровней ФСГ с индексом TuG (см. рис. 1),

который стабильно коррелирует с ДлПМ и уровнями инсулина ($R=0,550$; $p<0,001$), сохраняя эту связь при коррекции по возрасту ($R_{pc}=0,409$; $p<0,001$). Изменения функционального состояния оси гипофиз–яичники с гормональными колебаниями, влияющими на чувствительность к инсулину (обратную сторону ИР), наблюдаются уже в перименопаузе [11]. Обосновано мнение о гиперинсулинемии/ИР как предшественниках СД 2 и критических базовых компонентах МетС и КМР [42].

Графическая интерпретация корреляционного анализа (см. рис. 1) обнаруживает два своеобразных «центра притяжения», ОТ и ТуG, во взаимодействии с изучаемыми параметрами. Индекс ТуG практически равнозначно коррелирует с ОТ (см. рис. 1) и уровнями инсулина ($R=0,508$; $p<0,001$; $R_{pc}=0,409$; $p<0,001$), который имеет схожую зависимость с уровнями ГН (см. рис. 1). Эти два маркера ИР: ТуG, суррогатный биохимический показатель, и ОТ, клинический параметр, привлекают к себе пристальное внимание в прогнозе формирования менопаузального МетС на протяжении МП. Отметим, что ассоциации ОТ с уровнями АД несколько сильнее аналогичных с индексом ТуG, отражая самостоятельную роль АО в патогенезе АГ [43], особенно в перименопаузе [44]. Использование для антропометрической оценки в период МП только ИМТ нередко скрывает АО, поскольку противоположные изменения состава тела в этот период с уменьшением безжировой массы и увеличением жировой нередко приводят к незначительным изменениям массы тела в ответ на саму менопаузу [45], при этом ОТ значительно увеличивается в различных этнических группах [46]. Подчеркивают, что АО, определяемое по ОТ, является маркером риска ССЗ, не зависящим от ИМТ [47]. С наступлением менопаузы ИР и связанные с ней метаболические нарушения: дислипидемия, нарастание массы тела и дисгликемия – имеют тенденцию к резкому нарастанию [46]. В анализируемой когорте перименопаузальных женщин ОТ, при стабильных корреляциях с индексом ТуG и уровнями ТГ, образует возрастзависимые ассоциации с ХС ЛПВП и ДлПМ (см. рис. 1). Все три параметра перименопаузы, ДлПМ, Е2 и ФСГ, оказывают возрастзависимое влияние на липидные параметры (см. табл. 3), являющиеся маркерами МетС (см. рис. 1).

Фенотип ожирения принципиально важен для КМР; простым маркером абдоминального жиротложения служит ОТ [25]. В качестве первого варианта МетС описан фенотип гипертриглицеридемической талии (ГТГОТ), расцененный как интегративное зеркало признаков синдрома [48]. Этот фенотип ассоциирован с женским полом, поскольку менопауза способствует перераспределению висцерального жира [49], тесно связанного с АГ, объединяя их через ИР в рамках МетС [50]. Выявленные нами ассоциации ОТ с индексом ТуG, уровнями АД и ТГ (см. рис. 1), согласуясь с фенотипом ГТГОТ [48], могут отражать его участие в формировании фенотипа АГ в перименопаузе с учетом влияния параметров МП на маркеры МетС (см. табл. 3). Ожире-

ние вызывает нейрогормональную активацию и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, что наряду с гиперлептинемией и другими гомеостатическими отклонениями способствует задержке натрия и развитию АГ [43]. Увеличение массы тела во время МП хорошо документировано, однако его основные причины и механизмы детально не изучены [51]. К инициации ожирения в перименопаузе причастны гормональные изменения: гипоэстрогемия, гипергонадотропинемия, относительная гиперандрогемия, дефицит гормона роста, резистентность к лептину, хронический стресс через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [25].

На риск последующих КМЗ влияет целый ряд факторов репродуктивного периода: возраст менархе, гестационные проблемы (диабет, гипертония); предшествующие гестации модифицируемые факторы риска образа жизни с формированием ожирения; после беременности персистирующая ИР, хроническое субклиническое воспаление, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция [1, 8, 40]. Комплекс этих событий еще в репродуктивном периоде создает условия для сосудистого повреждения с дальнейшим прогрессированием в рамках МП (см. рис. 3) [40] до КМЗ, пик которых наступает в постменопаузе [51]. Соответствуя концепции «атипичной оси гормон гипофиза – ткань-мишень» [36], присутствие рецепторов ФСГ в висцеральной жировой ткани отражает участие ФСГ в постменопаузальном АО и может способствовать провоспалительной среде [52].

Выявленные ассоциации ОТ, отрицательные с уровнями Е2 и положительные с ДлПМ (см. табл. 3) при отсутствии корреляций с ФСГ, отражают этапность формирования АО в процессе перименопаузы, привлекая внимание к ранним его этапам с учетом четких связей с увеличением риска развития сердечно-сосудистого-почечно-метаболического синдрома [51]. ОТ является лучшим антропометрическим показателем висцеральной жировой ткани и предиктором метаболических нарушений: СД 2 и дислипидемии [53], и может служить первым тревожным сигналом, побуждающим к регулярному биохимическому скринингу липидных и гликемических параметров [54].

Американская кардиологическая ассоциация в 2020 г. впервые выделяет МП как специфичное для пола событие, серьезно влияющее на будущее кардиометаболическое здоровье [30]. Перименопауза, будучи критической для здоровья и качества жизни женщин переходной фазой [55], одновременно предоставляет возможности для вмешательства в образ жизни, чтобы противодействовать влиянию гормональных изменений и старения на кардиометаболический профиль [56]. Консенсусное заявление Европейского общества кардиологов (2025) обращает особое внимание клиницистов на подходы к профилактике избыточного набора массы тела и поддержанию здоровой массы тела с раннего детства и на протяжении всей взрослой жизни [57]. В современной стратегии снижения массы тела начальными методами лечения остаются изменение образа

Рис. 4. Хроническое течение ожирения и важность раннего лечения для снижения КМР и улучшения состава тела [58].

Fig. 4. Chronic course of obesity and the importance of early treatment for cardiometabolic risk reduction and body composition improvement [58].



Примечание. МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

жизни и фармакологические вмешательства с особым акцентом на контроль КМР [57].

Хроническое течение ожирения, его локализация и степень, необходимость максимального снижения жировой массы тела при сохранении безжировой подчеркивают важность раннего начала и длительности лечения на протяжении жизни для уменьшения КМР [58]. Независимым предиктором висцерального ожирения оказался малоподвижный образ жизни [59], определяющий основные принципы питания и физической активности (рис. 4) [58]. Для оптимизации состава тела важен комплексный подход: богатая белком диета, тренировки с отягощениями и фармакотерапия нового поколения с помощью инкретиновых препаратов [60]; сохранение мышечной массы может смягчить повторный набор жировой ткани после прекращения фармакотерапии [58].

В актуальной фармакотерапии ожирения по эффективности и влиянию на факторы КМР лидируют инкретиновые препараты: семаглутид, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), и тирзепатид, двойной агонист рецепторов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (ГИП). Препараты агонистов рецепторов ГПП-1 являются не просто регуляторами метаболизма, способствующими значительному снижению массы тела, они приводят к уменьшению уровней С-реактивного белка, высокочувствительного маркера общего воспаления [61]. Агонисты рецепторов ГПП-1 и двойные полипептиды ГИП/ГПП-1 оказывают положительное влияние на большинство компонентов «кардиометаболического континуума», подтвержденное результатами исследований сердечно-

сосудистых исходов (cardiovascular outcome trial, CVOT) (рис. 5), помогая снизить потребность в полипрагмазии [62]. Эти препараты продемонстрировали улучшение массы и состава тела, а также параметров, связанных с метаболизмом глюкозы, гипертонией, дислипидемией (снижение уровня ТГ и повышение уровня ХС ЛПВП) и стеатозом печени, связанным с метаболической дисфункцией. Кроме того, семаглутид 2,4 мг в подкожной форме продемонстрировал снижение сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда или инсульта, а также симптомов сердечной недостаточности, в то время как тирзепатид продемонстрировал снижение сердечно-сосудистой смертности и уменьшение симптомов сердечной недостаточности у пациентов с ожирением и сердечной недостаточностью [63].

Агонисты рецепторов ГПП-1 уже известны своей эффективностью в лечении СД 2, ожирения и кардиопротекции у пациентов с СД 2, в то время как двойные агонисты рецепторов ГИП/ГПП-1, по-видимому, обладают потенциалом превзойти их при тех же показаниях. Тирзепатид рассматривают как новую кардиометаболическую терапевтическую перспективу, поскольку этот многофункциональный монофармакологический препарат способен значительно снижать уровень глюкозы, улучшать чувствительность к инсулину, снижать массу тела и корректировать дислипидемию, благоприятно влияя на липидный профиль (рис. 6) [64].

Учитывая высокую распространенность ожирения и СД 2 среди населения Российской Федерации и крайне негативное их влияние на продолжительность и качество жизни, вопрос доступа к терапии тирзепатидом является критическим для российских пациентов, при

Рис. 5. Агонисты рецепторов ГПП-1 и двойные агонисты рецепторов ГИП/ГПП-1 в лечении ожирения/МетС, преддиабета/диабета и неалкогольной жировой болезни печени: современные данные [62].

Fig. 5. GLP-1 agonists and dual GIP/GLP-1 agonists in treatment of obesity/MetS, prediabetes/diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease: current data.

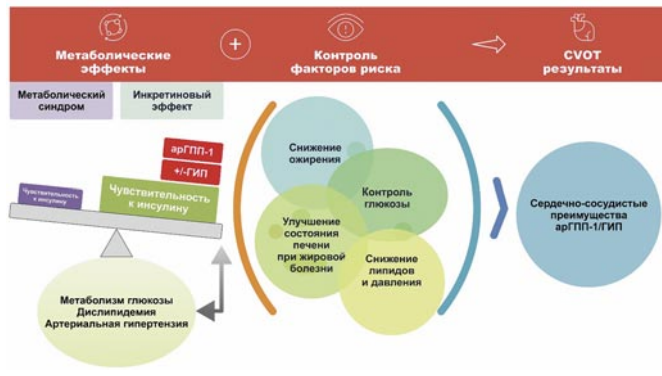


Рис. 6. Основные физиологические эффекты тирзепатида, двойного агониста ГИП/ГПП-1 [64].

Fig. 6. Major physiological effects of tirzepatide, the dual GIP and GLP-1 agonist.



Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

этом единственный препарат, содержащий тирзепатид (Мунджаро®), официально в России и странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) не зарегистрирован и в страны ЕАЭС не поставляется. Это подтолкнуло отечественные фармацевтические компании к разработке собственных дженериков препарата тирзепатид для обеспечения доступа пациентов к наиболее современной терапии. Компанией ГЕРОФАРМ тирзепатид под торговым наименованием Седжаро® был зарегистрирован в 2025 г. Комплекс проведенных исследований с использованием ортогональных методов показал, что препараты Седжаро и Мунджаро структурно идентичны, сопоставимы по профилю примесей и биологически эквивалентны [65]. Функциональная и метаболическая эквивалентность препаратов Седжаро и Мунджаро достоверно подтверждена при исследовании в

Рис. 7. Клеточный тест «Активация кальциевых токов через ГПП-1»: усредненные кривые «доза – эффект», Mean ± SEM [65].

Fig. 7. Cell test Calcium Current Enhancement through GLP-1: average dose-response curves, Mean ± SEM.

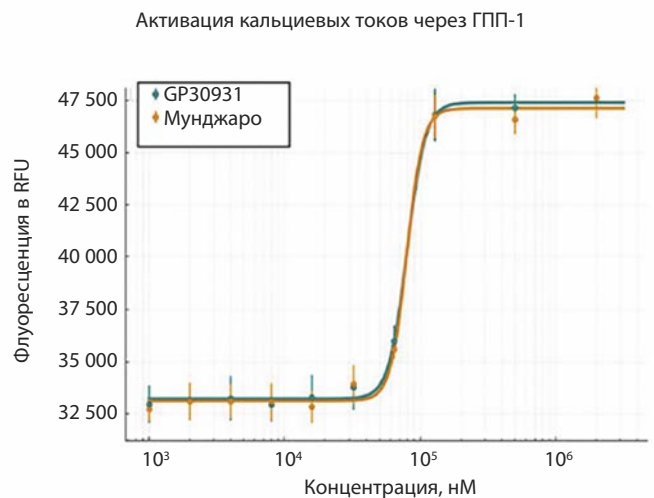
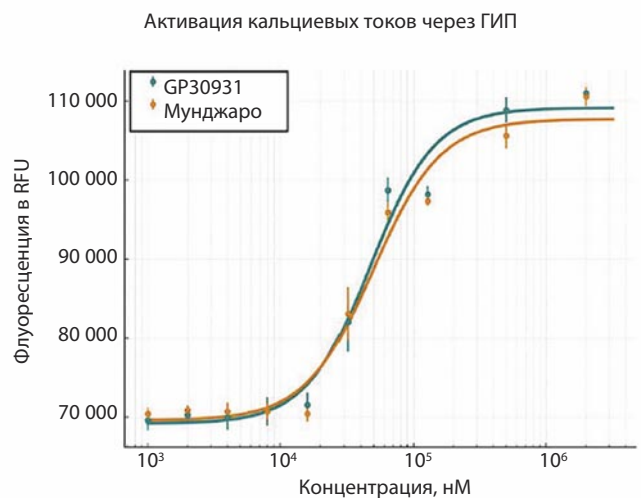


Рис. 8. Клеточный тест «Активация кальциевых токов через ГИП»: усредненные кривые «доза – эффект», Mean ± SEM [65].

Fig. 8. Cell test Calcium Current Enhancement through GIP: average dose-response curves, Mean ± SEM.



двухклеточных тестах, отражающих фармакологически релевантные механизмы действия препарата – активацию рецепторов ГПП-1 (рис. 7) и ГИП (рис. 8) [65].

Заключение

Новые данные о влиянии ФСГ на ключевые звенья патогенеза МетС, подчеркивая роль МП в качестве ключевого периода КМР [66], расширяют его патогенез за пределы снижения уровней гормонов яичников к изменению функционального состояния оси гипофиз–яичники. При этом хроническое воспаление, тесно связанное с дисфункцией эндотелия, определяют как важный маркер старения [34], основы которого закладываются в молодые годы. Женщины более склонны к ожирению, а с возрастом наблюдаются половые различия в фенотипах и исходах КМЗ [67]. Метаболические и

клинические факторы, вторичные по отношению к менопаузе, такие как дислипидемия, ИР, перераспределение жира и системная гипертензия, способствуют ускоренному риску сердечно-сосудистого старения и развития заболеваний. Конечным результатом сложного взаимодействия между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и их усилением в период перименопаузы является, по-видимому, ускоренный атерогенез [17].

Критическими предикторами КМЗ являются ИР и гиперинсулинемия [68] в тесной связи с формированием АО. Клиническим маркером последнего и жизненно важным показателем для улучшения распознавания риска для здоровья служит ОТ [63], увеличение которой рассматривают как биомаркер старения [69]. Хроническое течение ожирения со склонностью к рецидивам определяет важность раннего лечения для улучшения состава тела и снижения КМР [58], при этом свою эффективность доказали инкретиновые препараты, особенно семаглутид и тирзепатид. Появление этих новых препаратов представляет собой

смену парадигмы в фармакологическом лечении ожирения, поскольку они обеспечивают более выраженное снижение массы тела и улучшение в отношении сопутствующих КМЗ [63].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Вклад авторов. Д.С. Руюткин – обсуждение идеи, набор материала, участие в статистическом анализе, поиск и анализ данных литературы, участие в написании статьи; Л.А. Руюткина – обсуждение идеи, участие в наборе материала и статистическом анализе, анализ данных литературы, написание статьи; Л.В. Шербакова – идея варианта статистического анализа и участие в нем.

Contribution of the authors. D.S. Ruyatkin – discussion of the idea, collection of material, participation in statistical analysis, search and analysis of literature data, participation in writing the article; L.A. Ruyatkina – discussion of the idea, participation in the collection of material and statistical analysis, analysis of literature data, writing an article; L.V. Shcherbakova – the idea of a variant of statistical analysis and participation in it.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Руюткин Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: dr79@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3431-5943

Руюткина Людмила Александровна – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: larut@list.ru; ORCID: 0000-0002-6762-5238

Шербакова Лилия Валерьевна – ст. науч. сотр. НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ФИЦ «ИЦИГ СО РАН». E-mail: 9584792@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9270-9188

Поступила в редакцию: 03.10.2025

Поступила после рецензирования: 08.10.2025

Принята к публикации: 09.10.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry S. Ruyatkin – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Novosibirsk State Medical University. E-mail: dr79@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3431-5943

Ljudmila A. Ruyatkina – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Prof., Novosibirsk State Medical University. E-mail: larut@list.ru; ORCID: 0000-0002-6762-5238

Liliya V. Shcherbakova – Senior Res. Officer, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. E-mail: 9584792@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9270-9188

Received: 03.10.2025

Revised: 08.10.2025

Accepted: 09.10.2025