

Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе

И.А. Булатова¹, <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>, bula.1977@mail.ru

Т.П. Шевлюкова², <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ru

И.Л. Гуляева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>, pimenova774@yandex.ru

А.А. Соболев³, profdobro@gmail.com

С.В. Падучева⁴, <https://orcid.org/0000-0001-8255-088X>, paducheva_sv@mail.ru

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

² Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

³ Клиника женского здоровья; 614000, Россия, Пермь, ул. Краснофлотская, д. 31

⁴ Городская клиническая больница №2 имени Федора Христофоровича Граля; 614068, Россия, Пермь, ул. Пермская, д. 230

Резюме

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) увеличивается с возрастом. Основным фактором риска НАЖБП и прогрессирования фиброза в печени является ожирение. Однако заболевание встречается и у 7% лиц с нормальной массой тела, в основном у женщин молодого возраста с нормальным уровнем печеночных ферментов, у которых тем не менее болезнь печени может прогрессировать.

Цель. Оценить особенности клинико-лабораторных проявлений неалкогольного стеатоза печени (НАСП) у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе в зависимости от степени ожирения.

Материалы и методы. Обследовано 86 женщин с НАСП и ожирением, из которых 49 женщин репродуктивного возраста ($37,3 \pm 1,7$ года) и 37 пациенток в менопаузе ($51,3 \pm 1,0$ года). Определяли: трансаминазы, общий билирубин, глюкоза, липидный спектр, инсулин, лептин, интерлейкин-6 (IL-6), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF); рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), индекс атерогенности (ИА) и индекс НОМА-IR. Стеатоз печени определяли методом ультразвукового исследования, фиброз исключали методом фиброэластографии.

Результаты. Клиника в обеих группах женщин была скудной, признаки фиброза печени отсутствовали. У женщин со стеатозом печени при сопутствующем ожирении в репродуктивном возрасте и в менопаузе регистрируется дислипидемия, гиперлептинемия, повышение уровня IL-6 и признаки повреждения эндотелия в виде гиперпродукции VEGF. При этом в менопаузе значима дислипидемия, гиперлептинемия, а у женщин со стеатозом в репродуктивном возрасте более выражены признаки повреждения эндотелия.

Выводы. В обеих группах женщин с клинической формой НАСП большая часть исследуемых лабораторных показателей маркировала переход в 1-ю степень ожирения, лептин позволял дифференцировать практически все степени ожирения, а выработка IL-6 и VEGF значительно возрастала на 2-3-й стадии ожирения.

Ключевые слова: стеатоз печени, менопауза, ожирение, интерлейкин-6, васкулоэндотелиальный фактор роста

Для цитирования: Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе. *Медицинский совет.* 2022;16(15):62–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women of reproductive age and in menopause

Irina A. Bulatova¹, <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>, bula.1977@mail.ru

Tatyana P. Shevlyukova², <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ru

Inna L. Gulyaeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>, pimenova774@yandex.ru

Alexander A. Sobol³, profdobro@gmail.com

Svetlana V. Paducheva⁴, <https://orcid.org/0000-0001-8255-088X>, paducheva_sv@mail.ru

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

³ Clinic of women's health; 31, Krasnoflotskaya St., Perm, 614000, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 2 named after F.H. Gral; 230, Permskaya St., Perm, 614068, Russia

Abstract

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) increases with age. The main risk factor for NAFLD and the progression of liver fibrosis is obesity. However, the disease also occurs in 7% of people with normal body weight, mainly in young women with normal levels of liver enzymes, in whom liver disease can nevertheless progress.

Aim. To assess the features of clinical and laboratory manifestations of non-alcoholic hepatic steatosis (NASP) in women of reproductive age and in menopause, depending on the degree of obesity.

Materials and methods. We examined 86 women with NAS and obesity, of which 49 were women of reproductive age (37.3 ± 1.7 years) and 37 patients in menopause (51.3 ± 1.0 years). Determined: transaminases, total bilirubin, glucose, lipid spectrum, insulin, leptin, interleukin-6 (IL-6), vasculoendothelial growth factor (VEGF); body mass index (BMI), atherogenicity index (AI), and HOMA-IR index were calculated. Liver steatosis was determined by ultrasound, fibrosis was excluded by fibroelastography.

Results. The clinic in both groups of women was poor; there were no signs of liver fibrosis. In women with liver steatosis with concomitant obesity in reproductive age and menopause, dyslipidemia, hyperleptinemia, increased levels of IL-6 and signs of endothelial damage in the form of VEGF hyperproduction are recorded. At the same time, dyslipidemia and hyperleptinemia are significant in menopause, and in women with steatosis at reproductive age, signs of endothelial damage are more pronounced.

Conclusion. In both groups of women with the clinical form of NASP, most of the studied laboratory parameters marked the transition to stage 1 obesity, leptin made it possible to differentiate almost all degrees of obesity, and the production of IL-6 and VEGF significantly increased at stages 2–3 of obesity.

Keywords: liver steatosis, menopause, obesity, interleukin-6, vasculoendothelial growth factor

For citation: Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol A.A., Paducheva S.V. Features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women of reproductive age and in menopause. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(15):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное заболевание печени в мире, его частота среди взрослого населения составляет, по разным данным, от 17 до 46% [1–3]. В современной клинической практике принято выделять три основные клинкоморфологические формы НАЖБП: неалкогольный стеатоз печени (НАСП), неалкогольный стеатогепатит (без фиброза или с фиброзом печени) и цирроз печени в исходе стеатогепатита. До 80–90% пациентов с НАЖБП имеют изолированный стеатоз, отличающийся преимущественно малосимптомным течением. При этом примерно у 10–30% пациентов развивается стеатогепатит, а у 25–40% впоследствии формируется фиброз печени, постепенно ведущий к циррозу органа [4, 5].

Частота НАЖБП, по некоторым данным, увеличивается с возрастом (особенно у женщин), что обусловлено тем, что с возрастом в печени снижается печеночный кровоток, нарушается клеточный цикл и увеличивается секреция провоспалительных цитокинов. Исследования, проведенные в эксперименте и клинике, доказали влияние процесса старения на развитие НАЖБП. После менопаузы НАЖБП отличается более высокой частотой у женщин, чем у мужчин [6]. По другим данным, НАЖБП чаще регистрируют у женщин в возрасте 40–50 лет, соотношение мужчин и женщин 1:3, хотя заболевание встречается во всех возрастных группах [7–9]. По результатам Всероссийского исследования DIREG 1 женщины с НАЖБП составили 56%, частота заболевания увеличивалась к 50 годам, достигала пика в период 50–59 лет, а наиболее распространенными факторами риска ее развития были дислипидемия и гиперхолестеринемия [10–12].

Основным фактором риска НАЖБП и прогрессирующего фиброза в печени является ожирение [5, 13]. Согласно результатам исследований у 70–100% больных ожирением выявляется НАЖБП, при этом гипертриглицеридемия регистрируется у 20–92% [11, 14]. О наличии НАЖБП свидетельствуют высокий индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии, которая служит показателем висцерального ожирения, что позволяет прогнозировать развитие тяжелой формы заболевания, особенно у пожилых [15–17]. Однако НАЖБП встречается и у 7% лиц с нормальной массой тела, в основном у женщин молодого возраста с нормальным уровнем печеночных ферментов, у которых тем не менее болезнь печени может прогрессировать [5, 18].

Воспаление с развитием «цитокинового взрыва» является важным компонентом сложного патогенеза развития и прогрессирования НАЖБП [19–21]. В экспериментах на животных было доказано, что при НАЖБП присутствует эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая может быть одним из самых ранних факторов, связанных с накоплением липидов и повреждением печени [11, 22]. ЭД сопровождается повышением сосудистого сопротивления и активацией звездчатых макрофагов в печени, что приводит к развитию фиброза в ткани печени [23, 24].

Поэтому вопросы особенностей течения НАЖБП в разных возрастных группах, клинко-лабораторные проявления малосимптомной формы стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в период менопаузы, на наш взгляд, остаются не до конца изученными.

Цель. Оценить особенности клинко-лабораторных проявлений неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе в зависимости от степени ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 86 женщин с НАЖБ (клиническая форма НАСП) и сопутствующим ожирением, из которых 49 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $37,3 \pm 1,7$ года) и 37 пациенток в менопаузе (средний возраст $51,3 \pm 1,0$ года). В анамнезе у всех женщин с НАСП было гиперкалорийное питание на протяжении длительного периода времени, но в то же время отсутствовало чрезмерное употребление алкоголя, прием лекарственных препаратов и вредные производственные факторы, способные вызвать развитие стеатоза печени. Стеатоз печени определяли на основании УЗИ при наличии следующих признаков: диффузной гиперэхогенности печени, увеличении эхогенности печени по сравнению с почками, дистальном затухании эхосигнала, обеднении сосудистого рисунка. С целью исключения фиброза печени проводили эластографию печени с оценкой ее плотности на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция). Контрольная группа состояла из 10 практически здоровых женщин без патологии печени.

Во всех группах были исследованы следующие биометрические, лабораторные и расчетные показатели: сывороточные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина (ОБ), глюкозы, общего холестерина (ХС триглицеридов (ТГ)), липопротеинов высокой (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП), инсулина, лептина, уровня IL-6 и концентрации VEGF, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), индекс атерогенности (ИА) и индекс НОМА-IR.

Показатели АЛТ, АСТ, ОБ, глюкозы и липидный спектр исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе Architect-4000 (США) реактивами фирмы Abbott (США). Концентрацию лептина в сыворотке крови определяли с помощью набора DSL (США), инсулина в плазме натошак – с помощью набора MONOBIND (США) методом иммуноферментного анализа на аппарате Stat-Fax-2100 (Awareness Technology, США). Уровни IL-6 и VEGF исследовали с использованием наборов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» и «VEGF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) методом иммуноферментного анализа на аппарате Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США).

ИМТ рассчитывали по формуле как отношение массы тела (кг) к росту (м), возведенному во вторую степень. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле: $TG / 2,2$, индекс атерогенности (ИА) – по формуле: $(ХС - ЛПВП) / ЛПВП$. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR – показатель, предложенный D.R. Matthews et al. в 1985 г., связан с разработкой математической гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: $НОМА-IR = \text{глюкоза натошак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натошак (мкЕд/мл)} / 22,5$ [4].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (©Microsoft, 2016 г.), авторского (©В.С. Шелудько, 2001–2016 гг.) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat 2015 [25].

Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и доверительных (95%) интервалов ($x_j - x_k$): Me ($x_j - x_k$). При оценке статистической достоверности различий (p) в независимых выборках для количественных признаков применялся U-критерий Манна – Уитни (U). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции (r). Корреляция считалась статистически достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе женщин репродуктивного возраста ИМТ составил в среднем $37,5 \pm 3,2$ кг/м², у женщин в менопаузе – $33,6 \pm 1,5$ кг/м², что значимо превышало значения этого показателя у практически здоровых лиц – $20,4 \pm 0,9$ кг/м² ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$ соответственно). Повышенный ИМТ имели 22% женщин репродуктивного возраста, ожирение 1-й степени – 30%, 2-й степени – 24%, 3-й степени – 24% лиц. В группе женщин в менопаузе повышенный ИМТ имели 27% женщин, ожирение 1-й степени – 37%, 2-й степени – 20%, 3-й степени – 16% лиц. Таким образом, в репродуктивном возрасте почти половина женщин имела ожирение 2–3-й степени, в менопаузе – только 36% обследуемых. Продолжительность менопаузы составляла от 2 до 8 лет, в среднем $6,4 \pm 1,8$ года.

По данным ультразвукового исследования, у всех пациентов имелись признаки стеатоза печени: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала. Данных за наличие фиброза печени в обеих исследуемых группах при фиброэластографии выявлено не было.

Картина клинической симптоматики в обеих группах была схожа. Жалобы предъявляли от 10 до 30% пациенток. Среди жалоб преобладали общая слабость, боли и тяжесть в правом подреберье, явления диспепсии: отрыжка, тошнота, изжога и метеоризм. У 70% пациенток жалобы практически отсутствовали или были минимальными. При объективном осмотре в 20% отмечалось болезненность при пальпации живота и увеличение ординат Курлова.

По данным биохимического исследования, у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе с НАСП уровни трансаминаз и общего билирубина не имели значимых различий с контрольной группой, что свидетельствует об отсутствии синдрома цитолиза и холестаза. Уровень глюкозы у пациенток обеих групп хоть и был значимо выше группы контроля, но находился в пределах референсных значений набора. Липидный спектр у женщин с НАСП в репродуктивном возрасте и в менопаузе статистически значимо отличался от контроля, регистрировались: гипертриглицеридемия, снижение ЛПВП, повышение ЛПНП, ЛПОНП и ИА. При этом у женщин в менопаузе наблюдалось более выраженное снижение ЛПВП ($p = 0,001$) и высокий ИА ($p = 0,042$), чем в репродуктивном возрасте (табл. 1).

По данным литературы, на стадии стеатоза трансаминазы у большей части пациентов находятся в пределах

● **Таблица 1.** Исследуемые показатели в группах женщин с неалкогольным стеатозом печени репродуктивного возраста и в менопаузе, Me (xJ – xK)

● **Table 1.** Investigated parameters in groups of women with NASD of reproductive age and in menopause, Me (xJ – xK)

Показатель	Группа 1 Контроль (n = 10)	Группа 2 НАСП-Р (n = 37)	Группа 3 НАСП-М (n = 49)	p
ИМТ	20,0 (19,0–22,0)	35,9 (33,0–41,5)	32,9 (30,48–34,8)	p₁₋₂ = 0,0001 p₁₋₃ = 0,0001 p₂₋₃ = 0,034
АСТ, Е/л	19,0 (17,6–28,5)	19,0 (17,6–24,2)	20,00 (19,0–22,0)	p ₁₋₂ = 0,650 p ₁₋₃ = 0,838 p ₂₋₃ = 0,776
АЛТ, Е/л	16,9 (14,0–19,1)	18,7 (15,0–23,0)	24,50 (20,0–29,0)	p ₁₋₂ = 0,580 p₁₋₃ = 0,006 p₂₋₃ = 0,008
ОБ, ммоль/л	9,3 (6,6–14,5)	8,9 (7,4–11,3)	10,80 (8,8–12,60)	p ₁₋₂ = 0,777 p ₁₋₃ = 0,685 p ₂₋₃ = 0,189
Глюкоза, ммоль/л	4,4 (0,0–5,4)	5,2 (5,0–5,8)	5,53 (5,35–5,71)	p₁₋₂ = 0,004 p₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,325
ХС, ммоль/л	4,1 (3,1–5,2)	5,4 (5,0–5,9)	5,60 (5,32–6,11)	p₁₋₂ = 0,002 p₁₋₃ = 0,0001 p ₂₋₃ = 0,269
ТГ, ммоль/л	0,8 (0,7–0,9)	1,4 (1,0–1,7)	1,29 (1,05–1,49)	p₁₋₂ = 0,016 p₁₋₃ = 0,030 p ₂₋₃ = 0,494
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,3–1,9)	1,4 (1,2–1,6)	1,24 (1,12–1,37)	p ₁₋₂ = 0,100 p₁₋₃ = 0,006 p₂₋₃ = 0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,6 (2,1–3,2)	3,5 (3,2–3,7)	3,44 (3,05–3,88)	p₁₋₂ = 0,004 p₁₋₃ = 0,038 p ₂₋₃ = 0,993
ЛПОНП, ммоль/л	0,4 (0,3–0,4)	0,6 (0,4–0,8)	0,58 (0,4–0,67)	p₁₋₂ = 0,021 p₁₋₃ = 0,007 p ₂₋₃ = 0,719
ИА	1,7 (1,2–1,9)	2,7 (2,1–3,3)	3,7 (2,8–4,2)	p₁₋₂ = 0,016 p₁₋₃ = 0,0001 p₂₋₃ = 0,042
Инсулин, мкМЕ/мл	5,0 (0,0–7,8)	7,8 (6,1–9,3)	2,75 (0,0–7,7)	p₁₋₂ = 0,017 p ₁₋₃ = 0,570 p₂₋₃ = 0,021
НОМА-IR	1,0 (0,0–1,7)	2,3 (1,1–3,0)	0,00 (0,0–0,69)	p₁₋₂ = 0,014 p ₁₋₃ = 0,912 p₂₋₃ = 0,001
Лептин, нг/мл	1,5 (0,7–2,8)	15,4 (10,7–19,9)	36,35 (27,9–47,82)	p₁₋₂ = 0,0001 p₁₋₃ = 0,0001 p₂₋₃ = 0,0001
IL-6, пг/мл	0,0 (0,0–0,0)	1,1 (0,0–2,7)	1,6 (0,0–2,5)	p₁₋₂ = 0,011 p₁₋₃ = 0,016 p ₂₋₃ = 0,779
VEGF, пг/мл	96,3 (0,0–117,7)	171,4 (106–260,5)	114,50 (0,0–189,0)	p₁₋₂ = 0,015 p₁₋₃ = 0,045 p₂₋₃ = 0,036

p – значимость различий.

нормы, у части больных может регистрироваться синдром холестаза с изолированным повышением уровня гамма-глутамилтранспептидазы и нормальными значениями фракций билирубина. Дислипидемия в виде гипертриглицеридемии, снижения ЛПВП и повышения ЛПНП выявляется у 55–80% больных с НАЖБП [19].

Концентрация инсулина и показатель НОМА-IR были значимо выше у женщин со стеатозом в репродуктивном возрасте, чем у женщин в менопаузе ($p = 0,021$ и $p = 0,001$ соответственно). А вот уровень лептина, напротив, регистрировался значимо выше у пациенток в менопаузе ($p = 0,0001$), хотя и у женщин с НАСП в репродуктивном возрасте этот показатель значимо превышал данные практически здоровых лиц ($p = 0,015$) (табл. 1).

По данным литературы, у 75% пациентов с НАЖБП отмечается повышение уровня инсулина и С-пептида [26]. По дан-

ных наших предыдущих исследований, уровень лептина в сыворотке крови повышался у половины больных метаболическим синдромом и сопутствующим жировым поражением печени, коррелировал с ИМТ, повышением триглицеридов и атерогенных липидов (ОХ, ЛПНП), а также концентрацией провоспалительных цитокинов [27, 28].

Уровень провоспалительного цитокина IL-6 и концентрация VEGF при стеатозе печени у женщин в репродуктивном возрасте и в менопаузе была выше, чем в группе здоровых женщин. При этом более выраженное повреждение эндотелия наблюдалось у женщин с НАСП в репродуктивном возрасте ($p = 0,036$) (табл. 1).

Воспаление с развитием «цитокинового взрыва» и дисфункция эндотелия являются, по мнению многих исследователей, важными механизмами развития и прогрессирования НАЖБП [19–22, 27, 29].

● **Таблица 2.** Исследуемые показатели в группах женщин репродуктивного возраста с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения, Ме ($x_j - x_k$)

● **Table 2.** Investigated parameters in groups of women of reproductive age with NASP depending on the degree of obesity, Me ($x_j - x_k$)

Показатель	Группа 1 ИМТ повышен (n = 8)	Группа 2 0–1 (n = 11)	Группа 3 0–2 (n = 9)	Группа 4 0–3 (n = 9)	p
ИМТ	29,0 (27,5–29,2)	32,1 (30,0–34,3)	36,6 (35,0–39,5)	45,4 (41,5–57,4)	$p_{1-2} = 0,020$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{3-4} = 0,003$
ХС, ммоль/л	6,1 (4,8–6,2)	6,3 (6,0–7,2)	5,7 (4,7–6,4)	4,8 (4,4–6,0)	$p_{1-2} = 0,015$ $p_{2-3} = 0,631$ $p_{3-4} = 0,116$
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7–2,1)	1,6 (1,5–2,4)	2,1 (0,5–2,5)	1,6 (0,8–2,3)	$p_{1-2} = 0,041$ $p_{2-3} = 0,093$ $p_{3-4} = 0,253$
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,3–2,1)	1,2 (1,2–1,3)	1,5 (0,9–2,0)	1,2 (1,0–1,4)	$p_{1-2} = 0,041$ $p_{2-3} = 0,575$ $p_{3-4} = 0,015$
ЛПНП, ммоль/л	4,1 (3,0–5,0)	4,0 (3,7–4,2)	3,6 (2,5–4,1)	3,2 (2,6–4,3)	$p_{1-2} = 0,556$ $p_{2-3} = 0,262$ $p_{3-4} = 0,391$
ЛПОНП, ммоль/л	0,6 (0,5–0,8)	0,9 (0,8–1,1)	0,5 (0,0–1,0)	0,8 (0,2–1,0)	$p_{1-2} = 0,042$ $p_{2-3} = 0,656$ $p_{3-4} = 0,850$
ИА	2,7 (2,7–3,5)	3,7 (2,9–4,6)	3,1 (2,0–5,5)	3,1 (0,0–3,9)	$p_{1-2} = 0,031$ $p_{2-3} = 0,289$ $p_{3-4} = 0,571$
Инсулин, мкМЕ/мл	13,1 (12,7–14,4)	5,4 (2,0–22,5)	9,2 (0,0–203,0)	9,1 (0,0–13,3)	$p_{1-2} = 0,121$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,943$
НОМА-IR	3,0 (2,6–3,3)	1,1 (0,6–8,5)	2,2 (0,0–57,0)	2,4 (0,0–4,0)	$p_{1-2} = 0,655$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{3-4} = 0,830$
Лептин, нг/мл	10,7 (9,5–12,0)	15,3 (5,0–84,9)	14,1 (7,1–22,2)	18,1 (5,2–17,4)	$p_{1-2} = 0,014$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{3-4} = 0,088$
IL-6, пг/мл	1,1 (0,7–2,0)	0,1 (0,0–15,0)	2,3 (1,2–95,7)	1,3 (0,0–4,8)	$p_{1-2} = 0,125$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,007$
VEGF, пг/мл	122,3 (72,3–178,1)	153 (127–167,4)	97,3 (58,2–260,5)	187,0 (33,6–777,0)	$p_{1-2} = 0,083$ $p_{2-3} = 0,480$ $p_{3-4} = 0,038$

p – значимость различий.

При исследовании лабораторных показателей в зависимости от степени ожирения у женщин с НАСП репродуктивного возраста значимо возрастала выраженность дислипидемии почти по всем показателям при ожирении 1-й степени в сравнении с повышенным ИМТ. Уровень лептина возрастал с увеличением ИМТ и позволял дифференцировать все степени ожирения. Значения IL-6 повышались при 2-й и 3-й степени ожирения ($p = 0,001$ и $p = 0,007$ соответственно), а большая гиперпродукция VEGF регистрировалась при 3-й степени ожирения ($p = 0,038$) (табл. 2).

У женщин со стеатозом в менопаузе при разной степени ожирения значимых различий в выраженности дис-

липидемии не наблюдалось. При этом значения инсулина, индекса HOMA-IR, уровень IL-6 и концентрация VEGF возрастали при переходе от повышенного ИМТ к 1-й степени ожирения, а уровень лептина позволял дифференцировать 1-ю от 2-й степени ожирения (табл. 3).

В группе женщин репродуктивного возраста с НАСП содержание IL-6 в крови прямо коррелировало с уровнем ХС ($r = 0,409$; $p = 0,014$) и ЛПНП ($r = 0,541$; $p = 0,001$), а концентрация VEGF с ИМТ ($r = 0,490$; $p = 0,021$). То есть в репродуктивном возрасте у женщин с НАСП воспаление нарастает параллельно с увеличением выраженности дислипидемии, а дисфункция эндотелия возрастает с увеличением массы тела.

● **Таблица 3.** Исследуемые показатели в группах женщин в менопаузе с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения, Me ($x_j - x_k$)

● **Table 3.** Investigated parameters in groups of menopausal women with NASP depending on the degree of obesity, Me ($x_j - x_k$)

Показатель	Группа 1 ИМТ повышен (n = 13)	Группа 2 0-1 (n = 18)	Группа 3 0-2 (n = 10)	Группа 4 0-3 (n = 8)	p
ИМТ	28,7 (27,1-29,6)	32,9 (30,9-33,5)	37,8 (35,7-39,2)	44,8 (42,5-46,3)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,003$
ХС, ммоль/л	5,8 (4,7-6,4)	6,1 (5,4-6,6)	5,3 (4,6-6,4)	5,3 (4,7-6,1)	$p_{1-2} = 0,426$ $p_{2-3} = 0,176$ $p_{3-4} = 0,745$
ТГ, ммоль/л	1,4 (0,8-1,9)	1,2 (0,6-1,8)	1,5 (0,7-2,5)	1,5 (1,1-1,7)	$p_{1-2} = 0,767$ $p_{2-3} = 0,042$ $p_{3-4} = 0,770$
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,9-1,4)	1,2 (1,0-1,5)	1,1 (1,0-1,5)	1,4 (0,7-1,9)	$p_{1-2} = 0,933$ $p_{2-3} = 0,657$ $p_{3-4} = 0,306$
ЛПНП, ммоль/л	3,7 (2,3-4,4)	3,5 (1,8-4,6)	3,7 (2,7-5,2)	3,4 (2,1-5,2)	$p_{1-2} = 0,899$ $p_{2-3} = 0,505$ $p_{3-4} = 0,661$
ЛПОНП, ммоль/л	0,5 (0,0-0,7)	0,7 (0,2-1,0)	0,7 (0,0-1,1)	0,5 (0,0-0,7)	$p_{1-2} = 0,178$ $p_{2-3} = 0,947$ $p_{3-4} = 0,156$
ИА	4,0 (2,2-4,3)	3,8 (3,2-4,3)	4,1 (1,7-7,7)	3,7 (1,5-7,7)	$p_{1-2} = 0,589$ $p_{2-3} = 0,874$ $p_{3-4} = 0,391$
Инсулин, мкМЕ/мл	0,0 (0,0-2,1)	2,0 (0,0-9,8)	12,1 (6,0-19,0)	11,4 (5,1-18,5)	$p_{1-2} = 0,047$ $p_{2-3} = 0,041$ $p_{3-4} = 0,213$
НОМА-IR	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,8)	2,9 (0,0-6,6)	2,7 (0,0-5,9)	$p_{1-2} = 0,049$ $p_{2-3} = 0,041$ $p_{3-4} = 0,053$
Лептин, нг/мл	33,1 (18,6-54,8)	38,2 (21,4-52,6)	46,4 (22,4-105,4)	63,5 (0,0-91,1)	$p_{1-2} = 0,357$ $p_{2-3} = 0,034$ $p_{3-4} = 0,850$
IL-6, пг/мл	0,0 (0,0-3,3)	2,4 (0,0-3,4)	1,3 (0,0-6,1)	1,6 (0,0-3,1)	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,592$ $p_{3-4} = 0,439$
VEGF, пг/мл	0,0 (0,0-188,0)	192,9 (0,0-442)	89,9 (0,0-808,6)	172,5 (0,0-366)	$p_{1-2} = 0,019$ $p_{2-3} = 0,564$ $p_{3-4} = 0,606$

p - значимость различий.

В группе женщин в менопаузе с НАСП содержание IL-6 в крови прямо коррелировало с концентрацией VEGF ($r = 0,446$; $p = 0,008$), отражая взаимосвязь механизмов воспаления и повреждения эндотелия, а уровень лептина был прямо взаимосвязан с возрастом ($r = 0,314$; $p = 0,028$), ИМТ ($r = 0,394$; $p = 0,007$) и степенью ожирения ($r = 0,294$; $p = 0,049$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, у женщин с клинической формой НАСП при сопутствующем ожирении в репродуктивном возрасте и в менопаузе регистрируется дислипидемия, гиперлептинемия, повышение уровня провоспалительно-

го IL-6 и признаки повреждения эндотелия в виде гиперпродукции VEGF. При этом в менопаузе более значима дислипидемия (по уровню ЛПВП и ИА), гиперлептинемия, а у женщин со стеатозом в репродуктивном возрасте более выражены признаки повреждения эндотелия.

В обеих группах женщин с НАСП большая часть исследуемых лабораторных показателей маркировала переход в 1-ю степень ожирения, лептин позволял дифференцировать практически все степени ожирения, а выработка IL-6 и VEGF значимо возрастала на 2–3-й стадии ожирения.



Поступила / Received 12.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.06.2022

Принята в печать / Accepted 01.07.2022

Список литературы / References

- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL – EASD – EASO clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
- Massoud O., Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):201–211. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.014>.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М.: Прима Принт; 2020. 68 с. Режим доступа: <http://www.mucofalk.ru/files/323051246c45514047bb54e62986bd4d1600950228.pdf?ysclid=l276qv6vosv>.
- Mayev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine*. Moscow: Prima Print; 2020. 68 p. (In Russ.) Available at: <http://www.mucofalk.ru/files/323051246c45514047bb54e62986bd4d1600950228.pdf?ysclid=l276qv6vosv>.
- Yaqub S., Ananias P., Shah A., Luenam K., Mariya Jose A., Pedro Melo J. et al. Decoding the Pathophysiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Progressing to Non-alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;22:13(9):e18201 <https://doi.org/10.7759/cureus.18201>.
- Li Z.T., Ji F., Han X.W., Wang L., Yue Y.Q., Wang Z.G. The Role of Gastroesophageal Reflux in Provoking High Blood Pressure Episodes in Patients with Hypertension. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(8): 685–690. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000933>.
- Сторожаков Г.И. (ред.). *Неалкогольная жировая болезнь печени*. М.; 2015. 42 с. Режим доступа: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/Textbooks/mp_nzhbp_o_2019.pdf.
- Storozhakov G.I. (ed.). *Non-alcoholic fatty liver disease*. Moscow; 2015. 42 p. (In Russ.) Available at: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/Textbooks/mp_nzhbp_o_2019.pdf.
- Lim H.-W., Bernstein D. Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Genetics. *Clin Liver*. 2018;22(1):39–57. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.008>.
- Saiman Y., Hooks R., Carr R.M. High-Risk Groups for Non-alcoholic Fatty Liver and Non-alcoholic Steatohepatitis Development and Progression. *Current Hepatology Reports*. 2020;19(4):1–8. <https://doi.org/10.1007/s11901-020-00539-5>.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32–38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22801543&>.
- Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective follow-up study DIREGL 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32–38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22801543&>.
- Hendriks T., Walenbergh S.M.A., Hofker M.H., Shiri-Sverdlow R. Lyosomal cholesterol accumulation: driver on the road to inflammation during atherosclerosis and non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Rev*. 2014;5(15):424–433. <https://doi.org/10.1111/obr.12159>.
- Смирнова О.В., Москаленко О.Л., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Генетические предикторы и патофизиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2021;15(7):78–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-78-87>.
- Smirnova O.V., Moskalenko O.L., Kasparov E.V., Kasparova I.E. Genetic predictors and pathophysiological features of non-alcoholic fat liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;15(7):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-78-87>.
- Lu F.B., Hu E.D., Xu L.M., Chen L., Wu J.L., Li H. et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):491–502. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1460202>.
- Лазебник Л.Б., Голованова У.В., Туркина С.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
- Lazebnik L.B., Golovanova U.V., Turkina S.V. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
- Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C., Marchesini G., Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42:44–52. <https://doi.org/10.1002/hep.20734>.
- Frith J., Day C.P., Robinson L., Elliott C., Jones D.E., Newton J.L. Potential strategies to improve uptake of exercise interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2010;52:112–116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
- Шиповская А.А., Курбатова И.В., Селиверстов П.В., Марченко В.Н., Радченко В.Г., Дуданова О.П. Клинические особенности неалкогольного стеатогепатита у больных с разным гликемическим статусом. *Медицинский совет*. 2021;15(5):68–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-68-74>.
- Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V., Selivyorstov P.V., Marchenko V.N., Radchenko V.G., Dudanova O.P. Clinical features of non-alcoholic steatohepatitis in patients with different glycemic status. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;15(5):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-68-74>.
- Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>.
- Буверов А.О., Богомолов П.О. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012;5(5):12–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17953538&>.
- Bueverov A.O., Bogomolov P.O. «Cytokine explosion» and progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2012;5(5):12–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17953538&>.
- Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Ковтун О.П. Цитокиновый профиль при хронических диффузных заболеваниях печени (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2018;13(1):119–134. Режим доступа: <https://umj.usma.ru/jour/article/view/446>.
- Morozova T.S., Grishina I.F., Kovtun O.P. Cytokine profile in chronic diffuse liver diseases (literature review). *Ural Medical Journal*. 2018;13(1):119–134. (In Russ.) Available at: <https://umj.usma.ru/jour/article/view/446>.
- Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3–17. <https://doi.org/10.14341/omet12218>.

- Romantsova T.I., Sych Yu.P. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):3–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12218>.
22. Быкова Г.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Особенности функции внешнего дыхания и состояния эндотелия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Здоровье семьи – 21 век*. 2018;1(1):16–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35186222>.
Vykova G.A., Khlynova O.V., Tuev A.V. Features of the function of external respiration and the state of the endothelium in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Family Health – the 21 Century*. 2018;1(1):16–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35186222>.
 23. Hammami S., Zribi S., Koubaa N., Benhamda K., Matoug F., Hammami M. Relationship between inflammatory markers with the presence and severity of coronary artery disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;10(1):117. <https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2017.11.199>.
 24. Schlottmann F., Dreifuss N.H., Patti M.G. Obesity and esophageal cancer: GERD, Barrett's esophagus, and molecular carcinogenic pathways. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;6:425–433. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1764348>.
 25. Шелудько В.С., Девяткова Г.И. *Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ)*. 3-е изд. Саратов: Амрир; 2019. 96 с.
Sheludko V.S., Devyatkov G.I. *Theoretical foundations of medical statistics (statistical methods of processing and analysis of research materials)*. 3rd ed. Saratov: Amirit; 2019. 96 p. (In Russ.)
 26. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;1(1):35–40. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256379>.
 - Polunina T.E., Mayev I.V. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012;1(1):35–40. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256379>.
 27. Булатова И.А., Щекотова А.П., Карлышева К.Н., Шулькина С.Г., Калугина Е.А. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени. *Пермский медицинский журнал*. 2014;31(2):86–91. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21573223>.
Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Karlysheva K.N., Shulkina S.G., Kalugina E.A. Leptin, proinflammatory cytokines and functional liver tests in metabolic syndrome in combination with fatty liver damage. *Perm Medical Journal*. 2014;31(2):86–91. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21573223>.
 28. Castera L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Non-invasive tests are enough. *Liver International*. 2018;38:67–70. <https://doi.org/10.1111/liv.1365>.
 29. Булатова И.А., Щекотова А.П., Карлышева К.Н. Диагностическое значение фактора роста эндотелия сосудов и моноцитарного хемоаттрактантного белка при метаболическом синдроме с жировым поражением печени. *Информационный бюллетень «Новости «Вектор-Бест»*. 2013;7(4):12–15. Режим доступа: <https://www.vector-best.ru/publ/getfile.php?fid=2a7408155f28a7af62dae3acb5a5cae4&ysclid=12732k6ebo>.
Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Karlysheva K.N. Diagnostic value of vascular endothelial growth factor and monocytic chemoattractant protein in metabolic syndrome with fatty liver. *Informatsionnyy byulleten' Novosti Vektor-Best*. 2013;7(4):12–15. (In Russ.) Available at: <https://www.vectorbest.ru/publ/getfile.php?fid=2a7408155f28a7af62dae3acb5a5cae4&ysclid=12732k6ebo>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Булатова И.А., Шевлюкова Т.П.
Написание текста – Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л.
Сбор и обработка материала – Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В.
Статистическая обработка – Булатова И.А., Соболев А.А., Падучева С.В.
Редактирование – Булатова И.А.

Contribution of authors:

The concept and design of the study – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova
Text writing – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova, Inna L. Gulyaeva
Collection and processing of material – Inna L. Gulyaeva, Alexander A. Sobol, Svetlana V. Paducheva
Statistical processing – Irina A. Bulatova, Alexander A. Sobol, Svetlana V. Paducheva
Editing – Irina A. Bulatova

Информация об авторах:

Булатова Ирина Анатольевна, д.м.н., заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; bula.1977@mail.ru

Шевлюкова Татьяна Петровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tata21.01@mail.ru

Гуляева Инна Леонидовна, д.м.н., заведующая кафедрой патологической физиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; pimenova774@yandex.ru

Соболев Александр Андреевич, врач-терапевт, гастроэнтеролог, Клиника женского здоровья; 614000, Россия, Пермь, ул. Краснофлотская, д. 31; profdobro@gmail.com

Падучева Светлана Вячеславовна, к.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Городская клиническая больница №2 имени Федора Христофоровича Граля; 614068, Россия, Пермь, ул. Пермская, д. 230; paducheva_sv@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Bulatova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; bula.1977@mail.ru

Tatyana P. Shevlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tata21.01@mail.ru

Inna L. Gulyaeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Physiology, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; pimenova774@yandex.ru

Alexander A. Sobol, General Practitioner, Gastroenterologist, Women's Health Clinic; 31, Krasnoflotskaya, St., Perm, 614000, Russia; profdobro@gmail.com

Svetlana V. Paducheva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of the City Clinical Hospital No. 2 named after F.Kh. Gral; 230, Permskaya St., Perm, 614068, Russia; paducheva_sv@mail.ru