На правах рукописи

Тузовская Ольга Викторовна

АССОЦИАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА И БИОМОЛЕКУЛ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ЛИЦ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Научный руководитель:
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор **Рагино Юлия Игоревна**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор РАН **Груздева Ольга Викторовна**
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово), заведующая лабораторией исследований гомеостаза

доктор медицинских наук **Нарыжная Наталья Владимировна**
Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии – филиал Томского НИМЦ, г. Томск), ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в _____ на заседании диссертационного совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, https://iimed.ru)
Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент С. В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Ожирение и метаболический синдром (МС) являются доказанными значимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом вклад подкожного и висцерального жировых депо в развитие ССЗ неоднозначен (Братилова Е. С., 2020).

Хорошо известно, что жировая ткань (ЖТ), помимо своей функции накопления энергии, вырабатывает и секретирует ряд биологически активных веществ, широко известных как адипокины. Ожирение является основным фактором риска развития ССЗ, в основном, из-за вялотекущего воспаления и избыточного накопления жира, возникающих при этом состоянии. Дисфункция ЖТ при ожирении приводит к аберрантному высвобождению адипокинов, некоторые из которых напрямую регулируют сердечно-сосудистую систему и воспалительные реакции. Воспаление – общее связующее звено между ожирением и ССЗ (Ahima R.S. et al., 2000, Ляпина И.Н. и соавт., 2025).

Дисфункция ЖТ и ее связь с клиническими проявлениями и прогнозом ССЗ продемонстрирована в ряде исследований. Наиболее изучены в этом плане лептин, адипонектин, интерлейкин-6 (IL-6) (Otabe S., 2007; Веселовская Н.Г., 2014; Cabrera-Rego J.O., 2018; Полякова Е.А., 2019; Груздева О.В., 2021, Дрень Е.В., 2025). Однако исследования последних лет выявили весьма широкий спектр метаболических биомолекул, так или иначе, напрямую ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов (Вавилова Т.П., 2017; Вербовой А.Ф., Цанава И.А., 2019; Облаухова В.И., Рагино Ю.И., 2020; Михайлов А.А. и соавт., 2022; Dhawan D., Sharma S., 2020; Khanna D. et al., 2022; Kirichenko T.V. et al., 2022; Ren Y. et al., 2022). Многие из этих биомолекул только начинают исследоваться учеными, информация по их функциям и эффектам ограничена. Недостаточно информации и о том, как связаны функции и эффекты некоторых метаболических биомолекул с развитием тех или иных метаболических нарушений и факторов риска. В связи с вышесказанным, тема планируемой диссертационной работы актуальна и востребована.

Степень разработанности темы исследования

Проблема ассоциаций абдоминального ожирения (АО) с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями, а также роль ЖТ в их развитии нашли широкое отражение в работах отечественных и зарубежных исследователей.

Фундаментальные представления о ЖТ как эндокринном органе сформированы в классических работах Ahima R. S., Flier J. S. (2000), Blüher M. (2014). Особенности жировых депо различной локализации, адипокиновый статус и экспрессия генов адипокинов и регулирующих их транскрипционных факторов у пациентов с ССЗ нашли отражение в работах Груздевой О.В. и соавт. (2021), Дрень Е.В. и соавт. (2025), Кошельской О.А. и соавт. (2023), Ляпиной И.Н. и соавт. (2025), Пантелеевой

А.А. и соавт. (2020), Побожевой И.А. и соавт. (2020), Поляковой Е.А. и соавт. (2017, 2019).

Вместе с тем, несмотря на значительный объем накопленных данных о циркулирующих биомаркерах, прямые ассоциации между содержанием специфических молекул непосредственно в висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и системными факторами риска изучены недостаточно. Единичные исследования, сопоставлявшие уровни адипокинов в крови и ЖТ у одних и тех же лиц (Jonas M.I. et al., 2017; Wijetunge S. et al., 2019; Milek M. et al., 2022), дали противоречивые результаты. Требует уточнения роль относительно новых биомолекул – амилина, MCP-1 – в механизмах реализации метаболических нарушений при АО, а противоречия, выявленные в исследованиях различных этнических групп и фенотипов ожирения (Sadashiv S. et al., 2015; Kang Y.E. et al., 2016; Побожева И.А. и др., 2020; Груздева О.В. и др., 2021), подчеркивают актуальность дальнейшего поиска специфических тканевых маркеров дисфункции ВЖТ. Эти обстоятельства определили направление нашего исследования.

Гипотеза исследования

Расчетные метаболические индексы отражают дисфункцию висцеральной жировой ткани и повышение содержания в ней адипоцитокинов при абдоминальном ожирении.

Цель работы

Изучить ассоциации метаболических факторов риска с биомолекулами висцеральной жировой ткани у лиц с абдоминальным ожирением.

Задачи исследования

1. Исследовать метаболические факторы риска (повышенные индекс массы тела (ИМТ) и артериальное давление (АД), повышенные уровни в крови липидов, глюкозы), индексы висцерального ожирения и инсулинорезистентности у лиц с абдоминальным ожирением в сравнении с лицами без него.
2. Исследовать содержание в крови и в висцеральной жировой ткани метаболических биомолекул у лиц с абдоминальным ожирением в сравнении с лицами без него.
3. Изучить ассоциации между содержанием метаболических биомолекул в крови и в висцеральной жировой ткани у лиц с абдоминальным ожирением в сравнении с лицами без него.
4. Изучить ассоциации метаболических факторов риска, а также индексов висцерального ожирения и инсулинорезистентности с содержанием метаболических молекул в висцеральной жировой ткани.

Научная новизна работы

Проведено исследование с параллельной оценкой содержания метаболических биомолекул в крови и ВЖТ у пациентов с АО и без него. Впервые выявлено, что у

пациентов с АО содержание адипокина лептина в крови и ВЖТ выше более чем в 2 раза (p = 0,0001) в сравнении с лицами без АО.

Впервые показано, что у пациентов с АО концентрации в крови адипсина (p = 0,021), лептина (p = 0,007), IL-6 (p = 0,007), моноцитарно-хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1) (p = 0,039) и амилина (p = 0,0001) прямо коррелируют с содержанием этих молекул в ВЖТ. У пациентов без АО прямая корреляция между концентрацией в крови и содержанием в ВЖТ выявлена для адипсина (p = 0,011) и лептина (p = 0,031).

Впервые продемонстрировано, что содержание адипонектина в ВЖТ обратно ассоциировано с избыточной массой тела (B = −3,542; p = 0,0001) и индексом инсулинорезистентности TyG (B = −4,780; p = 0,017). Содержание резистина в ВЖТ обратно ассоциировано с диастолическим артериальным давлением (ДАД) (B = −3,891; p = 0,014). Содержание лептина в ВЖТ прямо ассоциировано с окружностью талии (ОТ) (B = 3,703; p = 0,0001) и ИМТ (B = 5,834; p = 0,013). Также выявлено, что содержание MCP-1 в ВЖТ прямо ассоциировано с индексом LAP (B = 6,255; p = 0,008), а фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) – с индексом VAI (B = 1,076; p = 0,005).

Впервые выявлены независимые от пола и возраста ассоциации между метаболическими индексами и содержанием адипокинов в ВЖТ. Так, индекс LAP ≥ 32 прямо и независимо от пола и возраста ассоциирован с содержанием лептина в ВЖТ (ОШ = 1,022; 95 % ДИ: 1,003–1,042; p = 0,021), а индекс инсулинорезистентности TyG ≥ 4,65 независимо от пола, возраста и ОТ обратно ассоциирован с содержанием адипонектина в ВЖТ (ОШ = 0,833; 95 % ДИ: 0,706–0,982; p = 0,029).

Теоретическая и практическая значимость работы

При изучении ассоциаций метаболических факторов риска у лиц с АО с содержанием метаболических биомолекул в ВЖТ нами были получены следующие результаты, уточняющие и дополняющие этиопатогенез метаболических нарушений при АО. Данные результаты отражают теоретическую значимость работы для медицинской терапевтической науки. У лиц с АО в сравнении с лицами без него, содержание лептина – главного адипокина, потенцирующего метаболические нарушения при АО – не только в крови, но и в ВЖТ выше более чем в 2 раза. Концентрации в крови адипокинов лептина и адипсина прямо коррелируют с содержанием этих молекул в ВЖТ. Содержание провоспалительных молекул в ВЖТ прямо ассоциировано с индексами висцерального ожирения: MCP-1 – с индексом LAP, TNF-α – с индексом VAI. Обнаружены независимые от пола и возраста ассоциации между метаболическими индексами и содержанием адипокинов в ВЖТ. Так, индекс LAP ≥ 32 прямо и независимо от пола и возраста ассоциирован с содержанием адипокина лептина в ВЖТ, а индекс инсулинорезистентности TyG ≥ 4,65 независимо от пола, возраста и ОТ обратно ассоциирован с содержанием адипокина адипонектина в ВЖТ.

Практическая значимость исследования состоит в определении диагностической ценности индекса накопления липидов (LAP), что важно для клинической медицины. Полученные данные демонстрируют, что величина LAP ≥ 32 служит маркером повышенного содержания адипокина лептина в ВЖТ. Концентрации в крови адипокинов адипсина и лептина напрямую отражают содержание этих молекул в ВЖТ, причем независимо от наличия АО.

Методология и методы исследования

В исследование были включены 151 человек в возрасте 25–65 лет: основную группу составили 75 человек с АО, группу сравнения – 76 человек без АО, поступивших в хирургическое отделение ГБУЗ НСО ГКБ № 2 для планового хирургического вмешательства. Всем пациентам проводилось анкетирование, антропометрия (измерение роста, веса, окружности талии и бедер), трехкратное измерение АД; наличие АО оценивалось по критериям ВНОК (2009): ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Энзиматическими методами в сыворотке крови определены показатели липидного профиля и глюкоза, рассчитаны метаболические индексы (ТГ/ХС-ЛВП, TyG, LAP, VAI). Методом мультиплексного анализа в сыворотке крови и в гомогенатах биоптатов ВЖТ определено содержание адипокинов, провоспалительных цитокинов и пептидных гормонов. Статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета SPSS: критерий Колмогорова-Смирнова, U-критерий Манна-Уитни, $\chi 2$ Пирсона, корреляционный анализ по Спирмену, логистический и линейный регрессионный анализы; критический уровень значимости нулевой гипотезы $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. У лиц с абдоминальным ожирением не только концентрация лептина в крови, но и содержание его в висцеральной жировой ткани выше, более чем в два раза, в сравнении с лицами без абдоминального ожирения.
2. Концентрации в крови адипокинов лептина и адипсина прямо коррелируют с содержанием этих молекул в висцеральной жировой ткани независимо от наличия абдоминального ожирения.
3. Метаболические индексы LAP, VAI и TyG ассоциированы с содержанием метаболических молекул в висцеральной жировой ткани и отражают ее дисфункцию. Выявлены независимые от пола и возраста ассоциации между метаболическими индексами и содержанием провоспалительных молекул и адипокинов в висцеральной жировой ткани. Индексы LAP и VAI прямо ассоциированы с содержанием в висцеральной жировой ткани MCP-1 и TNF-α. Индекс LAP ≥ 32 прямо ассоциирован с содержанием лептина в висцеральной жировой ткани, а индекс инсулинорезистентности TyG ≥ 4,65 обратно ассоциирован с содержанием адипонектина в висцеральной жировой ткани.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена достаточным объемом выборки, использованием современных методов исследования, согласно международным стандартам качества сертифицированного оборудования. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 13.0). Выводы, сформулированные в работе, аргументированы и соответствуют поставленным задачам.

Расчет размера выборки (n) производился по следующей формуле:

$$n = 15{,}4*p*(1-p)/W^2$$

Где: n – требуемый размер выборки;

p – ожидаемая частота результата;

W – ширина доверительного интервала.

Рекомендуемый размер выборки составил 100 человек. В исследование были включены 151 человек.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации представлены на: форуме терапевтов СИБФО (РНМОТ, Новосибирск, 2024); всероссийской научно-практической конференции РНМОТ (Новосибирск, 2025); Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Кардиометаболические заболевания: проблемы в Сибири» (Новосибирск, 2025), IX научно-практическом форуме «Карачинские чтения 2026: Современные подходы к здоровьесбережению: актуальные исследования в области профилактики, реабилитации и курортной медицины» (Новосибирск, 2026).

Апробация диссертационной работы была проведена 19 мая 2026 года на заседании межлабораторного семинара НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертации получены в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике» (FWNR-2024-0004) и при финансовой поддержке гранта РНФ № 21-15-00022. Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 66 от 24.10.2023).

Материалы и выводы диссертации используются в работе Отдела Образования НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (курсы лекций, семинаров для клинических ординаторов по специальностям «Терапия», «Кардиология», «Эндокринология»). Результаты исследования внедрены в практику работы клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 2 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования (Scopus и/или Web of Science).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав материалов и методов, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 207 публикациями (среди которых 56 отечественных и 151 зарубежных). Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 32 таблиц и 12 рисунков.

Личный вклад автора

Автором лично проводилось анкетирование пациентов, антропометрия (измерение роста, веса, окружности талии, окружности бедер), трехкратное измерение артериального давления, сформирована база данных, проведены анализ и научная интерпретация полученных результатов. Совместно с сотрудниками лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН автор выполнял биохимические исследования. В соавторстве написаны и опубликованы все печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты по теме диссертации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все участники подписали форму Информированного согласия на участие в исследовании. Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 66 от 24.10.2023). В исследование были включены 151 человек в возрасте 25–65 лет. Основную группу составили 75 человек с АО (45 мужчин (59 %), 30 женщин (41 %)), группу сравнения – 76 человек без АО (36 мужчин (47 %), 40 женщин (53 %)), поступивших в хирургическое отделение ГБУЗ НСО ГКБ № 2 для планового хирургического вмешательства (операции по поводу грыжи передней брюшной стенки или холецистэктомии при желчнокаменной болезни (ЖКБ)).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия АО согласно критериям ВНОК (2009) (Рисунок 1).

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Пациентам проводилось анкетирование. Анкета включала в себя сбор данных о наличии таких ранее диагностированных заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, СД2, неалкогольная жировая болезнь печени, а также о принимаемых на регулярной основе лекарственных препаратах и курении. Проводилась антропометрия, что подразумевало измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Наличие АО оценивалось по критериям ВНОК (2009): ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. ИМТ определяли по формуле: ИМТ (кг/м2) = Вес (кг)/Рост (м2). Обследование включало трехкратное измерение АД с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с помощью автоматического тонометра OMRON с регистрацией среднего арифметического значения трех измерений.

Перед операцией, при поступлении в отделение плановой хирургии, у всех пациентов были взяты образцы венозной крови натощак после 12-часового ночного периода голодания.

Во время операции у 101 пациента из 151 по интраоперационным показаниям был произведен забор биоптатов ВЖТ по 3–5 г. Все 101 человек подписали форму Информированного добровольного согласия на участие в исследовании, в том числе на забор у них биоматериала по интраоперационным показаниям.

Энзиматическими методами с использованием реактивов TermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия) в сыворотке крови были определены показатели липидного профиля: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и

глюкозы. Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) рассчитаны при помощи формулы Фридвальда.

Были рассчитаны метаболические индексы: индекс ТГ/ХС-ЛВП, индекс инсулинорезистентности TyG, индекс LAP (lipid accumulation product), индекс VAI (visceral adiposity index) по следующим формулам:

Индекс ТГ/ХС-ЛВП = ТГ в ммоль/л / ХС-ЛВП в ммоль/л;

Индекс TyG = (ln (ТГ в мг/дл × Глюкоза в мг/дл)) / 2;

Индекс LAP для мужчин = (ОТ в см – 65) × ТГ в ммоль/л;

Индекс LAP для женщин = (ОТ в см – 58) × ТГ в ммоль/л;

Индекс VAI для мужчин = ОТ в см / (39,68 + 1,88 × ИМТ в кг/м2) × (ТГ в ммоль/л / 1,03) × (1,31 / ХС-ЛВП в ммоль/л);

Индекс VAI для женщин = ОТ в см / (36,58 + 1,89 × ИМТ в кг/м2) × (ТГ в ммоль/л / 0,81) × (1,52 / ХС-ЛВП в ммоль/л).

В сыворотке крови методом мультиплексного анализа были определены уровни биомолекул при помощи следующих наборов:

а) панель HADK1MAG-61K MILLIPLEX MAP Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1, включающая определение 6 молекул адипокинов: лептин, адипонектин, адипсин, липокалин-2, ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), резистин;

б) панель MILLIPLEX HUMAN METABOLIC HORMONE PANEL V3, включающая определение 13 молекул:

1) провоспалительные – IL-6, MCP-1, TNF-α;

2) метаболические пептиды, секретируемые поджелудочной железой – амилин, С-пептид, глюкагон, инсулин, PP;

3) метаболические пептиды, секретируемые в ЖКТ – грелин, GIP, GLP-1, PYY, секретин.

Из биоптатов ВЖТ были приготовлены гомогенаты, в которых методом мультиплексного анализа при помощи вышеуказанных наборов определялось содержание биомолекул.

Всем пациентам с помощью наборов Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) произведено измерение в крови уровня половых гормонов (у женщин – эстрадиола, у мужчин – тестостерона) для последующей стандартизации по этому показателю при статистическом анализе.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 20.0), включала создание базы данных, статистический анализ. Характер распределения данных оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. При сравнении групп использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни для непрерывных данных, $\chi 2$ Пирсона – для дискретных данных. Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Для поиска ассоциаций между метаболическими индексами и метаболическими биомолекулами был выполнен логистический регрессионный анализ, зависимые

переменные были дихотомизированы на основании медианных значений рассчитанных метаболических индексов. Также проводился линейный регрессионный анализ, где в качестве зависимых переменных принимались метаболические биомолекулы, а независимых – метаболические параметры (ОТ, ИМТ, АД, наличие ожирения, АО, АГ, гипергликемии, дислипидемии), метаболические индексы ТГ/ХС-ЛВП, TyG, LAP, VAI, половые гормоны (тестостерон и эстроген). Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных значений n (%), непрерывные – в виде медианы (Me) и первого и третьего квартилей (Q25; Q75). Критический уровень значимости нулевой гипотезы считали при ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболические факторы риска и метаболические индексы у лиц с абдоминальным ожирением в сравнении с лицами без него

Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик выявил существенные различия между группами пациентов с наличием и отсутствием АО. Основная группа, состоящая из пациентов с АО, и группа сравнения, состоящая из лиц без АО, были сопоставимы по возрасту, полу, статусу курения и уровню ДАД ($p > 0,05$). Однако пациенты с АО продемонстрировали ожидаемо более тяжелый метаболический и кардиоваскулярный профиль. Это подтверждается не только значимо более высокими антропометрическими (ИМТ) и гемодинамическими (САД) показателями, но и кратно большей распространенностью ключевых кардиометаболических заболеваний: АГ встречалась в 3,3 раза чаще (61 % vs 18 %; $p < 0,0001$), СД2 – в 3,4 раза чаще (13,5 % vs 4 %; $p = 0,035$), а ИБС – в 6 раз чаще (8 % vs 1,3 %, $p = 0,047$) в группе с АО (Таблица 1).

При сравнении биохимических показателей крови лица с АО отличались более низким уровнем ХС-ЛВП, он был в 1,2 раза ниже ($p = 0,011$), чем у пациентов из группы сравнения. У пациентов из основной группы показатели ТГ были в 1,6 раза выше ($p < 0,0001$), а глюкозы – в 1,1 раза выше ($p = 0,025$), чем у пациентов из группы сравнения при этом показатели ОХС, ХС-ЛНП и ХС-неЛВП значимо не отличались ($p > 0,05$).

Этот специфический дислипидемический паттерн, ассоциированный с инсулинорезистентностью, нашел свое отражение в резком повышении всех рассчитанных метаболических индексов. Значения индексов ТГ/ХС-ЛВП, TyG, LAP и VAI в основной группе превышали таковые в группе сравнения в несколько раз (для всех $p < 0,0001$), что указывает на значительно более высокий риск кардиометаболических осложнений в группе.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО

Параметры	Основная группа (АО+), (n = 75)	Группа сравнения (АО−), (n = 76)	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	48,00 [42,00; 51,00]	45,38 [44,42; 47,00]	0,068
ОТ, см, Me [Q25; Q75]	102,00 [95,00; 109,00]	80,00 [74,25; 89,75]	**0,0001**
ИМТ, кг/м2, Me [Q25; Q75]	31,62 [27,66; 35,51]	24,24 [21,36; 26,49]	**0,0001**
САД, мм рт. ст, Me [Q25; Q75]	129,75 [120,50; 143,00]	121,50 [114,00; 132,00]	**0,002**
ДАД, мм рт. ст., Me [Q25; Q75]	82,25 [77,50; 91,13]	81,00 [74,00; 87,00]	0,063
Курение, n (%)	27 (36%)	21 (27%)	0,224
АГ в анамнезе, n (%)	45 (61%)	14 (18%)	**0,0001**
ИБС в анамнезе, n (%)	6 (8%)	1 (1,3%)	**0,047**
СД2 в анамнезе, n (%)	10 (13,5%)	3 (4%)	**0,035**
ОХС, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	5,01 [4,04; 5,71]	4,96 [4,40; 5,59]	0,731
ХС-ЛВП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,30 [0,98; 1,55]	1,45 [1,14; 1,76]	**0,011**
ХС-ЛНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	2,96 [2,07; 3,56]	3,11 [2,48; 3,65]	0,275
ТГ, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,50 [1,20; 2,01]	0,92 [0,67; 1,26]	**0,0001**
ХС-неЛВП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	3,76 [2,78; 4,51]	3,53 [2,87; 4,15]	0,400
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	6,05 [5,50; 6,70]	5,73 [5,41; 6,15]	**0,025**
Индекс ТГ/ХС-ЛВП, Me [Q25; Q75]	1,23 [0,89; 1,73]	0,67 [0,40; 0,89]	**0,0001**
Индекс TyG, Me [Q25; Q75]	4,80 [4,66; 4,97]	4,52 [4,35; 4,64]	**0,0001**
Индекс LAP, Me [Q25; Q75]	64,40 [37,00; 96,06]	17,22 [10,18; 30,28]	**0,0001**
Индекс VAI, Me [Q25; Q75]	1,80 [1,25; 2,96]	1,04 [0,67; 1,43]	**0,0001**

Таким образом, среди пациентов с АО в сравнении с лицами без АО были выявлены следующие метаболические нарушения: ожидаемо более высокие показатели ИМТ и САД, более высокие уровни ТГ и глюкозы натощак при сниженной концентрации ХС-ЛВП. Кроме того, значимо выше оказались и метаболические индексы (ТГ/ХС-ЛВП, TyG, LAP и VAI). Также среди пациентов с АО достоверно чаще встречались АГ, ИБС и СД2 в анамнезе.

Совокупность выявленных изменений соответствует диагностической структуре МС согласно современным международным критериям (IDF, NCEP ATP III), где АО рассматривается как ключевой компонент и патогенетическая основа синдрома. Центральное ожирение играет инициирующую роль в формировании МС, поскольку избыточное накопление ВЖТ сопровождается ее функциональной перестройкой. Дисфункциональная ЖТ характеризуется повышенной секрецией свободных жирных кислот и провоспалительных цитокинов при одновременном снижении продукции адипонектина, что способствует развитию ИР, атерогенной дислипидемии и АГ, формируя патогенетически замкнутый круг метаболических нарушений.

Содержание в крови и в висцеральной жировой ткани метаболических биомолекул у лиц с абдоминальным ожирением в сравнении с лицами без него

У лиц с АО уровень адипонектина сыворотки крови был ниже в 2,3 раза, в отличие от лиц без АО: 17,77 [6,24; 33,97] против 40,73 [23,88; 139,48] ($p < 0,001$). PAI-1 отличался более высокими значениями у пациентов из основной группы, его уровень составил 36,49 [13,94; 53,59] нг/мл – это в 1,6 раза выше, чем у пациентов из группы сравнения (22,63 [11,41; 33,44] нг/мл ($p = 0,018$). У пациентов с АО концентрация лептина в крови (4,12 [2,07; 10,91] нг/мл) превышала данный показатель у пациентов без АО (1,93 [0,98; 3,69] нг/мл) более чем в 2 раза ($p < 0,001$) (Таблица 2).

В процессе сравнительного анализа обнаружились различия в уровнях провоспалительных цитокинов сыворотки крови. У пациентов без АО уровень MCP-1 составил 205,70 [120,35; 267,78] пг/мл, что в 1,5 раза выше, чем у пациентов с АО ($p = 0,0001$), а концентрация TNF-α – 4,11 [2,55; 6,52], что выше в 1,3 раза по сравнению с пациентами с АО ($p = 0,014$).

Были выявлены значимые различия в профиле пептидных гормонов в крови между пациентами с АО и без него. Так, медиана С-пептида в основной группе составила 987,04 [558,55; 1 363,68] пг/мл, что в 1,6 раза превышало показатель группы сравнения ($p = 0,002$). Напротив, концентрации пептидных гормонов GIP и GLP-1 у пациентов с АО оказались существенно снижены. Уровень GIP в группе с АО (15,08 пг/мл [9,30; 29,98]) был ниже в 1,7 раза по сравнению с группой сравнения (25,92 пг/мл [14,74; 45,07]; $p = 0,009$). Снижение GLP-1 было еще более выраженным: в группе с АО медиана уровня составила 103,05 пг/мл [73,85; 131,20], что в 2,1 раза меньше значения в группе без АО (220,05 пг/мл [97,72; 454,86]; $p < 0,001$).

Таблица 2 – Адипокины, провоспалительные цитокины и пептидные гормоны сыворотки крови в зависимости от наличия АО

Параметры	Основная группа (АО+) (n = 75); Me [Q25; Q75]	Группа сравнения (АО−) (n = 76); Me [Q25; Q75]	p
Адипонектин, мкг/мл	17,77 [6,24; 33,97]	40,73 [23,88; 139,48]	**0,0001**
Адипсин, мкг/мл	7,90 [4,07; 11,77]	9,63 [5,04; 12,69]	0,138
Липокалин-2, мкг/мл	0,70 [0,45; 1,16]	0,54 [0,26; 1,27]	0,125
PAI-1, нг/мл	36,49 [13,94; 53,59]	22,63 [11,41; 33,44]	**0,018**
Резистин, нг/мл	373,25 [209,45; 635,63]	474,07 [216,57; 599,60]	0,882
Лептин, нг/мл	4,12 [2,07; 10,91]	1,93 [0,98; 3,69]	**0,0001**
IL-6, пг/мл	1,50 [0,62; 4,64]	1,38 [0,48; 2,54]	0,497
MCP-1, пг/мл	141,33 [66,92; 207,85]	205,70 [120,35; 267,78]	**0,0001**
TNF-α, пг/мл	3,21 [2,30; 4,33]	4,11 [2,55; 6,52]	**0,014**
Амилин, пг/мл	5,14 [3,96; 6,33]	5,82 [5,14; 9,47]	0,051
С-пептид, пг/мл	987,04 [558,55; 1363,68]	615,31 [180,64; 985,05]	**0,002**
Грелин, пг/мл	26,49 [13,89; 50,98]	30,82 [13,89; 81,04]	0,299
GIP, пг/мл	15,08 [9,30; 29,98]	25,92 [14,74; 45,07]	**0,009**
GLP-1, пг/мл	103,05 [73,85; 131,20]	220,05 [97,72; 454,86]	**0,0001**
Глюкагон, пг/мл	10,63 [5,60; 18,74]	9,31 [4,97; 11,43]	0,104
Инсулин, пг/мл	438,94 [297,52; 548,78]	367,35 [70,90; 583,23]	0,353
PP, пг/мл	35,34 [12,70; 57,16]	39,64 [23,07; 78,30]	0,101
PYY, пг/мл	34,33 [27,61; 52,60]	45,67 [29,82; 64,47]	0,307
Секретин, пг/мл	5,81 [2,67; 29,12]	17,85 [2,15; 38,39]	0,581

У пациентов с АО содержание лептина в ВЖТ отличалось более чем в 2 раза в сравнении с пациентами без АО: у лиц с АО медиана составила 91,11 [45,88; 174,21] нг/г ткани, у лиц без АО – 42,29 [22,75; 70,15] нг/г ткани ($p < 0,001$). Адипонектин, адипсин, липокалин-2, PAI-1 и резистин не продемонстрировали значимых различий в содержании белка в ВЖТ между пациентами из основной группы и группы сравнения.

При сравнительном анализе двух групп в зависимости от наличия АО не было выявлено значимых различий в изучаемых провоспалительных цитокинах, таких как IL-6, MCP-1, TNF-α, в ВЖТ. Пациенты с АО и без АО не отличались по содержанию пептидных гормонов (амилин, С-пептид, грелин, GIP, GLP-1, PP, секретин) в ВЖТ (Таблица 3).

Таблица 3 – Адипокины, провоспалительные цитокины и пептидные гормоны ВЖТ в зависимости от наличия АО

Параметры	Основная группа (АО+) (n = 75); Me [Q25; Q75]	Группа сравнения (АО−) (n = 26); Me [Q25; Q75]	p
Адипонектин, мкг/мг ткани	6,36 [4,30; 9,51]	7,09 [5,69; 10,32]	0,357
Адипсин, мкг/мг ткани	1,88 [1,11; 2,91]	1,51 [0,60; 2,45]	0,123
Липокалин-2, мкг/мг ткани	0,13 [0,05; 0,28]	0,10 [0,05; 0,33]	0,575
PAI-1, нг/мг ткани	0,90 [0,54; 1,78]	0,89 [0,42; 1,08]	0,242
Резистин, нг/мг ткани	15,25 [6,04; 55,16]	21,55 [5,13; 51,80]	0,745
Лептин, нг/г ткани	91,11 [45,88; 174,21]	42,29 [22,75; 70,15]	**0,0001**
IL-6, пг/г ткани	57,06 [13,35; 906,16]	21,54 [6,19; 136,39]	0,149
MCP-1, пг/г ткани	620,37 [310,21; 1513,88]	639,91 [107,46; 1037,56]	0,361
TNF-α, пг/г ткани	4,49 [1,81; 7,85]	5,16 [1,78; 14,28]	0,347
Амилин, пг/г ткани	52,94 [32,13; 73,64]	51,40 [32,78; 67,50]	0,688
С-пептид, пг/г ткани	269,86 [173,81; 408,36]	383,66 [140,71; 690,64]	0,290
Грелин, пг/г ткани	138,91 [138,91; 450,21]	264,90 [138,91; 450,21]	0,271
GIP, пг/г ткани	13,59 [6,03; 21,62]	12,14 [7,94; 21,74]	0,825
GLP-1, пг/г ткани	15,51 [10,04; 53,72]	31,70 [15,51; 52,47]	0,390
Глюкагон, пг/г ткани	30,00 [19,15; 60,86]	19,15	—
PP, пг/г ткани	27,70 [17,49; 42,72]	89,55 [9,74; 1446,33]	0,392

Параметры	Основная группа (АО+) (n = 75); Me [Q25; Q75]	Группа сравнения (АО−) (n = 26); Me [Q25; Q75]	p
PYY, пг/г ткани	343,33 [125,49; 612,38]	125,49	—
Секретин, пг/г ткани	77,54 [57,77; 114,67]	85,69 [50,13; 179,25]	0,740

Ассоциации между содержанием метаболических биомолекул в крови и в висцеральной жировой ткани у лиц с абдоминальным ожирением в сравнении с лицами без него

При проведении корреляционного анализа для оценки связи адипокинов в сыворотке крови и в ВЖТ в общей группе была выявлена прямая ассоциация между уровнями адипсина (r = 0,350; p = 0,001), и адипсина в ВЖТ и PAI-1 в сыворотке крови (r = 0,299; p = 0,004). Также была получена прямая ассоциация для лептина в сыворотке крови и в ВЖТ (r = 0,346; p = 0,005).

Поиск ассоциаций между провоспалительными цитокинами в сыворотке крови и в ВЖТ в общей группе позволил обнаружить слабую положительную связь для IL-6 (r = 0,272; p = 0,022).

При проведении корреляционного анализа для оценки связи пептидных гормонов в сыворотке крови и в ВЖТ в общей группе была выявлена положительная связь средней силы между уровнем амилина в крови и содержанием этой молекулы в ЖТ (r = 0,447; p = 0,0001), амилином в сыворотке крови и секретином в ВЖТ (r = 0,318; p = 0,023), а также положительная слабая связь между амилином в крови и С-пептидом в ВЖТ (r = 0,274; p = 0,036). Концентрация грелина в сыворотке крови была прямо ассоциирована с содержанием секретина в ВЖТ (r = 0,396; p = 0,019).

После разделения общей группы на пациентов с АО и без АО прямая корреляция сохранилась для адипсина (у лиц с АО (r = 0,277; p = 0,021), без АО – (r = 0,521; p = 0,011)) и лептина (у лиц с АО (r = 0,377; p = 0,007), без АО – (r = 0,597; p = 0,031)).

При проведении корреляционного анализа в группах с АО и без АО положительная связь для IL-6 сохранялась только для участников с АО (r = 0,365; p = 0,007), а также прослеживалась слабая положительная связь между MCP-1 в сыворотке крови и ЖТ (r = 0,242; p = 0,039). В группе без АО значимых ассоциаций не было получено.

Корреляционный анализ пептидных гормонов показал, что прямая ассоциация между амилином в крови и в ВЖТ характерна только для пациентов с АО (r = 0,465; p = 0,0001). Кроме того, для этих пациентов была характерна обратная ассоциация между содержанием амилина в ВЖТ и концентрациями глюкагона и PP в крови

(r = −0,391; p = 0,008) и (r = −0,273; p = 0,040) соответственно, и прямая ассоциация между содержанием секретина в ВЖТ и концентрацией грелина в крови (r = 0,576; p = 0,002).

У пациентов с АО концентрации в крови адипокинов (адипсина и лептина), IL-6, MCP-1, амилина прямо коррелировали с содержанием этих молекул в ВЖТ. А у пациентов без АО прямая корреляция между концентрацией в крови и содержанием в ВЖТ была получена лишь для адипокинов адипсина и лептина. Концентрации в крови адипсина, лептина, IL-6 и амилина прямо коррелировали с содержанием данных молекул в ВЖТ независимо от наличия АО. Прямая корреляция между концентрациями в крови IL-6 и MCP-1 с содержанием этих провоспалительных цитокинов в ВЖТ отражает известное потенцирование хронического вялотекущего воспалительного процесса гипертрофированными адипоцитами при АО (Рисунок 2).

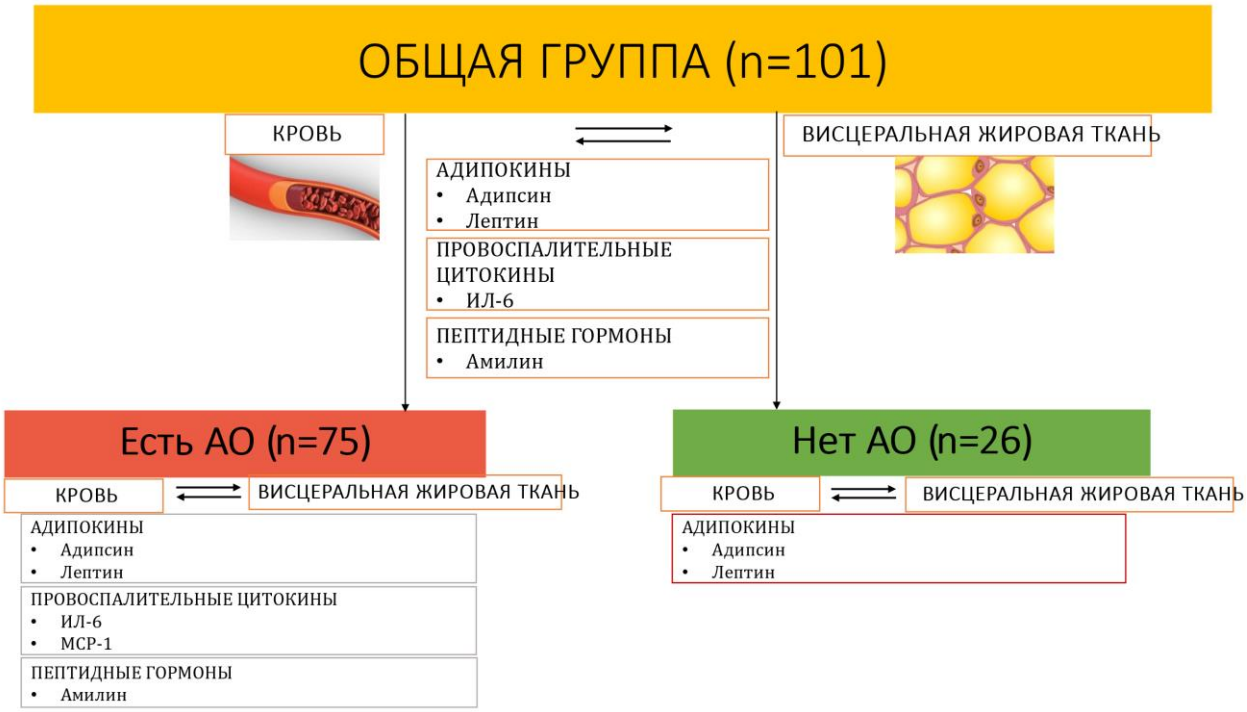

Рисунок 2 – Результат корреляционного анализа адипокинов, провоспалительных цитокинов и пептидных гормонов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов из общей группы и в зависимости от наличия АО

Ассоциации метаболических факторов риска и метаболических индексов с метаболическими биомолекулами сыворотки крови и висцеральной жировой ткани

Корреляционный анализ клинических характеристик всех обследованных лиц и метаболических биомолекул сыворотки крови продемонстрировал обратную связь слабой силы между уровнем адипонектина и ИМТ (r = −0,357; p < 0,001), АО (r = −0,462; p < 0,001) и метаболическими индексами ТГ/ХС-ЛВП (r = −0,355; p < 0,001), TyG (r = −0,390; p < 0,001), LAP (r = −0,451; p < 0,001), VAI (r = −0,363;

$p < 0,001$). Слабая прямая корреляция прослеживалась для PAI-1 и ИМТ ($r = 0,265$; $p = 0,004$), АО ($r = 0,218$; $p = 0,017$) и индекса LAP ($r = 0,243$; $p = 0,008$). Для С-пептида и ИМТ была обнаружена прямая связь слабой силы ($r = 0,434$; $p < 0,001$), а также с АО ($r = 0,281$; $p = 0,002$) и индексом LAP ($r = 0,352$; $p < 0,001$). Отрицательная корреляция слабой силы была характерна для GLP-1 и ИМТ ($r = −0,226$; $p = 0,017$), АО ($r = −0,410$; $p < 0,001$) и метаболических индексов: LAP ($r = −0,303$; $p = 0,001$), VAI ($r = −0,330$; $p < 0,001$). Прямая ассоциация прослеживалась для лептина и ИМТ ($r = 0,517$; $p < 0,001$), АО ($r = 0,417$; $p < 0,001$), между концентрацией лептина и индексами LAP ($r = 0,313$; $p = 0,001$) и VAI ($r = 0,258$; $p = 0,006$). Концентрация MCP-1 обратно коррелировала с наличием АО ($r = −0,279$; $p = 0,001$).

Следующим шагом исследования стало проведение многофакторного логистического регрессионного анализа. В качестве независимых переменных указывались метаболические биомолекулы, продемонстрировавшие ассоциации с метаболическими индексами в ходе корреляционного анализа по Спирмену. В связи с отсутствием общепризнанных отрезных точек для метаболических индексов, упомянутых в исследовании, в качестве зависимых переменных были взяты медианы этих индексов, рассчитанные на основе данных обследованных лиц. Для TyG медиана составила 4,65, для ТГ/ХС-ЛВП – 0,89, для LAP – 32, для VAI – 1,39. Предварительно был проведен корреляционный анализ для поиска ассоциаций между метаболическими биомолекулами сыворотки крови и полученными медианами метаболических индексов. В дальнейшем полученные ассоциации включались в однофакторный логистический регрессионный анализ со стандартизацией по возрасту и полу, после чего был проведен многофакторный регрессионный анализ.

В результате многофакторного логистического регрессионного анализа было установлено, что шанс наличия повышенного индекса TyG ($\geq 4,65$) уменьшается на 1,1 % при увеличении концентрации адипонектина на 1 мкг/мл сыворотки крови.

Проведенный ранее корреляционный анализ выявил сильные двусторонние корреляционные связи между лептином и С-пептидом, что позволило сформировать 2 модели. Модель 1 включала возраст, пол, адипонектин, PAI-1, Спептид, GLP-1. Модель 2 включала возраст, пол, адипонектин, PAI-1, GLP-1, лептин. В модели 1 шанс наличия индекса LAP ≥ 32 уменьшается на 2,7 % при увеличении уровня адипонектина на 1 мкг/мл сыворотки крови и увеличивается на 9 % при увеличении концентрации PAI-1 на 1 нг/мл крови и 0,6 % при увеличении концентрации С-пептида на 1 пг/мл крови. В модели 2 шанс наличия индекса LAP ≥ 32 уменьшается на 1,8 % при увеличении уровня адипонектина на 1 мкг/мл сыворотки крови, и возрастает на 6,2 % при увеличении концентрации PAI-1 на 1 нг/мл сыворотки крови и на 29,3 % при увеличении концентрации лептина на 1 нг/мл крови.

Шанс наличия повышенного индекса VAI (VAI $\geq 1,39$) возрастает на 20,5 % при увеличении уровня лептина на 1 нг/мл сыворотки крови.

Было также обнаружено, что шанс наличия индекса ТГ/ХС-ЛВП ≥ 0,89 снижается на 0,8% при увеличении уровня адипонектина на 1 мкг/мл сыворотки крови. Однако вклад адипонектина в шанс наличия повышенного индекса ТГ/ХС-ЛВП переставал быть статистически значимым после поправки на наличие АГ и статус курения.

Таким образом, концентрация адипонектина в сыворотке крови обратно ассоциирована с повышенными индексами TyG (ОШ = 0,989; 95 % ДИ: 0,979; 0,999; p = 0,025), LAP (ОШ = 0,973; 95 % ДИ: 0,951; 0,995; p = 0,017) и ТГ/ХСЛВП (ОШ = 0,992, 95 % ДИ: 0,985; 0,998; p = 0,016), в то время как повышенные индексы LAP и VAI напрямую зависят от уровня лептина в сыворотке крови (ОШ = 1,293, 95 % ДИ: 1,046; 1,599; p = 0,017) и (ОШ = 1,205, 95 % ДИ: 1,011; 1,436; p = 0,038) соответственно. Повышение индекса LAP ≥ 32 напрямую зависит от концентрации PAI-1 (ОШ = 1,090, 95 % ДИ: 1,012; 1,173, p = 0,023) и С-пептида (ОШ = 1,006, 95 % ДИ: 1,002; 1,011; p = 0,002) сыворотки крови.

Корреляционный анализ адипокинов в ВЖТ с метаболическими параметрами пациентов продемонстрировал слабую отрицательную связь между содержанием адипонектина и показателями ОТ (r = −0,210; p = 0,044) и ИМТ (r = −0,263; p = 0,011). Обратная ассоциация прослеживалась для адипонектина и метаболических индексов: для индекса TyG (r = −0,268; p = 0,009), для индекса LAP (r = −0,284; p = 0,006), для индекса VAI (r = −0,205; p = 0,049). Были получены прямые ассоциации между содержанием лептина и показателями ОТ (r = 0,571; p < 0,001) и ИМТ (r = 0,462; p < 0,001), а также метаболическими индексами: для индекса инсулинорезистентности TyG (r = 0,245; p = 0,040), для LAP – (r = 0,467; p < 0,001).

В результате данного анализа было получено, что содержание адипонектина в ВЖТ обратно ассоциировано с избыточной массой тела в общей группе пациентов (B = −3,533; p = 0,038), в группе пациентов мужского пола (B = −4,303; p = 0,002) и в возрастной группе 45–65 лет (B = −4,662; p = 0,001). Также была обнаружена обратная ассоциация между адипонектином ВЖТ и индексом инсулинорезистентности TyG (B = −4,670; p = 0,021).

Содержание резистина в ВЖТ после стандартизации по возрасту, полу, наличию АО, гипергликемии, гипертриглицеридемии и ЖКБ было обратно ассоциировано с ДАД в общей группе пациентов (B = −3,704; p = 0,023) и в возрастной группе 25–44 лет (B = −7,496; p = 0,012).

Результаты анализа моделей множественной линейной регрессии показали, что ОТ, АО, ИМТ прямо ассоциированы с содержанием лептина в ВЖТ, и эта ассоциация сохраняется для женщин после стандартизации по полу (включение в модели эстрадиола).

Значимых ассоциаций между содержанием адипсина, липокалина-2, PAI-1 в ВЖТ и изучаемыми метаболическими параметрами и метаболическими индексами получено не было.

В результате логистического регрессионного анализа было установлено, что шанс наличия повышенного (≥ 32) индекса LAP увеличивается на 2,3 % при увеличении содержания лептина на 1 нг/г ЖТ (Таблица 4). Шанс наличия повышенного (≥ 4,65) индекса инсулинорезистентности TyG, напротив, снижается на 16 % при увеличении уровня адипонектина на 1 мкг/мг ЖТ (Таблица 5).

Таблица 4 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций лептина ВЖТ и индекса LAP ≥ 32

Параметр	Индекс LAP ОШ [95,0% ДИ]	p
Возраст, на 1 год	0,957 [0,860; 1,065]	0,418
Пол, муж vs жен	9,132 [0,171; 486,384]	0,276
Адипонектин, на 1 мкг/мг ткани	0,847 [0,700; 1,024]	0,086
Лептин, на 1 нг/г ткани	**1,023 [1,004; 1,043]**	0,019
Грелин, на 1 пг/г ткани	1,004 [0,999; 1,009]	0,142
ЖКБ, есть vs нет	0,194 [0,003; 11,653]	0,433

Таблица 5 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций адипонектина ВЖТ и индекса инсулинорезистентности TyG ≥ 4,65

Параметр	Индекс TyG ОШ [95,0% ДИ]	p
Возраст, на 1 год	0,984 [0,924; 1,048]	0,617
Пол, муж vs жен	0,583 [0,141; 2,412]	0,457
ОТ, на 1 см	**1,075 [1,012; 1,141]**	0,018
Адипонектин, на 1 мкг/мг ткани	**0,841 [0,712; 0,993]**	0,041
MCP-1, на 1 пг/ г ткани	1,000 [1,000; 1,001]	0,245
Лептин, на 1 нг/г ткани	1,001 [0,995; 1,008]	0,678
ЖКБ, есть vs нет	0,665 [0,160; 2,757]	0,573

Не были выявлены ассоциации между индексом ТГ/ХС-ЛВП, индексом VAI и адипонектином и лептином. Кроме того, не достигли статистической значимости ассоциации между индексами LAP, TyG, ТГ/ХС-ЛВП и VAI и другими изучаемыми молекулами.

Для этого IL-6, MCP-1 и TNF-α ВЖТ были включены в корреляционный анализ с метаболическими параметрами (ОТ, ИМТ, САД, ДАД) и метаболическими индексами (ТГ/ХС-ЛВП, TyG, LAP, VAI). Были выявлены слабые положительные связи между IL-6 и индексом VAI ($r = 0,213$; $p = 0,048$) и между MCP-1 и индексами LAP ($r = 0,203$; $p = 0,044$) и VAI ($r = 0,220$; $p = 0,028$).

Многофакторный линейный регрессионный анализ при включении в модели возраста, пола, наличия АО, гипергликемии, АГ и ЖКБ показал, что MCP1, прямо ассоциирован с индексом LAP, а TNF-α – с индексом VAI. При включении в модель индексов TyG, ТГ/ХС-ЛВП изучаемые адипокины не продемонстрировали значимых ассоциаций.

Значимых ассоциаций между содержанием IL-6 в ВЖТ и изучаемыми метаболическими параметрами и метаболическими индексами получено не было.

Корреляционный анализ пептидных гормонов в ВЖТ и метаболических параметров пациентов не продемонстрировал значимых корреляционных связей. Проведенный далее однофакторный регрессионный анализ также не показал значимых ассоциаций.

Нами было обнаружено, что содержание адипонектина в ВЖТ обратно ассоциировано независимо от пола и возраста с избыточной массой тела в общей группе пациентов, в группе мужчин и в возрастной группе 45–65 лет. Наряду с этим, содержание адипонектина в ЖТ независимо от пола и возраста было обратно ассоциировано с индексом инсулинорезистентности TyG. Содержание резистина в ВЖТ обратно ассоциировано независимо от пола и возраста с ДАД в общей группе и в возрастной группе 25–44 лет. Была выявлена прямая связь между содержанием лептина в ВЖТ и показателями ОТ, АО и ИМТ, которая не зависела от пола и возраста и наблюдалась в общей группе пациентов, а также в подгруппе женщин. Кроме того, содержание MCP-1 в ВЖТ было прямо ассоциировано независимо от пола и возраста с индексом LAP, а содержание TNF-α – с индексом VAI.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при изучении ассоциаций метаболических факторов риска и метаболических индексов с метаболическими биомолекулами в ВЖТ у лиц с АО нами были получены результаты, уточняющие и дополняющие этиопатогенез метаболических нарушений при АО и подчеркивающие значимую роль лептина в дисфункции ВЖТ. У лиц с АО содержание лептина не только в крови, но и в ВЖТ выше более чем в 2 раза в сравнении с лицами без АО. Концентрации в крови адипокинов лептина и адипсина прямо коррелируют (корреляция средней силы) с

содержанием этих молекул в ВЖТ. Содержание в ВЖТ провоспалительных молекул ассоциировано с метаболическими индексами: MCP-1 – с индексом LAP, а TNF-α – с индексом VAI. Выявлены независимые от пола и возраста ассоциации между метаболическими индексами и содержанием адипокинов в ВЖТ. Так, индекс LAP ≥ 32 прямо и независимо от пола и возраста ассоциирован с содержанием лептина в ВЖТ, а индекс инсулинорезистентности TyG ≥ 4,65 независимо от пола, возраста и ОТ обратно ассоциирован с содержанием адипонектина в ВЖТ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с АО, в сравнении с лицами без АО, выявлены более высокие показатели ИМТ (в 1,3 раза ($p < 0,001$)) и САД (в 1,1 раза ($p = 0,002$)), более высокие уровни в крови ТГ (в 1,6 раза ($p < 0,001$)) и глюкозы плазмы натощак (в 1,1 раза ($p = 0,025$)), более низкая концентрация ХС-ЛВП (в 1,12 раз ($p = 0,011$)). У пациентов с АО, в сравнении с лицами без АО, выявлены более высокие индексы инсулинорезистентности – ТГ/ХС-ЛВП (в 1,8 раза; ($p < 0,001$)), TyG (в 1,006 раза; ($p < 0,001$)), LAP (в 3,7 раза; ($p < 0,001$)) и VAI (в 1,7 раза; ($p < 0,001$)). Также, у пациентов с АО чаще встречались АГ (в 3,2 раза; ($p < 0,001$)), ИБС (в 6 раз; ($p = 0,047$)) и СД2 (в 3,3 раза; ($p = 0,035$) в анамнезе.

2. У пациентов с АО, в сравнении с лицами без АО, выявлены в сыворотке крови более низкие уровни адипонектина (в 2,3 раза; ($p < 0,001$)), MCP1 (в 1,5 раза; ($p < 0,001$)), GIP (в 1,7 раза; ($p = 0,009$)) и GLP-1 (в 2,1 раза; ($p < 0,001$)) и более высокие уровни PAI-1 (в 1,6 раза; ($p = 0,018$)) и С-пептида (в 1,6 раза; ($p = 0,002$)) и лептина (в 2,14 раза; ($p < 0,001$)). У пациентов с АО, в сравнении с лицами без АО, содержание лептина в ВЖТ выше в 2,2 раза ($p < 0,001$).

3. У пациентов с АО концентрации в крови адипсина ($r = 0,277$; $p = 0,021$), лептина ($r = 0,377$; $p = 0,007$), IL-6 ($r = 0,365$; $p = 0,007$), MCP-1 ($r = 0,242$; $p = 0,039$) и амилина ($r = 0,465$; $p = 0,0001$) прямо коррелировали с содержанием этих молекул в ВЖТ. У пациентов без АО прямая корреляция между концентрацией в крови и содержанием в ВЖТ выявлена только для адипсина ($r = 0,521$; $p = 0,011$) и лептина ($r = 0,597$; $p = 0,031$).

4. Содержание адипокинов в ВЖТ ассоциировано с метаболическими факторами риска: адипонектина с избыточной массой тела ($B = −3,542$; $p = 0,0001$) и индексом инсулинорезистентности TyG ($B = −4,780$; $p = 0,017$), резистина с ДАД ($B = −3,891$; $p = 0,014$), а лептина – с ОТ ($B = 3,703$; $p = 0,0001$) и ИМТ ($B = 5,834$; $p = 0,013$). Также выявлено, что содержание провоспалительных молекул в ВЖТ прямо ассоциировано с метаболическими индексами: MCP-1 – с индексом LAP ($B = 6,255$; $p = 0,008$), а TNF-α – с индексом VAI ($B = 1,076$; $p = 0,005$).

5. Выявлены независимые от пола и возраста ассоциации между метаболическими индексами и содержанием адипокинов в ВЖТ. Так, индекс LAP ≥ 32 прямо и независимо от пола и возраста ассоциирован с содержанием лептина в

ВЖТ (ОШ = 1,022; 95 % ДИ: 1,003–1,042; p = 0,021), а индекс инсулинорезистентности TyG ≥ 4,65 независимо от пола, возраста и ОТ обратно ассоциирован с содержанием адипонектина в ВЖТ (ОШ = 0,833; 95 % ДИ: 0,706–0,982; p = 0,029).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано в клинической практике рассчитывать индекс накопления липидов (LAP). Его значение 32 и более отражает повышенное содержание в ВЖТ адипокина лептина.
2. Концентрации в крови адипокинов адипсина и лептина напрямую отражают содержание этих молекул в ВЖТ, причем независимо от наличия АО.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тузовская О.В.**, Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И. Ассоциации адипокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении // Бюллетень сибирской медицины. – 2025. – Т. 24, №2. – С. 116–123. DOI: 10.20538/1682-0363-2025-2-116-123.
2. **Тузовская О.В.**, Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И. Ассоциации провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении // Атеросклероз. – 2025. – Т. 21, № 3. – С. 320–329. DOI: 10.52727/2078-256X2025-21-3-320-329.
3. **Тузовская О.В.**, Щербакова Л.В., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И. Ассоциации адипокинов и метаболических гормонов в сыворотке крови с метаболическими индексами при абдоминальном ожирении // Атеросклероз. – 2026. – Т. 22, № 1. – С. 60–72. DOI: 10.52727/2078- 256X-2026-22-1-60-72.
4. **Тузовская О. В.,** Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В. Ассоциации лептина и пептидных гормонов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении // Атеросклероз. – 2026. – Т. 22, № 3. – С. 329–339. DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-3-329-339.
5. **Тузовская О.В.**, Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Метаболическая активность жировых депо (обзор литературы) // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2026. – Т. 41, № 1. – С. 47–54. DOI: 10.29001/2073-8552-2025-771.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АО – абдоминальное ожирение
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВЖТ – висцеральная жировая ткань
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖТ – жировая ткань
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
МС – метаболический синдром
ОТ – окружность талии
ОХС – общий холестерин
САД – систолическое артериальное давление
СД2 – сахарный диабет 2 типа
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-неЛВП – холестерин липопротеинов невысокой плотности
ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay
GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид
GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1
IL-6 – интерлейкин-6
LAP – продукт аккумуляции липидов
MCP-1 – моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1
PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1
PP – панкреатический полипептид
TNF-α – фактор некроза опухоли альфа
TyG – триглициридно-глюкозный индекс
VAI – индекс висцерального ожирения