ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Новосибирск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. 11
1.1 Абдоминальное ожирение и метаболические факторы риска. 11
1.2 Метаболические индексы: ТГ/ХС-ЛВП, TyG, VAI, LAP. 14
1.3 Метаболические биомолекулы крови. 20
1.4 Метаболические биомолекулы жировой ткани. 26
1.5 Заключение. 33
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 34
2.1 Пациенты, включенные в исследование. 34
2.2 Методы клинического обследования. 35
2.3 Забор биологического материала. 36
2.4 Биохимические исследования показателей липидного и углеводного обмена. 36
2.5 Метаболические индексы. 37
2.6 Биохимические исследования молекул в крови и висцеральной жировой ткани. 37
2.7 Статистическая обработка данных, полученных в исследовании. 38
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 40
3.1 Метаболические факторы риска и метаболические индексы у лиц с абдоминальным ожирением в сравнении с лицами без него. 40
3.2 Содержание в крови и в висцеральной жировой ткани метаболических биомолекул у лиц с абдоминальным ожирением в сравнении с лицами без него. 54
3.3 Ассоциации между содержанием метаболических биомолекул в крови и в висцеральной жировой ткани у лиц с абдоминальным ожирением в сравнении с лицами без него. 62

3.4 Ассоциации метаболических факторов риска и метаболических индексов с метаболическими биомолекулами сыворотки крови и висцеральной жировой ткани. 75
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. 108
ВЫВОДЫ. 109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ. 112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 114
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. 143

ВВЕДЕНИЕ

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 атерогенеза и ССЗ неоднозначен [23].

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 [2, 76].

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) [3, 6, 51, 55, 82, 156]. Однако исследования последних лет выявили весьма широкий спектр метаболических биомолекул, так или иначе, напрямую ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов [11, 12, 32, 37, 63, 107, 152, 190]. 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.

Цель работы

Изучить ассоциации метаболических факторов риска с биомолекулами висцеральной жировой ткани (ВЖТ) у лиц с абдоминальным ожирением (АО).

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

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 абдоминальном ожирении – 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.

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:

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

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 включает 207 источников, среди которых 56 отечественных и 151 зарубежный. 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Абдоминальное ожирение и метаболические факторы риска

Проблема избыточной массы тела и ожирения приобретает масштабы глобальной эпидемии. Согласно статистическим данным, с 1990 по 2021 годы доля взрослого населения мира, страдающего ожирением, возросла на 155,1 % среди мужчин и на 104,9 % среди женщин. Экстраполяция текущих тенденций позволяет прогнозировать, что к 2050 году количество лиц с избыточным весом и ожирением может достичь 3,8 миллиарда, что будет эквивалентно примерно 60 % взрослого населения Земли [120].

Наблюдения последних десятилетий показывают устойчивое увеличение доли лиц с ожирением в России. Так, по данным всероссийских обследований (RLMS-HSE, ЭССЕ-РФ и др.), с 1993 по 2017 гг. распространенность ожирения (ИМТ ≥ 30) у мужчин выросла с 10,8 % до 27,9 %, у женщин – с 26,4 % до 31,8 %. Во всех регионах с многолетними данными отмечено повышение частоты ожирения: например, максимальные показатели достигали 48,5 % у мужчин (Белгородская область) и 47,0 % у женщин (Новосибирская область). Абдоминальное ожирение является еще более широко распространенным явлением. По критериям NCEP-ATP III (ОТ более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин) его доля растет во всех возрастных группах. Так, за период 1993–2013 гг. среди лиц молодого и среднего возраста доля мужчин с АО увеличилась с 10,8 % до 26,9 %, женщин – с 26,4 % до 30,8 %. Всероссийский скрининг ЭССЕ-РФ (2012–2017) показал АО примерно у 24–25 % мужчин и у 38–39 % женщин. При более мягких порогах (ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин) АО обнаруживается еще чаще – у порядка 55 % взрослых (61,8 % женщин и 44,0 % мужчин) [5]. Таким образом, АО уже затрагивает более половины населения Российской Федерации, преимущественно женщин, и его распространенность сохраняет тенденцию к росту с возрастом.

Ожирение признано хроническим мультифакторным и гетерогенным заболеванием, характеризующимся избыточным накоплением ЖТ. Оно выступает ключевым патогенетическим звеном в развитии многочисленных метаболических нарушений и широкого спектра сопутствующих патологий [112]. Согласно оценкам экспертов, ожирение входит в первую десятку факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний, ассоциируясь с патологией сердечно-сосудистой, эндокринной, костно-мышечной систем, болезнями почек, легких, органов желудочно-кишечного тракта, а также с онкологическими заболеваниями [57].

Мета-анализы проспективных исследований выявили J-образную зависимость между ИМТ и смертностью, где минимальный риск соответствует диапазону ИМТ 20,0–25,0 кг/м². Показано, что каждое увеличение ИМТ на 5 кг/м² связано с ростом относительного риска общей и сердечно-сосудистой смертности на 27–31 % [90, 93, 202]. Эти данные подтверждают статус ожирения как одной из приоритетных проблем общественного здравоохранения, вносящей существенный вклад в преждевременную смертность и снижение качества жизни пациентов [25].

Многочисленные проспективные и эпидемиологические исследования убедительно доказали ассоциацию ожирения с повышенной распространенностью сердечно-сосудистых осложнений и риском смерти от ССЗ. Мета-анализ T. Pischon et al. показал, что у мужчин с ИМТ 30–35 кг/м² относительный риск (ОР) сердечно-сосудистой смерти составляет 1,62 (95 % ДИ 1,38–1,90), а при ИМТ более 35 кг/м² возрастает до 2,70 (95% ДИ 2,13–3,42) по сравнению с лицами с ИМТ 23,5–25 кг/м². У женщин соответствующие показатели равны 1,31 (95 % ДИ 1,07–1,61) и 2,27 (95 % ДИ 1,78–2,90) [118]. Показано, что ИМТ ≥ 35 кг/м² ассоциирован с приблизительно четырехкратным увеличением риска хронической сердечной недостаточности и двукратным ростом риска инсульта и ишемической болезни сердца [151]. Глобальный анализ данных из 195 стран подтвердил, что более 66 % смертей, связанных с высоким ИМТ, обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями [123].

Хотя связь ожирения с ССЗ отчасти опосредована коморбидными состояниями, такими как артериальная гипертензия, дислипидемия и нарушения углеводного обмена, данные крупных мета-анализов свидетельствуют о независимом прогностическом значении избытка жировой ткани в отношении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [206]. В ряде случаев ожирение может выступать самостоятельной этиопатогенетической основой для развития определенных форм ССЗ [165].

При этом ожирение, диагностируемое по ИМТ, характеризуется гетерогенностью своего влияния на кардиоваскулярный риск, что отражается в существовании двух ключевых феноменов: «парадокса ожирения» и различных «метаболических фенотипов». Феномен «парадокса ожирения» описывает обратную зависимость между ИМТ и клиническими исходами у пациентов с уже установленными хроническими заболеваниями, проявляющуюся лучшей выживаемостью лиц с избыточной массой тела или ожирением I степени. Данный феномен наблюдается при сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек и в послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств [86, 110, 122]. Феномен «различных метаболических фенотипов» предполагает выделение «метаболически здорового» ожирения (МЗО), характеризующегося отсутствием выраженных метаболических нарушений [148, 161]. Однако последующие исследования и современные клинические руководства рассматривают МЗО скорее как транзиторное состояние с высокой вероятностью прогрессии в «метаболически нездоровый» фенотип [113, 117, 149].

Разрешению этих кажущихся противоречий способствует углубленное изучение патогенеза. Ключевая роль в развитии метаболических нарушений и кардиоренального ремоделирования отводится дисфункции ВЖТ. Гипертрофия адипоцитов в абдоминальных и эктопических депо приводит к изменению спектра секретируемых адипокинов в сторону преобладания провоспалительных, проатерогенных и протромбогенных медиаторов, формируя состояние хронического системного воспаления и «липотоксичности» [16, 62, 81].

Дополнительными звеньями патогенеза являются дисбаланс нейрогуморальных систем, дефицит натрийуретических пептидов, а также резистентность к инсулину, лептину и адипонектину [33, 35, 126].

Таким образом, противоречивые данные о связи ожирения с ССЗ во многом объясняются недостаточной ориентацией на количественные и качественные характеристики ВЖТ, а также ограничениями ИМТ как диагностического критерия [20, 21]. Результаты проспективных исследований с использованием методов визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) однозначно демонстрируют, что именно висцеральное ожирение, а не общая масса тела, ассоциировано с метаболическими нарушениями, процессами кардиоваскулярного ремоделирования и высоким риском сердечно-сосудистой смерти [92, 115, 188]. Следовательно, фенотипом с наибольшим кардиоваскулярным риском является висцеральное ожирение, характеризующееся превалированием и структурно-функциональной дисфункцией ВЖТ [9, 81, 105].

1.2 Метаболические индексы: ТГ/ХС-ЛВП, TyG, VAI, LAP

Инсулинорезистентность (ИР) представляет собой состояние сниженной чувствительности периферических тканей к действию инсулина, сопровождающееся нарушением утилизации и окисления глюкозы, уменьшением синтеза гликогена и частичным подавлением процессов липидного окисления [96, 178]. Данное метаболическое расстройство лежит в основе патогенеза МС – комплекса взаимосвязанных нарушений, включающего АО, АГ, атерогенную дислипидемию (повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП)) и гипергликемию натощак [79].

Несмотря на то, что точные механизмы, связывающие ИР с развитием МС, до конца не установлены, предполагается, что они реализуются через совокупность его компонентов. В частности, при ожирении ключевая роль

отводится ВЖТ, которая характеризуется повышенной секрецией провоспалительных адипоцитокинов, усилением окислительного стресса и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [138, 189]. Вклад ИР в формирование АГ связывают с повышенной активностью симпатической нервной системы, стимуляцией РААС и усилением почечной реабсорбции натрия [153, 176]. Нарушения углеводного обмена при ИР приводят к хронической гипергликемии, которая индуцирует окислительный стресс и воспалительные реакции, способствуя повреждению клеточных структур [160]. Кроме того, ИР ассоциирована с изменением системного липидного обмена и развитием характерной атерогенной дислипидемии, включающей гипертриглицеридемию, снижение уровня ХС-ЛВП [135]. В связи с этим своевременное выявление ИР имеет принципиальное значение для ранней идентификации лиц с повышенным риском развития МС.

Наиболее точным методом оценки ИР считается гиперинсулинемический эугликемический клэмп [104]. Однако его высокая трудоемкость, инвазивность и значительные ресурсные затраты ограничивают применение данного метода в эпидемиологических исследованиях и рутинной клинической практике. В качестве альтернативы широко используется индекс HOMA-IR, отражающий инсулинорезистентность натощак [103], однако его клиническое применение также ограничено необходимостью определения концентрации инсулина в плазме крови. В связи с этим в последние годы все большее внимание уделяется использованию валидированных суррогатных индексов инсулинорезистентности, основанных на антропометрических и биохимических показателях, доступных в повседневной клинической практике [59, 136, 174, 179, 193].

В исследовании Fiorentino T. V. et al. была проведена сравнительная оценка суррогатных индексов инсулинорезистентности (ТГ/ХС-ЛВП, VAI, LAP и TyG) в сопоставлении с «золотым стандартом» определения чувствительности к инсулину – эугликемическим гиперинсулинемическим клэмпом, а также с показателями субклинического сосудистого поражения. В исследование были включены 631 пациент (350 женщин и 281 мужчина, средний возраст

(39,6 ± 10,7) года) с различным состоянием углеводного обмена: нормальной толерантностью к глюкозе; нарушенной гликемией натощак; нарушенной толерантностью к глюкозе и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Установлено, что все изучаемые индексы достоверно коррелировали с инсулин-стимулированной утилизацией глюкозы в общей выборке, однако только индекс липидного накопления (LAP) сохранял значимую ассоциацию с чувствительностью к инсулину у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, индекс LAP характеризовался наибольшей диагностической точностью в выявлении инсулинорезистентности по сравнению с ТГ/ХС-ЛВП, VAI и TyG. Все суррогатные индексы были сопоставимо ассоциированы с показателями субклинического атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа), однако LAP индекс продемонстрировал наибольшую способность выявлять повышенную сосудистую жесткость, оцененную по пульсовому давлению. Полученные данные свидетельствуют о преимуществе индекса LAP как доступного и информативного маркера инсулинорезистентности и раннего сосудистого повреждения в клинической практике [168].

В исследовании, основанном на данных национального обследования NHANES 2013–2016 гг., была проведена сравнительная оценка связи различных суррогатных индексов инсулинорезистентности (ТГ/ХС-ЛВП, TyG, VAI, LAP, TyG-BMI и TyG-WC) с риском развития МС у взрослых представителей разных этнических групп США. В анализ были включены 3 435 человек, отнесенных к неиспано-белой, неиспано-черной и мексикано-американской популяциям. Установлено, что распространенность метаболического синдрома составила 31,9 % у неиспано-белой, 25,4 % у неиспано-черной и 28,7 % у мексикано-американской популяциям. По результатам логистического регрессионного анализа и ROC-анализа выявлены выраженные этнические различия в прогностической значимости суррогатных индексов: индекс TyG-WC продемонстрировал наибольшую диагностическую и прогностическую точность в выявлении МС у неиспано-белой (AUC = 0,899) и неиспано-черной (AUC = 0,893)

популяций, тогда как у мексикано-американской популяции наиболее информативным показателем оказался индекс LAP (AUC = 0,877). Соответственно, TyG-WC был наиболее тесно ассоциирован с повышенными шансами наличия МС у неиспано-белой и неиспано-черной, а LAP – у мексикано-американской популяции после поправки на демографические, социально-экономические и клинические факторы. Полученные данные свидетельствуют о том, что TyG-WC и LAP превосходят другие суррогатные показатели инсулинорезистентности в прогнозировании МС и могут рассматриваться как простые и практичные инструменты скрининга МС с учетом этнической принадлежности [183].

В исследовании Liu L. et al. была проведена оценка диагностической значимости антропометрических и липидных суррогатных индексов инсулинорезистентности (VAI, BAI, BRI, TyG-index, TyG-BMI, TyG-WC и LAP) в китайской популяции. В анализ включены данные 9 379 клинически здоровых лиц (5 847 женщин и 3 532 мужчины), обследованных в 2018–2021 гг., при этом инсулинорезистентность определялась на основании индекса HOMA-IR выше 75-го перцентиля. Показано, что все изучаемые индексы имели статистически значимые более высокие значения у лиц с инсулинорезистентностью по сравнению с контрольной группой, при этом наибольшей прогностической точностью обладали показатели, сочетающие параметры углеводного, липидного обмена и ожирения. По результатам ROC-анализа наивысшие значения площади под кривой продемонстрировали TyG-BMI (AUC = 0,729), LAP (AUC = 0,708) и TyG-WC (AUC = 0,698). В многофакторном логистическом регрессионном анализе TyG-BMI оказался наиболее сильным предиктором инсулинорезистентности как у мужчин, так и у женщин, превосходя по диагностической значимости LAP и TyG-WC. Авторы делают вывод, что TyG-индекс-ассоциированные показатели, особенно TyG-BMI, а также LAP, могут рассматриваться как простые, доступные и информативные инструменты для скрининга инсулинорезистентности в клинической практике, особенно в условиях ограниченного доступа к определению уровня инсулина натощак [194].

В исследовании Huang R. et al. была оценена диагностическая и прогностическая значимость четырех суррогатных индексов инсулинорезистентности – ТГ/ХС-ЛВП, VAI, LAP и TyG – у лиц среднего возраста китайской популяции. В поперечное исследование были включены 569 участников в возрасте 40–60 лет (67,7 % мужчин, средний возраст 48,5 года), у которых проводились анкетирование, антропометрические измерения и биохимическое обследование. Инсулинорезистентность определяли на основании индекса HOMA-IR (> 2,69). Все изучаемые индексы демонстрировали достоверную положительную корреляцию с HOMA-IR, при этом наиболее выраженная связь отмечалась для LAP (r = 0,381) и TyG (r = 0,371). В многофакторном логистическом анализе наибольшие шансы наличия инсулинорезистентности были выявлены в верхних тертилях TyG (OR = 12,20; 95 % ДИ 5,04–29,56) и VAI (OR = 10,89; 95 % ДИ 4,37–27,13), однако при ROC-анализе наивысшая диагностическая точность была характерна для LAP (AUC = 0,806; 95 % ДИ 0,763–0,850), а максимальная чувствительность – для TyG (0,765). Стратифицированный анализ показал, что диагностическая ценность LAP и TyG сохранялась независимо от пола и возраста, при этом у женщин значения AUC для всех индексов были выше, чем у мужчин. Авторы делают вывод, что LAP и TyG являются наиболее информативными, простыми и клинически применимыми суррогатными маркерами инсулинорезистентности у лиц среднего возраста в китайской популяции, превосходя по диагностической эффективности VAI и TG/HDL-C [198].

Результаты исследования Huang R. et al. дополняют данные, полученные ранее Liu L. et al. в крупной китайской популяции. В обоих исследованиях показано, что суррогатные индексы инсулинорезистентности, интегрирующие показатели липидного обмена и ожирения, превосходят по диагностической значимости традиционные антропометрические и липидные параметры. Если в работе Liu L. et al. наибольшей прогностической точностью в отношении инсулинорезистентности, определенной по HOMA-IR, характеризовались TyG-BMI, LAP и TyG-WC, то в исследовании Huang R. et al., выполненном в

более узкой возрастной группе лиц среднего возраста, ведущая роль также была отведена индексам LAP и TyG. Таким образом, несмотря на различия в дизайне исследований, численности выборок и возрастном составе обследуемых, оба исследования подтверждают высокую информативность индексов, отражающих висцеральное жировое накопление и атерогенную дислипидемию, для выявления инсулинорезистентности в китайской популяции.

В исследовании Laurindo L. F. et al. была проведена оценка диагностической значимости различных суррогатных индексов инсулинорезистентности для выявления МС в бразильской популяции. Работа выполнена в формате поперечного наблюдательного исследования и включала 268 взрослых пациентов (152 мужчины и 116 женщин) в возрасте старше 20 лет, из которых 111 человек соответствовали критериям МС согласно рекомендациям NCEP ATP III. Авторы проанализировали восемь неинсулин-зависимых индексов ИР, основанных на сочетании антропометрических показателей и стандартных биохимических параметров, включая TyG, TG/HDL-C, METS-IR и модифицированные производные TyG (TyG-BMI, TyG-WC, TyG-WHtR, TyG-NC, TyG-NHtR).

По результатам ROC-анализа все исследуемые индексы продемонстрировали статистически значимую диагностическую способность в отношении МС, однако наибольшую прогностическую точность показали TyG-WC (AUC = 0,849), TyG (AUC = 0,837) и TG/HDL-C (AUC = 0,817). Индекс TyG-WC отличался наивысшей чувствительностью, тогда как TyG характеризовался наилучшим балансом чувствительности и специфичности. Менее выраженные диагностические характеристики были выявлены для TyG-BMI и METS-IR. Кроме того, выявлены половые различия в уровнях ряда индексов, что подчеркивает влияние гендерных факторов на метаболические параметры и информативность суррогатных показателей ИР.

Авторы отмечают, что наибольшую диагностическую ценность демонстрируют индексы, интегрирующие показатели триглицеридов и АО, что подтверждает ведущую роль ВЖТ и нарушений липидного обмена в патогенезе ИР и МС. Полученные результаты согласуются с данными популяционных

исследований, выполненных в китайской и других этнических группах, и подтверждают универсальность индекса TyG и его производных как доступных инструментов раннего выявления лиц с высоким кардиометаболическим риском. Авторы делают вывод о целесообразности применения TyG-WC, TyG и TG/HDL-C в клинической практике для скрининга МС, особенно в условиях ограниченной доступности прямых методов оценки инсулинорезистентности [106].

Обобщающие выводы, представленные в обзорной работе Руяткиной Л. А. и соавт., хорошо согласуются с результатами современных популяционных исследований, выполненных как в китайской, так и в многоэтнической американской популяциях. Так, в исследованиях Liu L. et al. и Huang R. et al. показано, что наибольшей диагностической ценностью в отношении ИР обладают суррогатные индексы, интегрирующие показатели липидного обмена и ожирения, в частности LAP и TyG-ассоциированные индексы, что соответствует концепции глюкозо-липотоксичности, подчеркнутой в обзорной статье. Аналогичные закономерности были выявлены и в анализе данных NHANES, где TyG-WC и LAP продемонстрировали наивысшую прогностическую точность в отношении МС, однако с выраженными этническими особенностями [41].

1.3 Метаболические биомолекулы крови

ЖТ является источником широкого спектра биологически активных веществ, которые участвуют в регуляции различных обменных процессов, углеводном, липидном обмене, регуляции пищевого поведения (чувство голода и насыщения), а также запуске и поддержании воспаления в жировой ткани. Таким образом, адипокины выступают ключевым связующим звеном между ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ССЗ [24].

Лептин. Наиболее изученным адипокином является лептин, синтез которого адипоцитами пропорционален объему ЖТ, причем в подкожной клетчатке его продукция в норме выше, чем в висцеральных депо [89]. При

ожирении развивается гиперлептинемия [30], которая особенно выражена у пациентов с МС, причем у женщин ее уровень достоверно выше, чем у мужчин, что может объясняться влиянием половых гормонов и особенностями распределения жира [18].

Гиперлептинемия напрямую участвует в формировании ИР. Прямая связь между уровнем лептина и индексом HOMA-IR была показана как у пациентов с СД2 [36], так и у женщин с различным ИМТ [155]. При СД2 гиперлептинемия часто сопутствует дислипидемии, достигая максимума у женщин с ожирением, что свидетельствует о состоянии лептинорезистентности [50].

Кроме того, повышенный уровень лептина ассоциирован с основными факторами сердечно-сосудистого риска: атерогенной дислипидемией, ИР, повышением ДАД [45], а также с наличием коронарного атеросклероза [201]. Длительная гиперлептинемия рассматривается как маркер предрасположенности к развитию и прогрессированию ССЗ. В частности, показано, что с ростом концентрации лептина увеличивается риск гипертрофии левого желудочка у пациентов с МС [19].

Адипонектин. Адипонектин – один из первооткрытых и наиболее изученных адипокинов со сложной третичной структурой. Он известен, в первую очередь, своими инсулинсенсибилизирующим, антиатерогенным и противовоспалительным эффектами. Снижение его уровня наблюдалось при СД2, ожирении и атеросклерозе, состояниях, которые сопровождаются хроническим вялотекущим воспалением. В то же время у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1 типа и муковисцидоз адипонектин выступает как провоспалительный агент, что свидетельствует о его двойственной роли в воспалении [100, 186]. Адипонектин реализует свои эффекты через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2. Анализ профиля экспрессии данных рецепторов показал, что AdipoR1 экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах, в то время как AdipoR2 – в печени [29, 102]. Механизм адипонектин-индуцированного поглощения глюкозы заключается в связывании

адипонектина с рецепторами AdipoR на поверхности клеток, которые в дальнейшем связываются с адаптерным белком APPL1, активируют AMPK и вызывают транслокацию транспортера глюкозы GLUT4 на поверхность клетки [143]. Связь между гипоадипонектинемией (снижением концентрации адипонектина) и инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе и СД2 была подтверждена рядом клинических исследований [43, 67, 163]. Множественный регрессионный анализ позволил установить, что концентрации адипонектина и лептина в плазме крови выступают независимыми факторами, определяющими уровень инсулинорезистентности [38].

Резистин. Роль резистина как фактора кардиометаболического риска продолжает уточняться. Его концентрация достоверно повышена у пациентов с СД2 [10] и АГ [46], причем отмечается обратная корреляция с уровнем ХС-ЛВП. Гиперрезистинемия является независимым фактором риска развития АГ у больных СД2 [129] и оказывает прямое негативное воздействие на кардиомиоциты, особенно в условиях ИР и гипергликемии [44].

Повышение уровня резистина связывают с активацией воспаления в атеросклеротической бляшке, прогрессированием ишемического ремоделирования и тяжестью сердечной недостаточности [31]. Гиперрезистинемия может ухудшать сократительную способность миокарда, способствуя развитию диабетической кардиомиопатии [125, 140]. Проспективные данные свидетельствуют, что увеличение концентрации резистина в плазме на каждые 7,45 нг/мл ассоциировано с ростом риска впервые диагностированной сердечной недостаточности на 26 % [172].

Адипсин. Адипсин – это адипокин, синтезируемый, в первую очередь, жировыми клетками и, в меньшей степени, моноцитами, макрофагами и фибробластами. Адипсин является фактором D системы комплемента, обеспечивая около 80–90 % активации альтернативного пути комплемента и выступая связующим звеном между энергетическим обменом и иммунной системой. Он стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы через образование C3a и взаимодействие с рецептором C3aR, причем

низкий уровень адипсина ассоциирован с повышенным риском сахарного диабета 2 типа и инсулинорезистентностью. Уровень адипсина повышается при ожирении (особенно в висцеральной жировой ткани) и положительно коррелирует с массой жировой ткани, однако при сформировавшемся сахарном диабете он часто снижен, предположительно по механизму отрицательной обратной связи. Данные о роли адипсина при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), как утверждают Салухов В. В. и соавт., противоречивы и подчеркивают его потенциал как биомаркера и терапевтической мишени при воспалительных, сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваниях [42].

IL-6 – мультифункциональный провоспалительный цитокин, открытый в 1985 году как В-клеточный стимулирующий фактор-2. Это гликопептид, ген которого локализован на хромосоме 7p21. IL-6 является прототипом обширного семейства цитокинов, объединенных структурой из 4 спиралей и использованием общего сигнального рецептора gp130.

Синтез IL-6 осуществляется лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, адипоцитами, эндотелиальными и другими клетками. Его двойственная (провоспалительная и противовоспалительная) активность определяется типом активируемого рецепторного комплекса: транс-сигналинг через растворимый рецептор обуславливает провоспалительные эффекты, а сигналинг через мембранную форму рецептора часто обладает противовоспалительным действием.

Многочисленные исследования подтверждают ключевую роль IL-6 в развитии ССЗ. Выступая главным индуктором острофазового воспаления, IL-6 повышает вязкость крови и активность тромбоцитов, способствует отложению фибрина в сосудистой стенке и ускоряет атерогенез, подавляя липопротеинлипазу. Кроме того, его избыточная продукция связана с развитием АГ, ИР и ожирения, а высокие концентрации отмечаются при ишемии миокарда и мозга [39].

Клинические исследования убедительно демонстрируют прямую связь уровня IL-6 с тяжестью и прогнозом ССЗ. Показано, что концентрация IL-6

положительно коррелирует с прогрессированием атеросклероза сонных артерий [87]. В крупной когорте пациентов (n = 4 334) повышенный уровень IL-6 ассоциировался с размером, уязвимостью (ОШ 1,21; 95 % ДИ 1,05–1,40) и прогрессированием атеросклеротических бляшек (ОШ 1,44; 95 % ДИ 1,23–1,69) [97]. У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (n = 369) высокая концентрация IL-6 в острой фазе предсказывала больший объем поражения миокарда и снижение функции сердца через 4 месяца [164]. Более того, IL-6 выступает независимым прогностическим маркером смертности у пациентов с нестабильной стенокардией [167], а его повышение связано с высоким риском будущих сердечно-сосудистых событий у больных со стабильной ИБС и постинфарктным кардиосклерозом [132].

TNF-α. С одной стороны, TNF-α выступает в качестве важного регулятора физиологических процессов, включая клеточную дифференцировку, пролиферацию и метаболизм. С другой стороны, данный цитокин играет ключевую роль в патогенезе различных заболеваний, выступая центральным медиатором воспалительных реакций [95, 137]. TNF-α синтезируется широким спектром клеток, такими как активированные макрофаги, B- и T-лимфоциты, естественные киллеры (NK-клетки), тучные клетки, базофилы, фибробласты и эндотелиальные клетки [137].

Биологическая активность TNF-α опосредована его взаимодействием с двумя специфическими мембранными рецепторами: TNFR1 и TNFR2. Связывание цитокина с рецепторами активирует несколько ключевых внутриклеточных сигнальных путей, включая каскады с участием транскрипционного фактора NF-κB, митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) и протеинкиназ B (AKT). Эти пути регулируют экспрессию провоспалительных медиаторов, а также процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и программируемой гибели (апоптоза и некроптоза) [40, 137]. Функциональный ответ клетки зависит от типа рецептора: повсеместно экспрессируемый TNFR1, содержащий домен смерти, преимущественно ассоциирован с активацией апоптоза, тогда как

экспрессия TNFR2 ограничена клетками иммунной системы, эндотелия и нервной ткани [40].

Таким образом, TNF-α выполняет в норме гомеостатические функции, регулируя пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, ремоделирование сердечной ткани, ремиелинизацию нейронов, а также подавляет онкогенез [40, 137]. Его провоспалительные свойства в значительной степени опосредованы белками, экспрессия которых регулируется NF-κB: IL-6, IL-8, IL-18, индуцибельной синтазой оксида азота (iNOS), циклооксигеназой-2 и 5-липоксигеназой. TNF-α через NF-κB способен усиливать собственную экспрессию, создавая потенциал для положительной обратной связи в ходе воспалительного ответа [40, 75].

В рамках современной нейроэндокринной теории патогенеза ССЗ TNF-α отводится значительная роль. Установлено, что повышенная концентрация этого цитокина обнаруживается у пациентов с сердечной недостаточностью, причем его уровень коррелирует с клинической тяжестью состояния [137, 195]. Особый патогенетический интерес представляет локальная продукция TNF-α непосредственно в ткани миокарда. Механизмы, посредством которых TNF-α индуцирует повреждение сердца, отличаются многообразием. Так, в экспериментах на крысах продемонстрировано, что хроническое введение низких доз TNF-α, имитирующих его сывороточный уровень у больных, в течение двух недель приводит к прогрессирующему снижению сократительной функции, ремоделированию миокарда, деградации коллагена, гипертрофии кардиомиоцитов, дилатации и истончению стенки левого желудочка [157].

TNF-α выступает ключевым медиатором в патогенезе ССЗ, реализуя свое негативное влияние через многоуровневые механизмы [139, 166, 197]. Его провоспалительное действие способствует развитию системных факторов риска, таких как ИР и дислипидемия, путем модуляции активности ключевых ферментов липидного обмена [73]. На уровне сосудистой стенки TNF-α индуцирует эндотелиальную дисфункцию, повышает проницаемость эндотелия и стимулирует адгезию лейкоцитов, запуская тем самым ранние этапы атерогенеза [139, 166].

Этот цитокин также потенцирует дестабилизацию атеросклеротических бляшек на поздних стадиях, усиливая апоптоз клеток, продукцию матриксных металлопротеиназ и прокоагулянтную активность [47, 166]. TNF-α также играет значимую роль в патогенезе метаболических нарушений, в первую очередь, ИР и СД2. Повышенный уровень этого цитокина коррелирует с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы и нарушением регуляции уровня инсулина [184]. Механизмы его действия включают индукцию резистентности к инсулину в адипоцитах и периферических тканях через нарушение инсулиновой сигнализации, в частности, путем фосфорилирования серина [78]. Кроме того, TNF-α нарушает передачу сигналов инсулина на уровне эндотелия, что дополнительно усугубляет ИР [47, 196]. Таким образом, TNF-α рассматривается как один из ключевых медиаторов, связывающих системное воспаление с развитием МС.

1.4 Метаболические биомолекулы жировой ткани

В соответствии с традиционной анатомической классификацией выделяют два крупных жировых депо: подкожная жировая ткань (ПЖТ) и ВЖТ. ВЖТ представлена сальниковым, брыжеечным и ретроперитонеальным жиром. Отдельно рассматриваются эктопические висцеральные депо, включая ткань, окружающую внутренние органы – эпикардиальную, периваскулярную, паранефральную и эпигастральную, а также локализующуюся в средостении – интраторакальную или паракардиальную. Кроме того, эктопический жир в норме в небольших количествах обнаруживается в печени, почках, поджелудочной железе и мышцах. Висцеральное и подкожное жировые депо характеризуются различиями в клеточном и молекулярном составе и секретоме, которые могут изменяться в зависимости от наличия и степени ожирения [98].

В исследовании Поляковой Е. А. и соавт., целью которого являлась оценка экспрессии гена лептина в эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и ПЖТ у пациентов с ИБС, были выявлены половые различия в экспрессии данного

адипоцитокина. У мужчин экспрессия гена лептина преобладала в ЭЖТ, у обследуемых женщин, напротив, наиболее высокий уровень лептина наблюдался в ПЖТ (57 мужчин, средний возраст 61,3 ± 1,1 лет, и 30 женщин, средний возраст 60,1 ± 2,3 лет). Пациенты с ИБС имели более высокие значения экспрессии лептина в ЭЖТ по сравнению с обследуемыми без атеросклеротического поражения коронарных артерий с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом поражении коронарных артерий. Кроме того, анализ экспрессии мРНК лептина в ПЖТ показал, что для мужчин тенденция сохраняется – уровень экспрессии выше у пациентов с ИБС, и увеличивается при увеличении тяжести поражения. Для женщин выявлена обратная закономерность: наиболее высокий уровень экспрессии лептина характерен для пациенток без ИБС, минимальный – для женщин с многососудистым поражением [55].

Полученные данные нашли подтверждение в исследовании Груздевой О. В. и соавт. В исследование были включены 84 пациента (61 мужчина и 23 женщины), средний возраст которых составил 64,6 лет, с ИБС с различной степенью атеросклеротического поражения коронарного русла (3 группы согласно шкале SYNTAX SCORE). Уровень экспрессии генов адипоцитокинов (адипонектин, лептин, IL-6), помимо ЭЖТ и ПЖТ, оценивался также в периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ). В результате исследования было выявлено снижение экспрессии гена адипонектина при одновременном повышении лептина и IL-6 у пациентов с ИБС в изучаемых жировых депо с преобладанием в околосердечных адипоцитах – ЭЖТ и ПВЖТ. Снижение концентрации мРНК адипонектина с одновременным увеличением экспрессии лептина и IL-6 ЭЖТ и ПВЖТ было ассоциировано с увеличением степени атеросклеротического поражения коронарного русла [51].

Позднее тем же коллективом авторов изучалась ассоциация уровня экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в эпикардиальном, периваскулярном и подкожном жировых депо с ИБС с различной степенью поражения коронарного русла. 86 пациентов с ИБС были разделены на 3 группы в соответствии с критериями шкалы SYNTAX SCORE, в качестве группы контроля

выступили 52 пациента с пороками сердца. Результаты исследования продемонстрировали увеличение экспрессии гена PAI-1 во всех трех исследуемых депо ЖТ. Предикторами тяжелого и крайне тяжелого поражения коронарных артерий стала экспрессия PAI-1 в ЭЖТ [34].

Снижение содержания адипонектина в сыворотке крови и ПЖТ (мРНК гена *ADIPOQ* и высокомолекулярный адипонектин) у пациентов с ИБС прослеживалось в недавнем исследовании Побожевой И. А. и соавт [53]. В исследование были включены 74 пациента с ИБС, среди них 65 % мужчин, средний возраст составил (61,8 ± 8,5) года, и 16 пациентов без ИБС (50 % мужчин, средний возраст (67,6 ± 15,3) лет). Интересно, что в отличие от упомянутого ранее исследования Груздевой О. В. и соавт. [51], авторами не были выявлены различия в экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у обследованных с ИБС и из контрольной группы, что указывает на противоречивый характер его экспрессии.

Особое место в дисфункции жировой ткани занимают транскрипционные факторы, принимающие активное участие в регуляции адипогенеза, липолиза, обмена липидов и глюкозы, синтеза адипокинов. Среди них наиболее изученными являются PPARγ, RORα, LXRβ, рассматриваемые в качестве терапевтических мишеней при ССЗ и метаболических нарушениях. Они и стали объектом для изучения Пантелеевой А. А. и соавт., перед которыми стояла цель проследить связь между ИБС и уровнем экспрессии факторов транскрипции в ЭЖТ и ПЖТ. Исследование включило 60 пациентов с ИБС (АО диагностировано у 52 %) в возрасте (61,6 ± 8,5) лет, перенесших аортокоронарное шунтирование и 16 пациентов из группы контроля, подвергшихся протезированию клапанов, (60,6 ± 13,0) лет. В результате было выявлено значительное снижение уровня экспрессии мРНК *PPARG* в ПЖТ у лиц с ИБС и АО. Что касается *LXRβ*, в ЭЖТ отмечался сниженный уровень мРНК у пациентов с окклюзирующим атеросклеротическим поражением коронарных артерий по сравнению с контрольной группой, и коррелировал с уровнем ЛПВП плазмы крови [56]. Рецептор γ, активируемый пролифератором пероксисом (англ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARγ) является частью семейства белков

PPAR, факторов транскрипции, важных для дифференцировки клеток и поддержания гомеостаза глюкозы и липидов. PPARγ синтезируется в белой и бурой жировой ткани, толстом кишечнике и селезенке, с наибольшей экспрессией в адипоцитах, где он принимает активное участие в адипогенезе, регуляции липидного обмена. Способность данного белка влиять на сенсибилизацию клеток к инсулину лежит в основе действия его синтетических лигандов тиазолидиндионов, инсулиносенсибилизирующих препаратов для лечения СД2 [134]. Данное исследование демонстрирует снижение экспрессии PPARγ у лиц с АО и ИБС, что подтверждает его протективную роль.

Несмотря на относительную доступность ВЖТ большого сальника или брыжейки, а также наиболее сильную связь ВЖТ по сравнению с другими жировыми депо с кардиометаболическими факторами риска [200], нами было найдено ограниченное число исследований за последние 10 лет, изучавших экспрессию адипоцитокинов в этой ткани. Одной из таких работ стал анализ образцов крови и жировой ткани большого сальника 51 женщины, средний возраст (46,55 ± 6,40) лет, полученных в результате гинекологической операции. Данное исследование продемонстрировало значительное увеличение уровней экспрессии мРНК MCP-1 и TNF-α в группе пациентов с ожирением. Более того, экспрессия мРНК MCP-1 коррелировала с ИМТ ($r = 0,428$; $p = 0,037$), но не с индексом инсулинорезистентности HOMA-IR, противоположный результат наблюдался при выделении мРНК TNF-α: корреляция с ИМТ отсутствовала, но прослеживалась с HOMA-IR ($r = 0,462$; $p = 0,035$) [192]. Как уже было сказано ранее, ожирение сопровождается гипертрофией адипоцитов, которые в ответ начинают синтезировать хемоаттрактантные молекулы, такие как MCP-1 и MIF, и провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6), привлекающие в ЖТ иммунные клетки – Т-клетки, моноциты, дендритные клетки. Рекрутированные клетки иммунной системы, в свою очередь, дополнительно поддерживают хроническое воспаление ЖТ [71]. Провоспалительный цитокин TNF-α стал одним из первых медиаторов воспаления, продемонстрировавшим связь с инсулинорезистентностью при ожирении [127, 131]. Полученные в исследовании

результаты подтверждают тот факт, что в процессе увеличения жировой массы, гипертрофированные адипоциты начинают синтезировать MCP-1, а увеличение TNF-α ведет к инсулинорезистентности.

Другим адипоцитокином, который обладает потенциалом маркера дисфункции жировой ткани, выступает FABP4 – один из наиболее изученных представителей семейства белков, связывающих жирные кислоты (FABPs – Fatty Acid-Binding Proteins). Уровни его экспрессии определялись в ВЖТ и ПЖТ у 43 пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м^2), 21 пациент (возраст 47,0 ± 10,5) имел сахарный диабет 2 типа (СД2), 22 пациента (40,8 ± 10,0) – без СД2. У пациентов с ожирением независимо от статуса диабета уровень экспрессии гена FABP4 был снижен как в ПЖТ, так и в ВЖТ по сравнению с контрольной группой. Авторы также продемонстрировали отрицательную корреляцию уровня мРНК FABP4 в ПЖТ и ВЖТ с ИМТ [52]. Ранее при исследовании теми же авторами уровней FABP4 и оментина-1 в ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ожирением и ИБС (77 человек: 61 с ИБС; 16 без ИБС) было выявлено снижение экспрессии гена FABP4 в ПЖТ у пациентов с ИБС вне зависимости от наличия ожирения, в ЭЖТ уровни экспрессии FABP4 отличались более низкими значениями в группе пациентов с ИБС и ожирением. Уровни экспрессии оментина-1 в изучаемых жировых депо не демонстрировали значимых различий между группами пациентов с ИБС и без ИБС [114].

Дипептидилпептидаза-4 (DPP4) была идентифицирована как новый адипоцитокин относительно недавно, в 2011 году, в процессе протеомного анализа секретома адипоцитов [109]. DPP4 наиболее известна как повсеместно экспрессируемый гликопротеин, обладающий экзопептидазной активностью. Помимо своей основной функции в качестве регулятора метаболизма глюкозы через систему инкретинов, DPP4 связывает аденозиндезаминазу, коллаген I, коллаген III и фибронектин, реализуя тем самым свою иммунорегуляторную функцию [108]. Исследование Sell H. et al., включавшее 196 человек европеоидной расы (97 мужчин и 99 женщин; возраст от 24 до 86 лет, ИМТ – от 20,8 до 54,1 кг/м^2) продемонстрировало, что экспрессия мРНК DPP4 в

висцеральном и подкожном жировом депо положительно коррелирует с ИМТ, при этом наиболее высокие его уровни были зафиксированы в ВЖТ, что позволяет предположить, что существует депо-специфический контроль экспрессии DPP4. Интересно, что у лиц без ожирения с нарушением толерантности к глюкозе увеличение экспрессии DPP4 наблюдалось в ВЖТ, но не в ПЖТ. Для лиц с избыточной массой тела и ожирением подобных различий получено не было. Кроме того, мРНК DPP4 в обоих депо положительно коррелировала с различными клиническими параметрами и показателями воспаления жировой ткани, в том числе объемом жировой ткани, размером адипоцитов, уровнем циркулирующих лептина и IL-6, обратно коррелировала с уровнем циркулирующего адипонектина [69].

Нами уже было упомянуто исследование Груздевой О. В. и соавт., в котором прослеживалась связь между уровнем экспрессии мРНК IL-6 в ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ и тяжестью поражения коронарного русла у пациентов с ИБС [51]. Ранее этот адипоцитокин уже привлекал внимание исследователей, но с точки зрения МС. В процессе исследования, проведенного в Индии на 108 женщинах в постменопаузе (54 с метаболическим синдромом, 54 – из группы контроля; метаболический синдром был диагностирован согласно критериям NCEP-ATP III; возраст участниц варьировал от 45 до 72 лет), у обследуемых с МС были обнаружены более высокие уровни экспрессии мРНК IL-6 в ПЖТ по сравнению с ВЖТ, что противоречит результатам, представленным в работе Груздевой О. В. Впрочем, сами авторы, анализируя исследования предыдущих лет, отмечают противоречивые данные, касающиеся экспрессии IL-6 в ЖТ. Несмотря на наличие связи между сывороточным IL-6 и МС, была выявлена отрицательная корреляция между экспрессией мРНК IL-6 в ВЖТ и ПЖТ и метаболическими факторами риска (окружность талии, глюкоза) и HOMA-IR [130].

WISP1 (англ. Wnt1-inducible signaling pathway protein-1), также известный как CCN4 – один из белков внеклеточного матрикса, участвующий в регуляции сигнального пути Wnt (англ. Wingless-type), относится к семейству белков CCN [88]. WISP1 наиболее известен как регулятор пролиферации и дифференцировки

остеобластов [205], а также как регулятор апоптоза и аутофагии клеток как в норме, так и при воспалительных, дегенеративных и онкологических заболеваниях [185]. В качестве адипокина WISP1 впервые стал рассматриваться в 2014 году. Тогда коллективом авторов под руководством Murahovschi V. было сделано несколько открытий. Во-первых, WISP1 экспрессируется преимущественно адипоцитами ВЖТ, в меньшей степени – ПЖТ. Во-вторых, экспрессия WISP1 в висцеральной и подкожной жировой ткани была связана с маркерами резистентности к инсулину и воспаления [204]. Данные другого исследования, проведенного на мужчинах с ожирением и СД2 (были включены 46 мужчин с ожирением и СД2, возраст 52,0 (49,2; 54,8); 56 – с ожирением, без СД2, возраст 42,1 (39,2; 45,1); 33 участника – с нормальным весом без СД2, возраст 46,9 (42,3; 51,5)), подтверждают роль WISP1 в качестве провоспалительного адипоцитокина. Как уровень циркулирующего WISP1, так и экспрессия его мРНК в ВЖТ имели более высокие значения у мужчин с ожирением независимо от статуса СД2. В процессе регрессионного анализа после поправки на возраст и ИМТ было показано, что экспрессия WISP1 и уровни WISP1 в крови были связаны с показателями, отражающими инсулинорезистентность и воспаление жировой ткани. Результаты этого исследования, полученные *in vitro,* демонстрируют, что WISP1 нарушает передачу сигналов инсулина в тканях-мишенях (скелетные мышцы и печень) через ингибирование сигнального пути Akt. Дополнительно изучалась связь между уровнем циркулирующего WISP1 и экспрессией его в ВЖТ с известными маркерами воспаления жировой ткани, определялись уровни лептина, адипонектина, хемерина, MCP-1, оментина/ интелектина-1 и кодирующих их мРНК (*ADIPOQ, RARRES2, CCL2, ITLN1*). Уровни адипонектина, лептина и СРБ были увеличены, а уровни мРНК *ADIPOQ* были снижены у лиц с ожирением. Уровень сывороточного хемерина и мРНК *RARRES2* в ВЖТ демонстрировали более высокие значения у участников с ожирением и СД2, чем у лиц без СД2 [187].

1.5 Заключение

Таким образом, анализ современных данных подтверждает, что абдоминальное ожирение приобрело характер глобальной эпидемии и является ведущим патогенетическим фактором развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений. Ключевая роль в формировании кардиометаболического риска отводится функциональной дисфункции висцеральной жировой ткани, секретирующим широкий спектр адипокинов. Избыточное накопление висцерального жира сопровождается смещением баланса в сторону провоспалительных медиаторов, таких как лептин, IL-6 и TNF-α, при одновременном снижении защитного влияния адипонектина. Для своевременной диагностики инсулинорезистентности и метаболического синдрома все шире применяются суррогатные индексы (LAP, VAI, TyG), обладающие высокой диагностической точностью и доступностью в клинической практике. Несмотря на значительный объем данных о циркулирующих биомаркерах, прямые ассоциации между содержанием специфических молекул непосредственно в ВЖТ и системными факторами риска остаются изученными недостаточно. Особый интерес представляет изучение корреляций между сывороточными концентрациями адипокинов и их тканевым содержанием для поиска возможностей неинвазивной оценки состояния жировых депо. Также требует уточнения роль относительно новых биомолекул, таких как амилин, MCP-1 и WISP1, в механизмах реализации метаболических нарушений при ожирении. Выявленные в литературе противоречия в результатах исследований различных этнических групп и фенотипов подчеркивают актуальность дальнейшего поиска специфических тканевых маркеров. Обобщение имеющихся данных указывает на необходимость комплексного подхода к оценке пациента с учетом как антропометрических, так и молекулярно-биологических характеристик дисфункции жировой ткани.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Пациенты, включенные в исследование

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)).

Пациентов, поступивших для планового хирургического вмешательства по поводу грыжи передней брюшной стенки, было 73 человека (48 %), в том числе 53 мужчины (73 %) и 20 женщин (27 %). Средний возраст пациентов составил (48 ± 5) лет. Среди мужчин АО было выявлено у 25 человек (47,2 %), среди женщин – у 4 человек (20 %). Средний ИМТ составил (30,3 ± 2) кг/м^2. Среднее САД пациентов с грыжей передней брюшной стенки (128,5 ± 5) мм рт. ст. Среднее ДАД определялось на уровне (85,0 ± 7) мм рт. ст. 36 человек (49 %) курили сигареты. АГ в анамнезе имели 38 человек (52 %), ИБС – 5 человек (7 %), 5 человек отмечали наличие СД2 (7 %).

Плановой холецистэктомии по поводу ЖКБ подверглись 78 человек, в том числе 27 мужчин (35 %) и 51 женщина (65 %). Средний возраст пациентов составил (42 ± 3) года. Среди мужчин АО было диагностировано у 19 человек (70,4 %), среди женщин – у 26 человек (51,0 %). Средний ИМТ составил (33,5 ± 3) кг/м^2. Один мужчина и две женщины отмечали снижение веса на 10 кг и более за последние полгода на фоне изменения рациона питания. Среднее САД пациентов с ЖКБ (122,5 ± 3) мм рт. ст. Среднее ДАД определялось на уровне (78,0 ± 5) мм рт. ст. 12 человек (15 %) курили сигареты. У 21 пациента из 78

(27 %) в анамнезе имелась АГ, ИБС было установлено у 2 человек (3 %), СД2 – у 8 человек (10 %).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия АО согласно критериям ВНОК (2009) (Рисунок 2.1).

Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2 Методы клинического обследования

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/м^2) = Вес (кг)/Рост (м^2). 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.

2.3 Забор биологического материала

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.

2.4 Биохимические исследования показателей липидного и углеводного обмена

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 [116].

Холестерин липопротеинов невысокой плотности (ХС-неЛВП) рассчитан по формуле: ОХС – ХС-ЛВП.

Для пересчета глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови использовали формулу:

Глюкоза плазмы (ммоль/л) = −0,137 + 1,047 х глюкоза сыворотки (ммоль/л).

2.5 Метаболические индексы

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 [133];

Индекс TyG = (ln (ТГ в мг/дл × Глюкоза в мг/дл)) / 2 [179];

Индекс LAP для мужчин = (ОТ в см – 65) × ТГ в ммоль/л [136];

Индекс LAP для женщин = (ОТ в см – 58) × ТГ в ммоль/л [136];

Индекс VAI для мужчин = ОТ в см / (39,68 + 1,88 × ИМТ в кг/м^2) × (ТГ в ммоль/л / 1,03) × (1,31 / ХС-ЛВП в ммоль/л) [199];

Индекс VAI для женщин = ОТ в см / (36,58 + 1,89 × ИМТ в кг/м^2) × (ТГ в ммоль/л / 0,81) × (1,52 / ХС-ЛВП в ммоль/л) [199].

2.6 Биохимические исследования молекул в крови и висцеральной жировой ткани

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.

2.7 Статистическая обработка данных, полученных в исследовании

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, χ^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 – ОТ, ИМТ, САД, ДАД, наличие ожирения, избыточной массы тела, АО, АГ, гипергликемии (глюкоза крови $\geq$ 6,1 ммоль/л), сниженного уровня ХС-ЛВП ($<$ 1,0 ммоль/л для мужчин, $<$ 1,2 ммоль/л для женщин), повышенного ХС-ЛНП ($\geq$ 3,0 ммоль/л), гипертриглицеридемии (ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л), ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ, 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 ($p < 0,05$).

2.8 Ограничения исследования

1. В исследование были включены пациенты, перенесшие плановое хирургическое вмешательство только по поводу ЖКБ и грыжи передней брюшной стенки.

2. В качестве отрезных точек принимались медианные значения метаболических индексов, рассчитанные на основе результатов нашего исследования.

3. Не рассчитывался индекс HOMA-IR.

4. При анализе не учитывались данные о приеме пациентами лекарственных препаратов.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 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 3.1. Рисунок 3.1, 3.2).

Таблица 3.1 – 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

Параметры	Основная группа (АО+) (n = 75)	Группа сравнения (АО−) (n = 76)	p
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**
Примечание: n – количество наблюдений; Me – медиана; Q25, Q75 – 1-й и 3-й квартили; p – значимость различий между пациентами из основной группы и группы сравнения; АО – абдоминальное ожирение; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД2 – сахарный диабет 2 типа.			

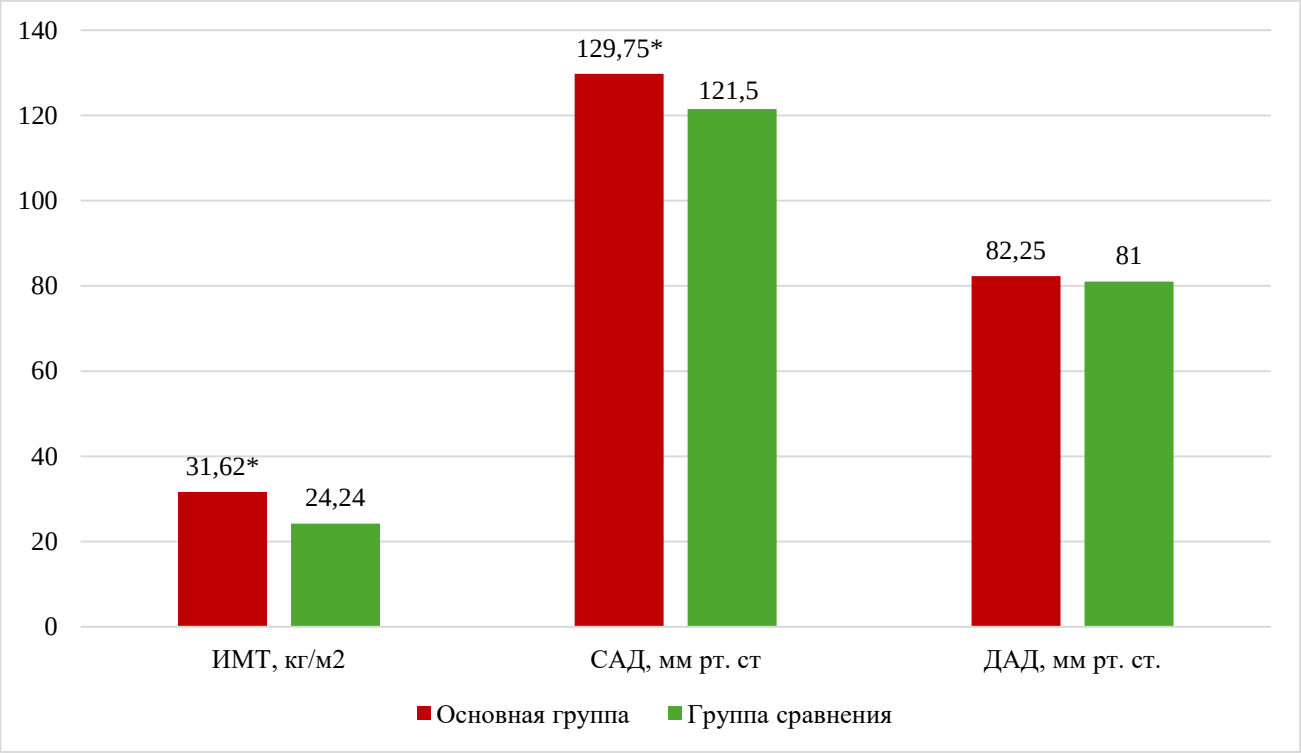

Рисунок 3.1 – ИМТ, САД и ДАД у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО

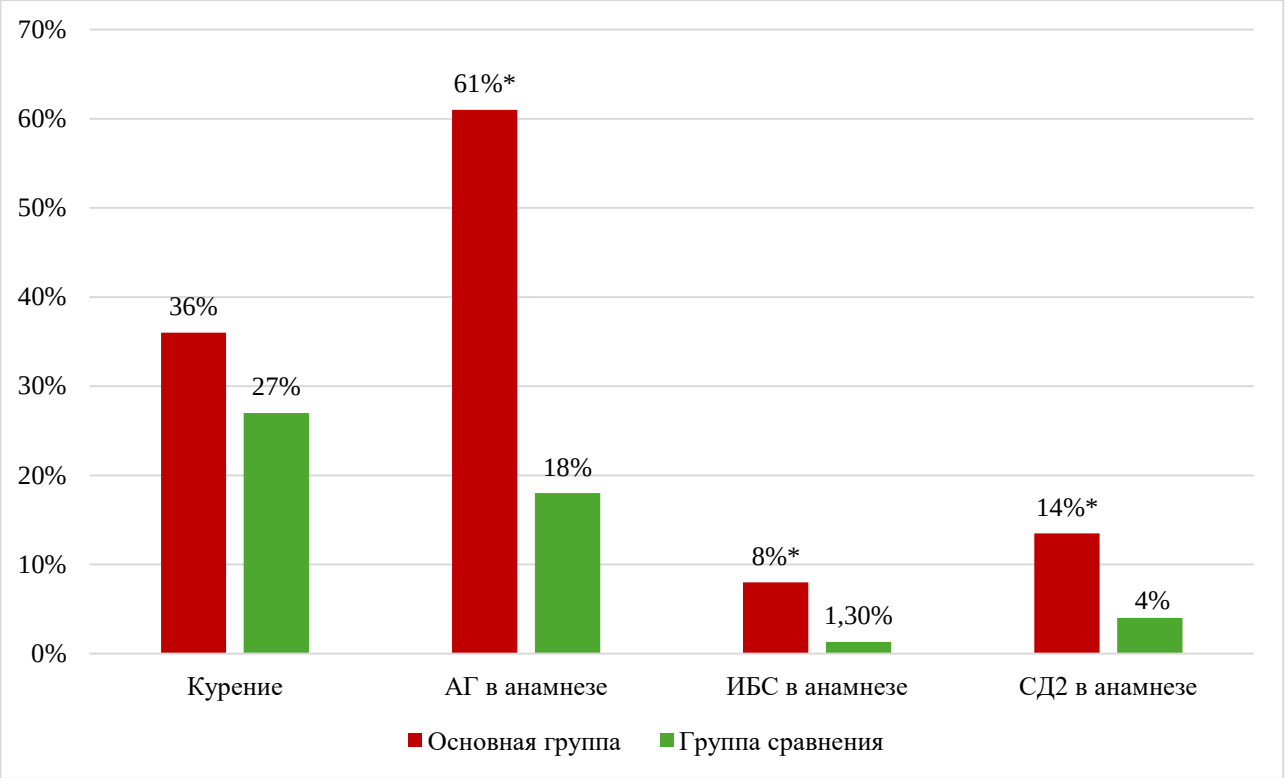

Рисунок 3.2 – Анамнестические данные пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО

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 ($p > 0,05$) (Таблица 3.2. Рисунок 3.3).

Таблица 3.2 – Биохимические показатели крови пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО

Параметры	Основная группа (АО+), (n = 75)	Группа сравнения (АО−) (n = 76)	p
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**

Примечание: n – количество наблюдений; Me – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили; p – значимость различий между пациентами из основной группы и группы сравнения; АО – абдоминальное ожирение; ОХС – общий холестерин; ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС-неЛВП – холестерин липопротеинов невысокой плотности.

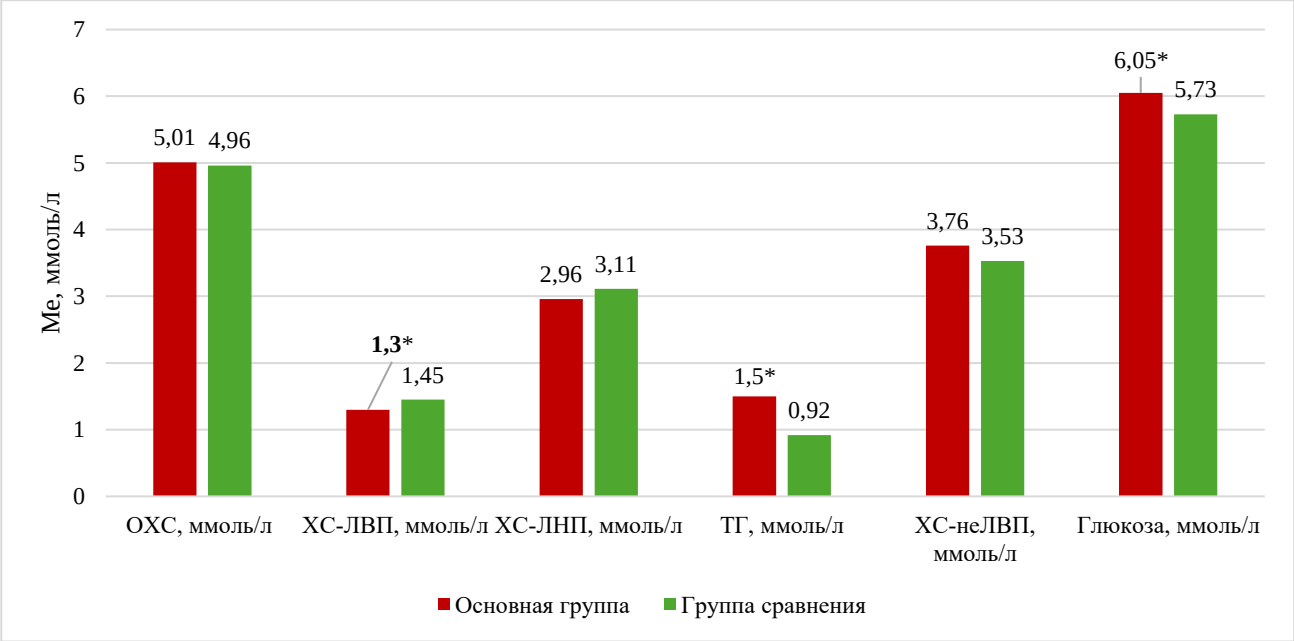

Рисунок 3.3 – Биохимические показатели крови пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО

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 данной группе (Таблица 3.3. Рисунок 3.4).

Таблица 3.3. – Метаболические индексы пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО

Параметры	Основная группа (АО+) (n = 75)	Группа сравнения (АО−) (n = 76)	p
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**

Параметры	Основная группа (АО+) (n = 75)	Группа сравнения (АО−) (n = 76)	p
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**
Примечание: n – количество наблюдений; Me – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили; p – значимость различий между пациентами из основной группы и группы сравнения; АО – абдоминальное ожирение; ТГ – триглицериды; ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; индекс LAP – lipid accumulation product; индекс VAI – visceral adiposity index.			

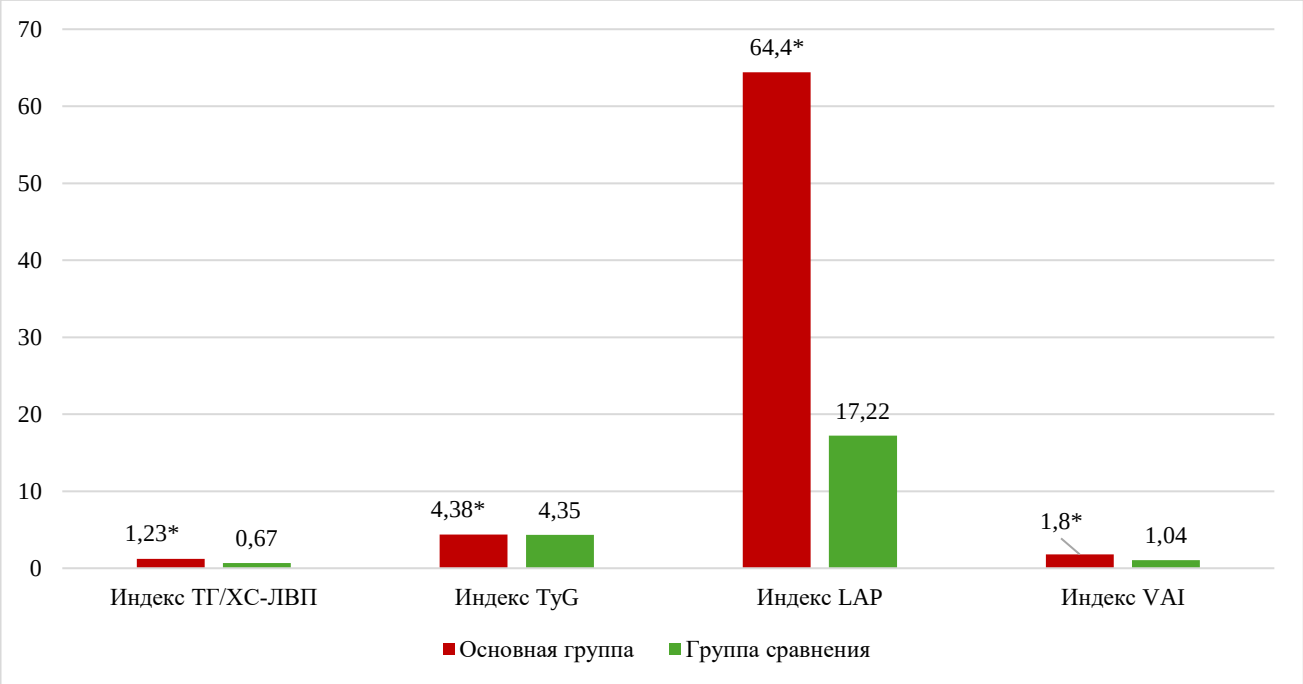

Рисунок 3.4 – Метаболические индексы пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО

Резюме

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.

Клинические примеры

Клинический пример № 1. Пациентка с абдоминальным ожирением

Пациентка М., 42 года, жительница города, работает офис-менеджером.

Основные жалобы при обращении: периодические боли в правом подреберье, возникающие через 1–2 часа после приема жирной пищи, длительностью от 30 минут до нескольких часов, сопровождающиеся тошнотой, вздутием живота. Последний эпизод боли был более интенсивным, что послужило причиной обращения к врачу-терапевту.

Анамнез заболевания: эпизоды дискомфорта в правом подреберье отмечает около 3 лет, самостоятельно принимала дротаверин с временным эффектом. За последние 6 месяцев частота и интенсивность болей увеличились. Полгода назад при плановом УЗИ органов брюшной полости обнаружены конкременты в желчном пузыре, рекомендована коррекция питания, наблюдение у врача-гастроэнтеролога, пациентка рекомендаций не придерживалась.

Анамнез жизни: артериальная гипертензия диагностирована 5 лет назад, получает монотерапию ингибитором АПФ (рамиприл 5 мг/сут). Нарушение гликемии натощак выявлено год назад, медикаментозная терапия не назначалась. Дислипидемия в анамнезе.

Семейный анамнез: у матери желчнокаменная болезнь, холецистэктомия в возрасте 50 лет; отец страдает сахарным диабетом 2 типа.

Образ жизни: работа сидячая, физическая активность низкая (менее 30 минут ходьбы в день). Питание нерегулярное, с преобладанием жирной и углеводистой пищи. Курит сигареты эпизодически, алкоголь употребляет умеренно (1–2 раза в месяц). Аллергологический анамнез не отягощен.

Данные физикального обследования

Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, желтухи нет.

Жизненно важные показатели: артериальное давление 145/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 78 ударов в минуту, частота дыхания 14 в минуту, температура тела 36,8°C.

Антропометрия: рост 165 см, масса тела 85 кг, индекс массы тела 31,2 кг/м² (ожирение I степени). Окружность талии 98 см.

Осмотр живота: живот мягкий, не вздут, при пальпации болезненность в правом подреберье. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Периферические отеки отсутствуют.

Другие системы без особенностей.

Лабораторные данные

Биохимический анализ крови: Липидный спектр: ОХС 6,2 ммоль/л, ХС-ЛНП 4,0 ммоль/л, ХС-ЛВП 0,9 ммоль/л, триглицериды 2,3 ммоль/л. Глюкоза плазмы натощак 6,8 ммоль/л (нарушенная гликемия натощак). Печеночные ферменты: АЛТ 45 Ед/л, АСТ 38 Ед/л, ЩФ 120 Ед/л, ГГТ 65 Ед/л, общий билирубин 22 мкмоль/л.

Общий анализ крови: лейкоциты 9,0×10⁹/л, нейтрофилы 65 %, лимфоциты 28 %, гемоглобин 132 г/л, тромбоциты 250×10⁹/л. СОЭ 10 мм/ч.

Общий анализ мочи без патологии.

Расчетные метаболические индексы: Индекс ТГ/ХС-ЛВП 2,56, индекс TyG 4,82, индекс LAP 92, индекс VAI 2,4.

Профиль метаболических биомолекул крови и ВЖТ

Название биомолекулы	Концентрация в крови	Содержание в ВЖТ
АДИПОНЕКТИН	34,96	6,83
АДИПСИН	16,00	3,55
ЛИПОКАЛИН-2	0,85	0,16
PAI-1	76,91	1,27

Название биомолекулы	Концентрация в крови	Содержание в ВЖТ
РЕЗИСТИН	46,61	6,48
ЛЕПТИН	42,34	45,17
IL-6	2,15	13,31
MCP-1	163,64	722,98
TNF-A	15,16	29,12
АМИЛИН	8,42	21,84
С-ПЕПТИД	597,09	225,02
ГРЕЛИН	13,89	450,21
GIP	27,89	16,85
GLP-1	80,19	66,45
ГЛЮКАГОН	1,92	19,15
ИНСУЛИН	331,25	—
PP	21,39	38,5
PYY	34,33	125,49
СЕКРЕТИН	4,22	234,31

Инструментальные исследования

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: в просвете желчного пузыря определяются множественные гиперэхогенные структуры с акустической тенью, размером до 12 мм; стенка желчного пузыря утолщена до 4 мм, признаков расширения внутри- и внепеченочных желчных протоков нет. Паренхима печени однородная, размеры в норме. Поджелудочная железа без особенностей.

Окончательные диагнозы

Основной: ЖКБ, хронический калькулезный холецистит.

Сопутствующие: Гипертоническая болезнь I стадии, целевой уровень АД достигнут, риск 1. Нарушение гликемии натощак. Дислипидемия. Ожирение I степени (ИМТ 31,2 кг/м²).

Консервативная терапия

Антигипертензивная терапия: таб. Рамиприл 5 мг/сут продолжен.

Липидснижающая терапия: после операции назначен таб. Аторвастатин 20 мг/сут.

Коррекция углеводного обмена: таб. Метформин 500 мг/сут.

Консультация диетолога с подбором гипокалорийного рациона (дефицит 200 ккал/сут).

Рекомендации по физической активности: аэробные нагрузки (ходьба, плавание) не менее 150 минут в неделю, цель — снижение массы тела на 5–10 % от исходной.

Показано проведение хирургического вмешательства, выдано направление на госпитализацию.

В условиях хирургического отделения ГБУЗ НСО ГКБ № 2 проведена лапароскопическая холецистэктомия (четырехпортовая техника). Интраоперационные находки: желчный пузырь увеличен, стенка инфильтрирована, в просвете множественные холестериновые камни. Пузырный проток и артерия клипированы, желчный пузырь отделен от ложа печени. Дренаж в подпеченочное пространство установлен, удален на вторые сутки после операции.

Клинический пример № 2. Пациент без абдоминального ожирения

Пациент А., мужчина 52 лет, житель города, работает инженером (сидячая работа). Обратился в хирургическое отделение с жалобами на выпячивание в правой паховой области, которое появляется при физической нагрузке, длительном стоянии и исчезает в положении лежа. Выпячивание сопровождается чувством дискомфорта, тянущими болями умеренной интенсивности, не иррадиирующими. В покое боли отсутствуют.

Анамнез заболевания: впервые заметил появление небольшого выпячивания в правой паховой области около 6 месяцев назад после поднятия тяжестей. Сначала выпячивание самостоятельно вправлялось, не вызывало выраженных

болевых ощущений. В последующие месяцы выпячивание постепенно увеличивалось, стало появляться при обычной ходьбе, редукция требовала ручного вправления. Эпизодов ущемления не было. Пациент самостоятельно не обращался за медицинской помощью, пока не усилились дискомфорт и боли.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия диагностирована два года назад, принимает ингибитор АПФ (таб. Эналаприл 10 мг/сут). Дислипидемия в анамнезе, специфической терапии не получал.

Анамнез жизни: наследственность отягощена по артериальной гипертензии (отец) и сахарному диабету 2 типа (мать). Вредные привычки: курит 10 сигарет в день в течение 20 лет, алкоголь употребляет редко (4–5 раз в год). Физическая активность низкая, питание нерегулярное с преобладанием жирной и углеводной пищи. Аллергологический анамнез не отягощен.

Данные физикального обследования

Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски.

Жизненно важные показатели: артериальное давление 130/85 мм рт. ст. на правой руке, 148/92 мм рт. ст. на левой руке, частота сердечных сокращений 70 ударов в минуту, частота дыхания 16 в минуту, температура тела 36,6°C.

Антропометрия: рост 175 см, масса тела 80 кг, индекс массы тела 26,1 кг/м² (избыточная масса тела). Окружность талии 92 см.

Осмотр паховой области: в вертикальном положении в правой паховой области определяется выпячивание овальной формы размером примерно (4×3) см, кожа над ним не изменена. При пальпации выпячивание мягкоэластичной консистенции, безболезненное, легко вправляется в брюшную полость с характерным урчанием. После вправления пальпируется расширенное наружное паховое кольцо, пропускающее кончик пальца. Симптом кашлевого толчка положительный. При аускультации над выпячиванием перистальтические шумы не выслушиваются. Левая паховая область без особенностей. Признаков ущемления (болезненность, невправимость, симптомы кишечной непроходимости) нет.

Обследование органов брюшной полости: живот мягкий, безболезненный во всех отделах, перитонеальные симптомы отрицательные. Печень и селезенка не пальпируются. Перистальтика выслушивается, нормальная.

Другие системы органов без особенностей.

Диагностика

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: лейкоциты $6{,}5\times10^{9}$/л, эритроциты $4{,}8\times10^{12}$/л, гемоглобин 145 г/л, тромбоциты 250×10^{9}/л. Показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: ОХС 5,2 ммоль/л, ХС-ЛНП 3,4 ммоль/л, ХС-ЛВП 1,0 ммоль/л, триглицериды 1,8 ммоль/л. Глюкоза натощак 4,8 ммоль/л.

Расчетные метаболические индексы: Индекс ТГ/ХС-ЛВП 0,72, индекс TyG 4,42, индекс LAP 12,5, индекс VAI 1,08.

Профиль метаболических биомолекул крови и ВЖТ

Название биомолекулы	Концентрация в крови	Содержание в ВЖТ
АДИПОНЕКТИН	152,53	7,50
АДИПСИН	11,13	2,57
ЛИПОКАЛИН-2	0,76	0,08
PAI-1	61,09	0,20
РЕЗИСТИН	25,58	2,49
ЛЕПТИН	6,82	5,11
IL-6	0,05	4,12
MCP-1	367,17	826,77
TNF-A	5,42	5,91
АМИЛИН	4,71	24,07
С-ПЕПТИД	255,78	75,05
ГРЕЛИН	29,78	526,8
GIP	16,45	28,71
GLP-1	32,12	11,80
ГЛЮКАГОН	26,45	6,03

Название биомолекулы	Концентрация в крови	Содержание в ВЖТ
ИНСУЛИН	154,38	—
PP	47,82	72,50
PYY	12,87	86,45
СЕКРЕТИН	2,75	28,12

Инструментальные исследования:

Ультразвуковое исследование паховой области: в правом паховом канале определяется грыжевой мешок диаметром до 3,5 см, содержащий петли тонкой кишки и сальник. При напряжении и кашле содержимое перемещается в мешок. Наружное паховое кольцо расширено до 1,8 см. Заключение: косая паховая грыжа справа.

УЗИ органов брюшной полости: патологии не выявлено.

На основании клинической картины и данных УЗИ установлен окончательный диагноз: Правая косая паховая грыжа. Сопутствующие заболевания: Артериальная гипертензия 2 степени, риск 3. Дислипидемия.

Лечебные мероприятия

Предоперационная подготовка включала коррекцию терапии сопутствующих заболеваний: продолжен прием таб. Эналаприла, дополнительно назначен Аторвастатин 20 мг/сут для коррекции дислипидемии. Проведена консультация терапевта, признано отсутствие противопоказаний к плановому оперативному вмешательству.

Хирургическое лечение: под спинальной анестезией выполнена пластика пахового канала по Лихтенштейну (напряженная герниопластика с полипропиленовой сеткой).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент активизирован через 6 часов после операции, выписан на следующие сутки с рекомендациями: ограничить подъем тяжестей более 5 кг в течение 6 недель, продолжать прием назначенной терапии по поводу артериальной гипертензии и дислипидемии, наблюдаться у хирурга и терапевта по месту жительства.

Нежелательные явления во время и после операции не зарегистрированы.

Заключение

Адипокины и маркеры воспаления

- Лептин: у пациента с АО наблюдается резкое, многократное увеличение уровня лептина как в крови, так и в ВЖТ по сравнению с пациентом без АО. Это классический маркер лептинорезистентности и избытка жировой массы.
- Адипонектин: демонстрирует противоположную динамику. У пациента без АО уровень адипонектина в крови значительно выше, чем у пациента с АО, что указывает на сохранную чувствительность к инсулину и противовоспалительный статус.
- Провоспалительные маркеры (IL-6, TNF-α, PAI-1, Резистин, Липокалин-2): практически все эти показатели значимо выше у пациента с АО. Особенно выражена разница по IL-6 (в крови выше более чем в 40 раз, в ВЖТ – в 3 раза) и TNF-α (в крови выше в 3 раза, в ВЖТ – в 5 раз), что отражает системное и локальное вялотекущее воспаление, ассоциированное с АО.
- MCP-1: примечательно, что концентрация моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) выше у пациента без АО как в крови, так и в ВЖТ.

Маркеры углеводного обмена и инсулинорезистентности

- Инсулин и С-пептид: у пациента с АО уровни инсулина и С-пептида значимо повышены по сравнению с пациентом без АО. Это прямо указывает на развитие гиперинсулинемии и выраженной инсулинорезистентности.
- Амилин: также повышен в крови у пациента с АО, что часто сопутствует гиперсекреции инсулина.

Инкретины и гормоны ЖКТ

- GLP-1 и GIP: у пациента с АО уровень GLP-1 в крови и ВЖТ существенно выше. Уровень GIP в крови также выше при АО, хотя в ВЖТ у пациента без АО он несколько преобладает.

- Грелин: «Гормон голода» снижен у пациента с АО как в крови, так и в ВЖТ, что является типичной компенсаторной реакцией организма на хронический избыток энергии и высокую концентрацию лептина.
- Секретин и PYY: демонстрируют более высокие значения у пациента с АО.

Представленный профиль пациента с абдоминальным ожирением ярко иллюстрирует классический метаболический синдром на молекулярном уровне. Для него характерны:

а) выраженная инсулино- и лептинорезистентность (резкое повышение инсулина, С-пептида и лептина при глубоком дефиците защитного адипонектина);

б) активное субклиническое воспаление, локализованное в висцеральной жировой ткани и выходящее на системный уровень (гиперпродукция IL-6, TNF-α, резистина, PAI-1).

3.2 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 3.4. Рисунок 3.5).

Таблица 3.4 – Адипокины 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**
Примечание: n – количество наблюдений; Me – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили; p – значимость различий между пациентами из основной группы и группы сравнения; АО – абдоминальное ожирение; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа.			

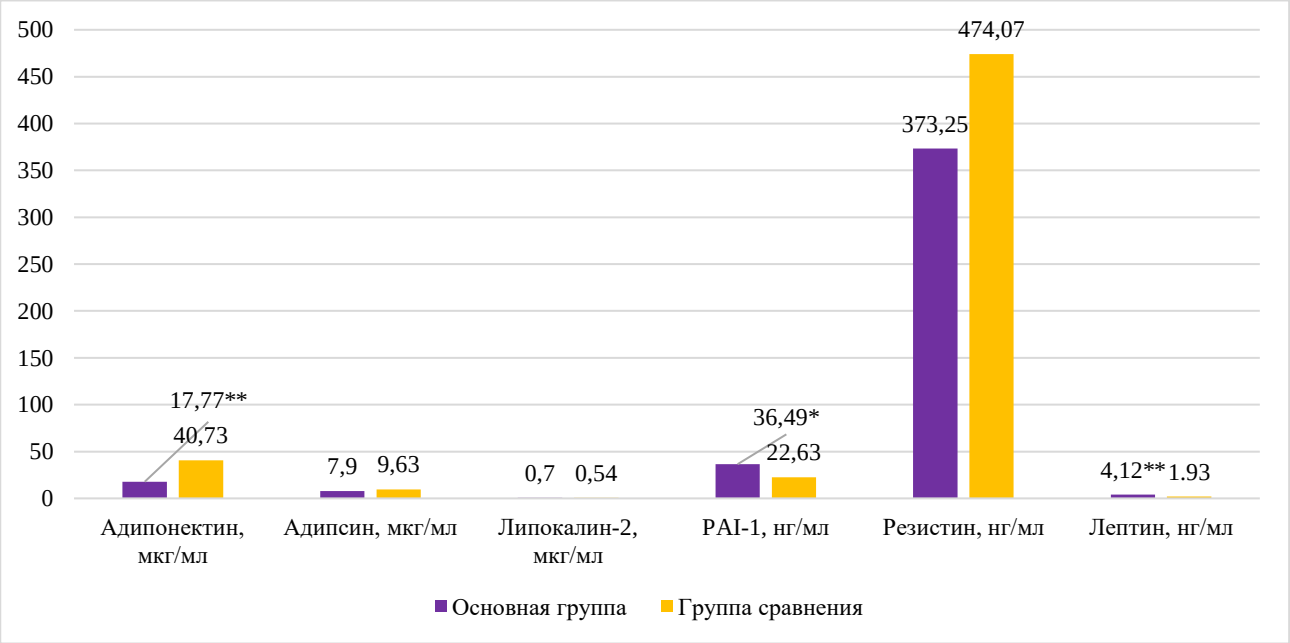

Рисунок 3.5 – Адипокины сыворотки крови в зависимости от наличия АО

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) (Таблица 3.5. Рисунок 3.6).

Таблица 3.5 – Провоспалительные цитокины 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
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**

Примечание: n – количество наблюдений; Me – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили; p – значимость различий между пациентами из основной группы и группы сравнения; АО – абдоминальное ожирение; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1; TNF-α - фактор некроза опухоли альфа.

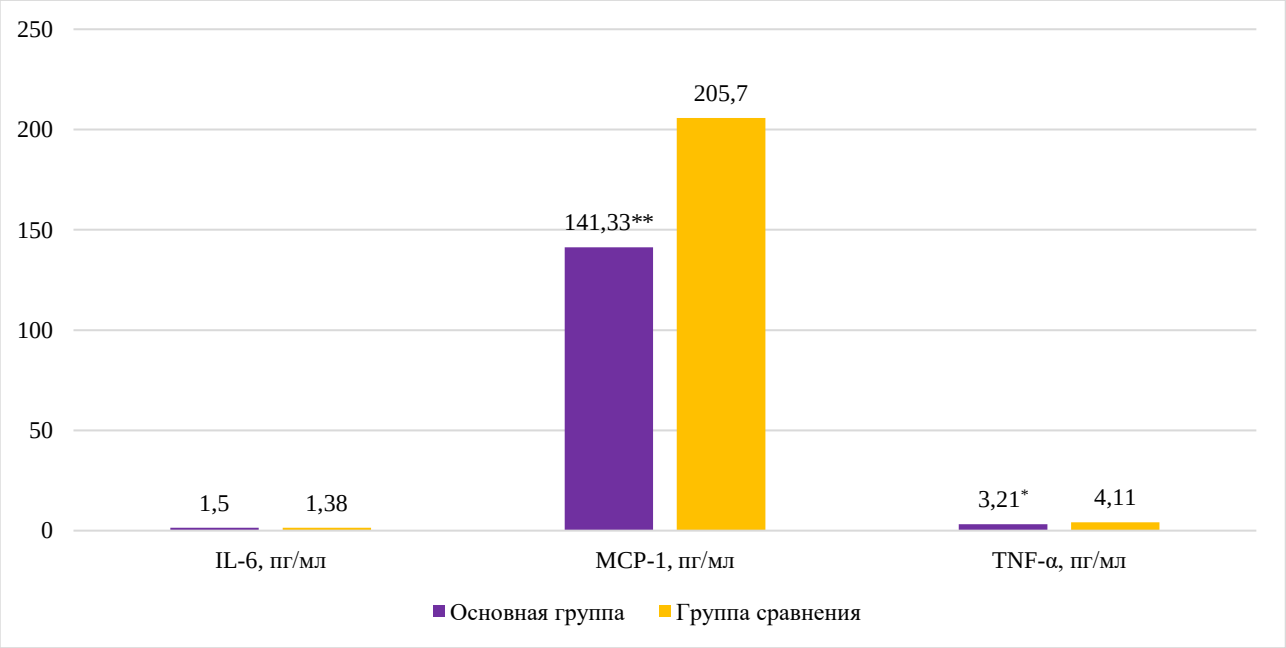

Рисунок 3.6 – Провоспалительные цитокины сыворотки крови в зависимости от наличия АО

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). Подробные данные представлены в таблице 3.6 и на рисунке 3.7.

Таблица 3.6 – 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
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

Примечание: n – количество наблюдений; Me – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили; p – значимость различий между пациентами из основной группы и группы сравнения; АО – абдоминальное ожирение; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PP – панкреатический полипептид; PYY – пептид YY.

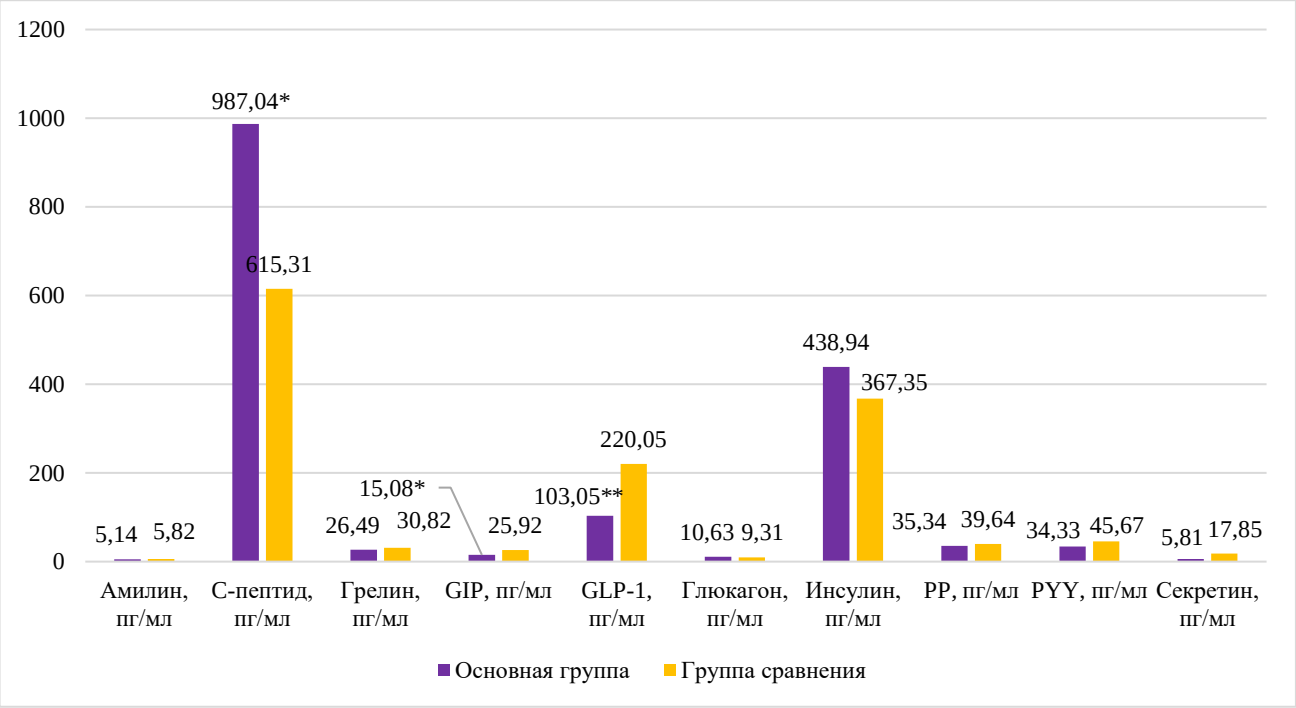

Рисунок 3.7 – Пептидные гормоны сыворотки крови в зависимости от наличия АО

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 (Таблица 3.7. Рисунок 3.8).

Таблица 3.7 – Адипокины 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

Параметры	Основная группа (АО+) (n = 75); Me [Q25; Q75]	Группа сравнения (АО−) (n = 26); Me [Q25; Q75]	p
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**
Примечание: n – количество наблюдений; Me – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили; p – значимость различий между пациентами из основной группы и группы сравнения; АО – абдоминальное ожирение; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа.			

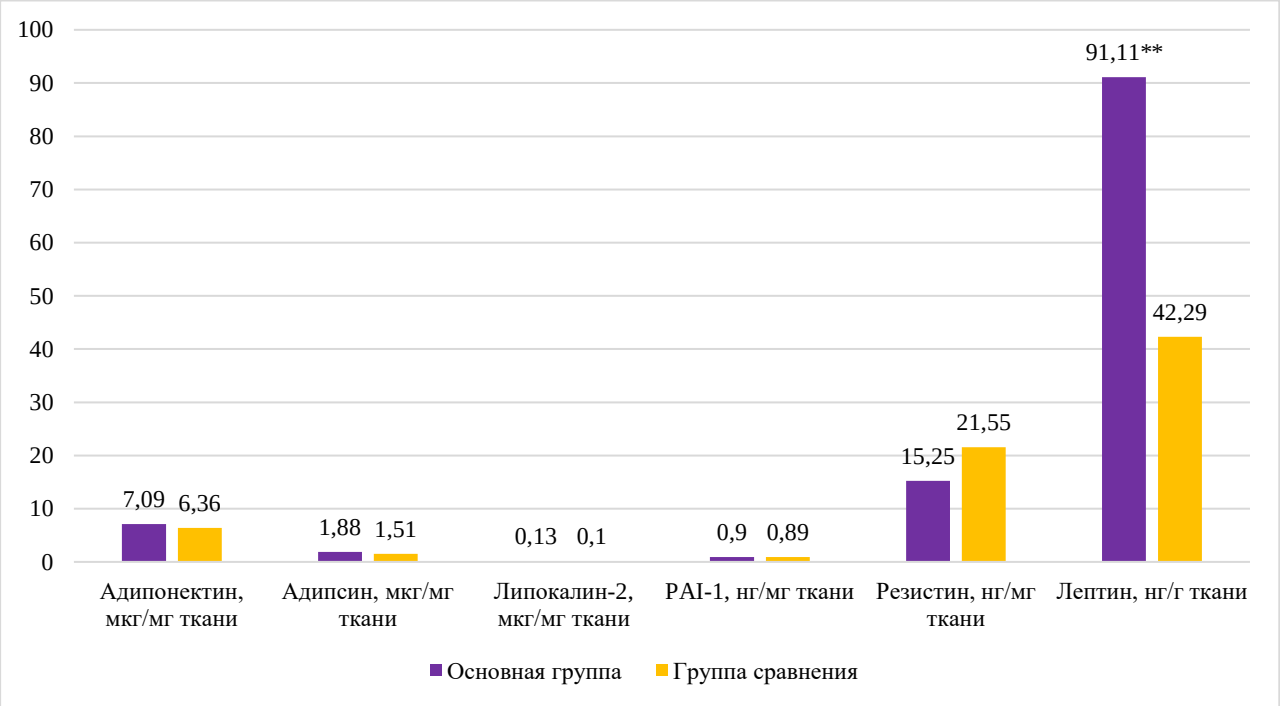

Рисунок 3.8 – Адипокины ВЖТ в зависимости от наличия АО

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 (Таблица 3.8. Рисунок 3.9). Также пациенты с АО и без АО не отличались по содержанию пептидных гормонов (амилин, С-пептид, грелин, GIP, GLP-1, PP, секретин) в ВЖТ (Таблица 3.9. Рисунок 3.10).

Таблица 3.8 – Провоспалительные цитокины ВЖТ в зависимости от наличия АО

Параметры	Основная группа (АО+) (n = 75); Me [Q25; Q75]	Группа сравнения (АО−) (n = 26); Me [Q25; Q75]	p
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
Примечание: n – количество наблюдений; Me – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили; p – значимость различий между пациентами из основной группы и группы сравнения; АО – абдоминальное ожирение; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа.			

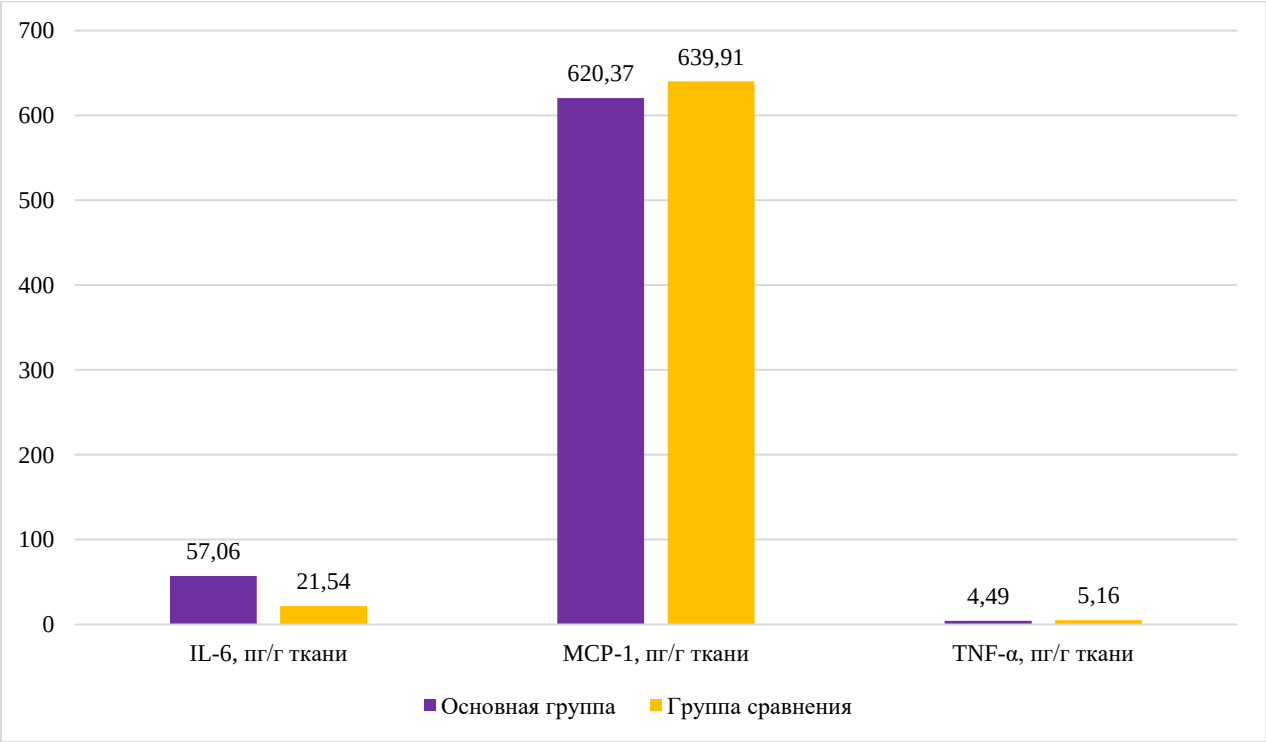

Рисунок 3.9 – Провоспалительные цитокины ВЖТ в зависимости от наличия АО

Таблица 3.9 – 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
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
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

Примечание: n – количество наблюдений; Me – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили; p – значимость различий между пациентами из основной группы и группы сравнения; АО – абдоминальное ожирение; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PP – панкреатический полипептид; PYY – пептид YY.

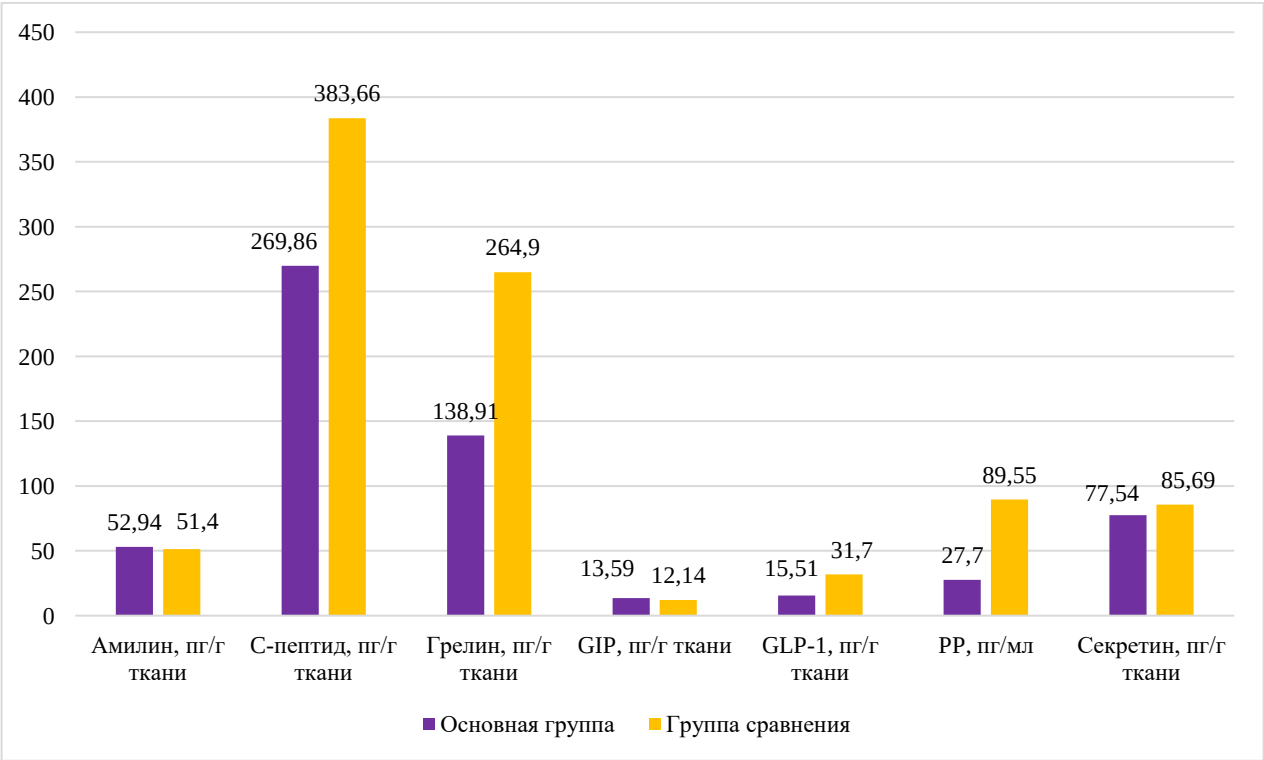

Рисунок 3.10 – Пептидные гормоны ВЖТ в зависимости от наличия АО

Резюме

Таким образом, при сравнении пациентов с АО и без него были обнаружены следующие различия в концентрации адипокинов и пептидных гормонов в сыворотке крови: у пациентов с АО уровни адипонектина, MCP-1, GIP и GLP-1 в сыворотке крови были ниже, чем у пациентов без АО, уровни PAI-1 и С-пептида, напротив, характеризовались более высокими значениями. В ВЖТ значимые различия были получены только для лептина – у лиц с АО его содержание было выше более чем в 2 раза, чем у лиц без АО.

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

Изучены ассоциации метаболических биомолекул в сыворотке крови и в ВЖТ в общей группе, включающей пациентов с АО и без АО (Таблица 3.10, 3.11, 3.12).

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 ($r = 0,346$; $p = 0,005$) (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Корреляционный анализ по Спирмену адипокинов в сыворотке крови и ВЖТ в общей группе

Адипокины в крови	Адипокины в ВЖТ					
	Адипонектин, мкг/г ткани	Адипсин, мкг/г ткани	Липокалин-2, мкг/г ткани	PAI-1, нг/г ткани	Резистин, нг/г ткани	Лептин, нг/г ткани
Адипонектин, мкг/мл	0,152 p = 0,171	0,210 p = 0,058	−0,066 p = 0,551	−0,141 p = 0,236	−0,015 p = 0,890	−0,138 p = 0,281
Адипсин, мкг/мл	0,137 p = 0,196	**0,350** p = 0,001	−0,049 p = 0,635	−0,230 p = 0,040	−0,146 p = 0,164	0,155 p = 0,196
Липокалин-2, мкг/мл	0,022 p = 0,832	−0,027 p = 0,795	0,035 p = 0,737	0,077 p = 0,497	−0,022 p = 0,831	0,165 p = 0,168
PAI-1, нг/мл	0,083 p = 0,434	**0,299** p = 0,004	0,025 p = 0,807	−0,043 p = 0,704	−0,055 p = 0,600	0,165 p = 0,169
Резистин, нг/мл	−0,058 p = 0,586	−0,014 p = 0,893	0,045 p = 0,664	0,165 p = 0,149	0,093 p = 0,379	−0,001 p = 0,992
Лептин, нг/мл	−0,164 p = 0,218	−0,065 p = 0,613	0,014 p = 0,913	−0,057 p = 0,671	−0,009 p = 0,942	**0,346** p = 0,005

Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа.

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) (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Корреляционный анализ по Спирмену провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ВЖТ в общей группе

Провоспалительные цитокины в крови	Провоспалительные цитокины в ВЖТ		
	IL-6, пг/г ткани	MCP-1, пг/ г ткани	TNF-α, пг/ г ткани
IL-6, пг/мл	**0,272** p = 0,022	0,178 p = 0,120	0,209 p = 0,083
MCP-1, пг/мл	0,116 p = 0,285	0,113 p = 0,267	0,109 p = 0,310
TNF-α, пг/мл	0,050 p = 0,663	0,059 p = 0,581	0,055 p = 0,627
Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарно-хемоаттрактантный протеин-1.			

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 жировой ткани (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). Для глюкагона в крови была обнаружена обратная ассоциация с амилином в ВЖТ (r = −0,338; p = 0,012), а также между PP в крови и амилином и С-пептидом в ВЖТ (r = −0,283; p = 0,016) и (r = −0,268; p = 0,040) соответственно. Концентрация грелина в сыворотке крови была прямо ассоциирована с содержанием секретина в ВЖТ (r = 0,396; p = 0,019) (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Корреляционный анализ по Спирмену пептидных гормонов в сыворотке крови и ВЖТ в общей группе

Пептидные гормоны в крови	Пептидные гормоны в ВЖТ								
	Амилин, пг/г ткани	С-пептид, пг/г ткани	Глюкагон, пг/г ткани	PP, пг/г ткани	Грелин, пг/г ткани	GIP, пг/г ткани	GLP-1, пг/г ткани	PYY, пг/г ткани	Секретин, пг/г ткани
Амилин, пг/мл	**0,477** p = 0,0001	**0,274** p = 0,036	−0,187 p = 0,560	−0,193 p = 0,240	0,270 p = 0,088	0,173 p = 0,193	0,112 p = 0,660	0,336 p = 0,286	**0,318** p = 0,023
С-пептид, пг/мл	−0,052 p = 0,664	−0,061 p = 0,648	0,247 p = 0,438	−0,037 p = 0,824	0,194 p = 0,223	−0,015 p = 0,912	0,207 p = 0,411	−0,004 p = 0,991	−0,097 p = 0,500
Глюкагон, пг/мл	**−0,338** p = 0,012	−0,225 p = 0,129	−0,211 p = 0,533	0,134 p = 0,489	0,062 p = 0,742	−0,228 p = 0,136	0,152 p = 0,587	−0,304 p = 0,464	0,124 p = 0,442
PP, пг/мл	**−0,283** p = 0,016	**−0,268** p = 0,040	0,167 p = 0,603	0,172 p = 0,296	0,177 p = 0,268	−0,233 p = 0,078	−0,039 p = 0,879	0,314 p = 0,321	−0,059 p = 0,682
Грелин, пг/мл	−0,020 p = 0,891	0,124 p = 0,440	−0,252 p = 0,513	0,280 p = 0,185	0,255 p = 0,182	0,159 p = 0,342	0,201 p = 0,490	0,185 p = 0,691	**0,396** p = 0,019
GIP, пг/мл	−0,005 p = 0,969	−0,225 p = 0,117	−0,301 p = 0,398	0,024 p = 0,891	−0,132 p = 0,464	0,043 p = 0,764	0,369 p = 0,159	−0,129 p = 0,706	0,034 p = 0,816
GLP-1, пг/мл	0,025 p = 0,850	−0,046 p = 0,754	0,082 p = 0,823	0,009 p = 0,957	0,087 p = 0,634	0,067 p = 0,638	0,064 p = 0,815	0,330 p = 0,352	−0,136 p = 0,361
PYY, пг/мл	0,188 p = 0,349	0,033 p = 0,882	0,400 p = 0,600	−0,040 p = 0,880	−0,299 p = 0,298	0,116 p = 0,590	−0,615 p = 0,078	0,062 p = 0,908	0,313 p = 0,146
Секретин, пг/мл	0,143 p = 0,353	0,183 p = 0,293	0,400 p = 0,600	−0,074 p = 0,704	0,392 p = 0,133	0,114 p = 0,485	−0,055 p = 0,873	0,315 p = 0,375	−0,200 p = 0,236

Пептидные гормоны в крови	Пептидные гормоны в ВЖТ								
	Амилин, пг/г ткани	С-пептид, пг/г ткани	Глюкагон, пг/г ткани	PP, пг/г ткани	Грелин, пг/г ткани	GIP, пг/г ткани	GLP-1, пг/г ткани	PYY, пг/г ткани	Секретин, пг/г ткани
Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; PP – панкреатический полипептид; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PYY – пептид YY.									

Резюме

Концентрации в крови адипсина, лептина, IL-6 и амилина прямо коррелировали с содержанием данных молекул в ВЖТ независимо от наличия/отсутствия АО. Далее были изучены ассоциации изучаемых метаболических биомолекул в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов с АО (Таблица 3.13, 3.15, 3.17) и без АО (Таблица 3.14, 3.16, 3.18).

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)). Кроме того, у пациентов с АО прослеживалась слабая положительная корреляция между содержанием адипсина в ВЖТ и концентрацией адипонектина и PAI-1 в крови (r = 0,310; p = 0,014) и (r = 0,277; p = 0,021) соответственно, а также слабая отрицательная корреляция между PAI-1 в ВЖТ и адипсином в крови (r = −0,259; p = 0,042) (Таблица 3.13, 3.14).

Таблица 3.13 – Корреляционный анализ по Спирмену адипокинов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов с АО

Адипокины в крови	Адипокины в ВЖТ					
	Адипонектин, мкг/г ткани	Адипсин, мкг/г ткани	Липокалин-2, мкг/г ткани	PAI-1, нг/г ткани	Резистин, нг/г ткани	Лептин, нг/г ткани
Адипонектин, мкг/мл	0,142 p = 0,268	**0,310** p = 0,014	−0,076 p = 0,551	−0,204 p = 0,132	−0,054 p = 0,674	−0,059 p = 0,686
Адипсин, мкг/мл	0,117 p = 0,341	**0,277** p = 0,021	−0,083 p = 0,492	**−0,259** p = 0,042	−0,146 p = 0,234	0,101 p = 0,460
Липокалин-2, мкг/мл	0,057 p = 0,643	−0,058 p = 0,636	0,014 p = 0,909	0,087 p = 0,499	−0,018 p = 0,887	0,079 p = 0,565
PAI-1, нг/мл	0,124 p = 0,315	**0,277** p = 0,021	0,018 p = 0,879	−0,027 p = 0,834	−0,005 p = 0,969	0,179 p = 0,186
Резистин, нг/мл	−0,003 p = 0,979	−0,001 p = 0,992	0,017 p = 0,888	0,190 p = 0,147	0,080 p = 0,523	0,012 p = 0,929

Адипокины в крови	Адипокины в ВЖТ					
	Адипонектин, мкг/г ткани	Адипсин, мкг/г ткани	Липокалин-2, мкг/г ткани	PAI-1, нг/г ткани	Резистин, нг/г ткани	Лептин, нг/г ткани
Лептин, нг/мл	−0,184 p = 0,220	−0,068 p = 0,638	−0,002 p = 0,989	0,004 p = 0,979	−0,038 p = 0,794	**0,377** p = 0,007
Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа.						

Таблица 3.14 – Корреляционный анализ по Спирмену адипокинов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов без АО

Адипокины в крови	Адипокины в ВЖТ					
	Адипонектин, мкг/г ткани	Адипсин, мкг/г ткани	Липокалин-2, мкг/г ткани	PAI-1, нг/г ткани	Резистин, нг/г ткани	Лептин, нг/г ткани
Адипонектин, мкг/мл	0,173 p = 0,466	0,202 p = 0,394	−0,114 p = 0,622	0,016 p = 0,952	0,025 p = 0,911	−0,081 p = 0,782
Адипсин, мкг/мл	0,264 p = 0,224	**0,521** p = 0,011	−0,061 p = 0,778	−0,311 p = 0,209	−0,108 p = 0,607	0,057 p = 0,840
Липокалин-2, мкг/мл	−0,010 p = 0,961	−0,048 p = 0,824	0,044 p = 0,835	−0,308 p = 0,214	0,040 p = 0,845	0,100 p = 0,723
PAI-1, нг/мл	−0,029 p = 0,894	0,293 p = 0,165	−0,020 p = 0,924	−0,179 p = 0,478	−0,115 p = 0,575	0,007 p = 0,980
Резистин, нг/мл	−0,197 p = 0,355	−0,068 p = 0,751	0,007 p = 0,975	−0,197 p = 0,433	0,145 p = 0,479	−0,016 p = 0,955
Лептин, нг/мл	−0,070 p = 0,829	−0,019 p = 0,950	0,091 p = 0,768	−0,292 p = 0,413	0,039 p = 0,901	**0,597** p = 0,031
Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа.						

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 жировой ткани (r = 0,242; p = 0,039). В группе без АО значимых ассоциаций не было получено.

Таблица 3.15 – Корреляционный анализ по Спирмену провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов с АО

Провоспалительные цитокины в крови	Провоспалительные цитокины в ВЖТ		
	IL-6, пг/г ткани	MCP-1, пг/ г ткани	TNF-α, пг/ г ткани
IL-6, пг/мл	**0,365** p = 0,007	0,202 p = 0,134	0,218 p = 0,121
MCP-1, пг/мл	0,156 p = 0,215	**0,242** p = 0,039	0,240 p = 0,053
TNF-α, пг/мл	0,097 p = 0,466	0,102 p = 0,414	0,120 p = 0,363
Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1.			

Таблица 3.16 – Корреляционный анализ по Спирмену провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов без АО

Провоспалительные цитокины в крови	Провоспалительные цитокины в ВЖТ		
	IL-6, пг/г ткани	MCP-1, пг/ г ткани	TNF-α, пг/ г ткани
IL-6, пг/мл	0,057 p = 0,822	0,096 p = 0,671	0,359 p = 0,143
MCP-1, пг/мл	−0,105 p = 0,643	−0,225 p = 0,268	−0,207 p = 0,355
TNF-α, пг/мл	−0,244 p = 0,300	−0,146 p = 0,496	−0,166 p = 0,483
Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1.			

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 ($r = 0,576$; $p = 0,002$) (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Корреляционный анализ по Спирмену пептидных гормонов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов с АО

Пептидные гормоны в крови	Пептидные гормоны в ВЖТ								
	Амилин, пг/г ткани	С-пептид, пг/г ткани	Глюкагон, пг/г ткани	PP, пг/г ткани	Грелин, пг/г ткани	GIP, пг/г ткани	GLP-1, пг/г ткани	PYY, пг/г ткани	Секретин, пг/г ткани
Амилин, пг/мл	**0,465** p = 0,0001	0,256 p = 0,082	−0,175 p = 0,608	−0,073 p = 0,686	0,331 p = 0,069	0,237 p = 0,112	0,112 p = 0,703	0,281 p = 0,431	0,221 p = 0,170
С-пептид, пг/мл	−0,050 p = 0,711	−0,083 p = 0,581	0,220 p = 0,516	−0,157 p = 0,382	0,147 p = 0,431	0,025 p = 0,867	0,188 p = 0,520	−0,050 p = 0,891	−0,114 p = 0,483
Глюкагон, пг/мл	**−0,391** p = 0,008	−0,153 p = 0,358	−0,186 p = 0,607	0,269 p = 0,194	0,046 p = 0,828	−0,279 p = 0,100	0,316 p = 0,317	−0,556 p = 0,195	0,152 p = 0,405
PP, пг/мл	**−0,273** p = 0,040	−0,091 p = 0,542	0,084 p = 0,806	0,164 p = 0,363	0,129 p = 0,489	−0,155 p = 0,303	0,232 p = 0,424	0,119 p = 0,744	−0,091 p = 0,577
Грелин, пг/мл	0,140 p = 0,401	**0,460** p = 0,008	−0,373 p = 0,362	0,132 p = 0,568	0,205 p = 0,360	0,359 p = 0,051	0,235 p = 0,461	0,185 p = 0,691	**0,576** p = 0,002
GIP, пг/мл	−0,028 p = 0,850	−0,214 p = 0,185	−0,221 p = 0,567	0,064 p = 0,732	−0,064 p = 0,761	−0,018 p = 0,910	0,393 p = 0,206	−0,157 p = 0,687	0,025 p = 0,883
GLP-1, пг/мл	0,013 p = 0,928	−0,001 p = 0,993	0,085 p = 0,828	0,168 p = 0,374	0,015 p = 0,943	−0,040 p = 0,807	−0,246 p = 0,442	0,024 p = 0,954	−0,165 p = 0,330
PYY, пг/мл	0,231 p = 0,328	−0,020 p = 0,942	—	0,139 p = 0,635	−0,180 p = 0,643	0,271 p = 0,293	−0,370 p = 0,413	−0,079 p = 0,900	−0,014 p = 0,957

Секретин, пг/мл	0,115 p = 0,510	0,140 p = 0,487	0,400 p = 0,600	−0,186 p = 0,373	0,325 p = 0,302	0,172 p = 0,356	−0,192 p = 0,620	0,255 p = 0,542	−0,175 p = 0,365
Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; PP – панкреатический полипептид; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PYY – пептид YY.									

У пациентов без АО были найдены следующие ассоциации: прямая корреляция между амилином в крови и секретином в ВЖТ (r = 0,648; p = 0,031), обратная корреляция между уровнем PP в крови и содержанием С-пептида и GIP в ВЖТ (r = −0,699; p = 0,011) и (r = −0,608; p = 0,036) соответственно, а также обратная корреляция между уровнем грелина в крови и содержанием С-пептида в жировой ткани (r = −0,746; p = 0,021) (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Корреляционный анализ по Спирмену пептидных гормонов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов без АО

Пептидные гормоны в крови	Пептидные гормоны в ВЖТ						
	Амилин, пг/г ткани	С-пептид, пг/г ткани	PP, пг/г ткани	Грелин, пг/г ткани	GIP, пг/г ткани	GLP-1, пг/г ткани	Секретин, пг/г ткани
Амилин, пг/мл	0,469 p = 0,078	0,246 p = 0,441	**−0,829** p = 0,042	−0,095 p = 0,794	−0,161 p = 0,616	−0,333 p = 0,667	**0,648** p = 0,031
С-пептид, пг/мл	−0,132 p = 0,639	0,210 p = 0,513	**−0,829** p = 0,042	0,216 p = 0,548	−0,182 p = 0,572	−0,316 p = 0,684	-0,118 p = 0,729
Глюкагон, пг/мл	−0,200 p = 0,580	−0,450 p = 0,224	−0,400 p = 0,600	0,213 p = 0,686	−0,214 p = 0,610	—	0,067 p = 0,865

Пептидные гормоны в крови	Пептидные гормоны в ВЖТ						
	Амилин, пг/г ткани	С-пептид, пг/г ткани	PP, пг/г ткани	Грелин, пг/г ткани	GIP, пг/г ткани	GLP-1, пг/г ткани	Секретин, пг/г ткани
PP, пг/мл	−0,393 p = 0,147	**−0,699** p = 0,011	0,257 p = 0,623	0,282 p = 0,430	**−0,608** p = 0,036	−0,632 p = 0,368	0,018 p = 0,958
Грелин, пг/мл	−0,594 p = 0,070	**−0,746** p = 0,021	0,500 p = 0,667	0,237 p = 0,608	−0,311 p = 0,453	—	-0,171 p = 0,686
GIP, пг/мл	0,055 p = 0,859	−0,139 p = 0,701	0,100 p = 0,873	−0,255 p = 0,542	0,218 p = 0,519	0,316 p = 0,684	0,055 p = 0,881
GLP-1, пг/мл	−0,338 p = 0,258	−0,006 p = 0,987	0,300 p = 0,624	−0,319 p = 0,441	0,445 p = 0,170	0,632 p = 0,368	0,030 p = 0,934
PYY, пг/мл	0,393 p = 0,383	−0,286 p = 0,535	—	−0,359 p = 0,553	−0,321 p = 0,482	—	—
Секретин, пг/мл	0,333 p = 0,381	0,143 p = 0,736	0,800 p = 0,200	0,738 p = 0,262	−0,233 p = 0,546	—	-0,286 p = 0,493

Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; PP – панкреатический полипептид; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PYY – пептид YY.

.

Резюме

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 3.11).

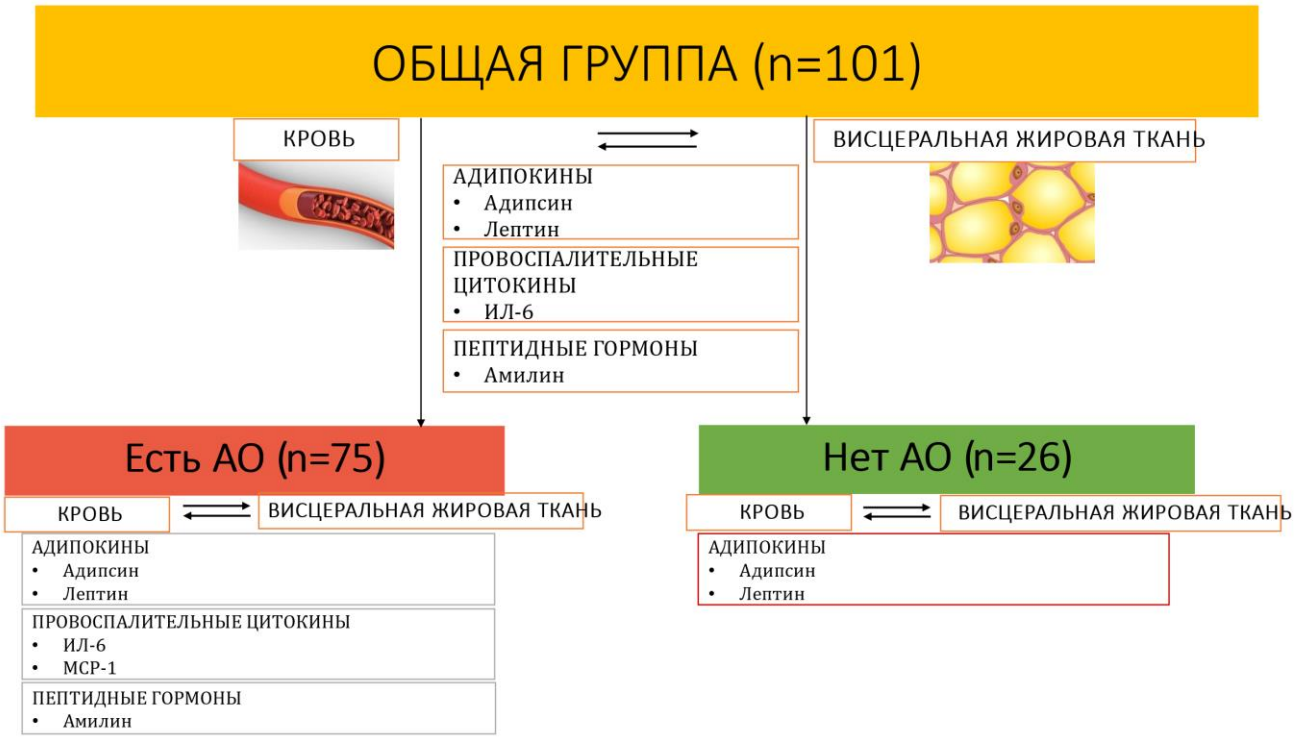

Рисунок 3.11 – Результат корреляционного анализа адипокинов, провоспалительных цитокинов и пептидных гормонов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов из общей группы и в зависимости от наличия АО

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

Изучены ассоциации метаболических факторов риска и метаболических индексов с метаболическими биомолекулами в сыворотке крови.

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 ($r = 0,243$; $p = 0,008$). Была выявлена слабая обратная связь между концентрацией амилина в крови и АО ($r = -0,222$; $p = 0,014$). 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 метаболическими индексами: ТГ/ХС-ЛВП ($r = 0,203$; $p = 0,025$), TyG ($r = 0,213$; $p = 0,019$), LAP ($r = 0,352$; $p < 0,001$), VAI ($r = 0,256$; $p = 0,005$). Для GIP была характерна слабая обратная связь с индексом LAP ($r = -0,231$; $p = 0,014$) и с наличием АО ($r = -0,248$, $p = 0,008$). 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: ТГ/ХС-ЛВП ($r = -0,252$; $p = 0,008$), TyG ($r = -0,244$; $p = 0,010$), 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 ($r = -0,279$; $p = 0,001$) и индексами TyG ($r = -0,196$; $p = 0,016$), LAP ($r = -0,202$; $p = 0,013$) и VAI ($r = -0,185$; $p = 0,023$) (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Корреляционный анализ по Спирмену метаболических биомолекул сыворотки крови с метаболическими параметрами и метаболическими индексами

Метаболические параметры	ИМТ, кг/м^2	АО, есть/нет	Индекс ТГ/ХС-	Индекс TyG	Индекс LAP	Индекс VAI
Адипонектин, мкг/мл	**−0,357** p < 0,001	**−0,462** p < 0,001	**−0,355** p < 0,001	**−0,390** p < 0,001	**−0,451** p < 0,001	**−0,363** p < 0,001
Адипсин, мкг/мл	0,009 p = 0,912	−0,122 p = 0,139	−0,028 p = 0,736	−0,060 p = 0,465	−0,055 p = 0,508	−0,052 p = 0,527
Липокалин-2, мкг/мл	0,096 p = 0,244	0,126 p = 0,125	0,034 p = 0,682	0,007 p = 0,934	0,056 p = 0,499	−0,002 p = 0,984
PAI-1, нг/мл	**0,265** p = 0,004	**0,218** p = 0,017	0,134 p = 0,148	0,134 p = 0,145	**0,243** p = 0,008	0,126 p = 0,172
Резистин, нг/мл	0,084 p = 0,329	**−0,365** p < 0,001	−0,044 p = 0,614	**−0,308** p < 0,001	0,004 p = 0,960	−0,043 p = 0,619
Амилин, пг/мл	−0,106 p = 0,245	**−0,222** p = 0,014	−0,032 p = 0,727	−0,014 p = 0,879	−0,119 p = 0,194	−0,080 p = 0,381
С-пептид, пг/мл	**0,434** p < 0,001	**0,281** p = 0,002	**0,203** p = 0,025	**0,213** p = 0,019	**0,352** p < 0,001	**0,256** p = 0,005
Грелин, пг/мл	−0,111 p = 0,302	−0,111 p = 0,302	−0,062 p = 0,567	−0,123 p = 0,252	−0,174 p = 0,104	−0,098 p = 0,364
GIP, пг/мл	−0,184 p = 0,052	**−0,248** p = 0,008	−0,125 p = 0,188	−0,133 p = 0,162	**−0,231** p = 0,014	−0,174 p = 0,066
GLP-1, пг/мл	**−0,226** p = 0,017	**−0,410** p < 0,001	**−0,252** p = 0,008	**−0,244** p = 0,010	**−0,303** p = 0,001	**−0,330** p < 0,001
Глюкагон, пг/мл	0,085 p = 0,406	0,166 p = 0,105	0,093 p = 0,366	0,125 p = 0,223	0,099 p = 0,337	0,116 p = 0,260
IL-6, пг/мл	0,114 p = 0,218	0,168 p = 0,068	**0,196** p = 0,032	0,115 p = 0,212	0,140 p = 0,130	0,141 p = 0,127
Инсулин, пг/мл	0,099 p = 0,384	0,105 p = 0,356	0,215 p = 0,057	**0,226** p = 0,046	0,204 p = 0,072	**0,236** p = 0,036
Лептин, нг/мл	**0,517** p < 0,001	**0,417** p < 0,001	0,141 p = 0,137	0,184 p = 0,052	**0,313** p = 0,001	**0,258** p = 0,006
MCP-1, пг/мл	−0,116 p = 0,156	**−0,279** p = 0,001	−0,156 p = 0,056	**−0,196** p = 0,016	**−0,202** p = 0,013	**−0,185** p = 0,023

Метаболические параметры	ИМТ, кг/м^2	АО, есть/нет	Индекс ТГ/ХС-	Индекс TyG	Индекс LAP	Индекс VAI
PP, пг/мл	−0,113 p = 0,216	−0,149 p = 0,101	−0,119 p = 0,190	**−0,183** p = 0,043	**−0,190** p = 0,036	−0,170 p = 0,061
PYY, пг/мл	−0,116 p = 0,362	−0,129 p = 0,310	0,096 p = 0,451	0,060 p = 0,638	−0,005 p = 0,970	0,115 p = 0,367
Секретин, пг/мл	−0,098 p = 0,407	−0,065 p = 0,584	−0,031 p = 0,791	−0,054 p = 0,648	−0,095 p = 0,420	−0,016 p = 0,894
TNF-α, пг/мл	−0,118 p = 0,162	−0,151 p = 0,075	−0,068 p = 0,425	**−0,195** p = 0,020	**−0,167** p = 0,048	−0,093 p = 0,273

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АО – абдоминальное ожирение; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral adiposity index; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; GLP-1 – глюкагонподобный пептид-1; PP – панкреатический полипептид; PYY – пептид YY; IL-6 – интерлейкин 6; MCP-1 – моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1; TNF-α - фактор некроза

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 (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций метаболических биомолекул крови с шансом наличия повышенного индекса инсулинорезистентности TyG (≥ 4,65) со стандартизацией по возрасту, полу, АГ и курению

Показатели	ОШ [95% ДИ]	p
Адипонектин, на 1 мкг/мл	**0,989 [0,979; 0,999]**	0,025
Резистин, на 1 нг/мл	1,000 [0,997; 1,002]	0,789
Лептин, на 1 нг/мл	1,101 [0,983; 1,232]	0,097
Примечание: ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал. Выполнено условие мультиколинеарности. Чувствительность модели 72,7 %; специфичность модели 74,5 %.		

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, С-пептид, 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 (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций метаболических биомолекул крови с шансом наличия повышенного индекса LAP (≥ 32) со стандартизацией по полу, возрасту, АГ и курению

Показатели	Модель 1 ОШ [95% ДИ], p	Модель 2 ОШ [95% ДИ], p
Адипонектин, на 1 мкг/мл	**0,973 [0,951; 0,995]** p = 0,017	**0,982 [0,966; 0,998]** p = 0,025
PAI-1, на 1 нг/мл	**1,090 [1,012; 1,173]** p = 0,023	**1,062 [1,008; 1,120]** p = 0,025
С-пептид, на 1 пг/мл	**1,006 [1,002; 1,011]** p = 0,002	—
GLP-1, на 1 пг/мл	0,994 [0,986; 1,003] p = 0,201	1,002 [0,996; 1,008] p = 0,543
Лептин, на 1 нг/мл	—	**1,293 [1,046; 1,599]** p = 0,017
Примечание: ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1. Выполнено условие мультиколинеарности. Чувствительность модели 1 82,1 %; специфичность модели 1 87,8 %. Чувствительность модели 1 82,1 %; специфичность модели 1 85,4 %.		

В таблице 3.22 показано, что шанс наличия повышенного индекса VAI (VAI ≥ 1,39) возрастает на 20,5 % при увеличении уровня лептина на 1 нг/мл сыворотки крови (Таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций метаболических биомолекул крови с шансом наличия повышенного индекса VAI (≥ 1,39) со стандартизацией по полу, возрасту, АГ и курению

Показатели	ОШ [95% ДИ]	p
Адипонектин, на 1 мкг/мл	0,997 [0,993; 1,002]	0,257
С-пептид, на 1 пг/мл	1,000 [0,999; 1,001]	0,500
GLP-1, на 1 пг/мл	0,999 [0,996; 1,001]	0,349
Лептин, на 1 нг/мл	**1,205 [1,011; 1,436]**	0,038
Примечание: ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1. Выполнено условие мультиколинеарности. Чувствительность модели 77,8 %; специфичность модели 76,5 %.		

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 (Таблица 3.23). Однако вклад адипонектина в шанс наличия повышенного индекса ТГ/ХС-ЛВП переставал быть статистически значимым после поправки на наличие АГ и статус курения.

Таблица 3.23 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа ассоциаций метаболических биомолекул крови с шансом наличия повышенного индекса ТГ/ХС-ЛВП (≥ 0,89) со стандартизацией по полу и возрасту

Показатели	ОШ [95% ДИ]	p
Адипонектин, на 1 мкг/мл	**0,992 [0,985; 0,998]**	0,016
С-пептид, на 1 пг/мл	1,000 [1,000; 1,001]	0,361
Лептин, на 1 нг/мл	1,025 [0,941; 1,116]	0,575
Примечание: ОШ – отношение шансов, 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал. Выполнено условие мультиколинеарности. Чувствительность модели 46,8 %; специфичность модели 77,4%.		

Резюме

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/ХС-ЛВП (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.

Изучены ассоциации адипокинов в ВЖТ с метаболическими параметрами и метаболическими индексами.

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) (Таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Корреляционный анализ по Спирмену адипокинов в ВЖТ с метаболическими параметрами и метаболическими индексами

Метаболические параметры	Адипокины в ВЖТ					
	Адипонектин, мкг/мг ткани	Адипсин, мкг/мг ткани	Липокалин-2, мкг/мг ткани	PAI-1, нг/мг ткани	Резистин, нг/мг ткани	Лептин, нг/г ткани
ОТ, см	**−0,210** p = 0,044	0,133 p = 0,202	0,143 p = 0,161	0,166 p = 0,139	0,038 p = 0,714	**0,571** p = 0,0001
ИМТ, кг/м2	**−0,263** p = 0,011	0,132 p = 0,203	0,162 p = 0,113	0,167 p = 0,137	0,066 p = 0,524	**0,462** p = 0,0001
САД, мм рт. ст.	−0,082 p = 0,433	0,116 p = 0,265	0,015 p = 0,883	−0,069 p = 0,539	−0,090 p = 0,388	0,027 p = 0,825
ДАД, мм рт. ст.	−0,168 p = 0,109	0,013 p = 0,901	0,055 p = 0,594	−0,037 p = 0,743	−0,077 p = 0,456	−0,120 p = 0,320
Индекс ТГ/ХС-ЛВП	−0,164 p = 0,117	0,065 p = 0,532	0,149 p = 0,146	0,231 p = 0,058	0,110 p = 0,290	0,221 p = 0,064
Индекс TyG	**−0,268** p = 0,009	−0,011 p = 0,920	0,170 p = 0,095	0,161 p = 0,150	0,194 p = 0,060	**0,245** p = 0,040
Индекс LAP	**−0,284** p = 0,006	0,058 p = 0,576	0,169 p = 0,098	0,198 p = 0,077	0,124 p = 0,233	**0,467** p = 0,0001
Индекс VAI	**−0,205** p = 0,049	0,023 p = 0,823	0,169 p = 0,098	0,215 p = 0,054	0,118 p = 0,254	0,208 p = 0,082

Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral adiposity index; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа.

Следующим этапом стало включение изучаемых адипокинов ВЖТ в линейный регрессионный анализ. В качестве независимых переменных выступили метаболические параметры (ОТ, ИМТ, САД, ДАД, а также наличие ожирения, избыточной массы тела, АО, АГ, глюкозы крови $\geq 6{,}1$ ммоль/л,

ХС-ЛВП < 1 ммоль/л для мужчин, < 1,2 ммоль/л для женщин, ХС-ЛНП ≥ 3 ммоль/л, ТГ ≥ 1,7 ммоль/л) и метаболические индексы (ТГ/ХС-ЛВП, TyG, LAP, VAI) со стандартизацией по возрасту, полу, уровню половых гормонов, наличию ЖКБ.

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) (Таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа ассоциаций адипонектина в ВЖТ с метаболическими параметрами

Параметр	Модель 1 B (общая группа)	Модель 2 B (мужчины)	Модель 3 B (возрастная группа 45–65 лет)	Модель 4 B (общая группа)
Возраст, лет	**0,188** **p = 0,005**	0,089 p = 0,077	**0,182** **p = 0,011**	**0,116** **p = 0,007**
Пол, муж vs жен	−2,672 p = 0,155	—	−2,245 p = 0,048	−1,907 p = 0,098
ИМТ = 25–29,9 кг/м^2, есть vs нет	**−3,533** **p = 0,038**	**−4,303** **p = 0,002**	**−4,397** **p < 0,001**	—
АГ ≥ 140/90 мм рт. ст., есть vs нет	−1,321 p = 0,420	−0,041 p = 0,071	0,707 p = 0,463	—
Глюкоза ≥ 6,1 ммоль/л, есть vs нет	−0,215 p = 0,894	−1,409 p = 0,242	−0,969 p = 0,293	—
ХС-ЛНП ≥ 3,0 ммоль/л, есть vs нет	−0,997 p = 0,532	0,312 p = 0,785	0,167 p = 0,848	—

Параметр	Модель 1 B (общая группа)	Модель 2 B (мужчины)	Модель 3 B (возрастная группа 45–65 лет)	Модель 4 B (общая группа)
Индекс TyG	—	—	—	**−4,670 p = 0,021**
Тестостерон	—	−0,009 p = 0,796	—	—
ЖКБ, есть vs нет	0,495 p = 0,789	1,660 p = 0,081	1,867 p = 0,279	0,449 p = 0,700
Коэффициент детерминации (R^2)	0,278	0,313	0,413	0,158
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЖКБ – желчнокаменная болезнь.				

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) (Таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа ассоциаций резистина в ВЖТ с метаболическими параметрами

Параметр	Модель 1 B (общая группа)	Модель 2 B (возрастная группа 25–44 лет)
Возраст, лет	−1,127 p = 0,422	−1,117 p = 0,985
Пол, муж vs жен	−16,771 p = 0,674	−89,328 p = 0,320
АО, есть vs нет	56,004 p = 0,168	173,134 p = 0,079

Параметр	Модель 1 B (общая группа)	Модель 2 B (возрастная группа 25–44 лет)
ДАД, мм рт. ст.	**−3,704** p = 0,023	**−8,597** p = 0,009
Глюкоза ≥ 6,1 ммоль/л, есть vs нет	−8,195 p = 0,808	−56,994 p = 0,403
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л, есть vs нет	−52,943 p = 0,151	−192,733 p = 0,052
ЖКБ, есть vs нет	22,564 p = 0,571	−97,744 p = 0,238
Коэффициент детерминации (R^2)	0,116	0,374
Примечание: АО – абдоминальное ожирение; ДАД – диастолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ЖКБ – желчнокаменная болезнь.		

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) (Таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа ассоциаций лептина в ВЖТ с метаболическими параметрами

Параметр	Модель 1 B (общая группа)	Модель 2 B (женщины)	Модель 3 B (общая группа)	Модель 4 B (женщины)	Модель 5 B (общая группа)	Модель 6 B (женщины)
Возраст, лет	−1,179 p = 0,314	−3,107 p = 0,012	−0,690 p = 0,577	−2,077 p = 0,139	−0,760 p = 0,543	−2,967 p = 0,019
Пол, муж vs жен	−8,158 p = 0,786	—	20,928 p = 0,544	—	−28,710 p = 0,383	—

Параметр	Модель 1 B (общая группа)	Модель 2 B (женщины)	Модель 3 B (общая группа)	Модель 4 B (женщины)	Модель 5 B (общая группа)	Модель 6 B (женщины)
Глюкоза, ммоль/л	1,827 p = 0,886	20,069 p = 0,093	7,168 p = 0,597	20,713 p = 0,154	1,003 p = 0,942	14,193 p = 0,253
ТГ, ммоль/л	−12,093 p = 0,472	−5,722 p = 0,730	3,127 p = 0,855	−2,112 p = 0,921	−1,914 p = 0,914	4,106 p = 0,804
ОТ, см	**3,740** p = 0,0001	**3,358** p = 0,0001	—	—	—	—
АО, есть vs нет	—	—	**97,980** p = 0,010	**74,040** p = 0,026	—	—
ИМТ, кг/м2	—	—	—	—	**5,821** p = 0,014	**7,135** p = 0,0001
Эстрадиол	—	0,085 p = 0,936	—	0,813 p = 0,523	—	0,738 p = 0,494
ЖКБ, есть vs нет	−9,415 p = 0,764	−62,967 p = 0,040	2,475 p = 0,941	−39,918 p = 0,296	2,987 p = 0,929	−42,964 p = 0,182
Коэффициент детерминации (R^2)	0,347	0,278	0,364	0,372	0,352	0,368

Примечание: ТГ – триглицериды; ОТ – окружность талии; АО – абдоминальное ожирение; ИМТ – индекс массы тела; ЖКБ – желчнокаменная болезнь.

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

Мы также провели логистический регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной указали метаболические индексы ТГ/ХС-ЛВП, TyG, LAP и VAI, а в качестве ковариат – изучаемые адипокины, провоспалительные цитокины и пептидные гормоны в ВЖТ со стандартизацией по возрасту и полу. В связи с отсутствием общепризнанных пороговых значений

для перечисленных метаболических индексов, зависимые переменные были дихотомизированы на основе их медианных значений. Для индекса ТГ/ХС-ЛВП медиана составила 0,89, для TyG – 4,65, для LAP – 32, для VAI – 1,39.

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 жировой ткани (Таблица 3.28). Шанс наличия повышенного (≥ 4,65) индекса инсулинорезистентности TyG, напротив, снижается на 16 % при увеличении уровня адипонектина на 1 мкг/мг жировой ткани (Таблица 3.29).

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.

Таблица 3.28 – 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
Примечание: ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – доверительный интервал; ЖКБ – желчнокаменная болезнь. Выполнено условие мультиколинеарности. Чувствительность модели 68,8 %, специфичность модели 79,2 %.		

Таблица 3.29 – 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
Примечание: ОШ – отношение шансов, 95 % ДИ – доверительный интервал, ОТ – окружность талии, ЖКБ – желчнокаменная болезнь. Выполнено условие мультиколинеарности. Чувствительность модели 47,8 %, специфичность модели 87,8 %.		

Резюме

Таким образом, содержание адипонектина в ВЖТ независимо от пола и возраста обратно ассоциировано с избыточной массой тела и индексом инсулинорезистентности TyG в общей группе пациентов, в группе мужчин и в возрастной группе 45–65 лет. Содержание адипонектина в жировой ткани также обратно ассоциировано с индексом инсулинорезистентности TyG в общей группе пациентов. 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. Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил прямую ассоциацию между шансом наличия индекса LAP выше медианного значения и содержанием лептина в жировой ткани

(ОШ = 1,023; 95 % ДИ 1,004–1,043; p = 0,019), и обратную ассоциацию между шансом наличия индекса инсулинорезистентности TyG более 4,65 и содержанием адипонектина в жировой ткани (ОШ = 0,841; 95 % ДИ 0,712–0,993; p = 0,041).

Далее были изучены ассоциации провоспалительных цитокинов в ВЖТ с метаболическими параметрами и метаболическими индексами.

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) (Таблица 3.30).

Таблица 3.30 – Корреляционный анализ по Спирмену провоспалительных цитокинов в ВЖТ с метаболическими параметрами и метаболическими индексами

Метаболические параметры	Провоспалительные цитокины в ВЖТ		
	IL-6, пг/г ткани	MCP-1, пг/ г ткани	TNF-α, пг/ г ткани
ОТ, см	0,109 p = 0,313	0,120 p = 0,238	−0,070 p = 0,520
ИМТ, кг/м2	0,081 p = 0,453	0,114 p = 0,261	−0,086 p = 0,426
САД, мм рт. ст.	0,0001 p = 0,100	0,000 p = 1,000	0,037 p = 0,731
ДАД, мм рт. ст.	−0,005 p = 0,801	−0,005 p = 0,958	0,003 p = 0,979
Индекс ТГ/ХС-ЛВП	0,179 p = 0,098	0,195 p = 0,053	0,136 p = 0,207
Индекс TyG	0,156 p = 0,149	0,189 p = 0,062	0,179 p = 0,095
Индекс LAP	0,156 p = 0,149	**0,203** p = 0,044	0,043 p = 0,688

Метаболические параметры	Провоспалительные цитокины в ВЖТ		
	IL-6, пг/г ткани	MCP-1, пг/ г ткани	TNF-α, пг/ г ткани
Индекс VAI	**0,213** p = 0,048	**0,220** p = 0,028	0,136 p = 0,208

Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral adiposity index; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; TNF-α – фактор некроза опухоли-α.

Многофакторный линейный регрессионный анализ при включении в модели возраста, пола, наличия АО, гипергликемии, АГ и ЖКБ показал, что MCP-1, прямо ассоциирован с индексом LAP, а TNF-α – с индексом VAI (Таблица 3.31). При включении в модель индексов TyG, ТГ/ХС-ЛВП изучаемые адипокины не продемонстрировали значимых ассоциаций.

Таблица 3.31 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа ассоциаций MCP-1 и TNF-α в ВЖТ с метаболическими параметрами и метаболическими индексами

Параметр	MCP-1 B	TNF-α B
Возраст, лет	3,163 p = 0,717	0,017 p = 0,794
Пол, муж vs жен	109,379 p = 0,626	−0,269 p = 0,879
Глюкоза ≥ 6,1 ммоль/л, есть vs нет	−142,408 p = 0,465	−1,804 p = 0,227
АД ≥ 140/90 мм рт. ст./ лечение АГ, есть vs нет	−212,359 p = 0,318	−0,439 p = 0,791

Параметр	MCP-1 B	TNF-α B
Индекс LAP	**6,161** p = 0,004	—
Индекс VAI	—	**0,946** p = 0,010
ЖКБ, есть vs нет	317,089 p = 0,160	−0,159 p = 0,924
Коэффициент детерминации (R^2)	0,425	0,388
Примечание: АД – артериальное давление; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral adiposity index; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; ЖКБ – желчнокаменная болезнь.		

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

Резюме. Таким образом, содержание MCP-1 в ВЖТ прямо ассоциировано независимо от пола и возраста с индексом LAP, а содержание TNF-α – с индексом VAI.

Следующим шагом стало изучение ассоциаций пептидных гормонов в ВЖТ с метаболическими параметрами и метаболическими индексами.

Корреляционный анализ пептидных гормонов в ВЖТ и метаболических параметров пациентов не продемонстрировал значимых корреляционных связей (Таблица 3.32). Проведенный далее однофакторный регрессионный анализ также не показал значимых ассоциаций.

Таблица 3.32 – Корреляционный анализ пептидных гормонов в ВЖТ с метаболическими параметрами и метаболическими индексами

Метаболические параметры	Пептидные гормоны в ВЖТ								
	Амилин, пг/г ткани	С-пептид, пг/ г ткани	Глюкагон, пг/ г ткани	PP, пг/ г ткани	Грелин, пг/г ткани	GIP, пг/г ткани	GLP-1, пг/г ткани	PYY, пг/г ткани	Секретин, пг/г ткани
ОТ, см	−0,091 p = 0,446	−0,185 p = 0,160	0,320 p = 0,310	−0,114 p = 0,489	0,234 p = 0,141	−0,001 p = 0,992	0,280 p = 0,261	−0,026 p = 0,936	−0,153 p = 0,284
ИМТ, кг/м2	−0,175 p = 0,141	−0,207 p = 0,117	0,197 p = 0,540	−0,029 p = 0,862	0,154 p = 0,337	−0,003 p = 0,981	0,102 p = 0,686	−0,131 p = 0,685	−0,256 p = 0,070
САД, мм рт. ст.	−0,132 p = 0,270	0,007 p = 0,957	0,055 p = 0,866	0,110 p = 0,504	0,093 p = 0,562	0,103 p = 0,442	−0,184 p = 0,466	−0,052 p = 0,872	−0,117 p = 0,414
ДАД, мм рт. ст.	−0,109 p = 0,364	−0,022 p = 0,868	0,175 p = 0,586	0,168 p = 0,308	0,077 p = 0,630	0,027 p = 0,840	−0,270 p = 0,278	−0,133 p = 0,681	−0,149 p = 0,295
Индекс ТГ/ХС-ЛВП	−0,010 p = 0,934	−0,206 p = 0,117	0,284 p = 0,371	−0,282 p = 0,082	0,014 p = 0,931	−0,069 p = 0,609	0,247 p = 0,322	0,351 p = 0,264	0,016 p = 0,913
Индекс TyG	−0,017 p = 0,886	−0,123 p = 0,355	0,535 p = 0,073	−0,092 p = 0,579	0,212 p = 0,183	−0,168 p = 0,207	0,201 p = 0,423	0,090 p = 0,782	−0,152 p = 0,288
Индекс LAP	−0,128 p = 0,284	−0,213 p = 0,106	0,335 p = 0,287	−0,091 p = 0,446	0,235 p = 0,139	−0,172 p = 0,197	0,262 p = 0,294	−0,194 p = 0,546	−0,224 p = 0,115
Индекс VAI	−0,047 p = 0,697	−0,176 p = 0,183	0,215 p = 0,503	−0,321 p = 0,046	0,057 p = 0,722	−0,060 p = 0,655	0,193 p = 0,443	0,246 p = 0,440	−0,023 p = 0,875

Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral adiposity index; PP – панкреатический полипептид; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PYY – пептид YY.

.

Резюме

Таким образом, между изучаемыми пептидными гормонами в ВЖТ и метаболическими параметрами и метаболическими индексами не было получено значимых ассоциаций.

Заключение

Таким образом, нами обнаружены независимо от пола и возраста ассоциации между метаболическими факторами и содержанием некоторых адипокинов в сыворотке крови и ВЖТ. Так, концентрация адипонектина в сыворотке крови обратно ассоциирована с повышенными индексами TyG и ТГ/ХС-ЛВП, в то время как повышенные индексы LAP и VAI напрямую зависят от уровня лептина в сыворотке крови. Повышение индекса LAP более 32 напрямую зависит от концентрации PAI-1 и С-пептида сыворотки крови.

Содержание адипонектина в ВЖТ обратно ассоциировано с избыточной массой тела и индексом инсулинорезистентности TyG, содержание резистина – обратно ассоциировано с ДАД, а содержание лептина – прямо ассоциировано с ОТ, АО и ИМТ. Кроме того, содержание MCP-1 прямо ассоциировано с индексом LAP, а содержание TNF-α – с индексом VAI. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа демонстрируют ассоциации между метаболическими индексами и содержанием адипокинов. Мы выявили прямую ассоциацию между индексом $LAP \geq 32$ и содержанием лептина в ВЖТ и обратную ассоциацию между индексом инсулинорезистентности $TyG \geq 4{,}65$ и содержанием адипонектина в ВЖТ.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Мы изучили метаболические факторы риска и метаболические индексы у лиц с АО в сравнении с лицами без него.

Нами было показано, что среди пациентов с АО в сравнении с лицами без АО были выявлены следующие метаболические нарушения: 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 чаще регистрировались АГ, ИБС и СД2 в анамнезе.

Совокупность выявленных изменений соответствует диагностической структуре МС согласно современным международным критериям (IDF, NCEP ATP III), где абдоминальное ожирение рассматривается как ключевой компонент и патогенетическая основа синдрома. К дополнительным критериям МС относятся гипергликемия, атерогенная дислипидемия (гипертриглицеридемия и снижение ХС-ЛВП) и АГ [147]. Центральное ожирение играет инициирующую роль в формировании МС, поскольку избыточное накопление висцеральной жировой ткани сопровождается ее функциональной перестройкой. Дисфункциональная жировая ткань характеризуется повышенной секрецией свободных жирных кислот и провоспалительных цитокинов при одновременном снижении продукции адипонектина, что способствует развитию инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии и артериальной гипертензии, формируя патогенетически замкнутый круг метаболических нарушений. Инсулинорезистентность ухудшает способность инсулина подавлять выработку печенью липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), что приводит к повышению уровня ТГ. Одновременно с этим часто наблюдается низкий уровень ХС-ЛВП, вероятно, из-за повышенной активности белка-переносчика эфиров холестерина (CETP) и замедления созревания частиц ХС-ЛВП. Этот дислипидемический профиль значительно повышает риск ССЗ. АГ

является частым спутником ожирения. Ключевым патогенетическим механизмом ее формирования выступает эндотелиальная дисфункция. В норме инсулин реализует вазодилатирующее действие через стимуляцию синтеза оксида азота, однако при ИР этот эффект существенно ослабляется, что смещает баланс в сторону вазоконстрикции. Гиперинсулинемия дополнительно активирует симпатическую нервную систему, усиливая продукцию катехоламинов, повышая сердечный выброс и общее периферическое сосудистое сопротивление. Параллельно возрастает реабсорбция натрия в почках, увеличивается объем циркулирующей крови и поддерживается стойкое повышение артериального давления. Пролиферативное воздействие инсулина на гладкомышечные клетки сосудов способствует ремоделированию артериол и дальнейшему росту сосудистого сопротивления. Важным звеном является и активация РААС вследствие изменений регуляции экспрессии ангиотензиногена в почечной ткани, что усиливает вазоконстрикторные и объемзависимые механизмы гипертензии. Провоспалительные и протромботические состояния являются еще одним критическим аспектом МС. Избыточная ВЖТ секретирует провоспалительные цитокины, такие как TNF-α и IL-6, способствуя развитию хронического воспаления. Это воспаление в сочетании с ИР способствует развитию протромботического состояния, повышая уровень PAI-1 и фибриногена, что повышает риск образования тромбов и сердечно-сосудистых событий [1, 7, 17, 22, 28, 58]. Метаболические нарушения предрасполагают к повышенному риску ССЗ, в частности ИБС, ИМ, хронической сердечной недостаточности, инсульту, АГ и СД2 [146]. В исследовании Yamamoto Y. et al., включившем 46 324 пациента, было показано, что для лиц с ожирением, определяемым по ИМТ или ОТ, характерен достоверно высокий риск возникновения АГ, СД2 и дислипидемии [74]. Кроме того, распространенность кардиометаболических заболеваний, таких как АГ, СД2, дислипидемия, ССЗ, хроническая болезнь почек, НАЖБП, а также коморбидность (наличие ≥ 2 кардиометаболических заболеваний) растет с увеличением ОТ [128].

Полученные нами результаты согласуются с данными мировых исследований: лица с АО имели более высокие показатели ИМТ, АД, ТГ при более низких показателях ХС-ЛВП, более высокие уровни глюкозы и метаболические индексы. К тому же, у них чаще диагностировались АГ, ИБС и СД2.

Также было оценено содержание в крови и в ВЖТ метаболических биомолекул у лиц с АО в сравнении с лицами без него.

Нами было выявлено, что при сравнении пациентов с АО и без него были обнаружены следующие различия в концентрации адипокинов и метаболических биомолекул в сыворотке крови: у пациентов с АО уровни адипонектина, MCP-1, GIP и GLP-1 в сыворотке крови были ниже, чем у пациентов без АО, уровни PAI-1 и С-пептида, напротив, характеризовались более высокими значениями. В ВЖТ значимые различия были получены только для лептина – у лиц с АО его содержание было выше более чем в 2 раза, чем у лиц без АО.

Наши результаты согласуются с данными Fiorotti A. M. et al. В данном исследовании у пациентов с ожирением после бариатрической операции наблюдалось значительное увеличение адипонектина (+107 %) и снижение PAI-1 (−11,1 %) [111]. Исследование Полонской Я. В. и соавт. показало, что уровень адипонектина у молодых пациентов без АГ был ниже в 1,35 раза в группе с АО, однако уровни адипсина, липокалина-2, резистина и PAI-1 не зависели от наличия АО. В группе с АГ значимо более высокий уровень PAI-1 был в подгруппе с АО [48]. Исследование, проведенное среди мексиканских женщин, показало обратную корреляцию адипонектина с ВЖТ, в то время как MCP-1 был напрямую асоциирован с ВЖТ [159], что лишь частично согласуется с результатами нашего исследования. В исследовании Каштановой Е. В. и соавт. у пациентов с АО, независимо от наличия СД2, уровни С-пептида и GLP-1 были выше, чем у лиц без АО [8]. Эти данные противоречат полученному в нашем исследовании паттерну для GLP-1, однако согласуется с данными для С-пептида. Уровень GLP-1 в подгруппе пациентов с нестабильными бляшками и АО был в 1,5 раза выше, кроме того, GLP-1 был напрямую связан с АО в исследовании Гарбузовой Е. В.

и соавт., что также противоречит нашим результатам [61]. В исследовании Полонской Я. В. и соавт. уровни С-пептида и GLP-1 были ассоциированы с АО [48]. В другом исследовании, изучавшем взаимосвязь между гипертрофией эпикардиальных адипоцитов и циркулирующими адипокинами, метаболизмом глюкозы и липидов было обнаружено, что статистически значимыми детерминантами выраженной гипертрофии адипоцитов ЭЖТ являются снижение уровня адипонектина, повышение вчСРБ и С-пептида, который отражает биосинтез и секрецию инсулина [15]. При сравнении пациентов с морбидным ожирением, наблюдаемыми перед и после бариатрической операции, с участниками без ожирения были обнаружены следующие различия: достоверно более низкие значения адипонектина у пациентов с морбидным ожирением по сравнению с лицами без ожирения; в группе пациентов без ожирения наблюдался более высокий уровень адипсина по сравнению с пациентами с морбидным ожирением, причем как перед бариатрической операцией, так и через 3–7 месяцев и через 7 месяцев после проведения оперативного вмешательства. У пациентов с морбидным ожирением до бариатрической операции определялся более высокий уровень PAI-1, чем у участников без ожирения. Уровень GLP-1 был выше у пациентов перед бариатрией и в течение 3–7 месяцев после операции, через 7 месяцев он был идентичен показателям контрольной группы. Пациенты с морбидным ожирением до бариатрической операции имели более низкие уровни MCP-1 по сравнению с контрольной группой. Исследование показало более низкие уровни TNF-α и С-пептида у пациенток с морбидным ожирением как до, так и после оперативного вмешательства по сравнению с контрольной группой [101]. Результаты нашего исследования частично согласуются с приведенными данными исследования. Это справедливо для адипонектина, PAI-1, MCP-1. Изменения уровня адипокинов после бариатрической операции помимо улучшения антропометрических параметров, воспалительных маркеров в другом исследовании также проявлялись повышением уровня адипонектина и снижением уровня лептина [99]. Полученные нами результаты, демонстрирующие парадоксальное снижение уровня MCP-1 в сыворотке крови у пациентов с АО по

сравнению с группой без АО, на первый взгляд, вступают в противоречие с классической концепцией метавоспаления. Однако подобные «инвертированные» ассоциации на системном уровне уже были зафиксированы ранее [4]. Выявленные особенности могут быть обоснованы феноменом тканевой компартментализации и таргетной секвестрации. Активно продуцируемый висцеральными адипоцитами MCP-1 локально связывается специфическими рецепторами CCR2 для рекрутирования макрофагов в жировое депо, что может приводить к кажущемуся «истощению» его пула в периферическом русле. Дополнительным значимым фактором контроля экспрессии провоспалительных медиаторов у лиц с АО могла стать медикаментозная терапия (в частности, применение статинов, ингибиторов РААС), обладающая доказанным плейотропным противовоспалительным эффектом [98].

Также мы изучили ассоциации между содержанием метаболических биомолекул в крови и в ВЖТ у лиц с АО в сравнении с лицами без него.

Мы показали, что 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 адипсина и лептина. Таким образом, концентрации в крови адипсина и лептина 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.

Экспрессия лептина происходит непосредственно в жировой ткани, в желудке, в плаценте и, возможно, в молочной железе. Фактически лептин является частью регуляции гомеостаза и поддержания постоянства внутренней среды [181]. Лептин наряду с провоспалительными цитокинами IL-6, TNF-α, MCP-1 поддерживает хроническое воспаление в жировой ткани [142]. Исследование Поляковой Е. А. и соавт. демонстрирует отсутствие значимых

связей между уровнем мРНК гена лептина и уровнем лептина сыворотки крови [54].

В исследовании Milek M. et al. экспрессия мРНК адипсина в ВЖТ коррелировала с уровнем адипсина в сыворотке крови в однофакторном линейном регрессионном анализе, но эта связь не выдерживала поправки на возраст, пол и ИМТ [72]. По данным Kang Y. E. et al., изучавших провоспалительные цитокины MCP-1 и TNF-α, ассоциации в крови и ВЖТ обнаружены не были [192].

Мы исследовали ассоциации метаболических биомолекул в сыворотке крови и ВЖТ с наличием метаболических факторов риска и метаболическими индексами.

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 жировой ткани 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. Нами также установлено, что индекс LAP ≥ 32 прямо и независимо от пола и возраста ассоциирован с содержанием лептина в ВЖТ, а индекс инсулинорезистентности TyG $\geq 4{,}65$ независимо от пола, возраста и ОТ обратно ассоциирован с содержанием адипонектина в ВЖТ. В нашем исследовании концентрация адипонектина в сыворотке крови независимо от пола, возраста была обратно ассоциирована с повышенными индексами TyG, LAP и ТГ/ХС-ЛВП, а шанс наличия повышенных индексов LAP и VAI напрямую зависели от уровня лептина в сыворотке крови. Повышение индекса LAP ≥ 32 напрямую зависело от концентрации PAI-1 и С-пептида сыворотки крови.

Адипонектин представляет собой белок со сложной третичной структурой, синтезируемый адипоцитами. Воздействие адипонектина на организм становится возможным благодаря рецепторам AdipoR1 и AdipoR2. AdipoR1 можно встретить во многих тканях организма, но в большей степени он экспрессируется в скелетных мышцах. AdipoR2 представлен преимущественно в клетках печени. С помощью данных рецепторов адипонектин оказывает многочисленные метаболические эффекты [29]. Один из важнейших эффектов адипонектина заключается в преодолении ИР – он повышает чувствительность к инсулину органов-мишеней (печень и скелетные мышцы) за счет усиления окисления жирных кислот и стимуляции утилизации глюкозы через активацию сигнального пути AMPK. Уровень адипонектина в сыворотке крови обратно пропорционален ИМТ, уровню триглицеридов и резистентности к инсулину [186]. В исследовании Derosa G. et al. находит подтверждение теория об участии дисфункции жировой ткани, проявляющейся снижением уровня адипонектина и повышением уровня резистина в крови, в развитии СД2 [70]. Кроме того, адипонектин подавляет воспалительный процесс и, возможно, атерогенез за счет подавления миграции моноцитов и макрофагов и их превращения в пенистые клетки [162]. Исследования адипонектина в ЖТ не многочисленны и противоречивы. Изучение адипонектина проводилось в ВЖТ иной локализации – эпикардиальном и периваскулярном жировых депо у пациентов с ИБС. Исследование Груздевой О. В. и соавт. демонстрирует снижение концентрации мРНК адипонектина у пациентов с ИБС, причем, чем более выражено атеросклеротическое поражение коронарного русла, тем ниже уровень экспрессии гена адипонектина [51]. В исследовании Sirbu A. E. et al. не было получено связи между содержанием мРНК адипонектина в ВЖТ и ИМТ или ОТ, а также адипонектином сыворотки, однако участники с ожирением и инсулинорезистентностью, оцениваемой при помощи индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, имели более низкие уровни экспрессии адипонектина, чем участники без инсулинорезистентности [66]. Снижение содержания адипонектина в висцеральной и подкожной жировой ткани у лиц с

ожирением было продемонстрировано в исследованиях Hörbelt T. et al. [187] и Jonas M. I. et al. [68].

Одной из первооткрытых функций резистина стало формирование резистентности к инсулину, что легло в основу его названия. Позднее было показано, что резистин обладает широким рядом эффектов: оказывает влияние на липидный обмен; способствует синтезу и секреции провоспалительных цитокинов и дифференциации моноцитов в макрофаги. Кроме того, влияет на сократимость сердца, активность гладкомышечных клеток, ангиогенез, проницаемость эндотелия, функцию почек [173]. Впервые резистин был обнаружен в адипоцитах грызунов и считался белком, синтезируемым исключительно в жировой ткани, однако у человека наиболее высокие уровни его экспрессии были зарегистрированы в клетках костного мозга [171]. Высокие уровни мРНК и белка резистина при одновременном снижении адипонектина в подкожной жировой ткани были характерны для лиц с ожирением. При этом в ВЖТ значимых различий получено не было [68]. В другом исследовании была обнаружена связь между резистином жировой ткани и нарушенной гликемией натощак у женщин Южной Азии [84]. Наши данные свидетельствуют о наличии связи между резистином и уровнем ДАД, что впервые показано для жировой ткани, однако ранее уже было описано для его циркулирующей формы [65, 85, 207]. Примечательно, что эта зависимость носит обратный характер, то есть при увеличении ДАД, концентрация резистина снижается. Механизм, лежащий в основе действия резистина при возникновении АГ, остается не известным. Исследование, проведенное на мышах, позволяет выдвинуть предположение, что в основе данного эффекта лежит активация резистином ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) через путь TLR4/P65/Agt, в результате чего увеличивается экспрессия ангиотензиногена, предшественника ангиотензина II, основного эффектора РААС. В пользу данной теории свидетельствует также отсутствие повышения АД после введения резистина мышам на фоне предварительного лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [170]. Другой потенциальный механизм основан на снижении экспрессии

эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), снижении биодоступности NO, что в свою очередь ведет к нарушению эндотелий-зависимой вазорелаксации [169].

Лептин – первый адипокин, выделенный из жировой ткани и открывший эпоху изучения жирового депо с позиции эндокринного органа. Его физиологические эффекты реализуются через специфический рецептор LEPR, который широко экспрессируется как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях. Основные нейрональные мишени лептина локализованы в гипоталамусе, в частности в аркуатном (дугообразном) ядре, участвующем в регуляции энергетического гомеостаза. В норме лептин подавляет аппетит и снижает накопление липидов в адипоцитах. Однако при ожирении развивается центральная и периферическая лептинорезистентность, приводящая к нарушению формирования чувства насыщения, несмотря на избыточные энергетические запасы и высокую концентрацию циркулирующего адипокина [141].

В исследованиях Hörbelt T. et al. [187] и Korac A. et al. [60] при сравнении содержания лептина в ВЖТ у лиц с различной массой тела были продемонстрированы существенно более высокие значения данного адипокина у пациентов с ожирением. Результаты нашего исследования подтверждают и расширяют эти данные: содержание лептина в висцеральной жировой ткани напрямую ассоциировано с ИМТ, ОТ и наличием АО. Известно, что объем жирового депо и размер самих адипоцитов являются фундаментальными факторами, определяющими интенсивность биосинтеза и секреции лептина [119].

Известно, что лептин демонстрирует выраженный половой диморфизм: в общей популяции и у лиц с МС женщины характеризуются более высокими уровнями циркулирующего лептина и более высокой экспрессией его мРНК в подкожной жировой ткани по сравнению с мужчинами аналогичного возраста и ИМТ [27, 64, 83]. В основе этих различий традиционно рассматривают стимулирующее влияние эстрогенов (в частности, 17β-эстрадиола) на синтез лептина, а также ингибирующий эффект андрогенов [191]. Кроме того, композиция тела у женщин, в отличие от мужчин, характеризуется большей жировой массой и особенностями распределения жира с преобладанием

подкожной жировой ткани над висцеральной [91]. Наряду с этим скорость секреции лептина адипоцитами у женщин в 2–3 раза выше, чем у мужчин [150].

В исследовании Поляковой Е. А. и соавт., целью которого стала оценка экспрессии гена лептина в эпикардиальной жировой ткани и подкожной жировой ткани у пациентов с ИБС, прослеживались половые различия в экспрессии данного адипокина. У мужчин экспрессия гена лептина преобладала в эпикардиальной жировой ткани, у обследуемых женщин, напротив, наиболее высокий уровень лептина наблюдался в подкожной жировой ткани [55].

Однако в нашем исследовании при проведении многофакторного линейного регрессионного анализа связь показателей антропометрического и висцерального ожирения (ОТ, АО, ИМТ) с содержанием лептина непосредственно в висцеральной жировой ткани сохраняла свою статистическую значимость независимо от пола, а также после стандартизации по полу с включением в модель сывороточного эстрадиола.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при развитии АО масса и степень гипертрофии висцеральных адипоцитов выступают ведущей независимой детерминантой местной продукции лептина, перекрывая модулирующее влияние половых стероидов. В отличие от подкожной жировой ткани, где продукция лептина в значительной степени чувствительна к эстрогенному фону, висцеральное жировое депо при патологическом накоплении демонстрирует автономную гиперсекрецию адипокинов, обусловленную тканевой гипоксией и местным хроническим воспалением.

Помимо прямой связи с антропометрическими маркерами ожирения, гиперлептинемия тесно ассоциирована с ИР и гиперинсулинемией, что позволяет рассматривать высокий уровень тканевого и системного лептина в качестве важного патогенетического фактора и предиктора метаболических нарушений. Так, гиперлептинемия наблюдается при СД2 и вносит вклад в прогрессирование этого заболевания. В связи с этим лептин и его сигнальные пути рассматриваются в качестве перспективных терапевтических мишеней. Примечательно, что устойчивое снижение уровня циркулирующего лептина наблюдается на фоне

терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2), что связывают как с редукцией массы висцерального жира, так и с улучшением метаболического профиля адипоцитов [14].

Несмотря на убедительные доказательства ключевой роли ожирения в развитии ИР, механизмы, лежащие в основе данного процесса, остаются предметом обсуждения. Наиболее перспективным объяснением считается высвобождение увеличенными адипоцитами свободных жирных кислот, активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, запускающее системное низкоинтенсивное воспаление, которое, в свою очередь, способствует нарушению чувствительности тканей к инсулину [77].

При ожирении наблюдается гипертрофия адипоцитов и секреция ими хемоаттрактантных молекул, таких как MCP-1 и MIF, и провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6). Эти молекулы привлекают в ЖТ иммунные клетки – Т-клетки, моноциты, дендритные клетки. Рекрутированные иммунные клетки способствуют поддержанию хронического воспаления в жировой ткани, что запускает формирование инсулинорезистентности и атеросклероза [124, 145]. MCP-1, или CCL2, относится к семейству CC хемокинов. Хемокины представляют собой семейство сигнальных белков молекулярной массой 8–14 кДа, секретируемых клетками иммунной системы. Их роль заключается в регуляции движения других клеток в ответ на химический стимул (хемотаксис) [180]. Хорошо известно участие MCP-1 в патогенезе атеросклероза: высокое содержание MCP-1 в атеросклеротических бляшках связано с увеличением размера липидных ядер, снижением содержания коллагена, уменьшением количества гладкомышечных клеток, кровоизлияниями внутри бляшки, изменением матрикса и увеличением числа серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [124]. В ряде крупных исследований было показано, что инсулинорезистентность является частым спутником ожирения, но механизмы ее формирования продолжают активно изучаться [26]. Повышенная экспрессия MCP-1 ЖТ способствует формированию резистентности к инсулину и инфильтрации макрофагов в ЖТ. Уровень циркулирующего MCP-1 значительно

повышается при сахарном диабете 1 и 2 типа [144]. В исследовании Kang Y. E. et al. пациенты с ожирением имели более высокие уровни экспрессии мРНК MCP-1 и TNF-α. При этом экспрессия мРНК MCP-1 не коррелировала с индексом инсулинорезистентности HOMA-IR, в отличие от TNF-α, для которого прослеживалась положительная корреляция с HOMA-IR ($r = 0,462$; $p = 0,035$) [192]. В нашем исследовании была установлена прямая ассоциация MCP-1 в ВЖТ с индексом LAP, что согласуется с мировыми данными для циркулирующего MCP-1, и расширяет их, поскольку впервые была обнаружена прямая ассоциация между содержанием MCP-1 в ВЖТ и индексом LAP.

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) – это гликопротеин из семейства ингибиторов сериновых протеаз, являющийся одним из основных физиологических регуляторов фибринолитической системы. Он экспрессируется и секретируется различными клетками, среди которых ключевое значение в контексте метаболических нарушений имеют адипоциты, эндотелий сосудов, гепатоциты и тромбоциты (в последних хранится более 90 % всего пула данных молекул). Основная функция PAI-1 состоит в ингибировании тканевого (t-PA) и урокиназного (u-PA) активаторов плазминогена, что приводит к подавлению фибринолиза и замедлению лизиса тромбов. Повышенный уровень PAI-1 в плазме устойчивый маркер АО, метаболического синдрома и СД2. В основе повышения уровня PAI-1 при инсулинорезистентности лежит стимуляция инсулином экспрессии гена *SERPINE1* в гепатоцитах и адипоцитах, индукция PAI-1 TNF-α, IL-1β и TGF-β, секреция которых повышена в дисфункциональной жировой ткани, свободные жирные кислоты, триглицериды и липопротеины очень низкой плотности увеличивают продукцию PAI-1 в эндотелии и печени [80]. Полученная нами ассоциация между уровнем PAI-1 в сыворотке и шансом повышенного индекса LAP имеет патофизиологическое обоснование. LAP – индекс, отражающий избыточное накопление липидов, тесно связан с инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением. Следовательно, PAI-1 и LAP являются взаимосвязанными маркерами единого патологического процесса, дисфункции адипоцитов и связанного с ней системного воспаления,

дислипидемии и гипофибринолиза. Наши данные подтверждают, что PAI-1 выступает одним из молекулярных звеньев, опосредующих повышенный кардиометаболический риск, который оценивается с помощью индекса LAP.

С-пептид представляет собой полипептидный фрагмент проинсулина (предшественника инсулина), который высвобождается из β-клеток поджелудочной железы в кровоток в эквимолярном количестве с инсулином. Однако в отличие от инсулина, который быстро элиминируется из кровотока после связывания с рецептором, С-пептид практически не захватывается печенью при первом прохождении. Это определяет его значительно более длительный период полувыведения из циркуляции [182]. Повышенный уровень С-пептида в сыворотке крови связан с более высоким риском как сердечно-сосудистых заболеваний, так и смертности от всех причин [177]. Стойкое повышение уровня С-пептида в крови – прямое свидетельство компенсаторной гиперинсулинемии, которая является классическим ответом на инсулинорезистентность периферических тканей. Обнаруженная нами ассоциация уровня С-пептида с повышенным индексом LAP согласуется с первой и наиболее доказанной ролью – С-пептид классический и стабильный маркер длительной гиперинсулинемии, являющейся компенсаторным ответом на инсулинорезистентность при АО.

Фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) известен как ключевой провоспалительный цитокин, играющий центральную роль в патогенезе атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [175]. TNF-α стимулирует эндотелиальную дисфункцию, способствует трансформации моноцитов в макрофаги и их дальнейшей активации в атеросклеротических бляшках, индуцирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, способствуя формированию неоинтимы [94, 154, 203]. Кроме того, он стал одним из первых медиаторов воспаления, для которого была установлена связь с инсулинорезистентностью при ожирении [127, 131]. Эта закономерность подтверждается и для TNF-α, вырабатываемого ВЖТ [192]. Наши результаты согласуются с этими данными: TNF-α прямо ассоциирован с индексом VAI. Механизмы, лежащие в основе эффекта TNF-α при развитии

инсулинорезистентности, до конца не изучены. Однако известно, что увеличение системного TNF-α при ожирении способствует активации ключевых сигнальных путей, включая белки IKK, p38 MAPK, JNK и PKC. Эти белки напрямую воздействуют на остатки серина в рецепторе инсулина и нарушают фосфорилирование тирозина, что приводит к развитию инсулинорезистентности в жировой ткани, мышцах и печени. TNF-α также активирует PTP1B (тирозинфосфатазу 1B), который подавляет сигнализацию инсулина путем дефосфорилирования остатков фосфотирозина в рецепторе инсулина и белке IRS [77].

Таким образом, полученные нами результаты в отношении распространенности метаболических нарушений у лиц с АО в сравнении с лицами без него не противоречат данным российских и зарубежных ученых. В отношении различий в концентрации метаболических биомолекул в сыворотке крови наши результаты частично отличаются от данных других исследователей. Это касается различий в концентрации MCP-1 и GLP-1 в сыворотке крови. В отношении поиска прямых ассоциаций между концентрацией метаболических бимолекул в крови и в ВЖТ наши результаты нашли подтверждение лишь для адипсина. В нашем исследовании впервые была показана прямая корреляция между концентрацией лептина сыворотки крови и его содержанием в ВЖТ. В отношении поиска ассоциаций метаболических биомолекул в ВЖТ с наличием метаболических факторов риска нами впервые были получены следующие результаты. В нашем исследовании впервые для жировой ткани была показана связь между содержанием резистина в ВЖТ и уровнем ДАД. В нашем исследовании была обнаружена прямая ассоциация MCP-1 в ВЖТ с индексом LAP, что расширяет мировые данные. Нами впервые было установлено, что шанс наличия индекса $LAP \geq 32$ увеличивается на 2,2 % при увеличении содержания лептина на 1 нг/г жировой ткани независимо от пола и возраста, а шанс наличия индекса инсулинорезистентности $TyG \geq 4{,}65$ снижается на 16 % при увеличении уровня адипонектина на 1 мкг/мг жировой ткани независимо от пола, возраста и ОТ.

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 висцеральной жировой ткани. 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 $\geq 4{,}65$ 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; ($p < 0,001$)), MCP-1 (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 висцеральной жировой ткани адипокина лептина.

2. Концентрации в крови адипокинов адипсина и лептина напрямую отражают содержание этих молекул в ВЖТ, причем независимо от наличия АО.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АО	абдоминальное ожирение
ВЖТ	висцеральная жировая ткань
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДПП-4	дипептидилпептидаза-4
ЖТ	жировая ткань
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИР	инсулинорезистентность
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
МЗО	метаболически здоровое ожирение
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
МС	метаболический синдром
НАЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
ОБ	окружность бедер
ОР	относительный риск
ОТ	окружность талии
ОХС	общий холестерин
ПВЖТ	периваскулярная жировая ткань
ПЖТ	подкожная жировая ткань
РААС	ренин- ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СД2	сахарный диабет 2 типа
СРБ	С-реактивный белок

ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды
ХС-ЛВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-неЛВП	холестерин липопротеинов невысокой плотности
ЭЖТ	эпикардиальная жировая ткань
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
PYY	пептид YY
TNF-α	фактор некроза опухоли альфа
TyG	триглициридно-глюкозный индекс
TyG-BMI	триглицеридно-глюкозный-индекс массы тела
TyG-WC	триглицеридно-глюкозный индекс-окружность талии
VAI	индекс висцерального ожирения
WISP1	WNT1-inducible signaling pathway protein-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальные жировые депо и их ассоциации с инсулинорезистентностью у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / Н. И. Рюмшина, О. А. Кошельская, Н. В. Нарыжная [и др.] – DOI: 10.15829/1728-8800-2026-4439. – Текст : электронный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2026. – Т. 25, № 2. – С. 14–22. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_89071745_58581216.pdf (дата обращения: 11.04.2026).

2. Адипокиновый статус и его ассоциация с ремоделированием миокарда у пациентов с пороком митрального клапана / И. Н. Ляпина, Е. В. Дрень, Е. Е. Горбатовская [и др.]. – DOI: 10.24022/1997-3187-2025-19-4-469-480. – Текст : электронный // Креативная кардиология. – 2025. – Т. 19, № 4. – С. 469–480. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_83238308_70662057.pdf (дата обращения: 15.03.2026).

3. Адипокиновый статус и экспрессия генов лептина и адипонектина из эпикардиальной и подкожной жировой ткани у кардиохирургических пациентов с пороком митрального клапана: одномоментное исследование / Е. В. Дрень, И. Н. Ляпина, Е. Е. Горбатовская [и др.]. – DOI: 10.29001/2073-8552-2025-40-4-71-80. – Текст : электронный // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2025. – Т. 40, № 4. – С. 71–80. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/adipokinovyy-status-i-ekspressiya-genov-leptina-i-adiponektina-iz-epikardialnoy-i-podkozhnoy-zhirovoy-tkani-u-kardiohirurgicheskih (дата обращения: 21.03.2026).

4. Адипокины крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения / Ю. И. Рагино, Л. В. Щербакова, В. И. Облаухова [и др.]. – DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1369. – Текст : электронный // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 32–38. – URL: file:///D:/user/Downloads/1369-6635-1-PB.pdf (дата обращения: 15.03.2026).

5. Алфёрова, В. И. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) / В. И. Алфёрова,

С. В. Мустафина. – DOI: 10.14341/omet12809. – Текст : электронный // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 96–105. – URL: https://www.omet-endojournals.ru/jour/article/view/12809 (дата обращения: 21.03.2026).

6. Альтернативный способ оценки висцерального ожирения при диагностике метаболического синдрома / Н. Г. Веселовская, Г. А. Чумакова, А. В. Отт [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 3 (107). – С. 82–86.

7. Ассоциации адипокинов и гиперХС ЛПНП у молодых людей с абдоминальным ожирением / А. Д. Афанасьева, Л. В. Щербакова, Я. В. Полонская [и др.]. – DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-401-411. – Текст : электронный // Атеросклероз. – 2025. – Т. 21, № 4. – С. 401–411. – URL: https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/article/view/1148 (дата обращения: 21.03.2026).

8. Ассоциации уровней адипоцитокинов и метаболических гормонов у молодых людей 25–44 лет с сахарным диабетом 2 типа и абдоминальным ожирением / Е. В. Каштанова, Я. В. Полонская, Л. В. Щербакова [и др.]. – DOI: 10.14341/omet12974. – Текст : электронный // Ожирение и метаболизм. 2024. – Т. 21, № 1. – С. 14–23. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_65576702_20322701.pdf (дата обращения: 11.04.2026).

9. Бабенко, А. Ю. Взаимосвязь фенотипа ожирения с гормональными нарушениями / А. Ю. Бабенко. – DOI: 10.7868/S2658655X25120023. – Текст : электронный / Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2025. – Т. 111, № 12. – С. 1880–1906. – URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=86975912 (дата обращения: 21.03.2026).

10. Барабанова, Н. А. Роль адипокинов и остеопротегерина в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа : специальность 14.01.02 «Эндокринология»; 14.01.05 «Кардиология» : дис. … канд. мед. наук / Барабанова Наталья Александровна. – Самара, 2015. – 118 с.

11. Вавилова, Т. П. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний / Т. П. Вавилова, А. П. Плетень, Р. К. Михеев // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 2. – С. 5–13.

12. Вербовой, А. Ф. Значение адипокинов в клинической практике / А. Ф. Вербовой, И. А. Цанава. – DOI: 10.18565/pharmateca.2019.14.40-46. – Текст : электронный // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 14. – С. 40–46. – URL: https://pharmateca.ru/articles/Znachenie-adipokinov-v-klinicheskoi-praktike.html (дата обращения: 21.03.2026).

13. Вербовой, А. Ф. Инсулинорезистентность – общий враг эндокринологов и кардиологов / А. Ф. Вербовой, Ю. А. Долгих. – DOI: 10.18565/pharmateca.2021.12.26-35. – Текст : электронный // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 12. – С. 26–35. – URL: https://pharmateca.ru/articles/Insulinorezistentnost-obshii-vrag-endokrinologov-i-kardiologov.html (дата обращения: 21.03.2026).

14. Вербовой, А. Ф. Ожирение – основа метаболического синдрома / А. Ф. Вербовой, Н. И. Вербовая, Ю. А. Долгих // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 142–149.

15. Взаимосвязь гипертрофии эпикардиальных адипоцитов с адипокинами, воспалением и метаболизмом глюкозы и липидов / О. А. Кошельская, Н. В. Нарыжная, И. В. Кологривова [и др.]. – DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-65-75. – Текст : электронный // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 1. – С. 64–74. – URL: https://elibrary.ru/contents.asp?titleid=75240 (дата обращения: 11.04.2026).

16. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска / Г. А. Чумакова, Т. Ю. Кузнецова, М. А. Дружилов, Н. Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 7–14

17. Датиева, Л. Р. Роль адипокинов в развитии воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме, современный взгляд (обзор литературы) / Л. Р. Датиева, Н. К. Кайтмазова. – DOI: 10.24412/1609-21632024-4-123-130. –

Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. – 2024. – № 4. – С. 123–130. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-adipokinov-v-razvitii-vospaleniya-zhirovoy-tkani-pri-metabolicheskom-sindrome-sovremennyy-vzglyad-obzor-literatury (дата обращения: 11.04.2026).

18. Драпкина, О. М. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, Л. О. Палаткина // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 203–208.

19. Драпкина, О. М. Оценка уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и гипертрофией миокарда левого желудочка / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель, Т. А. Деева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 14 (1). – С. 27–33.

20. Дружилов, М. А. «Парадоксы ожирения»: основные причины формирования «обратной» кардиоваскулярной эпидемиологии / М. А. Дружилов, Т. Ю. Кузнецова, О. Ю. Дружилова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 92–98.

21. Дружилов, М. А. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска / М. А. Дружилов, Т. Ю. Кузнецова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 161–167.

22. Жариков, А. Ю. Метаболический синдром: этиология, патогенез и методы моделирования (обзор литературы) / А. Ю. Жариков, С. С. Белокуров, А. А. Чударева. – DOI: 10.31684/25418475-2024-1-99. – Текст : электронный // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – № 1 (33). – С. 99–105. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_64859878_36631905.pdf (дата обращения: 11.04.2026).

23. Жировое депо сердца: вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, методы визуализации и возможности его коррекции / Е. С. Братилова, В. А. Качнов, В. В. Тыренко [и др.]. – DOI: 10.17816/brmma50562. – Текст : электронный // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 3 (71). – С. 211–216. –

URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44190992_60014932.pdf (дата обращения: 21.03.2026).

24. Изменения композиционного состава тела: роль интерлейкинов и адипокинов / Р. Р. Гизатуллина, Э. М. Гафурьянова, Д. Г. Жаманкулова, А. В. Тюрин. – DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-10-5. – Текст : электронный // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2025. – Т. 9, № 10. – С. 726–734. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_88849590_29367196.pdf (дата обращения: 15.03.2026).

25. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению / Е. В. Шляхто, С. В. Недогода, А. О. Конради [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 7–13.

26. Лавренова, Е. А. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия / Е. А. Лавренова, О. М. Драпкина. – DOI: 10.14341/omet9759. – Текст : электронный // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 48–55. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_42901331_82043893.pdf (дата обращения: 11.04.2026).

27. Лептин и метаболический синдром / Е. А. Чубенко, О. Д. Беляева, О. А. Беркович [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 10. – С. 945–965.

28. Лосенкова, С. С. Особенности развития воспалительных изменений в жировой ткани и их значение для развития некоторых осложнений избыточной массы тела / С. С. Лосенкова, Ю. Р. Распотнюк, М. В. Попугайло. – DOI: 10.18411/trnio-06-2023-427. – Текст : электронный // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – № 98–8. – С. 103–106. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_54183351_25192391.pdf (дата обращения: 11.04.2026).

29. Маркова, Т. Н. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме / Т. Н. Маркова, Н. К. Мищенко, Д. В. Петина. – DOI: 10.14341/probl12805. – Текст : электронный // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 1. – С. 73–80. –

URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_48055167_53224007.pdf (дата обращения: 11.04.2026).

30. Метаболический синдром: новые аспекты старой проблемы / Ю. А. Васюк, И. А. Садулаева, Е. Н. Ющук [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2007. – № 13 (2). – С. 34–36.

31. Насрашвили, Н. В. Инновационные подходы стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, вторичная профилактика : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»; 14.01.05 «Кардиология» : автореф. дис. … канд. мед. наук / Насрашвили Наталья Всеволодовна. – Томск, 2017. – 28 с.

32. Облаухова, В. И. Эффекты биомаркеров, секретируемых висцеральными адипоцитами, на сердечно-сосудистую систему / В. И. Облаухова, Ю. И. Рагино. – DOI: 10.15372/ATER20200106. – Текст : электронный // Атеросклероз. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 33–52. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_42761642_51842477.pdf (дата обращения: 15.03.2026).

33. Особенности провоспалительного фенотипа жировой ткани при экспериментальном метаболическом синдроме / Ю. Г. Бирулина, О. В. Воронкова, Н. А. Чернышов [и др.]. – DOI: 10.20538/1682-0363-2026-1-15-23. – Текст : электронный // Бюллетень сибирской медицины. – 2026. – Т. 25, № 1. – С. 15–23. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_89222180_88486001.pdf (дата обращения: 15.03.2026).

34. Особенности продукции ингибитора активатора плазминогена-1 локальными жировыми депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях / Е. В. Белик, О. В. Груздев, Ю. А. Дылева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 32–39.

35. Отт, А. В. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения / А. В. Отт, Г. А. Чумакова,

Н. Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 14–18

36. Пашенцева, А. В. Роль лептина и резистина в развитии инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа : специальность 14.01.02 «Эндокринология» : дис. … канд. мед. наук / Пашенцева Анна Владимировна. – Самара, 2012. – 104 с.

37. Роль адипокинов в развитии дисфункции жировой ткани и других метаболических нарушений / А. А. Михайлов, Ю. Ш. Халимов, С. В. Гайдук [и др.]. – DOI: 10.17816/brmma103946. – Текст : электронный // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 209–218. – URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=48316296 (дата обращения: 11.04.2026).

38. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности / Д. А. Танянский, Э. М. Фирова, Л. В. Шатилина, А. Д. Денисенко. – DOI: 10.14341/probl200955313-16. – Текст : электронный // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 13–16. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_41160969_88214089.pdf (дата обращения: 15.03.2026).

39. Роль интерлейкина-6 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / А. М. Алиева, А. В. Бутенко, Н. В. Теплова [и др.] // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 12. – С. 882–887.

40. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунной патологии печени: нерешенная проблема / А. Ю. Барановский, Н. В. Марченко, У. А. Мительглик, К. Л. Райхельсон // Гастроэнтерология. Практическая медицина. – 2014. – № 1 (77). – С. 15–19.

41. Руяткина, Л. А. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности / Л. А. Руяткина, Д. С. Руяткин, И. С. Исхакова // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 27–33.

42. Салухов, В. В. Адипсин – подводя масштабные итоги / В. В. Салухов, Я. Р. Лопатин, А. А. Минаков. – DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201280. – Текст :

электронный // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 317–323. – URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=49733672 (дата обращения: 15.03.2026).

43. Скудаева, Е. С. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена / Е. С. Скудаева, А. В. Пашенцева, А. Ф. Вербовой. – DOI: 10.14341/2071-8713-4838. – Текст : электронный // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 57–60. – URL: https://www.omet-endojournals.ru/jour/article/view/4838 (дата обращения: 15.03.2026).

44. Смирнова, Е. Н. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Е. Н. Смирнова, С. Г. Шулькина // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 382–388.

45. Смирнова, Е. Н. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом / Е. Н. Смирнова, С. Г. Шулькина // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 30–34.

46. Содержание адипокинов в сыворотке крови у лиц различного сердечно-сосудистого риска / Л. В. Родионова, Н. Г. Плехова, Д. Ю. Богданов, Н. В. Захарчук // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 4 (70). – С. 77–82.

47. Тополянская, С. В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология / С. В. Тополянская // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 6. – С. 414–421.

48. Уровень адипокинов у молодых людей с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения / Я. В. Полонская, Е. В. Каштанова, Е. М. Стахнёва [и др.]. – DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-6-51-57. – Текст : электронный // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 1. – С. 51–57. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_50474633_77517526.pdf (дата обращения: 15.03.2026).

49. Уровень метаболических гормонов у молодых людей с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения / Я. В. Полонская, Е. В. Каштанова, Е. М. Стахнёва [и др.]. – DOI: 10.20538/1682-0363-2023-3-74-79. – Текст : электронный // Бюллетень сибирской медицины. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 74–79. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_54693848_21827828.pdf (дата обращения: 15.03.2026).

50. Фарман, А. Н. Влияние гиперлептинемии на развитие отдельных компонентов метаболического синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа / А. Н. Фарман, А. А. Новожилова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – С. 49.

51. Экспрессия адипоцитокинов в жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. В. Груздева, Ю. А. Дылёва, Е. В. Белик [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 2. – С. 159–168.

52. Экспрессия гена FABP4 в подкожной и висцеральной жировой ткани у пациентов с ожирением и сахарным диабетом II типа / К. В. Драчева, И. А. Побожева, К. А. Анисимова [и др.]. – DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-1-46-53. – Текст : электронный // Учёные записки СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2022. – Т. 29, № 1. – С. 46–53. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_49161242_34345376.pdf (дата обращения: 11.04.2026).

53. Экспрессия гена адипонектина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца / И. А. Побожева, Н. Д. Разгильдина, Е. А. Полякова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 62–69.

54. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца / Е. А. Полякова, А. С. Драганова, Д. А. Колодина [и др.]. – DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-6-488-497. – Текст : электронный // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 6. – С. 488–497. –

URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_34900212_40924813.pdf (дата обращения: 15.03.2026).

55. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца / Е. А. Полякова, Д. А. Колодина, В. В. Мирошникова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2019. – Т. 6, № 3. – С. 25–35.

56. Экспрессия генов ядерных факторов PPARγ, LXRβ, RORα в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ИБС / А. А. Пантелеева, Н. Д. Разгильдина, И. А. Побожева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 11. – С. 618–622.

57. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. Lim, T. Vos, A. Flaxman [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 2224–2260.

58. A Comprehensive Review of Metabolic Syndrome and Its Role in Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms, Risk Factors, and Management / R. H. Dhondge, S. Agrawal, R. Patil [et al.]. – DOI: 10.7759/cureus.67428. – Text : electronic // Cureus. – 2024. – Vol. 16, N 8. – P. e67428. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11416200/ (date of access: 21.03.2026).

59. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B / V. Hanak, J. Munoz, J. Teague [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 94. – P. 219–222.

60. Adipokine signatures of subcutaneous and visceral abdominal fat in normal-weight and obese women with different metabolic profiles / A. Korac, B. Srdic-Galic, A. Stancic [et al.]. – DOI: 10.5114/aoms/92118. – Text : electronic // Arch. Med. Sci. – 2021. – Vol. 17, N 2. – P. 323–336. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7959090/ (date of access: 26.04.2026).

61. Adipokine-Cytokine Profile in Patients with Unstable Atherosclerotic Plaques and Abdominal Obesity / E. V. Garbuzova, V. S. Shramko, E. V. Kashtanova

[et al.]. – DOI: 10.3390/ijms24108937. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, N 10. – P. 8937. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37240282/ (date of access: 21.03.2026).

62. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease / F. Molica, S. Morel, B. Kwak [et al.] // Thromb. Haemost. – 2015. – Vol. 113, N 3. – P. 553–566.

63. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation / Y. Ren, H. Zhao, C. Yin [et al.]. – DOI: 10.3389/fendo.2022.873699. – Text : electronic // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – Abstr. 873699. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9329830/ (date of access: 27.02.2026).

64. Adiponectin and Leptin: New Targets in Infl ammation / M. Scotece, J. Conde, V. López [et al.] // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2014. – Vol. 114, N 1. – P. 97–102.

65. Adiponectin and resistin plasma levels in healthy individuals with prehypertension / D. P. Papadopoulos, T. K. Makris, P. G. Krespi [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1524-6175.2005.04888.x. – Text : electronic // J. Clin. Hypertens. (Greenwich, Conn.). – 2005. – Vol. 7, N 12. – P. 729–733. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8109703/ (date of access: 17.03.2026).

66. Adiponectin expression in visceral adiposity is an important determinant of insulin resistance in morbid obesity / A. E. Sirbu, L. Buburuzan, S. Kevorkian [et al.]. – DOI: 10.5603/EP.a2018.0026. – Text : electronic // Endokrynol. Pol. – 2018. – Vol. 69, N 3. – P. 252–258. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29645064/ (date of access: 27.02.2026).

67. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies / R. Baratta, S. Amato, C. Degano [et al.]. – DOI: 10.1210/jc.2003-031777. – Text : electronic // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, N 6. – P. 2665–2671. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15181039/ (date of access: 10.05.2026).

68. Adiponectin/resistin interplay in serum and in adipose tissue of obese and normal-weight individuals / M. I. Jonas, A. Kurylowicz, Z. Bartoszewicz [et al.]. – DOI: 10.1186/s13098-017-0293-2. – Text : electronic // J. Diabetol. Metab. Syndr. – 2017. – Vol. 9. – P. 995. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5709988/ (date of access: 26.04.2026).

69. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro / H. Sell, M. Blüher, N. Klöting [et al.] // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, N 12. – P. 4083–4090.

70. Adipose tissue dysfunction and metabolic disorders: Is it possible to predict who will develop type 2 diabetes mellitus? Role of markErs in the progreSsion of dIabeteS in obese paTIeNts (The RESISTIN trial) / G. Derosa, G. Catena, G. Gaudio [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154947. – Text : electronic // Cytokine. – 2020. – Vol. 127. – P. 154947. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811995/ (date of access: 21.03.2026).

71. Adipose-tissue plasticity in health and disease / A. Sakers, M. K. De Siqueira, P. Seale, C. J. Villanueva // Cell. – 2022. – Vol. 185, N 3. – P. 419–446.

72. Adipsin Serum Concentrations and Adipose Tissue Expression in People with Obesity and Type 2 Diabetes / M. Milek, Y. Moulla, M. Kern [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms23042222. – Text : electronic // Int. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, N 4. – P. 2222. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35216336/ (date of access: 12.04.2026).

73. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and atherosclerosis / H. Bruunsgaard, P. Skinhoj, A. N. Pedersen [et al.]. – DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01281.x. – Text : electronic // Clin. Exp. Immunol. – 2000. – Vol. 121, N 2. – P. 255–260. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1905691/ (date of access: 21.03.2026).

74. Age-wise examination of the association of obesity based on body mass index and waist circumference with metabolic diseases in comprehensive health

checkup participants / Y. Yamamoto, K. Ikeue, M. Kanasaki [et al.]. – DOI: 10.1002/osp4.746. – Text : electronic // Obes. Sci. Pract. – 2024. – Vol. 10, N 2. – P. e746. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10946448/ (date of access: 11.03.2026).

75. Aggarwal, B. B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a doubleedged sword / B. B. Aggarwal // Nat. Rev. Immunol. – 2003. – Vol. 3, N 9. – P. 745–756

76. Ahima, R. S. Adipose tissue as an endocrine organ / R. S. Ahima, J. S. Flier // Trends Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 11, N 8. – P. 327–332.

77. Ahmed, B. Adipose tissue and insulin resistance in obese / B. Ahmed, R. Sultana, M. W. Greene // Biomed. Pharmacother. – 2021. – Vol. 137. – Abstr. 111315.

78. Akash, M. S. H. Tumor Necrosis FactorAlpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus / M. S. H. Akash, K. Rehman, A. Liaqat. – DOI: 10.1002/jcb.26174. – Text : electronic // J. Cell Biochem. – 2018. – Vol. 119, N 1. – P. 105–110. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28569437/ (date of access: 11.05.2026).

79. Alberti, K. G. Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366, Abstr. 1. – P. 1059–1062.

80. Altalhi, R. PAI-1 in Diabetes: Pathophysiology and Role as a Therapeutic Target / R. Altalhi, N. Pechlivani, R. A. Ajjan. – DOI: 10.3390/ijms22063170. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, N 6. – P. 3170. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8003717/ (date of access: 11.05.2026).

81. Antonopoulos, A. The molecular mechanisms of obesity paradox / A. Antonopoulos, D. Tousoulis // Cardiovasc. Res. – 2017. – Vol. 113, N 9. – P. 1074–1086.

82. Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and subclinical atherosclerosis during menopause / J. O. Cabrera-Rego, D. Navarro-Despaigne, L. Staroushik-Morel [et al.] // Clin. Invest. Arterioscler. – 2018. – Vol. 30, N 1. – P. 21–27.

83. Association Between Hyperleptinemia and Cardiovascular Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease / M. C. Chen, J. H. Wang, C. J. Lee, B.-G. Hsu // Ther. Clin. Risk Manag. – 2018. – N 14. – P. 1855–1862.

84. Association between serum and adipose tissue resistin with dysglycemia in South Asian women / S. Wijetunge, R. M. C. J. Ratnayake, H. M. S. R. B. Kotakadeniya [et al.]. – DOI: 10.1038/s41387-019-0071-3. – Text : electronic // Nutr. Diabetes. – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 5. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778042/ (date of access: 11.03.2026).

85. Association between serum resistin concentration and hypertension: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, Y. Li, L. Yu, L. Zhou. – DOI: 10.18632/oncotarget.17561. – Text : electronic // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, N 25. – P. 41529–41537. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28525369/ (date of access: 11.03.2026).

86. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories / K. Flegal, B. Kit, H. Orpana, B. I. Graubard // JAMA. – 2013. – Vol. 309, N 1. – P. 71–82.

87. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study / S. Okazaki, M. Sakaguchi, K. Miwa [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45, N 10. – P. 2924–2929.

88. Berschneider, B. WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (WISP1): A novel mediator linking development and disease / B. Berschneider, M. Königshoff // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2011. – Vol. 43, N 3. – P. 306–309.

89. Blüher, M. Adipose tissue – an endocrine organ / M. Blüher // Internist (Berl). – 2014. – Vol. 55, N 6. – P. 687–697

90. BMI and all-cause mortality: systematic review and non-linear dose–response metaanalysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants / D. Aune, A. Sen, M. Prasad [et al.] // BMJ. – 2016. – Vol. 3, N 53. – P. 2156.

91. Body Composition-Related Fnctions: A Problem-Oriented Approach to Phenotyping / M. J. Müller, C. Geisler, M. Hübers [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2019. – Vol. 73, N 2. – P. 179–186.

92. Body Fat Distribution, Incident Cardiovascular Disease, Cancer, and All-Cause Mortality / K. Britton, J. Massaro, J. Murabito [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, N 10. – P. 921–925.

93. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents / Global BMI Mortality Collaboration // Lancet. – 2016. – Vol. 388, N 10046. – P. 776–786.

94. Boosani, C. S. The Exacerbating Effects of the Tumor Necrosis Factor in Cardiovascular Stenosis: Intimal Hyperplasia / C. S. Boosani, L. Burela. – DOI: 10.3390/cancers16071435. – Text : electronic // Cancers. – 2024. – Vol. 16, N 7. – P. 1435. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11010976/ (date of access: 11.05.2026).

95. Bradley, J. R. TNF-mediated inflammatory disease / J. R. Bradley. – DOI: 10.1002/path.2287. – Text : electronic // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214, N 2. – P. 149–160. – URL: https://www.researchgate.net/publication/5687242_TNF-Mediated_inflammatory_disease (date of access: 21.03.2026).

96. Brown, M. S. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox / M. S. Brown, J. L. Goldstein // Cell Metab. – 2008. – Vol. 7, N 2. – P. 95–96.

97. Carotid Atherosclerosis and Stroke Collaboration (CASCO). Interleukin-6 predicts carotid plaque severity, vulnerability, and progression / J. Kamtchum-Tatuene, L. Saba, M. R. Heldner [et al.] // Circ. Res. – 2022. – Vol. 131, N 2. – P. e22–e33.

98. Chait, A. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease / A. Chait, L. J. den Hartigh // Front. Cardiovasc. Med. – 2020. – N 7. – P. 22.

99. Changes in adipokine levels and metabolic profiles following bariatric surgery / N. Šebunova, J. Štšepetova, T. Kullisaar [et al.]. – DOI: 10.1186/s12902-022-00942-7. – Text : electronic // BMC Endocr. Disord. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 33. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8812034/ (date of access: 27.02.2026).

100. Choi, H. M. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases / H. M. Choi, H. M. Doss, K. S. Kim. – DOI: 10.3390/ijms21041219. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, N 4. – P. 1219. – URL: https://www.researchgate.net/publication/339283231_Multifaceted_Physiological_Roles_of_Adiponectin_in_Inflammation_and_Diseases (date of access: 21.03.2026).

101. Circulating biomarker profile changes in obese patients undergoing bariatric surgery / N. Sushentseva, S. Apalko, O. Popov [et al.]. – DOI: 10.21638/spbu03.2024.103. – Text : electronic // Biol. Commun. – 2024. – Vol. 69, N 1. – P. 26–36. – URL: https://www.researchgate.net/publication/381175784_Circulating_biomarker_profile_changes_in_obese_patients_undergoing_bariatric_surgery (date of access: 27.02.2026).

102. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito [et al.]. – DOI: 10.1038/nature01705. – Text : electronic // Nature. – 2003. – Vol. 423, N 6941. – P. 762–769. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12802337/ (date of access: 11.03.2026).

103. Comparison of HOMA-IR, HOMA-B% and disposition index between US white men and Japanese men in Japan: the ERA JUMP study / V. Ahuja, T. Kadowaki, R. W. Evans [et al.]. – DOI: 10.1007/s00125-014-3414-6. – Text : electronic // Diabetologia. – 2015. – Vol. 58, N 2. – P. 265–271. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4289411/ (date of access: 22.04.2026).

104. DeFronzo, R. A. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R. A. DeFronzo, J. D. Tobin, R. Andres // Am. J. Physiol. – 1979. – Vol. 237, N 3. – P. E214–223.

105. Després, J. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update / J. Després // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 1301–1313

106. Detection of Metabolic Syndrome Using Insulin Resistance Indexes: A Cross-Sectional Observational Cohort Study / F. L. Laurindo, G. Minniti, R. J. Tofano [et al.] // Endocrines. – 2023. – Vol. 4, N 2. – P. 257–268.

107. Dhawan, D. Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases / D. Dhawan, S. Sharma // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2020. – Vol. 203. – P. 105737.

108. Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) as A Novel Adipokine: Role in Metabolism and Fat Homeostasis / I. Barchetta, F. A. Cimini, S. Dule, M. G. Cavallo // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, N 9. – P. 2306.

109. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome / D. Lamers, S. Famulla, N. Wronkowitz [et al.] // Diabetes. – 2011. – Vol. 60, N 7. – P. 1917–1925.

110. Doehner, W. Protective overweight in cardiovascular disease: moving from «paradox» to «paradigm» / W. Doehner, S. Haehling, S. Anker // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, N 40. – P. 2729–2732.

111. Dynamic Changes in Adiponectin and Resistin Drive Remission of Cardiometabolic Risk Biomarkers in Individuals with Obesity Following Bariatric Surgery / A. M. Fiorotti, A. C. A. Gomes, A. M. Bortoli [et al.] // Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). – 2024. – Vol. 17, N 2. – P. 215.

112. Emmanuel, J. Health Consequences-Obesity Associated Comorbidities / J. Emmanuel, S. Coppack // Bariatric Obesity, and Surgery Metabolic. A Practical Guide / ed. S. Agrawal. – London : Springer, Cham. – 2016. – P. 29–38. – ISBN 978-3-319-04342-5.

113. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016) / M. Piepoli, A. Hoes, S. Agewall [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, N 29. – P. 2315–2381.

114. FABP4 and omentin-1 gene expression in epicardial adipose tissue from coronary artery disease patients / V. V. Miroshnikova, E. A. Polyakova, I. A. Pobozheva [et al.] // Genet. Mol. Biol. – 2021. – Vol. 44, N 4. – P. e20200441.

115. Fat distribution and mortality: the AGES-Reykjavik study / A. Koster, R. Murphy, G. Eiriksdottir [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2015. – Vol. 23, N 4. – P. 893–897.

116. Friedewald, W. T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 18, N 6. – P. 499–502.

117. Garcia-Moll, X. Obesity and prognosis: Time to forget about metabolically healthy obesity / X. Garcia-Moll // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39, N 5. – P. 407–409.

118. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / T. Pischon, H. Boeing, K. Hoffmann [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, N 20. – P. 2105–2120.

119. Genetics of Severe Obesity / U. Fairbrother, E. Kidd, T. Malagamuwa, A. Walley // Curr. Diab. Rep. – 2018. – Vol. 18, N 10. – P. 85.

120. Ghadge, A. A. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome / A. A. Ghadge, A. A. Khaire. – DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154735. – Text : electronic // Cytokine. – 2019. – Vol. 121, Abstr. 154735. – URL: https://www.researchgate.net/publication/335531318_Leptin_as_a_predictive_marker_for_metabolic_syndrome (date of access: 21.03.2026).

121. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021 / GBD 2021 Adult BMI Collaborators // Lancet (London, England). – 2025. – Vol. 405, N 10481. – P. 813–838.

122. Hainer, V. Obesity Paradox Does Exist / V. Hainer, I. Aldhoon-Hainerov // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, Suppl. 2. – P. S276–S281.

123. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years / GBD 2015 Obesity Collaborators // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377, N 1. – P. 13–27.

124. Henning, R. J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity / R. J. Henning // Am. J. Cardiovasc. Dis. – 2021. – Vol. 11, N 4. – P. 504–529.

125. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy / P. Bobbert,

A. Jenke, Th. Bobbert [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14, N 11. – P. 1265–1275.

126. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile / I. Neeland, B. Winders, C. Ayers [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, N 8. – P. 752−760.

127. Hotamisligil, G. S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, B. M. Spiegelman // Science. – 1993. – Vol. 259, N 5091. – P 87–91.

128. Huang, H. Severity of abdominal obesity and cardiometabolic diseases in US adults / S. Wang, S. Shi, Y. Huang [et al.]. – DOI: 10.1016/j.puhe.2023.12.010. – Text : electronic // Public Health. – 2024. – Vol. 227. – P. 154–162. – URL: https://colab.ws/articles/10.1016%2Fj.puhe.2023.12.010 (date of access: 11.03.2026).

129. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes / Y. Takata, H. Osawa, M. Kurata [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51, N 2. – P. 534–539.

130. IL-6 gene expression in adipose tissue of postmenopausal women and its association with metabolic risk factors / Sadashiv, S. Tiwari, V. Gupta [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2015. – Vol. 399. – P. 87–94.

131. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance / G. S. Hotamisligil, P. Arner, J. F. Caro [et al.]. – DOI: 10.1172/JCI117936. – Text : electronic // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 95, N 5. – P 2409–2415. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC295872/ (date of access: 21.03.2026).

132. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction / E. Z. Fisman, M. Benderly, R. J. Esper [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 14–18.

133. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? / T. McLaughlin, G. Reaven, F. Abbasi [et al.]. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.03.085. – Text : electronic // Am. J. Cardiol. – 2005. –

Vol. 96, N 3. – P. 399–404. – URL: https://www.researchgate.net/publication/7692290_Is_There_a_Simple_Way_to_Identify_Insulin-Resistant_Individuals_at_Increased_Risk _of_Cardiovascular_Disease (date of access: 26.04.2026).

134. Janani, C. PPAR gamma gene – a review / C. Janani, B. D. R. Kumari // Diabetes Metab. Syndr. – 2015. – Vol. 9, N 1. – P. 46–50.

135. Jung, U. J. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease / U. J. Jung, M. S. Choi // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 6184–6223.

136. Kahn, H. S. The «lipid accumulation product» performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison / H. S. Kahn. – DOI: 10.1186/1471-2261-5-26. – Text : electronic // BMC Cardiovasc. Disord. – 2005. – Vol. 5. – P. 26. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1236917/ (date of access: 26.04.2026).

137. Kalliolias, G. D. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies / G. D. Kalliolias, L. B. Ivashkiv. – DOI: 10.1038/nrrheum.2015.169. – Text : electronic // Nat. Rev. Rheumatol. – 2016. – Vol. 12, N 1. – P. 49–62. – URL: https://www.sci-hub.ru/10.1038/nrrheum.2015.169 (date of access: 26.04.2026).

138. Kalupahana, N. S. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance / N. S. Kalupahana, N. Moustaid-Moussa // Obes. Rev. – 2012. – Vol. 13. – P. 136–149.

139. Kany, S. Cytokines in inflammatory disease / S. Kany, J. T. Vollrath, B. Relja. – DOI: 10.3390/ijms2023600. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 23. – P. 6008. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6929211/ (date of access: 26.04.2026).

140. Lebeche, D. Diabetic cardiomyopathy: is resistin a culprit? / D. Lebeche // Cardiovasc. Diagn. Ther. – 2015. – Vol. 5, N 5. – P. 387–393.

141. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication / M. Obradovic, E. Sudar-Milovanovic, S. Soskic [et al.] // Front. Endocrinol. – 2021. – Vol. 12. – Abstr. 585887.

142. Leptin as a key regulator of the adipose organ / C. Picó, M. Palou, C. A. Pomar [et al.]. – DOI: 10.1007/s11154-021-09687-5. – Text : electronic // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2022. – Vol. 23, N 1. – P. 13–30. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8873071/ (date of access: 17.03.2026).

143. Marette, A. Skeletal muscle glucose metabolism and inflammation in the development of the metabolic syndrome / A. Marette, Y. Liu, G. Sweeney. – DOI: 10.1007/s11154-014-9296-6. – Text : electronic // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 299–305. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326656/ (date of access: 26.04.2026).

144. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity / H. Kanda, S. Tateya, Y. Tamori [et al.]. – DOI: 10.1172/JCI26498. – Text : electronic // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116, N 6. – P. 1494–1505. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1459069/ (date of access: 26.04.2026).

145. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies / M. A. McArdle, O. M. Finucane, R. M. Connaughton [et al.]. – DOI: 10.3389/fendo.2013.00052. – Text : electronic // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2013. – N 4. – P. 52. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3650620/ (date of access: 26.04.2026).

146. Metabolic disorders and risk of cardiovascular diseases: a two-sample mendelian randomization study / Z. Wang, J. Chen, L. Zhu [et al.]. – DOI: 10.1186/s12872-023-03567-3. – Text : electronic // BMC Cardiovasc. Disord. – 2023. – Vol. 23, N 1. – P. 529. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37907844/ (date of access: 11.03.2026).

147. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021 / G. Fahed, L. Aoun, M. B. Zerdan [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms23020786. – Text :

electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, N 2. – P. 786. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8775991/ (date of access: 21.03.2026).

148. Metabolically healthy and unhealthy obese: the 2013 Stock Conference report / D. Samocha-Bonet, V. Dixit, C. Kahn [et al.] // Obes. Rev. – 2014. – Vol. 15, N 9. – P. 697–708.

149. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / N. Eckel, K. Meidtner, T. Kalle-Uhlmann [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2016. – Vol. 23, N 9. – P. 956–966.

150. Moschos, S. Leptin and Reproduction: A Review / S. Moschos, J. L. Chan, C. S. Mantzoros // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 77, N 3. – P. 433–444.

151. Obesity and subtypes of incident cardiovascular disease / C. Ndumele, K. Matsushita, M. Lazo [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5, N 8. – P. 003921.

152. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers / D. Khanna, S. Khanna, P. Khanna [et al.]. – DOI: 10.7759/cureus.22711. – Text : electronic // Cureus. – 2022. – Vol. 14, N 2. – P. e22711. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8967417/ (date of access: 26.04.2026).

153. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment-a position paper of the obesity society and the American society of hypertension / L. Landsberg, L. J. Aronne, L. J. Beilin [et al.] // Obesity. – 2013. – Vol. 21. – P. 8–24.

154. Okoro, E. U. TNFα-Induced LDL Cholesterol Accumulation Involve Elevated LDLR Cell Surface Levels and SR-B1 Downregulation in Human Arterial Endothelial Cells / E. U. Okoro. – DOI: 10.3390/ijms22126236. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, N 12. – Abstr. 6236. – URL: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/12/6236 (date of access: 26.04.2026).

155. Osegbe, I. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women / I. Osegbe, H. Okpara, E. Azinge // Ann. Afr. Med. – 2006. – Vol. 15, N 1. – P. 14.

156. Overexpression of human adiponectin in transgenic mice results in suppression of fat accumulation and prevention of premature death by high-calorie diet / S. Otabe, X. Yuan, T. Fukutani [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 293, N 1. – P. E210–218.

157. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / B. Bozkurt, S. B. Kribbs, F. J. Clubb [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97, N 14. – P. 1382–1391.

158. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / S. B. Kribbs, F. J. Clubb, L. H. Michael [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97, N 14. – P. 1382–1391.

159. Pattern of Adiponectin, Osteocalcin, Irisin, FGF-21, and MCP-1 According to the Body Size Phenotype: Could They Be Markers of Metabolic Health in Mexican-Mestizo Middle-Aged Women? / L. Balcázar-Hernandez, L. Basurto, L. Manuel-Apolinar [et al.]. – DOI: 10.3390/metabo11110771. – Text : electronic // Metabolites. – 2021. – Vol. 11, N 11. – P. 771. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34822430/ (date of access: 11.05.2026).

160. Petersen, M. C. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease / M. C. Petersen, D. F. Vatner, G. I. Shulman // Nat. Rev. Endocrinol. – 2017. – Vol. 13, N 10. – P. 572–587.

161. Phillips, C. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications / C. Phillips // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2013. − Vol. 14. – P. 219–227.

162. Pittas, A. G. Adipocytokines and insulin resistance / A. G. Pittas, N. A. Joseph, A. S. Greenberg. – DOI: 10.1210/jc.2003-031005. – Text : electronic // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, N 2. – P. 447–452. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764746/ (date of access: 17.03.2026).

163. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism / O. Tschritter, A. Fritsche, C. Thamer [et al.]. – DOI: 10.2337/diabetes.52.2.239. – Text : electronic // Diabetes. – 2003. – Vol. 52, N 2.

– P. 239–243. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540592/ (date of access: 11.03.2026).

164. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction / H. E. Groot, L. Al Ali., I. C. C. van der Horst [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2019. – Vol. 108, N 6. – P. 612–621.

165. Position paper of the European Society of Cardiology–working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease / L. Badimon, R. Bugiardini, E. Cenko [et al.] // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 38, N 25. – P. 1951–1958

166. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis / H. Ait-Oufella, S. Taleb, Z. Mallat, A. Tedgui. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207415. – Text : electronic // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2011. – Vol. 31, N 5. – P. 969–979. –
URL: https://www.researchgate.net/publication/51065816_Recent_Advances_on_the_Role_of_Cytokines_in_Atherosclerosis (date of access: 22.04.2026).

167. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy / E. Lindmark, E. Diderholm, L. Wallentin, A. Siegbahn // JAMA. – 2001. – Vol. 286, N 17. – P. 2107–2113.

168. Relationships of surrogate indexes of insulin resistance with insulin sensitivity assessed by euglycemic hyperinsulinemic clamp and subclinical vascular damage / T. V. Fiorentino, M. A. Marini, E. Succurro [et al.] // BMJ Open Diabetes Res. Care. – 2019. – Vol. 7, N 1. – P. e000911.

169. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells / C. Chen, J. Jiang, J. M. Lü [et al.]. – DOI: 10.1152/ajpheart.00431.2009. – Text : electronic // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2010. – Vol. 299, N 1. – P. H193–H201. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2904138/ (date of access: 21.03.2026).

170. Resistin Induces Hypertension and Insulin Resistance in Mice via a TLR4-Dependent Pathway / Y. Jiang, L. Lu, Y. Hu [et al.]. – DOI: 10.1038/srep22193. – Text :

electronic // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – Abstr. 22193. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4768137/ (date of access: 26.04.2026).

171. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators / L. Patel, A. C. Buckels, I. J. Kinghorn [et al.]. – DOI: 10.1016/s0006-291x(02)02841-3. – Text : electronic // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – Vol. 300, N 2. – P. 472–476. – URL: https://www.sci-hub.ru/10.1016/s0006-291x(02)02841-3 (date of access: 17.03.2026).

172. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure / D. S. Frankel, R. S. Vasan, R. B. D'Agostino [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53, N 9. – P. 754–762.

173. Resistin: A reappraisal. Mechanisms of ageing and development / E. Acquarone, F. Monacelli, R. Borghi [et al.]. – DOI: 10.1016/j.mad.2019.01.004. – Text : electronic // Mech. Ageing Dev. – 2019. – Vol. 178. – P. 46–63. URL: https://www.researchgate.net/publication/330376008_Resistin_A_reappraisal (date of access: 22.04.2026).

174. Riscimanna A. N. C. Visceral adiposity index / A. N. C. Riscimanna // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 920–922.

175. Rolski, F. Complexity of TNF-α Signaling in Heart Disease / F. Rolski, P. Błyszczuk. – DOI: 10.3390/jcm9103267. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, N 10. – Abstr. 3267. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7601316/ (date of access: 27.02.2026).

176. Schulman, I. H. Vascular insulin resistance: a potential link between cardiovascular and metabolic diseases / I. H. Schulman, M.-S. Zhou // Curr. Hypertens. Rep. – 2009. – Vol. 11, N 1. – P. 48–55.

177. Serum C-peptide level and the risk of cardiovascular diseases mortality and all-cause mortality: a meta-analysis and systematic review / H. Ahmadirad, F. Teymoori, E. Mokhtari [et al.]. – DOI: 10.3389/fcvm.2023.1205481. – Text : electronic // Front. Cardiovasc. Med. – 2023. – Vol. 10. – Abstr. 1205481. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37485272/ (date of access: 22.04.2026).

178. Shulman, G. I. Cellular mechanisms of insulin resistance / G. I. Shulman // J. Clin. Investig. – 2000. – Vol. 106, N 2. – P. 171–176.

179. Simental-Mendía, L. E. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects / L. E. Simental-Mendía, M. Rodríguez-Morán, F. Guerrero-Romero. – DOI: 10.1089/met.2008.0034. – Text : electronic // Metab. Syndrome Relat. Disord. – 2008. – Vol. 6, N 4. – P. 299–304. – URL: https://www.sci-hub.ru/10.1089/met.2008.0034?ysclid=mqtcpz8vi5780242973 (date of access: 27.02.2026).

180. Singh, S. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease / S. Singh, D. Anshita, V. Ravichandiran. – DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598. – Text : electronic // Int. Immunopharmacol. – 2021. – Vol. 101, pt. B. – Abstr. 107598. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8135227/ (date of access: 27.02.2026).

181. Smetnev, S. A. The role of peptide hormones (adiponectin, leptin, insulin) in the pathogenesis of atherosclerosis / S. A. Smetnev, A. N. Meshkov. – DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-5-522-528. – Text : electronic // Ration. Pharmacother. Cardiol. – 2015. – Vol. 11, N 5. – P. 522–528. – URL: https://www.rpcardio.online/jour/article/view/327 (date of access: 27.02.2026).

182. Steiner, D. F. The proinsulin C-peptide – a multirole model / D. F. Steiner. – 10.1080/15438600490424389. – Text : electronic // Exp. Diabesity Res. – 2004. – Vol. 5, N 1. – P. 7–14. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2478623/ (date of access: 27.02.2026).

183. Surrogate indexes of insulin resistance and risk of metabolic syndrome in non-Hispanic White, non-Hispanic Black and Mexican American / I. S. Okosun, B. Okosun, R. Lyn, C. Airhihenbuwa // Diabetes Metab. Syndr. – 2020. – Vol. 14, N 1. – P. 3–9.

184. Swaroop, J. J. Association of TNF-α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus / J. J. Swaroop, D. Rajarajeswari, J. N. Naidu. – DOI: 10.4103/0971-5916.93435. – Text : electronic // Indian. J. Med. Res. – 2012. – Vol. 135, N 1. – P. 127–130. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3307173/ (date of access: 11.03.2026).

185. Targeting disease through novel pathways of apoptosis and autophagy / K. Maiese, Z. Z. Chong, Y. C. Shang, S. Wang // Expert Opin. Ther. Targets. – 2012. – Vol. 16, N 12. – P. 1203–1214.

186. Taylor, E. B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity / E. B. Taylor. – DOI: 10.1042/CS20200895. – Text : electronic // Clin. Sci. (Lond). – 2021. – Vol. 135, N 3. – P. 731–752. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7969664/ (date of access: 21.03.2026).

187. The novel adipokine WISP1 associates with insulin resistance and impairs insulin action in human myotubes and mouse hepatocytes / T. Hörbelt, C. Tacke, M. Markova [et al.] // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61, N 9. – P 2054–2065.

188. The Ratio Between Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat Assessed by Computed Tomography Is an Independent Predictor of Mortality and Cardiac Events / R. Ladeiras-Lopes, F. Sampaio, N. Bettencourt [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2017. – Vol. 70, N 5. – P. 331–337.

189. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance / L. Ramalingam, K. Menikdiwela, M. LeMieux [et al.] // Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. – 2017. – Vol. 1863, N 5. – P. 1106–1114.

190. The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity / T. V. Kirichenko, Y. V. Markina, A. I. Bogatyreva [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms232314982. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, N 23. – P. 14982. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9740598/ (date of access: 26.04.2026).

191. The role of leptin and ghrelin in the regulation of appetite in obesity / K. Skoracka, S. Hryhorowicz, P. Schulz [et al.]. – DOI: 10.1016/j.peptides.2025.171367. – Text : electronic // Peptides. – 2025. – Vol. 186. – P. 171367. – URL: https://colab.ws/articles/10.1016/j.peptides.2025.171367 (date of access: 27.02.2026).

192. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early

Metabolic Dysfunction / Y. E. Kang, J. M. Kim, K. H. Joung [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, N 4. – P. e0154003.

193. Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals / L. K. Er, S. Wu, H. H. Chou [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, N 3. – P. e0149731.

194. Triglyceride glucose-related indexes and lipid accumulation products-reliable markers of insulin resistance in the Chinese population / L. Liu, Y. Luo, M. Liu [et al.] // Front. Nutr. – 2024. – Vol. 11. – P. 1373039.

195. Tumor necrosis factor-α confers cardioprotection through ectopic expression of keratins K8 and K18 / S. Papathanasiou, S. Rickelt, M. E. Soriano [et al.] // Nat. Med. – 2015. – Vol. 21, N 9. – P. 1076–1084.

196. Tumor necrosis factor-α induces insulin resistance in endothelial cells via a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway / G. Li, E. J. Barrett, M. O. Barrett [et al.]. – DOI: 10.1210/en.2006-1441. – Text : electronic // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148, N 7. – P. 3356–3363. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17446186/ (date of access: 26.04.2026).

197. Urschel, K. TNF-α in the cardiovascular system: From physiology to therapy / K. Urschel, I. Cicha. – DOI: 10.2147/IJICMR.S64894. – Text : electronic // Int. J. Interferon Cytokine Mediator Res. – 2015. – Vol. 7. – P. 9–25. – URL: https://www.scilit.com/publications/1f8e029b1aebe24e97e5aef7f20fa595 (date of access: 11.03.2026).

198. Usefulness of four surrogate indexes of insulin resistance in middle-aged population in Hefei, China / R. Huang, Z. Cheng, X. Jin [et al.] // Ann. Med. – 2022. – Vol. 54, N 1. – P 622–632.

199. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk / M. C. Amato, C. Giordano, M. Galia [et al.]. – DOI: 10.2337/dc09-1825. – Text : electronic // Diabetes Care. 2010. – Vol. 33, N 4. – P. 920–922. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20067971/ (date of access: 11.05.2026).

200. Visceral and Intrahepatic Fat Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Depots: The Framingham Heart Study / J. J. Lee, A. Pedley, U. Hoffmann [et al.] // Am. J. Med. – 2018. – Vol. 131, N 6. – P. 684–692.

201. Wang, Z. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease / Z. Wang, T. Nakayama // Mediators Inflamm. – 2010. – Abstr. 535918.

202. Whitlock, G. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies / G. Whitlock, S. Lewington, P. Sherliker // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1083–1096.

203. Williams, J. W. Cytokine Circuits in Cardiovascular Disease / J. W. Williams, L. H. Huang, G. J. Randolph. – DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.007. – Text : electronic // Immunity. – 2019. – Vol. 50, N 4. – P. 941–954. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6924925/ (date of access: 11.03.2026).

204. WISP1 is a novel adipokine linked to inflammation in obesity / V. Murahovschi, O. Pivovarova, I. Ilkavets [et al.] // Diabetes. – 2014. – Vol. 64, N 3. – P. 856–866.

205. WISP-1/CCN4 regulates osteogenesis by enhancing BMP-2 activity / M. Ono, C. A. Inkson, T. M. Kilts, M. F. Young // J. Bone Miner. Res. – 2011. – Vol. 26, N 1. – P. 193–208.

206. Zarzour, A. Understanding Obesity-Related Cardiovascular Disease. It’s All About Balance / A. Zarzour, H. Kim, N. Weintraub // Circulation. – 2018. – Vol. 138, N 1. – P. 64–66.

207. Zhang, L. Plasma resistin levels associate with risk for hypertension among nondiabetic women / L. Zhang, G. C. Curhan, J. P. Forman. – DOI: 10.1681/ASN.2009101053. – Text : electronic // J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 21, N 7. – P. 1185–1191. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3152237/ (date of access: 11.03.2026).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 2.1 – Дизайн исследования. . . . . С. 35
2. Рисунок 3.1 – ИМТ, САД и ДАД у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО. . . . . С. 41
3. Рисунок 3.2 – Анамнестические данные пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО. . . . . С. 42
4. Рисунок 3.3 – Биохимические показатели крови пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО. . . . . С. 44
5. Рисунок 3.4 – Метаболические индексы пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО. . . . . С. 45
6. Рисунок 3.5 – Адипокины сыворотки крови в зависимости от наличия АО. . . . . С. 55
7. Рисунок 3.6 – Провоспалительные цитокины сыворотки крови в зависимости от наличия АО. . . . . С. 56
8. Рисунок 3.7 – Пептидные гормоны сыворотки крови в зависимости от наличия АО. . . . . С. 58
9. Рисунок 3.8 – Адипокины ВЖТ в зависимости от наличия АО. . . . . С. 59
10. Рисунок 3.9 – Провоспалительные цитокины ВЖТ в зависимости от наличия АО. . . . . С. 60
11. Рисунок 3.10 – Пептидные гормоны ВЖТ в зависимости от наличия АО. . . . . С. 61
12. Рисунок 3.11 – 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. . . . . С. 74
13. Таблица 3.1 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО. . . . . С. 40

14. Таблица 3.2 – Биохимические показатели крови пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО. . . . . С. 43
15. Таблица 3.3. – Метаболические индексы пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия АО. . . . . С. 44
16. Таблица 3.4 – Адипокины сыворотки крови в зависимости от наличия АО. . . . . С. 55
17. Таблица 3.5 – Провоспалительные цитокины сыворотки крови в зависимости от наличия АО. . . . . С. 56
18. Таблица 3.6 – Пептидные гормоны сыворотки крови в зависимости от наличия АО. . . . . С. 57
19. Таблица 3.7 – Адипокины ВЖТ в зависимости от наличия АО. . . . . С. 58
20. Таблица 3.8 – Провоспалительные цитокины ВЖТ в зависимости от наличия АО. . . . . С. 60
21. Таблица 3.9 – Пептидные гормоны ВЖТ в зависимости от наличия АО. . . . . С. 61
22. Таблица 3.10 – Корреляционный анализ по Спирмену адипокинов в сыворотке крови и ВЖТ в общей группе. . . . . С. 63
23. Таблица 3.11 – Корреляционный анализ по Спирмену провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ВЖТ в общей группе. . . . . С. 64
24. Таблица 3.12 – Корреляционный анализ по Спирмену пептидных гормонов в сыворотке крови и ВЖТ в общей группе. . . . . С. 65
25. Таблица 3.13 – Корреляционный анализ по Спирмену адипокинов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов с АО. . . . . С. 67
26. Таблица 3.14 – Корреляционный анализ по Спирмену адипокинов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов без АО. . . . . С. 68
27. Таблица 3.15 – Корреляционный анализ по Спирмену провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов с АО. . . . . С. 69

28. Таблица 3.16 – Корреляционный анализ по Спирмену провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов без АО. . . . . С. 69
29. Таблица 3.17 – Корреляционный анализ по Спирмену пептидных гормонов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов с АО. . . . . С. 71
30. Таблица 3.18 – Корреляционный анализ по Спирмену пептидных гормонов в сыворотке крови и ВЖТ у пациентов без АО. . . . . С. 72
31. Таблица 3.19 – Корреляционный анализ по Спирмену адипокинов сыворотки крови с метаболическими параметрами и метаболическими индексами. . . . . С. 76
32. Таблица 3.20 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций метаболических биомолекул крови с шансом наличия повышенного индекса инсулинорезистентности TyG (≥ 4,65) со стандартизацией по возрасту, полу, АГ и курению. . . . . С. 78
33. Таблица 3.21 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций метаболических биомолекул крови с шансом наличия повышенного индекса LAP (≥ 32) со стандартизацией по полу, возрасту, АГ и курению. . . . . С. 79
34. Таблица 3.22 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций метаболических биомолекул крови с шансом наличия повышенного индекса VAI (≥ 1,39) со стандартизацией по полу, возрасту, АГ и курению. . . . . С. 80
35. Таблица 3.23 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа ассоциаций метаболических биомолекул крови с шансом наличия повышенного индекса ТГ/ХС-ЛВП (≥ 0,89) со стандартизацией по полу и возрасту. . . . . С. 80

36. Таблица 3.24 – Корреляционный анализ по Спирмену адипокинов в ВЖТ с метаболическими параметрами и метаболическими индексами. . . . . С. 82
37. Таблица 3.25 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа ассоциаций адипонектина в ВЖТ с метаболическими параметрами. . . . . С. 83
38. Таблица 3.26 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа ассоциаций резистина в ВЖТ с метаболическими параметрами. . . . . С. 84
39. Таблица 3.27 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа ассоциаций лептина в ВЖТ с метаболическими параметрами. . . . . С. 85
40. Таблица 3.28 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций лептина ВЖТ и индекса LAP ≥ 32. . . . . С. 87
41. Таблица 3.29 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций адипонектина ВЖТ и индекса инсулинорезистентности TyG ≥ 4,65. . . . . С. 87
42. Таблица 3.30 – Корреляционный анализ по Спирмену провоспалительных цитокинов в ВЖТ с метаболическими параметрами и метаболическими индексами. . . . . С. 89
43. Таблица 3.31 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа ассоциаций MCP-1 и TNF-α в ВЖТ с метаболическими параметрами и метаболическими индексами. . . . . С. 90
44. Таблица 3.32 – Корреляционный анализ пептидных гормонов в ВЖТ с метаболическими параметрами и метаболическими индексами. . . . . С. 92

Благодарности

Автор выражает глубокую признательность сотрудникам НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН:

- Лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека под руководством канд. мед. наук Афанасьевой Алены Дмитриевны за помощь в сборе материала и формировании базы данных;
- Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний под руководством д-ра биол. наук Каштановой Елены Владимировны за помощь в выполнении фундаментальных биохимических исследований;
- Щербаковой Лилии Валерьевне – за помощь в статистической обработке результатов исследования;
- Коллективу ГБУЗ НСО ГКБ № 2, в частности, д-ру мед. наук Котовой Ольге Сергеевне и Бузовой Надежде Ивановне за содействие в наборе и обследовании пациентов.