

На правах рукописи



Васильченко Мария Кирилловна

Клинико-генетические особенности пациентов с эктопическим ожирением

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Подзолков Валерий Иванович

Официальные оппоненты:

Кисляк Оксана Андреевна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины, кафедра факультетской терапии, профессор кафедры

Бондаренко Ирина Зиятовна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» октября 2025 года на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему лидируют среди причин смертности и инвалидизации населения во всем мире [Mensah G.A. и др., 2023]. Одной из основных стратегий по уменьшению бремени болезней сердца и сосудов является модификация известных значимых факторов риска ССЗ [Tsampasian V., Bloomfield G.S., 2024]. Особое место среди них занимает ожирение, распространенность которого неуклонно растет, что делает его все более значимым компонентом сердечно-сосудистого континуума [Koskinas K.C. и др., 2024].

В последние годы все более активно обсуждается недостаточная приемлемость индекса массы тела (ИМТ) для оценки влияния ожирения на индивидуальном уровне [Rubino F. и др., 2025]. Это связано с тем, что современные представления о распределении жировой ткани (ЖТ) в организме, основанные на введении в клиническую практику высокоинформативных визуализирующих методик, позволили оценивать висцеральные и эктопические жировые депо и их самостоятельное влияние на индивидуальный кардиометаболический риск [Antoniades C. и др., 2023; Koskinas K.C. и др., 2024]. Было показано, что абдоминальное (АО) и эктопическое (ЭО) ожирение являются независимыми факторами риска ССЗ и метаболических нарушений [Жернакова Ю.В. и др.; 2018 Neeland I.J. и др., 2019]. При этом особенности распределения ЖТ характеризуются как сочетаниями общего ожирения, АО и ЭО, так и изолированными вариантами, каждый из которых является самостоятельной гуморальной единицей, влияющей на сердечно-сосудистое ремоделирование [Брагина А.Е. и др., 2022; Подзолков В.И. и др., 2022; Britton K.A. и др., 2012]. Наименее изученным из всех вышеперечисленных вариантов является ЭО, подразумевающее под собой избыточное накопление жира в периорганных депо [Zamboni M. и др., 2014]. Известна роль перикардальной ЖТ (ПКЖТ), периваскулярной ЖТ (ПВЖТ), паранефральной ЖТ (ПНЖТ) в развитии и прогрессировании атеросклероза, кальцификации коронарных артерий, повышенной сосудистой жесткости, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий (ФП), хронической болезни почек (ХБП), а также их связь с компонентами метаболического синдрома (МС) и другими факторами риска ССЗ [Antoniades C. и др., 2023; Chong B. и др., 2023].

Диагностика ЭО выходит за рамки рутинных задач: большинство используемых для этого методов имеют существенные ограничения, в том числе низкая воспроизводимость для ультразвукового метода, воздействие облучения для мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), дороговизна для магнитно-резонансной томографии (МРТ). Помимо

визуализирующих методик оценки распределения ЖТ тестируются антропометрические и интегральные метаболические индексы, которые могут широко использоваться в рутинной клинической практике для стратификации пациентов по вероятности наличия скрытых форм ожирения, а также для оценки гуморальной активности дисфункциональной ЖТ [Ким О.Т., Драпкина О.М., 2021; Носов А.Е. и др., 2021]. Однако, несмотря на доказанную информативность многих индексов в отношении ожирения, в том числе АО, исследований, свидетельствующих об их диагностической ценности в выявлении ЭО, крайне мало.

Трендом современной медицины является изучение молекулярно-генетических основ распределения ЖТ и ССЗ. В отношении влияния на адипогенез и окружение адипоцитов показана определенная роль однонуклеотидных полиморфизмов гена рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами гамма (*PPARG*), который влияет на углеводный и липидный обмен; гена рецептора 1 типа к ангиотензину II (*AGTRI*), участвующего в регуляции артериального давления (АД), а также гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF-A*), регулирующего пролиферацию эндотелиальных клеток, миграцию макрофагов и гладкомышечных клеток интимы сосудов [Musso G. и др., 2019; Schleinitz D. и др., 2014]. Однако изучения связи однонуклеотидных полиморфизмов данных генов с типом ожирения не проводилось.

Ожирение представляет собой многофакторный процесс, что обуславливает его гетерогенность и многообразие фенотипов. Отсутствие полного понимания о вкладе висцеральных фенотипов, труднодоступность их оценки в рутинной практике, а также влияние генетических и внешних факторов встают на пути создания единого алгоритма оценки кардиометаболического риска конкретного пациента. В связи с этим, в рамках изучения ожирения, актуальным представляется подход к формированию фенотипических кластеров, которые бы учитывали все имеющиеся, особенно скрытые и немодифицируемые, факторы риска и позволяли разработать алгоритмы для своевременной профилактики и лечения пациентов на основании их клинико-генетических особенностей.

Степень разработанности темы исследования

Несоответствие наличия избыточной подкожной ЖТ с увеличением периорганых жировых депо показано в субисследовании Framingham Heart Study [Thanassoulis G. и др., 2010]. Аналогичные данные были продемонстрированы и в работах российских авторов: периорганное ожирение присутствовало у пациентов без АО и, наоборот, при наличии АО эктопические депо не визуализировались [Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А., 2018; Отт А.В., Чумакова Г.А., 2018; Подзолков В.И. и др., 2022, Bragina A. и др., 2022]. Однако в этих работах оценивалась

частота одного или двух избыточных эктопических депо, а исследований, учитывающих 3 эктопические ткани (ПКЖТ, ПВЖТ, ПНЖТ) совместно, практически нет.

Диагностическая значимость антропометрических и интегральных метаболических индексов в выявлении АО и ЭО особо актуальна ввиду возможности использования в рутинной клинической практике. В работах Chen X. и соавт. (2022) и Gui J. и соавт. (2023) была показана связь между показателем окружность талии (ОТ), индексом висцерального ожирения (VAI), индексом накопления липидов (LAP), индексом триглицериды/глюкоза (TyG) с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и МС, однако их диагностическая ценность и нормативы для выявления скрытых форм ожирения остаются малоизученными [Chen X. и др., 2022; Gui J. и др., 2023].

Данных о генетических маркерах ЭО крайне мало. В литературе имеются немногочисленные исследования о связи мутантных аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTRI*, rs699947 гена *VEGF-A* с ожирением в целом, маркером АО – ОТ и некоторыми традиционными факторами риска ССЗ, такими как дислипидемия, однако их связь с ЭО не описана [Безменова И.Н., Аверьянова И.В., 2024; Li S. и др., 2022; Skrupnik D. и др., 2020].

Учитывая гетерогенность ожирения, проводятся попытки выделения фенотипических кластеров, в том числе с высоким сердечно-сосудистым риском. [Восканян С.Э., Самойлов В.С., Редькин А.Н., 2022; Lin Z. и др., 2021; Mulugeta A. и др., 2022; Takeshita S. и др., 2024]. Однако исследования, учитывающие в кластерном анализе параметры висцеральной и эктопической жировой ткани, отсутствуют, в связи с чем изучение данного вопроса представляется крайне актуальным.

Цель и задачи исследования

Изучить клинико-генетические параметры у пациентов с различными вариантами эктопического ожирения.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту вариантов ожирения и их распределение в зависимости от ИМТ и АГ у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска.
2. Изучить диагностическую ценность антропометрических и интегральных метаболических индексов ожирения для выявления ЭО.
3. Изучить распределение генотипов и аллелей полиморфных маркеров rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTRI*, rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов с различными вариантами ожирения.

4. Выделить фенотипические кластеры пациентов с различными вариантами ожирения и изучить их клинико-лабораторные характеристики.
5. Изучить распределение генотипов и аллелей полиморфных маркеров rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTRI*, rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов в выделенных кластерах ожирения.

Научная новизна

1. Описана частота различных вариантов ожирения, включая АО, перикардиальное ожирение (ПКО), периваскулярное ожирение (ПВО), паранефральное ожирение (ПНО) и их сочетания в зависимости от общего ожирения, оцененного по ИМТ, и АГ у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска.
2. Оценена диагностическая приемлемость антропометрических и интегральных метаболических индексов (ИМТ, ОТ, сагиттальный абдоминальный диаметр (SAD), VAI, LAP, TyG) у пациентов с разными вариантами ожирения.
3. Показано, что рисковые генотипы и аллели полиморфных маркеров rs5186 гена *AGTRI* и rs699947 гена *VEGF-A* чаще встречаются у пациентов с ожирением.
4. На основании демографических, антропометрических и клинических характеристик сформировано 4 фенотипические группы (кластеры) пациентов, отличающиеся распределением вариантов эктопического ожирения и полиморфных маркеров rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTRI*, rs699947 гена *VEGF-A*.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты настоящего исследования расширяют представления о вкладе висцеральной ЖТ в формирование кардиометаболического прогноза пациентов. Полученные данные демонстрируют, что ЭО и его изолированные формы вносят существенный вклад в гетерогенность ожирения и должны оцениваться у пациентов с нормальной и избыточной массой тела, а также с АО, для своевременной и адекватной оценки сердечно-сосудистого риска. Особое внимание стоит уделять диагностике ПВО у пациентов с АГ.

Полученные данные о распределении генотипов и аллелей полиморфных маркеров rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTRI*, rs699947 гена *VEGF-A* в репрезентативной выборке из российской популяции расширяет представления о частоте вариантов данных генов-кандидатов. Выявленная связь рисковых генотипов и мутантных аллелей вышеперечисленных полиморфизмов с ЭО существенно расширяет представления о немодифицируемых факторах, влияющих на распределение ЖТ.

Простые и доступные методики: определение ОТ и индекса SAD могут использоваться в рутинной практике для выявления ПКО ($ОТ \geq 100,5$ см $SAD \geq 25$ см) и ПНО ($ОТ \geq 101$ см и

SAD \geq 25см). Это существенно облегчает диагностику ЭО в рамках первичного обследования и позволяет оптимизировать выявление дополнительных факторов риска ССЗ.

Изучение клинико-генетических особенностей распределения ЖТ и выделение фенотипических кластеров имеет большое практическое значение для лучшего понимания патофизиологии фенотипов ожирения. Потенциальная принадлежность пациента к определенному кластеру позволяет сформировать алгоритмы персонализированного подхода к профилактике и тактике ведения с учетом кардиометаболического риска.

Методология и методы исследования

Проведено одноцентровое, наблюдательное, поперечное исследование, включившее 326 пациентов, госпитализированных и обследованных в УКБ № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с февраля по сентябрь 2023 года. Все пациенты, включенные в научно-квалификационное исследование, подписали форму добровольного письменного информированного согласия. В рамках обследования были использованы современные методы диагностики, включающие анкетирование, физикальный осмотр с расчётом антропометрических параметров, лабораторные исследования с последующим расчётом интегральных метаболических индексов, инструментальные методики (МСКТ) для исследования эктопической ЖТ. 100 пациентам, подписавшим добровольное письменное информированное согласие на генетическое обследование, было проведено генетическое исследование крови для определения полиморфных вариантов трех генов-кандидатов. Статистический анализ проведен с использованием стандартных статистических методик и использованием языка программирования для реализации кластерного анализа и анализа гаплотипов.

Положения, выносимые на защиту

1. Ожирение характеризуется неоднородностью: изолированное ЭО – ПКО, ПВО и ПНО может выявляться у пациентов вне зависимости от наличия общего ожирения и АО, и являться самостоятельным вариантом. Антропометрические индексы ОТ и SAD могут рассматриваться в качестве достаточно чувствительных и специфичных маркеров ПКО и ПНО.
2. Полиморфные маркеры rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTRI*, rs699947 гена *VEGF-A* связаны с распределением ЖТ. Рисковые генотипы и аллели данных однонуклеотидных полиморфизмов имеют связь с вариантами ожирения и могут использоваться как их потенциальные маркеры.
3. В результате кластерного анализа выделено 4 фенотипические группы пациентов с различными вариантами ожирения, которые различались по демографическим, антропометрическим, клиническим и генетическим характеристикам. Самым неблагоприятным

метаболическим профилем обладают пациенты 2 кластера: пожилые мужчины с дислипидемией, общим ожирением, АО, ЭО и АГ, наиболее благоприятным – пациенты 4 кластера: мужчины молодого возраста с АО, но без дислипидемии, общего ожирения, ЭО и АГ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно - пунктам 5, 13 и 15 паспорта кардиологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа выполнена в соответствии с методологическими принципами ведения научных исследований. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, являются достоверными. Обследовано 326 пациентов с применением МСКТ с полуавтоматической обработкой для определения эктопической ЖТ, генетического тестирования, адекватных статистических методов обработки материала, в том числе машинного обучения (кластерный анализ, анализ гаплотипов).

Материалы диссертации были представлены на конгрессах: XI Евразийском конгрессе кардиологов (17-18 мая 2023 г., онлайн), Российском национальном конгрессе кардиологов (21-23 сентября 2023 г., Россия, Москва), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (31 мая–3 июня 2024 г., Германия, Берлин), ежегодной всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (4-6 июня 2024 г., Россия, Москва), Российском национальном конгрессе кардиологов (26-28 сентября 2024 г., Россия, Санкт-Петербург) в качестве устных и постерных докладов на русском и английском языке.

Апробация научно-квалификационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук состоялась 8 апреля 2025 года на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (г. Москва, протокол № 9 от 08.04.2025 года).

Внедрение результатов в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу терапевтического отделения Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы включены в учебную программу кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины имени Н.В.

Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен поиск и анализ литературы по теме научно-квалификационной работы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования, а также разработан его дизайн. Автором лично проведен отбор 326 пациентов в соответствии с критериями, сбор анамнестических данных, физикальный осмотр с измерением антропометрических данных, анализ медицинской документации и результатов исследования композиционного строения пациентов, забор крови на исследования биохимических и генетических показателей с последующим расчетом интегральных метаболических индексов. Все полученные данные вносились лично автором в компьютерную базу с дальнейшим анализом и статистической обработкой, создана и зарегистрирована база данных по теме диссертационного исследования. Автором диссертационной работы также проводилась подготовка публикаций по теме диссертации на русском и английском языке с выступлением на конференциях, а также внедрение результатов исследования в лечебную и учебную работу.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, 1 свидетельство о регистрации базы данных, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список цитируемой литературы содержит 221 источник, из которых 47 отечественных и 174 зарубежных. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 17 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского (заведующий кафедрой – заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор В.И. Подзолков) на клинической базе УКБ №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко П.В.)

Одномоментное кросс-секционное исследование проведено в соответствии с этическими принципами и стандартами надлежащей клинической практики и требованиями, определенными в Хельсинкской декларации, и одобрено Локальным этическим комитетом от 08.12.2022 г. (протокол №25-22). Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

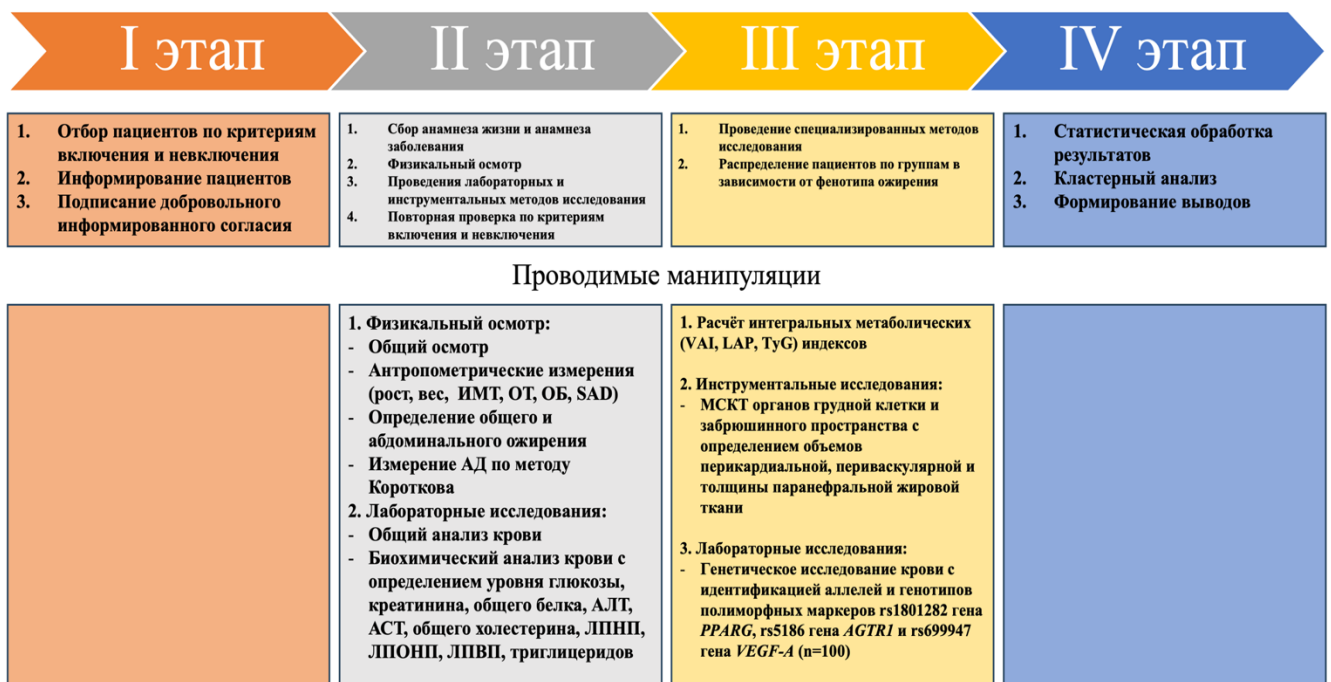


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были: симптоматическая АГ; клапанные пороки сердца; ИБС, ХСН III–IV функционального класса; ФП; клинико-лабораторные проявления печеночной недостаточности; протеинурия > 300 мг в сутки; СКФ < 30 мл/мин/1,73м²; сахарный диабет 2 типа; воспалительные заболевания любой

этиологии и локализации; системные заболевания соединительной ткани; злоупотребление алкоголем; анемия; онкологические заболевания; беременность; психические заболевания.

В соответствии с указанными критериями в исследование было включено 326 пациентов (146 мужчин и 180 женщин, средний возраст 61 [53;70] год). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика общей группы пациентов

Показатель	Значение
Пол: муж/жен, n (%)	146 (44,8)/180 (55,2)
Возраст, годы	61 [53;70]
ИМТ, кг/м ²	28,22 [24,78;32,42]
Избыточная масса тела (ИМТ \geq 25кг/м ²), n (%)	83 (25,5)
Ожирение (ИМТ \geq 30кг/м ²), n (%)	187 (57,4)
Степень ожирения 1/2/3, %	64,2/30,5/5,3
АО, %	277 (85)
Курение, n (%)	112 (34,3)
АГ, n (%)	225 (69)
Дислипидемия, n (%)	213 (65,3)
ПКЖТ, см ³	2,9 [2,1;3,7]
ПВЖТ, см ³	0,3 [0,2;0,4]
ПНЖТ, см	1,6 [0,92;2,32]

Основным пулом обследованных лиц были пациенты без значимых ССЗ и других состояний, входивших в критерии невключения. Обследованные в ходе исследования пациенты находились в терапевтическом стационаре УКБ № 4 Сеченовского Университета ввиду различных причин: 225 (69%) находились в клинике на лечении по поводу АГ, 50 (15%) по поводу обострения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, 30 (9%) – с дискинезией желчевыводящих путей, 21 (7%) – с синдромом раздраженного кишечника. Лечение АГ проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [McEvoy J.W. и др., 2024]. Лечение дислипидемии проводилось в соответствии с рекомендациями ESC/Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска, 2019 [Mach F. и др., 2020].

Всем пациентам в исследовании проводился сбор жалоб и анамнеза, была произведена оценка анамнестических данных: наличие сопутствующих заболеваний, статус курения, как значимого фактора риска ССЗ. Общий осмотр проводился по стандартным методикам. Лабораторные методы обследования проводились по стандартным методикам. Всем пациентам были рассчитаны антропометрические и интегральные метаболические индексы: ИМТ, ОТ, SAD, VAI, LAP, TyG.

Наличие избыточной массы тела, общего и АО, степени ожирения определялись в соответствии с клиническими рекомендациями «Ожирение», 2021 [Дедов И.И. и др., 2021; Gaskin CJ и др., 2024]. Наличие дислипидемии определялось согласно рекомендациям ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска, 2019 [Mach F. и др., 2020].

Исследуемым пациентам выполнялась МСКТ органов грудной клетки и забрюшинного пространства в спиральном режиме на томографе Toshiba Aquilion Prime по стандартизованному протоколу с пиковым напряжением на трубке 120 кВ и автоматическим выбором силы тока в диапазоне от 100 до 500 мА, с толщиной среза 1 мм.

Объемы ПКЖТ и ПВЖТ определялись полуавтоматическим методом на единственном срезе на уровне переднего отрезка пятого межреберья. Для оценки количества ПКЖТ и ПВЖТ в программном модуле Tissue Composition Module проводилась локализация зон интереса путём оконтуривания изображений жировой ткани вокруг сердца и грудной аорты; толщина ПНЖТ, состоящей из пара- и периренальной жировой клетчатки, определялась на одном срезе на уровне левой почечной вены с использованием специализированного программного обеспечения QST Pro Tissue Composition Module (Mindways Software, США) после калибровки томографа по специальному фантому. Объем ПКЖТ $\geq 3,2$ см³ и объём ПВЖТ $\geq 0,4$ см³ считали критериями ПКО и ПВО, толщину ПНЖТ $\geq 1,91$ см – критериями ПНО [Bragina A. и др., 2022; Подзолков В.И. и др., 2022].

Из общей выборки было выделено 100 пациентов, подписавших согласие на генетическое исследование, которым идентифицировали аллели и генотипы полиморфных маркеров rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, rs699947 гена *VEGF-A* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК человека, полученных из венозной крови, с использованием аллель-специфичных TagMan-зондов на оборудовании Real-time CFX96C1000 Touch, Bio-Rad. Для выделения ДНК из анализируемого материала использовался комплект реагентов ДНК–ЭКСТРАН-1 (ООО НПФ «Синтол»).

В результате для полиморфного маркера rs1801282 гена *PPARG* идентифицированы аллели С и G, генотипы С/С, С/G, G/G; для полиморфного маркера rs5186 гена *AGTR1* идентифицированы аллели А и С, генотипы А/А, А/С, С/С; для полиморфного маркера rs699947 гена *VEGF-A* идентифицированы аллели А и С, генотипы А/А, А/С, С/С.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics 27. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). При непараметрическом распределении данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах

(Ме [Q25; Q75]). При межгрупповом сравнении нескольких независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела–Уоллиса, при внутригрупповом сравнении двух независимых выборок – непараметрический U-критерий Манна–Уитни, при сравнении качественных характеристик – критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$. Для изучения связей между объемами/толщиной изучаемых эктопических жировых депо и индексов ожирения был проведен корреляционный анализ по методу ранговой корреляции Спирмена. Для оценки диагностической значимости показателей проведен логистический регрессионный анализ с последующим построением ROC-кривых. Прогностическая способность факторов исследовалась с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC) с доверительным интервалом (ДИ) 95%, чувствительности, специфичности, негативной и позитивной прогностической значимости. Прогностическая значимость показателя была статистически значима при условии, если нижняя граница 95% ДИ величины AUC составляла более 0,5. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$. Кластерный анализ выполнен на языке программирования Python версии 3.11, с использованием библиотек pandas, numpy и scikit-learn. Для кластерного анализа использовался алгоритм k-средних, оценку качества разделения кластеров проводили на основании значения силуэтной меры связывания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота различных вариантов эктопического/абдоминального ожирения у обследованных пациентов

В исследуемой выборке выделялись следующие варианты ожирения: ЭО, АО, комбинированное ожирение (ЭО+АО). ЭО без АО установлено у 17 (5%) пациентов, АО без ЭО – у 74 (23%), ЭО+АО – у 203 (62%), 32 (10%) пациента не имели ни ЭО, ни АО (Рисунок 2).

Для последующей детальной оценки вариантов ЭО все пациенты были разделены на группы: 1) с ЭО без АО (n=17); 2) с ПКО и АО (n=31); 3) с ПВО и АО (n=22); 4) с ПНО и АО (n=33); 5) со смешанным ЭО (сЭО), что подразумевало под собой различные сочетания ЭО: ПКО+ПВО или ПКО+ПНО, или ПВО+ПНО, или ПКО+ПВО+ПНО + АО (n=117); 6) с АО без ЭО (n=74); 7) без ЭО/АО (n=32). Анализируемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и принимаемой лекарственной терапии, в т.ч. антигипертензивной и гиполипидемической.

Распределение частоты всех изучаемых вариантов ожирения представлено на рисунке 2. Наиболее часто встречалось сЭО+АО – 36% (n=117). Частота различных вариантов ПКО, ПВО и ПНО+АО составила 9%, 7% и 10%, соответственно.

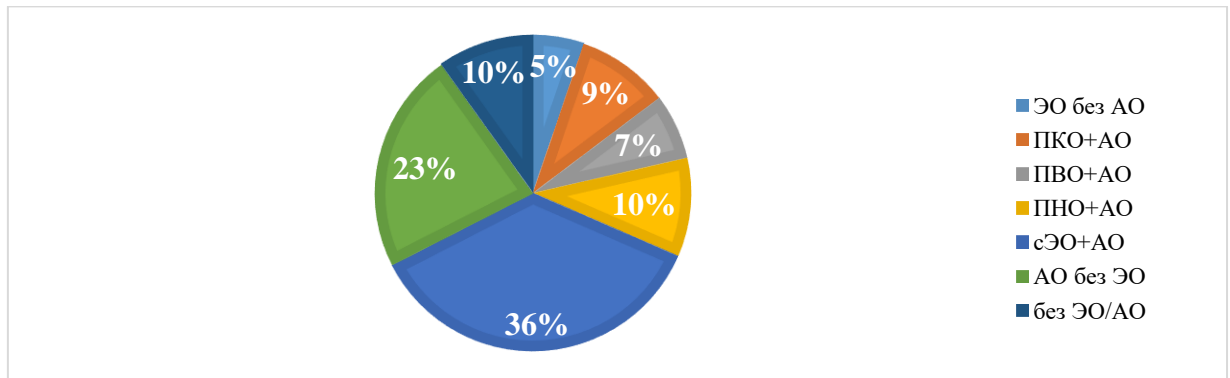


Рисунок 2 - Частота различных вариантов ЭО/АО у обследуемых пациентов

Частота распределения вариантов эктопического/абдоминального ожирения в зависимости от индекса массы тела у обследуемых пациентов

На следующем этапе был проведен детальный анализ распределения вариантов ЭО/АО в зависимости от ИМТ. Обращает на себя внимание, что ЭО без АО статистически значимо чаще встречалось у лиц с нормальной и избыточной массой тела по сравнению с пациентами с ожирением: 8,9% и 12% vs 1,1% ($p=0,001$), соответственно. У пациентов с ожирением статистически значимо чаще определялся вариант сЭО+АО по сравнению с лицами с нормальной и избыточной массой тела: 41,7% vs 19,6% и 21,7% ($p=0,001$), соответственно. Изучение частоты других вариантов ожирения в зависимости от ИМТ не выявило статистически значимых различий. Обращает на себя внимание установленные разнонаправленные тенденции по мере увеличения ИМТ: увеличение частоты ПКО+АО, ПНО+АО, уменьшение частоты АО без ЭО, а также отсутствие динамики показателя частоты ПВО+АО, что представлено на рисунке 3.

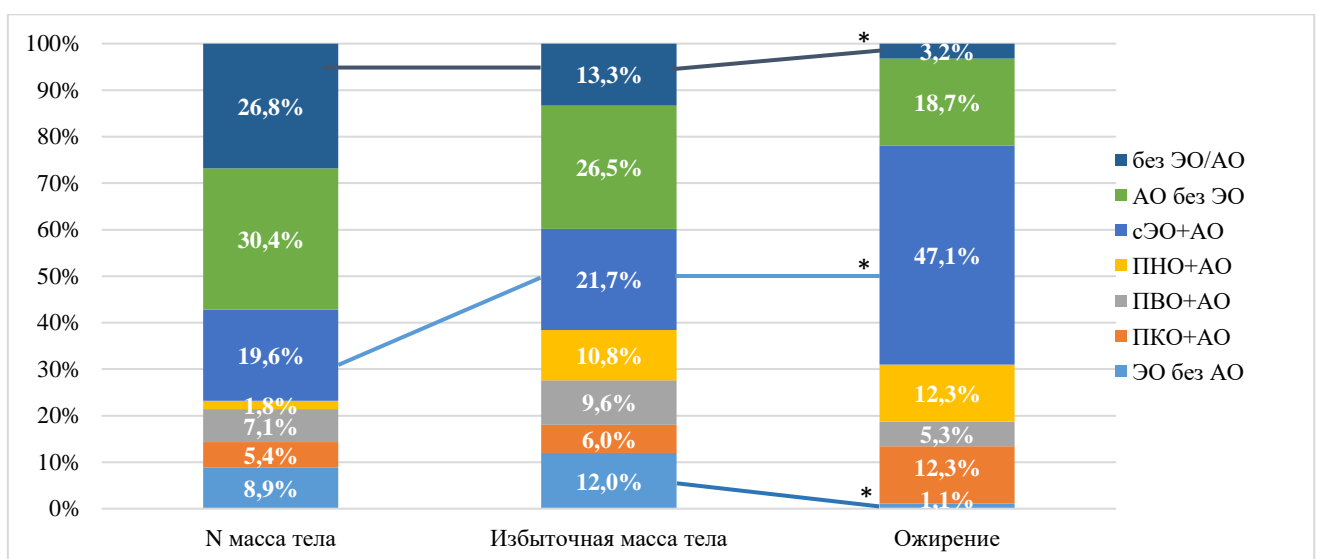


Рисунок 3 - Частота распределения фенотипов ожирения в зависимости от ИМТ у обследуемых пациентов

Частота распределения вариантов эктопического/абдоминального ожирения в зависимости от артериальной гипертензии у обследуемых пациентов

При анализе частоты распределения вариантов ЭО/АО в зависимости от наличия или отсутствия АГ было установлено, что у пациентов с АГ статистически значимо чаще встречалось ПВО+АО по сравнению с пациентами без АГ: 12,8% vs 3% ($p=0,001$), соответственно. Напротив, у пациентов без АГ статистически значимо чаще отсутствовало любое ожирение по сравнению с лицами с АГ: 13,4% vs 4% ($p=0,005$), соответственно (Рисунок 4).

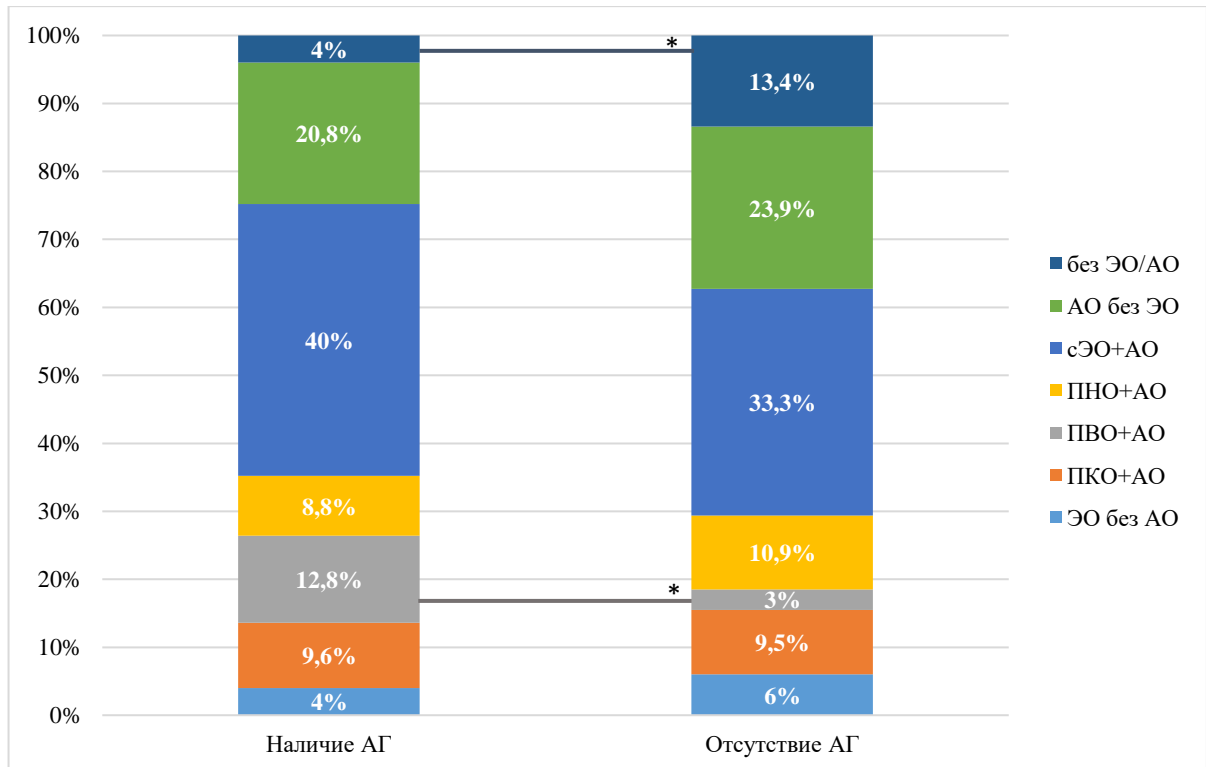


Рисунок 4 - Частота распределения фенотипов ожирения в зависимости от наличия/отсутствия АГ у обследуемых пациентов

Антропометрические и интегральные метаболические индексы ожирения в зависимости от варианта эктопического/абдоминального ожирения

В таблице 2 представлены результаты расчетов индексов ожирения у выделенных подгрупп пациентов с различными вариантами ожирения. Обращали на себя внимание статистически значимо более высокие ИМТ, ОТ, SAD в подгруппах с АО по сравнению с лицами без ожирения. При этом наиболее высокие показатели оказались у лиц с сочетаниями ЭО и АО, в том числе в подгруппах ПКО+АО, ПНО+АО и сЭО+АО. Из интегральных метаболических индексов статистически значимые различия выявлены для LAP-индекса. Наиболее высокие его значения также выявлены в подгруппах с сочетанием ЭО и АО, а именно ПКО+АО, ПВО+АО, ПНО+АО. При этом наиболее высокий уровень LAP-индекса оказался у лиц с ПНО+АО.

Таблица 2 - Значения индексов ожирения в зависимости от варианта ожирения

	ЭО	ПКО+АО	ПВО+АО	ПНО+АО	сЭО+АО	АО	Без ЭО/АО
	1	2	3	4	5	6	7
ИМТ, кг/м ²	23,78 [20,23; 25,83]	30,86 [27,64; 33,65] *	26,59 [24,91; 35,56] *	30,42 [26,73; 33,53] +*	31,44 [27,76; 34,72] #+*	27,14 [24,7; 30,67] *	22,04 [21,45; 24,82]
ОТ, см	86 [80;92]	103 [99,5; 108,25] #+*	99 [90;105] *	101,75 [98,25; 106] #+*	105 [100;113] §#+*	94 [88;99,25] *	85,5 [78;89]
SAD, см	21,12 [19,87; 22,48]	25,59 [24,72; 26,89] #+*	24,59 [21,12; 26,02] #*	25,28 [24,41; 26,33] #+*	26,08 [24,84; 28,07] §#+*	23,35 [21,86; 24,66] #*	21,24 [19,38; 22,11]
VAI	1,69 [0,93;2,44]	3,29 [1,78; 4,96]	2,62 [1,89;3,28]	3,95 [2,95;8,15]	2,36 [1,58;3,95]	2,73 [1,65;3,74]	1,7 [1,27;3,69]
LAP – см х ммоль/ л	33,11 [18,98; 43,24]	68,03 [47,63; 81] *	54,33 [38,52; 73,05] *	79,82 [50,05; 117,6] +*	69,02 [46,92; 89,2]	48,79 [38,84; 73,78]	27,76 [20,3; 34,39]
TyG	9,36 [8,5;10,39]	9,11 [8,64;9,52]	8,94 [8,57;9,31]	9,22 [8,86;9,81]	8,98 [8,68;9,44]	8,84 [8,36;9,26]	8,79 [8,08;9,08]
Примечание: #p<0,05 по сравнению с группой 1, §p<0,05 по сравнению с группой 3, +p<0,05 по сравнению с группой 6, *p<0,05 по сравнению с группой 7.							

Диагностическая значимость антропометрических и интегральных метаболических индексов ожирения для выявления эктопических жировых депо

В ходе анализа было продемонстрировано, что эктопические жировые депо (ПКЖТ, ПВЖТ и ПНЖТ) коррелируют не только с ИМТ, но и с рядом других антропометрических индексов ожирения, таких как ОТ и SAD. С целью оценки диагностической значимости использованных в работе индексов, для выявления эктопического ожирения, проведен логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривых. Не все антропометрические индексы продемонстрировали статистическую значимость в выявлении избыточного накопления жировой ткани в периорганных депо. Наиболее высокие показатели AUC>0,8 имели модели предиктивной значимости ОТ и производного от нее SAD для выявления избыточной ПКЖТ (0,801 и 0,801, соответственно) и ПНЖТ (0,826 и 0,826, соответственно). ROC-кривые для статистически значимых прогностических моделей представлены на рисунке 5.

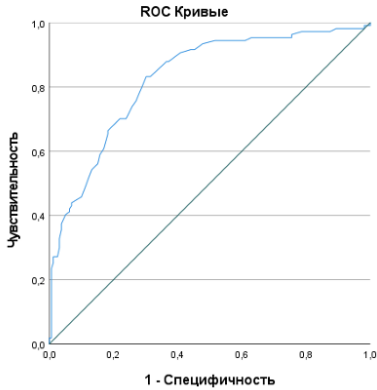
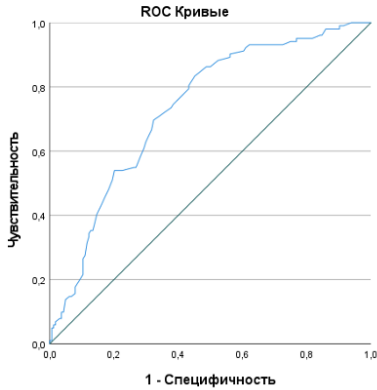
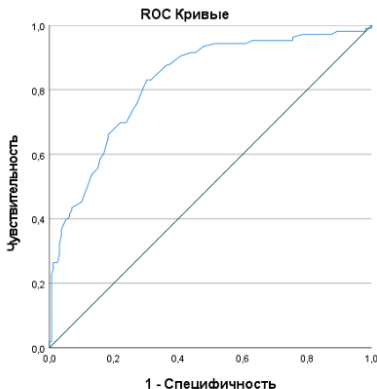
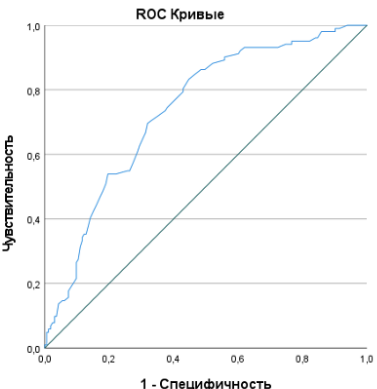
	ПКО	ПНО
ОТ, см		
	специфичность 72,9%, чувствительность 70,2%	специфичность 71,4%, чувствительность 72,7%
SAD, см		
	специфичность 73%, чувствительность 70,2%	специфичность 71,4%, чувствительность 72,7%

Рисунок 5 - ROC-кривые для статистически значимых предиктивных моделей выявления избыточной ПКЖТ и ПНЖТ по пороговому значению антропометрических индексов

Клинико-генетическая характеристика обследованных пациентов и сопоставление с общепопуляционными данными

Выявленные особенности распределения жировой ткани обусловили интерес к изучению вклада генетических факторов, что оценивалось на данном этапе исследования. Из общей выборки было выделено 100 пациентов, подписавших согласие на генетическое исследование, которым был проведен анализ полиморфизмов генов *PPARG*, *AGTRI*, *VEGF-A*. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Генетическое тестирование (n=100)	Общая группа (n=326)	p
Пол: муж/жен, n (%)	47 (47)/53 (53)	146 (44,8)/180 (55,2)	>0,05
Возраст, годы	58,5 [50;69]	61 [53;70]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,74 [24,84;32,49]	28,22 [24,78;32,42]	>0,05
Избыточная масса тела (ИМТ≥25кг/м ²), n (%)	32 (32)	83 (25,5)	>0,05
Ожирение (ИМТ≥30кг/м ²), n (%)	43 (43)	187 (57,4)	>0,05
Степень ожирения I/II/III, %	72/26/2	64,2/30,5/5,3	>0,05
Курение, n (%)	86 (86)	277 (85)	>0,05
АГ, n (%)	23 (34,3)	112 (34,3)	>0,05
Дислипидемия, n (%)	69 (69)	225 (69)	>0,05
ПКЖТ, см ³	66 (66)	213 (65,3)	>0,05
ПВЖТ, см ³	2,95 [2,00;3,87]	2,9 [2,1;3,7]	>0,05
ПНЖТ, см	0,35 [0,20;0,40]	0,3 [0,2;0,4]	>0,05

Доля женщин (n=53) составила 53%, мужчин (n=47) - 47%. Частота дислипидемии (66%) соответствовала общепопуляционной [Драпкина О.М. и др., 2023]. Отмечалась более высокая частота АГ и АО среди обследованных пациентов по сравнению с российской популяцией [Баланова Ю.А. и др., 2023; Жернакова Ю.В. и др., 2018]. АО (ОТ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин) имелось у 86 (86%) пациентов.

Данным пациентам было проведено генетическое исследование полиморфизмов генов *PPARG*, *AGTR1* и *VEGF-A*. Распределение частот генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов во всей выборке представлено на рисунке 6.

Данные, полученные в нашем исследовании, отличались от популяционных в общей выборке пациентов. Для генотипов rs1801282 гена *PPARG* значение критерия χ^2 составило 8,29, p= 0,02; rs5186 гена *AGTR1* - $\chi^2=7,71$, p=0,02; rs699947 гена *VEGF-A* - $\chi^2=16,35$, p=0,0003. Для аллелей: *PPARG* rs1801282 - $\chi^2=4,74$, p=0,03; *AGTR1* rs5186 - $\chi^2=4,17$, p=0,04; *VEGF-A* rs699947 - $\chi^2=8,98$, p=0,003. Эти различия можно объяснить тем, что в обследованная нами выборка состояла из пациентов в сердечно-сосудистыми факторами риска. Тем не менее, распределение частот генотипов полиморфизмов исследуемых генов-кандидатов соответствовало ожидаемому в популяции, согласно равновесию Харди-Вайнберга (ПХВ) (все p>0,05).

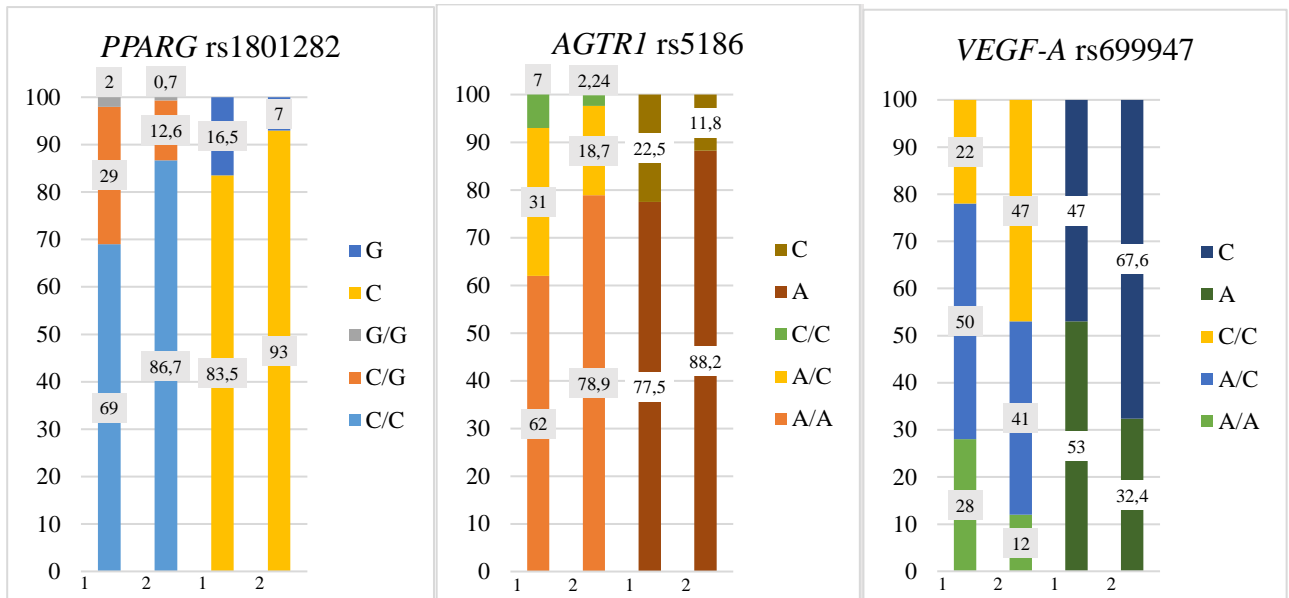


Рисунок 6 - Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов у всех обследованных пациентов

Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов у пациентов с различными вариантами ожирения

В группе, в которой было изучено распределение полиморфных вариантов генов-кандидатов, ЭО/АО, что подразумевало под собой факт наличия ЭО или АО, или комбинированного варианта, имели 90% пациентов (группа 4), а у 10% - ЭО/АО отсутствовало (группа 5). В зависимости от варианта ЭО/АО выборка с ожирением была разделена на: пациентов с ЭО (ПКО, ПВО, ПНО или сЭО) без АО (группа 1 - ЭО) (n=4; 4%); с АО без ЭО (группа 2 - АО) (n=20; 20%); с комбинированным ожирением (группа 3 - ЭО+АО) (n=66; 66%). Анализируемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и принимаемой лекарственной терапии.

У обследованных пациентов были сопоставлены частоты различных генотипов и аллелей изученных полиморфных вариантов генов-кандидатов в зависимости от вариантов ожирения (Таблица 4).

Для полиморфных маркеров rs5186 гена *AGTRI* ($\chi^2=28,6$, $p=0,0004$) и rs699947 гена *VEGF-A* ($\chi^2=49,4$, $p<0,0001$) наблюдалось статистически значимое увеличение частоты генотипов, содержащих мутантный аллель в группах с различными вариантами ожирения (1–4) по сравнению с группой без ожирения (5). Статистически значимое увеличение частоты самого мутантного аллеля в группах с ожирением было обнаружено только для полиморфизма гена *VEGF-A* ($\chi^2=10,806$, $p=0,013$).

Таблица 4 - Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов у пациентов с различными вариантами ожирения

			ЭО (1)	АО (2)	ЭО+А О (3)	ЭО/АО (4)	Нет ЭО/АО (5)	χ^2 и p
PPARG rs180128 2	Генотипы, %	C/C	75	70	66,7	67,8	80	14,3 0,07
		C/G	25	25	31,8	30	20	
		G/G	0	5	1,5	2,2	0	
	Аллели, %	C	87,5	82,5	82,6	82,8	90	3,264 0,353
		G	12,5	17,5	17,4	17,2	10	
РХВ, p			0,15	0,18	0,41	0,516	0,27	
AGTR1 rs5186	Генотипы, %	A/A	50	60	62,1	61,1	70	28,6 0,0004
		A/C	50	35	28,8	31,1	30	
		C/C	0	5	9,1	7,8	0	
	Аллели, %	A	75	77,5	76,5	76,7	85	3,61 0,307
		C	25	22,5	23,5	23,3	15	
РХВ, p			0,0009	0,97	0,05	0,28	0,78	
VEGF-A rs699947	Генотипы, %	A/A	0	25	28,8	26,7	40	49,4 <0,0001
		A/C	75	50	50	51,1	40	
		C/C	25	25	21,2	22,2	20	
	Аллели, %	A	37,5	50	53,7	52,25	60	10,806 0,013
		C	62,5	50	46,3	47,75	40	
РХВ, p			0	1	0,95	0,75	0,1	

Кластерный анализ пациентов с различными фенотипами эктопического/абдоминального ожирения

В кластерный анализ было включено 100 пациентов с идентифицированными аллелями и генотипами полиморфных маркеров rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1* и rs699947 гена *VEGF-A*. На основании кластерного анализа, выполненного методом k-средних, с использованием клинико-anamnestических, антропометрических и функциональных характеристик, было выделено 4 фенотипические группы, характеристика которых представлена на рисунке 7 в виде тепловой карты.

	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
n	36	14	21	29
Пол (м), %	38,9	71,4	23,8	62,1
Пол (ж), %	61,1	28,6	76,2	37,9
Возраст >60 лет, %	51,6	77,8	87,5	4,2
Ожирение (ИМТ \geq 30кг/м ²), %	61	92,8	0	27,6
Курение, %	22,2	57,1	33	0
Дислипидемия, %	77,8	92,8	76	31
АО, %	100	85,7	80,9	72,4
ЭО, %	80,5	100	62	35,5
ПКО, %	54,8	100	37,5	8,3
ПВО, %	45,2	88,9	62,5	16,7
ПНО, %	35,5	66,7	0	20,8
АГ, %	100	100	90,1	0
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , %	9,7	44,4	25	0

Рисунок 7 - Тепловая карта результатов кластерного анализа пациентов с различными фенотипами эктопического ожирения

Кластер 1 состоял из 36 пациентов женского и мужского пола, среднего возраста с АГ, комбинированным ожирением и дислипидемией. Кластер номер 2 состоял из 14 пациентов и имел самый неблагоприятный метаболический профиль. В него вошли преимущественно пожилые мужчины с АГ, комбинированным ожирением (включая общее), высокой частотой дислипидемии и поражения органов-мишеней. 3 кластер состоял из 21 пациента, и, преимущественно, это были пожилые женщины с АГ, АО, ПКО, ПВО, без подкожного ожирения и ПНО. Кластер 4 был представлен 29 пациентами, среди которых были преимущественно молодые мужчины без АГ с изолированным АО. Можно полагать, что данный кластер может иметь самый благоприятный сердечно-сосудистый прогноз.

Также нами было изучено распределение частот рискованных генотипов и аллелей полиморфизмов rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTRI*, rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов в изучаемых кластерах (Рисунок 8).

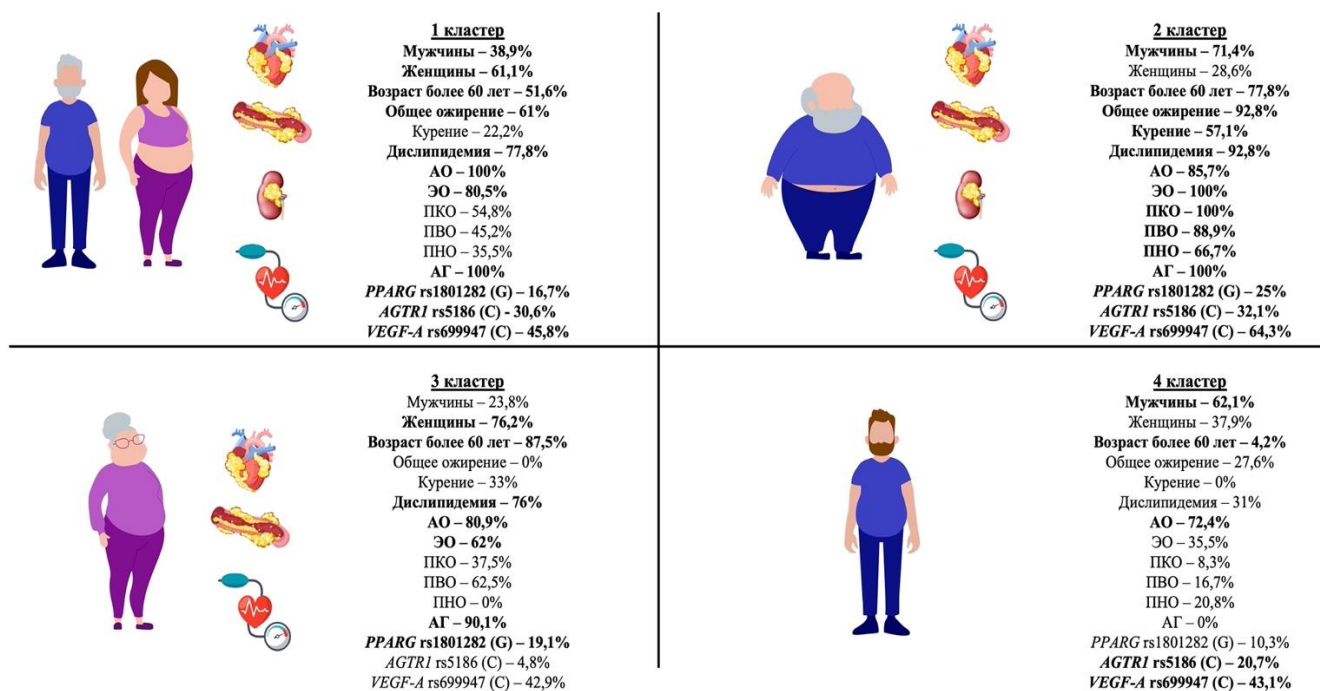


Рисунок 8 - Кластеры пациентов с различными фенотипами эктопического и абдоминального ожирения

ВЫВОДЫ

1. Ожирение характеризуется гетерогенностью. Висцеральный тип ожирения выявляется у 85% пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, в том числе в изолированном виде абдоминального у 23%, и в сочетании с различными вариантами эктопического у 62%. Изолированное эктопическое ожирение встречается в 5% случаев, преобладая у лиц с

нормальной и избыточной массой тела (соответственно 8,9% и 12% по сравнению с 1,1% при ожирении, $p=0,001$). Периваскулярное ожирение статистически значимо чаще встречается у пациентов с АГ по сравнению с лицами без АГ (12,8% vs 3%, $p=0,001$).

2. Антропометрические и интегральные метаболические индексы (ИМТ, ОТ, SAD и LAP) статистически значимо выше при комбинированном варианте ожирения (эктопическое+абдоминальное) по сравнению с изолированным абдоминальным. Маркерами избыточной перикардиальной и паранефральной жировой ткани являются ОТ ($AUC=0,801$ и $AUC=0,826$, соответственно) и SAD ($AUC=0,801$ и $AUC=0,826$, соответственно).

3. Для полиморфных маркеров rs5186 гена *AGTRI* и rs699947 гена *VEGF-A* наблюдается статистически значимое увеличение частоты генотипов, содержащих мутантный аллель, и статистически значимое увеличение частоты самого мутантного аллеля в группах с различными вариантами ожирения по сравнению с группой без ожирения.

4. В результате кластерного анализа было выделено 4 кластера пациентов с различными фенотипами ожирения: 1 кластер – женщины и мужчины среднего возраста с АГ, комбинированным ожирением и дислипидемией; 2 кластер – преимущественно пожилые мужчины с АГ, комбинированным ожирением (включая общее), высокой частотой дислипидемии и поражения органов-мишеней; 3 кластер – преимущественно пожилые женщины с АГ, АО, перикардиальным ожирением, периваскулярным ожирением, без общего ожирения и паранефрального ожирения; 4 кластер – молодые мужчины без АГ с изолированным абдоминальным ожирением.

5. Выявлены статистически значимые различия распределения полиморфных маркеров генов *PPARG*, *AGTRI* и *VEGF-A* в выделенных фенотипах ожирения. Самая высокая распространенность рискованных аллелей исследуемых полиморфизмов генов-кандидатов выявлена во 2 кластере (25%, 32,1%, 64,3%). В наиболее благоприятном 4 кластере частота рискованных аллелей была низкой: 10,3%, 20,7% и 43,1% по сравнению со 2 кластером.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Антропометрические индексы ОТ и SAD могут использоваться для выявления наличия эктопических депо жировой ткани: $OT \geq 100,5$ см (специфичность 72,9%, чувствительность 70,2%, $p < 0,05$) и $SAD \geq 25$ см (специфичность 73%, чувствительность 70,2%, $p < 0,05$) – для перикардиального ожирения и $OT \geq 101$ см (специфичность 71,4%, чувствительность 72,9%, $p < 0,05$) и $SAD \geq 25$ см (специфичность 71,4%, чувствительность 72,7%, $p < 0,05$) – для паранефрального ожирения.

2. Полиморфные маркеры rs5186 гена *AGTRI*, rs699947 гена *VEGF-A* могут использоваться

как перспективные маркеры ожирения.

3. Выделение фенотипических кластеров среди пациентов с различными вариантами эктопического/абдоминального ожирения дает возможность персонализировать подход к тактике ведения и прогнозирования кардиометаболического риска у пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Концентрации MCP1 и NGAL у пациентов с избыточной паранефральной жировой тканью / Брагина А.Е., Осадчий К.К., Родионова Ю.Н., Баютина Д.А., **Васильченко М.К.**, Подзолков В.И. // Сборник тезисов XI Евразийского конгресса кардиологов. / под ред. Евразийской ассоциации кардиологов. – 2023. – С. 41. (17-18 мая 2023 г., онлайн)
2. Связь толщины паранефральной жировой ткани с мочевыми маркерами фиброза почек / Брагина А.Е., Осадчий К.К., Родионова Ю.Н., Баютина Д.А., **Васильченко М.К.**, Подзолков В.И. // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. / под ред. Российского кардиологического общества. – 2023. – С. 205. (21-23 сентября 2023 г., Россия, Москва)
3. Relationship Between Perivascular Adipose Tissue and Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis / Bragina, A., Rodionova, Y., Druzhinina, N., Suvorov, A., Osadchiy, K., Ishina, T., **Vasilchenko, M.**, Khalenyan, M., Dishkaya, S., & Podzolkov, V. // **Metabolic Syndrome and Related Disorders**. – 2024. – Vol. 22. – №2. – P. 1–14. [Web of Science, Scopus, PubMed]
4. Эктопическая жировая ткань: частота и клинические характеристики фенотипов ожирения у пациентов / Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Осадчий К.К., **Васильченко М.К.**, Муравлев А.П., Ананьева В.С., Балущкая А.В., Пилипенко М.О. // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. 2024. – Т. 23. – № 6. – С. 3980. [Scopus]
5. Эктопическая жировая ткань: связь фенотипов ожирения с интегральными метаболическими индексами ожирения / Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Осадчий К.К., **Васильченко М.К.**, Сизова Ж.М., Моспанова Е.В., Литвиненко Н.С., Мурадова И.Д., Аквицкая Д.В. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2024. – Т. 20. – № 3. – С. 285–293. [Scopus, Web of Science]
6. Relationships of Thickness of Perirenal Fat with Urinary Levels of MCP-1 and NGAL in Patients with Hypertension / Bragina, A., Rodionova, Y., Osadchiy, K., Bayutina, D., **Vasilchenko, M. K.**, Fomin, A., & Podzolkov, V. // **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**. – 2024. – Vol. 33. – No. 4. – P. 360–366. [Web of Science, Scopus]
7. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024625999: База данных пациентов с рассчитанными параметрами перикардальной, периваскулярной, паранефральной жировой ткани и антропометрическими, клиническими, лабораторными данными и

распределением генотипов полиморфизмов генов *PPARG*, *AGTR1*, *VEGF-A* для изучения персонального кардиометаболического риска // Свидетельство о регистрации базы данных, 13.12.2024. Заявка №2024625735 от 28.11.2024. / Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Осадчий К.К., **Васильченко М.К.**, Муравлев А.П. – 1 с.

8. Эктопическая жировая ткань: связь различных фенотипов эктопического ожирения с метаболическими и антропометрическими индексами ожирения / **Васильченко М.К.**, Родионова Ю.Н., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Фомин А.С. // Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2024». Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19. – спецвыпуск. – С. 53-54. (4-6 июня 2024 г., Россия, Москва)

9. Частота различных типов эктопического ожирения в зависимости от индекса массы тела и наличия артериальной гипертензии / **Васильченко М.К.**, Родионова Ю.Н., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Фомин А.С. // Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2024». Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19. – спецвыпуск. – С. 91. (4-6 июня 2024 г., Россия, Москва)

10. Эктопическая жировая ткань: связь фенотипов ожирения с интегральными метаболическими индексами ожирения / Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Осадчий К.К., **Васильченко М.К.**, Стороженко Д.Д., Тарасова П.А., Шаповалова Ю.Е., Подзолков В.И. // Российский национальный конгресс кардиологов. Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 8S. – С. 95. (26-28 сентября 2024 г., Россия, Санкт-Петербург)

11. Ectopic Adipose Tissue: Incidence Of Pericardial And Perivascular Obesity And Relationship With Metabolic And Anthropometric Obesity Indices / **Vasilchenko M.**, Bragina A., Rodionova Yu., Osadchiy K., Avanesyan M., Fomin A., Smagulova A., Podzolkov V. // 33rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. Journal of Hypertension. – 2024. – Vol. 41. – Suppl. 1 – P. e225. (31 мая-3 июня 2024 г., Германия, Берлин)

12. Полиморфизм генов *PPARG*, *AGTR1*, *VEGF-A*: частота и связь с фенотипами ожирения / Брагина А. Е., **Васильченко М. К.**, Родионова Ю. Н., Осадчий К. К., Муравлев А. П., Воронков М. А., Александрова Е. А., Подзолков В.И. // **Российский кардиологический журнал.** – 2025. – Т. 30. – № 3. – С. 6176. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия	ПНО – паранефральное ожирение
АД - артериальное давление	РХВ – равновесие Харди-Вайнберга
АО - абдоминальное ожирение	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ЖТ - жировая ткань	ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ИБС - ишемическая болезнь сердца	ФП - фибрилляция предсердий
ИМТ - индекс массы тела	ХБП - хроническая болезнь почек
МРТ - магнитно-резонансная томография	ХСН - хроническая сердечная недостаточность
МС - метаболический синдром	ЭО – эктопическое ожирение
МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография	<i>AGTRI</i> - ген рецептора 1 типа к ангиотензину II
НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени	LAP – индекс накопления липидов
ОТ - окружность талии	<i>PPARG</i> – ген рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами гамма
ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань	SAD – сагиттальный абдоминальный диаметр
ПВО – периваскулярное ожирение	TyG - индекс триглицериды/глюкоза
ПКЖТ – перикардальная жировая ткань	VAI - индекс висцерального ожирения
ПКО - перикардальное ожирение	<i>VEGF-A</i> – ген фактора роста эндотелия сосудов A
ПНЖТ – паранефральная жировая ткань	