

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Васильченко Мария Кирилловна

Клинико-генетические особенности пациентов с эктопическим ожирением

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Подзолков Валерий Иванович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Ожирение: эпидемиология и типы.....	15
1.2 Строение жировой ткани и особенности адипогенеза	18
1.3 Особенности распределения жировой ткани	22
1.4 Эктопическое ожирение: современное состояние проблемы	25
1.5 Кардиальная жировая ткань	27
1.6 Периваскулярная жировая ткань.....	30
1.7 Паранефральная жировая ткань	31
1.8 Визуализирующие методики и индексы ожирения в диагностике эктопического ожирения.....	34
1.9 Фенотипы ожирения.....	40
1.10 Генетические аспекты распределения жировой ткани	46
1.11 Гены-кандидаты и полиморфизм генов в контексте изучения эктопического ожирения.....	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	52
2.1 Характеристика проведенного исследования	52
2.2 Структура проведенного исследования.....	53
2.2.1 Дизайн исследования	53
2.2.2 Клинико-демографическая характеристика всех пациентов, включенных в исследование	56
2.3 Методы исследования	58
2.3.1 Клинико-anamнестическое обследование пациентов.....	58
2.3.2 Лабораторная диагностика	59
2.3.3 Расчет антропометрических и интегральных метаболических индексов	60
2.3.4 Исследование эктопических жировых депо методом мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и забрюшинного пространства	61

2.3.5 Генетический анализ	61
2.3.6 Статистическая обработка данных	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	64
3.1 Варианты ожирения и клинические особенности пациентов	64
3.1.1 Частота различных вариантов эктопического/абдоминального ожирения у обследованных пациентов	64
3.1.2 Частота распределения вариантов эктопического/абдоминального ожирения в зависимости от индекса массы тела у обследуемых пациентов.....	66
3.1.3 Частота распределения вариантов эктопического/абдоминального ожирения в зависимости от артериальной гипертензии у обследуемых пациентов	67
3.2 Варианты эктопического/абдоминального ожирения и связь с антропометрическими и интегральными метаболическими индексами ожирения	69
3.2.1 Антропометрические и интегральные метаболические индексы ожирения в зависимости от варианта эктопического/абдоминального ожирения	69
3.2.2 Корреляционный анализ взаимосвязи между объемами/толщиной изучаемых эктопических жировых депо антропометрическими и интегральными метаболическими индексами ожирения	70
3.2.3 Диагностическая значимость антропометрических и интегральных метаболических индексов ожирения для выявления эктопических жировых депо	71
3.3 Полиморфизм генов PPAR γ , AGTR1, VEGF-A: частота и связь с вариантами эктопического/абдоминального ожирения.....	73
3.3.1 Клинико-генетическая характеристика обследованных пациентов и сопоставление с общепопуляционными данными	73
3.3.2 Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов у пациентов с различными вариантами ожирения	75

3.3.3 Частота встречаемости гаплотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs1801282 гена PPARG, rs5186 гена AGTR1, rs699947 гена VEGF-A у пациентов с различными фенотипами ожирения	78
3.4 Кластерный анализ пациентов с различными фенотипами эктопического/абдоминального ожирения	79
3.4.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов в кластерах	79
3.4.2 Значения индексов ожирения и показателей биохимического анализа крови у пациентов в исследуемых кластерах	86
3.4.3 Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов rs1801282 гена PPARG, rs5186 гена AGTR1, rs699947 гена VEGF-A у пациентов в исследуемых кластерах	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему лидируют среди причин смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. Одной из основных стратегий по уменьшению бремени болезней сердца и сосудов является модификация известных значимых факторов риска ССЗ [2]. Особое место среди них занимает ожирение, распространенность которого неуклонно растет, что делает его все более значимым компонентом сердечно-сосудистого континуума [3].

В последние годы все более активно обсуждается недостаточная приемлемость индекса массы тела (ИМТ) для оценки влияния ожирения на индивидуальном уровне [4]. 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 [5]. Было показано, что абдоминальное (АО) и эктопическое (ЭО) ожирение являются независимыми факторами риска ССЗ и метаболических нарушений [5,6]. 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 [7–9]. Наименее изученным из всех вышеперечисленных вариантов является ЭО, подразумевающее под собой избыточное накопление жира в периорганных депо [10]. Известна роль перикардиальной 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 [5,11–13].

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) [14]. 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 [14]. 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 [14].

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 (*AGTR1*), 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 [15,16]. Однако изучения связи однонуклеотидных полиморфизмов данных генов с характером 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 [17] 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 [9,13,18]. 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 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 [19,20].

Данных о генетических маркерах ЭО крайне мало. В литературе имеются немногочисленные исследования о связи мутантных аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, 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 [21–23].

Учитывая гетерогенность ожирения, проводятся попытки выделения фенотипических кластеров, в том числе с высоким сердечно-сосудистым риском. [24–27]. 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 глобального 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 рискованные генотипы и аллели полиморфных маркеров rs5186 гена *AGTR1* 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 *AGTR1*, 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, включая 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 *AGTR1*, rs699947 гена *VEGF-A* в репрезентативной выборке из российской популяции расширяет представления о частоте вариантов данных генов-кандидатов. Выявленная связь рискованных 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 ($OT \geq 100,5$ см $SAD \geq 25$ см) и ПНО ($OT \geq 101$ см и $SAD \geq 25$ см). 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.

Результаты исследования используются в практической деятельности терапевтической клиники университетской клинической больницы (УКБ) №4 клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России и в учебном процессе кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

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.

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.

Положения, выносимые на защиту

1. Ожирение характеризуется неоднородностью: изолированное ЭО – ПКО, ПВО и ПНО может выявляться у пациентов вне зависимости от наличия

подкожного 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 *AGTR1*, 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., Москва), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (31 мая – 3 июня 2024 г., онлайн), ежегодной всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (4-6 июня 2024 г., Москва), Российском национальном конгрессе кардиологов (26-28 сентября 2024 г., 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) (протокол № 9 от 08.04.2025 года).

Внедрение результатов исследования 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).

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; 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ожирение: эпидемиология и типы

Ожирение является одним из основных факторов риска ССЗ, онкологических и других неинфекционных заболеваний и одной из самых изучаемых проблем современной клинической практики. Несмотря на это, данные последних эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что количество лиц с ожирением продолжает неуклонно расти [28]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), опубликованных в 2024 году, в 2022 году избыточную массу тела имели 2,5 миллиарда взрослых людей (в возрасте 18 лет и старше); из них 890 миллионов человек страдали ожирением [29]. С 1990 года показатели распространенности ожирения среди взрослых увеличились более, чем вдвое, и на момент 2022 года ожирением страдал каждый восьмой человек в мире [29]. Согласно прогнозам экспертов Всемирной федерации по борьбе с ожирением, к 2030 году число взрослых людей, страдающих от различных форм ожирения, во всем мире может составить около 1,5 млрд (более 25% населения планеты) [30].

В Российской Федерации (РФ) полномасштабные эпидемиологические исследования распространенности ожирения стали проводиться с последней четверти XX века в рамках популяционных проектов по изучению кардиометаболических факторов риска в разных возрастных популяциях. Наиболее крупными из них являются международные проекты ВОЗ MONICA (Multinational MONItoring of Trends and Determinants in CArdiovascular Disease) (1985-1995 гг.) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) (2003–2005 гг.), а также общероссийские скрининги RLMS-HSE (Russia Longitudinal Monitoring Survey - Higher School of Economics) (1993 г.), Федеральный мониторинг АГ (2003 г.) и исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) (2013–н.в.) [31]. Так, по данным Росстата, неуклонная тенденция к увеличению количества людей с ожирением наблюдается и на территории РФ: по итогам 2022

года в России насчитывалось 2,18 млн пациентов с официальным диагнозом «ожирение», что почти на 10% больше, чем в 2021 году, а в 2023 году официальные данные гласили, что долю лиц, имеющих избыточную массу тела и ожирение составляют 62,5% жителей страны [32].

Согласно ВОЗ, ожирение определяется как комплексное хроническое заболевание, при котором избыточное накопление ЖТ может отрицательно влиять на состояние здоровья, а диагнозы «избыточная масса тела» и «ожирение» устанавливаются путем измерения веса, роста человека и расчета ИМТ по формуле: $\text{вес (кг)}/\text{рост}^2 (\text{м}^2)$ [29]. Согласно упрощенной точке зрения, основанной на первом законе термодинамики, избыточное накопление жира является результатом дисбаланса между потреблением калорий и расходом энергии, таким образом ожирение является результатом низкой физической активности и чрезмерного потребления высококалорийных продуктов, которые превышают потребности человека [33]. Действительно, для понимания процессов, способствующих ожирению, необходимо принимать во внимание такие обстоятельства, как образ жизни, социально-экономический статус и окружающая среда. Известно, что эпидемия ожирения во многом является следствием изменения глобальных трендов в образе жизни людей: трудосберегающие технологии и распространение электронных устройств значительно сократили объем физических нагрузок и способствовали малоподвижному образу жизни. При этом в области питания формируются новые реалии: в настоящее время невозможно считать недоедание проблемой стран с низким уровнем дохода, а ожирение — явлением, присущим только развитым странам. У всех этих патологий есть общий знаменатель — неспособность продовольственных систем стабильно и равномерно обеспечивать всех людей здоровым, безопасным и недорогим питанием [34].

Однако патогенез ожирения гораздо сложнее и включает в себя комплексное взаимодействие не только внешних, но и внутренних факторов, находящихся под регуляцией нервной и эндокринной систем, а также влияние генетических и эпигенетических факторов, поскольку все эти звенья влияют на потребление пищи, обмен питательных веществ, термогенез, утилизацию липидами жирных кислот

(ЖК), а также накопление жира в различных жировых депо [35]. Последнее, в свою очередь, является отдельным предметом для исследования, который послужил основой для выделения типов ожирения.

Глобально выделяют 2 основных типа ожирения: подкожное ожирение, при котором наблюдается избыток подкожного жира в области ягодиц, бедер и голени (грушевидное ожирение или гиноидное ожирение, которое чаще встречается у женщин), и АО, при котором жир сосредоточен в области живота, груди и подмышечных областях (яблокообразная форма тела или висцеральное, или андронидное ожирение, которое чаще наблюдается у мужчин), в том числе за счет мезентериальной ЖТ [33]. При этом в литературе именно АО рассматривается как один из основных самостоятельных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ [6]. Оно же является одним из критериев постановки диагноза «метаболический синдром» или «метаболический синдром Х», который был впервые полностью описан американским эндокринологом Gerald Reaven в 1988 году [36]. Концепция данного синдрома заключается в том, что инсулинорезистентность является ключевым фактором не только в этиологии сахарного диабета (СД) 2 типа, но и ССЗ. Более того, и без наличия СД 2 типа, МС, который включает в себя инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, дисгликемию, дислипидемию и АГ, является значимым фактором риска ССЗ [37]. В зависимости от подхода и конкретного научного сообщества метаболические нарушения в рамках этого синдрома оцениваются по ряду показателей: уровень глюкозы натощак, уровень триглицеридов (ТГ), уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровень холестерина (ХС), но единственный критерий, который един для всех подходов – это наличие АО, диагностируемого при помощи индексов окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ) + ИМТ (ВОЗ 1998 г.) или ОТ (Европейская группа по изучению резистентности к инсулину (EGIR) 1999 г., Национальная образовательная программа по лечению повышенного холестерина у взрослых (АТРИШ) 2001 г., Международный диабетический фонд (IDF) 2005 г., Американская ассоциация сердца и Национальный институт сердца, легких и крови

(АНА/NHLBI) 2009 г.) [37,38]. Таким образом, значимость АО в развитии метаболических нарушений и ССЗ является общепризнанным фактом.

В этом свете исследование ЭССЕ-РФ занимает особое место в современной истории неинфекционной эпидемиологии РФ: именно в рамках этого исследования была изучена распространенность АО в России. Так, в исследовании ЭССЕ-РФ3, которое является продолжением крупнейшего одномоментного исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 13 регионах России в 2012-14 гг., и ЭССЕ-РФ2, выполненного в 4 регионах в 2017 году, изучение ожирения было выполнено в 2020-22 гг. на результатах обследования 28605 мужчин и женщин 35-74 лет, проживающих в 15 регионах РФ. По результатам ЭССЕ-РФ, распространенность АО в России в период 2012-14 гг. составила 55% (61,8% мужчин и 44% женщин), в то время как распространенность ожирения, определяемого по ИМТ, была значительно ниже – 33,4% [6]. В период 2020-22 гг. по результатам исследования ЭССЕ-РФ3 доля лиц с АО составила 44,2% (30,9% мужчин и 55,1% женщин), а распространенность общего ожирения составила 35,2% [39]. Разницу в показателях можно объяснить различными критериями постановки АО: в ЭССЕ-РФ использовались показатели ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин, в то время как в ЭССЕ-РФ3 были использованы критерии ОТ \geq 102 см у мужчин и \geq 88 см у женщин [6,39]. Оба подхода к диагностике согласуются с критериями в мировой практике, и самым важным фактом является то, что, несмотря на разницу в диагностических измерениях ОТ, частота АО на территории РФ остается крайне высокой.

1.2 Строение жировой ткани и особенности адипогенеза

Понимание особенностей адипогенеза и происхождения ЖТ играет важную роль в изучении процессов распределения ЖТ и трансформации физиологического состояния жира в патологическое. Молекулярно-генетические особенности композиционного состава ЖТ обуславливают гетерогенность ожирения,

ответственны за формирование фенотипов и ассоциированных с ними метаболических нарушений [15].

ЖТ представляет собой вид соединительной ткани, которая заполняет пространство между органами и тканями и обеспечивает как структурную поддержку, так и нормальное функционирование процессов обмена веществ. С 1994 года, когда был открыт вырабатываемый адипоцитами и энтероцитами, регулирующий чувство голода и энергетический обмен гормон лептин, ЖТ рассматривается как важнейший эндокринный орган [40].

Наибольший процент состава ЖТ представляют клетки - адипоциты, однако помимо них в ней содержатся преадипоциты, фибробласты, макрофаги ЖТ, эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры. Помимо этого, в ЖТ присутствует огромное количество мелких кровеносных сосудов [40]. Известны несколько видов адипоцитов: белые, бежевые, бурые, желтые адипоциты костного мозга длинных костей и позвоночника, и розовые адипоциты ткани молочной железы, формирующиеся в период беременности и лактации и служащие примером уникальной пластичности ЖТ [41].

Преимущественно ЖТ представлена белыми адипоцитами, которые находятся в подкожных и висцеральных жировых депо. Около 90% объема белого адипоцита составляет единственная цитоплазматическая вакуоль (унилокулярный адипоцит) – жировая капля, содержащая ТГ и, в малых количествах, эфиры ХС. Именно данный вид адипоцитов обеспечивает эффективное запасание липидов для энергоснабжения организма, выполняет основную эндокринную функцию за счет выработки множества биологически активных веществ, выполняет защитную функцию и является амортизатором для ряда органов, а также ответственен за экспансию подкожных и висцеральных жировых депо при ожирении [41].

Строение бурых и бежевых адипоцитов отличается от строения белых, что обуславливает некоторые различия в их функциях. По размеру бурые и бежевые адипоциты практически вдвое меньше белых, и их структура представлена в виде ядра, которое располагается в центре клетки, множества митохондрий, которые обеспечивают мощный энергетический потенциал данного вида клеток, а также

нескольких небольших цитоплазматических вакуолей, в которых содержатся липиды (мультилокулярный адипоцит) [42]. Основная функция бурых адипоцитов заключается в защите организма от гипотермии, поддержании температуры тела и энергобаланса. Термогенный эффект осуществляется за счет трансмембранного белка термогенина (UCP-1), локализованного на внутренней мембране множества митохондрий данных клеток [42]. Интерес к бурой и бежевой ЖТ возрос в начале 2000-х годов после открытия функциональных бурых адипоцитов в организме взрослых людей, располагающихся вдоль аорты, позвоночника, в области средостения, надпочечников и в подключичной ямке, хотя изначально полагалось, что они присутствуют только в организме новорожденных и детей первой декады жизни [41,43]. Существование бежевых адипоцитов служит еще одним примером пластичности ЖТ. Фенотип этого вида клеток определяется их функциональным состоянием: в обычных условиях бежевые адипоциты представляют собой структуру, схожую с белыми адипоцитами, однако в состоянии активации, в зависимости от потребностей организма, их морфология приобретает сходство с бурыми адипоцитами (“brite” – brown in white) посредством процесса, который получил название браунинг [40].

В действительности адипогенез представляет собой крайне сложный процесс, который состоит из многих компонентов и контролируется множеством факторов. Глобально, в процессе адипогенеза выделяют 2 фазы: детерминация и дифференцировка, в результате которых стволовые клетки дифференцируются в зрелые адипоциты. Известно, что мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки стромально-сосудистого комплекса могут дифференцироваться в остеогенные, хондрогенные, миогенные и адипогенные линии [41,44,45]. Специфика окружения стволовых и прогениторных клеток (нервная ткань, сосудистая сеть с содержащимся в ней набором биологически активных веществ, клетки иммунной системы, зрелые адипоциты) играет важную роль в реализации адипогенеза, кроме этого, в программе реализации дифференцировки по адипогенному пути принимают участие свыше тысячи генов, более сотни транскрипционных факторов и огромное количество сигнальных путей, которые

способствуют адипогенному коммитированию и формированию преадипоцитов [45]. После завершения фазы детерминации поддержание программы формирования зрелых адипоцитов обеспечивается за счет двух важнейших регуляторов адипогенеза – рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом гамма (PPARG) и фактора транскрипции ССААТ-энхансер-связывающего протеина альфа (С/ЕВР α). Именно они поддерживают экспрессию ключевых генов адипоцитов, обеспечивающих связывание этими клетками глюкозы, ЖК и выработку адипокинов [46].

Одним из важнейших свойств адипоцитов является способность к дедифференциации до клеток-предшественников и трансдифференциации в иной тип специализированных клеток. Именно уникальные свойства обеспечивают пластичность ЖТ и способность клеток как изменять свою форму, размер, так и фенотип, и, соответственно, функции, в зависимости от условий. Так, известно, что свойство дедифференциации зрелых адипоцитов играет роль в патогенезе нескольких видов онкологических заболеваний, включая липосаркому, рак поджелудочной железы и рак молочной железы, а свойство трансдифференциации продемонстрировано на примере трансформации адипоцитов в миофибробласты и участии в процессе заживления ран [47]. Примером обратного процесса являются современные исследования клеточных популяций *in vivo* и эксперименты на трансгенных животных, которые демонстрируют, что источником новых адипоцитов могут быть перициты, эндотелиальные клетки и фибробласты [48].

Наконец, важнейшими регуляторами адипогенеза являются гормоны. При этом если инсулин регулирует собственно липогенную дифференцировку, а лептин и адипонектин замедляют и активируют адипогенез соответственно, то такие гормоны, как кортизол, эстрогены и соматотропин регулируют распределение ЖТ по различным жировым депо [44,45].

1.3 Особенности распределения жировой ткани

В основном ЖТ локализуется в 2 жировых депо: подкожном и висцеральном [49]. В подкожном жировом депо выделяют верхнюю и нижнюю (абдоминальная и глутеофemorальная) область; под висцеральным жиром понимают брыжеечную, сальниковую и ретроперитонеальную ЖТ. Отдельно выделяют висцеральный эктопический жир, который располагается в средостении и вокруг внутренних органов: сердца (эпикардальный и перикардальный), кровеносных сосудов (периваскулярный жир). Кроме этого, эктопический висцеральный жир пенетрирует в мышцы, печень, поджелудочную железу, почки, а также область шеи [50]. Все вышеперечисленные депо представлены в основном белой ЖТ; бурая ЖТ спорадически обнаруживается в обоих подкожном и висцеральном жировых депо, ее накопление может быть обусловлено воздействием холода, норадренергических и других эндокринных стимулов [51]. Ранее исследователи полагали, что ЖТ достаточно однородна, однако современные данные свидетельствуют о том, что различные жировые депо имеют разный состав, функционирование и, что интересно, имеют различия в происхождении. Все вышеперечисленные факторы имеют значение в распределении ЖТ и весомые клинические эффекты. Так, было установлено, что клетками-предшественниками адипоцитов висцеральной, но не подкожной ЖТ, являются мезотелиальные клетки, содержащие маркер белок опухоли Вильмса-1 (WT1), который является фактором транскрипции [49]. Также было выявлено, что клетки-предшественники адипоцитов в подкожном жировом депо отличаются от клеток-предшественников в висцеральном [52]. Более того, было продемонстрировано, что преадипоциты, выделенные из подкожной ЖТ мышей и человека, экспрессируют гены развития по определенному паттерну, который сохраняется на протяжении взрослой жизни, подразумевая клеточно-автономную функцию и значительное влияние наследственного компонента в распределении подкожной ЖТ [52]. Практическим доказательством функциональной автономности явились, как пример, эксперименты по трансплантации подкожной ЖТ, где, в результате, было продемонстрировано

улучшение метаболизма глюкозы у исследуемых грызунов [52]. По накопленному опыту проведенных экспериментов были сделаны выводы о принципиальных различиях адипоцитов подкожного и висцерального депо: подкожные преадипоциты обладают высокой скоростью пролиферации и накопления липидов, а висцеральные адипоциты характеризуются ускоренным липолизом и повышенной склонностью к апоптозу [41].

У худых здоровых людей подкожная ЖТ занимает около 80% всей ЖТ, в то время как висцеральная ЖТ присутствует в относительно небольших количествах и отличается выраженной метаболической активностью. По всей видимости, факторы, которые значительно влияют на накопление жира в подкожном депо (экзокринные – потребляемая пища и энергетический баланс), не являются определяющими в отношении висцерального жира [15]. В 1990 году Bouchard С. и соавт. было проведено исследование однояйцевых близнецов, в котором было показано, что, в условиях повышенного питания, потребление и поставка энергии коррелировали с подкожным жиром, однако вариации содержания висцерального жира не превышали 10% [53]. В настоящее время основными факторами, определяющими отложение жира в висцеральных жировых депо, являются пол, возраст, общее содержание жира в организме, энергетический баланс, эндокринная активность и отдельно подчеркивается важность генетического компонента и имеющихся сопутствующих заболеваний [15].

При ожирении происходит патологическое ремоделирование адипоцитов, которое проявляется гипертрофией и гиперплазией клеток. Эти процессы ограничены, что обуславливается, в том числе, генетической детерминацией, и, из-за неспособности генерировать достаточное количество новых адипоцитов (ограниченная гиперплазия), либо из-за неспособности дальнейшей экспансии существующих адипоцитов (ограниченная гипертрофия), жир начинает накапливаться в областях за пределами подкожного депо в висцеральных и эктопических областях [50]. В ремоделированных адипоцитах изменяется паттерн секреции адипокинов, что приводит к выработке огромного количества провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких, как интерлейкин-6 (IL-6),

фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок А и др. Такой вид воспаления при ожирении отличается от типичных воспалительных реакций тем, что оно имеет хронический, неинтенсивный, слабовыраженный характер, но, тем не менее, имеет влияние на метаболический статус организма, поэтому оно было названо «метавоспаление». В этом состоянии продукция воспалительных цитокинов нарушает проведение сигналов инсулина к ЖТ и другим тканям, и, как следствие, возникает состояние инсулинорезистентности [50].

Многочисленные исследования, начало которых было положено еще в 80-х годах, доказывают, что подкожная и висцеральная ЖТ, и, что важно, их избыточное накопление, имеют разное значение в определении кардиметаболического риска [54]. В одном из субисследований Framingham Heart Study было показано, что несмотря на то, что избыток как подкожной ЖТ, так и висцеральной ЖТ, сопряжен с неблагоприятным метаболическим профилем, именно висцеральная ЖТ более значимо коррелирует с метаболическими нарушениями [55]. Более того, еще в 1981 году N.V. Ruderman и соавт. был описан парадоксальный феномен людей без общего ожирения, но с присущими ему метаболическими нарушениями, (гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия) [56]. В связи с этим висцеральная ЖТ рассматривается как независимый фактор, влияющий на кардиометаболический риск. Существует несколько гипотез, объясняющих это явление: во-первых – это «портальная теория», согласно которой анатомическое расположение висцерального жира с высокой склонностью в липолизу позволяет метаболитам, секретиремым висцеральной ЖТ, дренироваться через воротную вену, что способствует их прямой доставке в печень; также обсуждаются особенности происхождения и строения адипоцитов висцеральной ЖТ, которые обуславливают более активную продукцию провоспалительных молекул, особенно в условиях ремоделирования [57–59]. Кроме этого, обсуждается вероятность существования еще не открытых адипокинов с неблагоприятными системными эффектами, включая ингибирование секреции адипонектина, которое имеет сильную связь с объемом висцеральной ЖТ [57–59].

Учитывая строение и распределение ЖТ, ее уникальные свойства, пластичность под влиянием внешней среды, что обусловлено особенностями с самых ранних этапов детерминации и дифференцировки адипоцитов, становится очевидным, что каждое жировое депо представляет собой самостоятельной эндокринный орган. Так, в рамках сердечно-сосудистого прогноза, не преуменьшая вклад подкожной ЖТ, висцеральная ЖТ представляет большой интерес для изучения ввиду своей специфичности, локализации и гетерогенности. При этом необходимо помнить, что объем висцеральной ЖТ обеспечивается не только ее отложением в классических терминированных местах, но и эктопически, что формирует интерес к детальному изучению эктопического ожирения.

1.4 Эктопическое ожирение: современное состояние проблемы

Внедрение в клиническую практику высокоинформативных визуализирующих методик, таких как МСКТ, МРТ, магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), рентгеновская денситометрия (DEXA) расширило представление об особенностях распределения ЖТ в организме и позволило более детально оценивать объемы и функциональные особенности висцеральных и эктопических жировых депо [5,60].

В распределении эктопической ЖТ обсуждаются следующие ключевые патогенетические звенья. Во-первых, это снижение способности адипоцитов к накоплению липидов, дисфункция митохондрий и снижение бета-окисления ЖК в ЖТ, что характерно для пациентов с общим ожирением. В небольшом исследовании McQuaid S. и соавт. (2011) были использованы интегративные физиологические методы исследования тела с изотопной маркировкой ЖК для оценки их доставки и транспорта в ЖТ у худых мужчин и мужчин с ожирением [61]. В результате было продемонстрировано, что у мужчин с ожирением происходит значительное подавление постпрандиального накопления жира, что приводит к снижению системной доставки неэтерифицированных ЖК и повышению их концентрации в крови, что ассоциировано с системными

метаболическими нарушениями, эктопическим накоплением ЖТ и липотоксичностью [62]. Во-вторых, обсуждается значительное влияние воспаления ЖТ. Повышенная продукция хемокинов, в частности, MCP-1, приводит к привлечению моноцитов, активации макрофагов M1 и потерей передачи сигналов инсулина в ЖТ. В результате происходит изменение специфики окружающей среды в ЖТ, что влияет на дифференцировку содержащейся в ней клеток-предшественников и изменение ее программы с формированием дисфункциональных клеток в нетипичных тканях. Как один из возможных факторов патогенеза, обсуждается вклад трансформирующего фактора роста бета (TGF β), который способен ингибировать липогенез через транскрипционную сеть PPAR γ /C/EBP α [63]. Наконец, обсуждается вклад собственно генетического компонента (как непосредственно адипогенеза, так и генов, регулирующих факторы внешней среды адипоцитов и ЖТ): генетические мутации, полиморфизмы генов, влияние транскрипционных факторов и ошибок в сигнальных путях могут оказывать влияние на распределение ЖТ в организме. Классическим примером влияния генетических факторов на распределение ЖТ в организме является гетерогенная группа липодистрофий, патогенез которых преимущественно связан с нарушениями в адипогенезе на разных уровнях [64]. Кроме этого, в исследовании Fabbrini E. и соавт. (2009) был продемонстрирован вклад в распределение ЖТ одного из ключевых генов адипогенеза, CD36, которые регулирует поглощение ЖК из плазмы [65]. Установлено, что данный ген экспрессируется в тканях неравномерно, его экспрессия индивидуальна для конкретного человека, что может объяснить эктопическое накопление липидов даже у людей, не имеющих общего, и даже висцерального ожирения [61,65].

Эктопическая жировая ЖТ, как и все виды ЖТ, обладает гуморальной активностью за счет выработки большого количества биологически активных веществ [8]. Физиологическая и патологическая роль эктопической ЖТ осуществляется за счет оказания эндокринного и паракринного действия на органы и ткани. Традиционно эктопические жировые депо делятся на 2 категории: с преимущественно системными эффектами и преимущественно локальными

эффектами, которые впоследствии имеют системный характер [66]. К первым относятся внутripеченочный жир, именуемый ранее НАЖБП, что не вполне отражало процессы, связанные с этой патологией, в связи с чем в настоящее время название звучит как метаболически ассоциированная болезнь печени (МАЖБП), а также внутримышечный жир и жир вокруг поджелудочной железы. Системные эффекты данных эктопических жировых депо осуществляются, в основном, за счет их непосредственного участия в метаболизме глюкозы и инсулина (печень, поджелудочная железа, мышцы), а также в обмене липидов (печень) [66]. Наиболее значимые эктопические жировые депо, оказывающие первоначально локальное действие, которое впоследствии трансформируется в системное, в том числе путем включения в патогенез заболеваний, представлены в виде кардиального (эпикардальный, перикардальный), периваскулярного и паранефрального жира. Каждое из этих эктопических депо из которых имеет особенности секретора и ассоциировано с рядом метаболических нарушений и ССЗ.

1.5 Кардиальная жировая ткань

В сердечной мышце запасы липидов хранятся как в виде ЖТ, так и в кардиомиоцитах. Адипоциты сердца располагаются в 3 различных областях: эпикардальная, перикардальная ЖТ и интрамиокардиальные адипоциты, которые практически отсутствуют в здоровом сердце, но обнаруживаются в субэндокарде пациентов, перенесших инфаркт миокарда [67].

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) представляет собой наиболее изученный вид ЖТ среди кардиальных жировых депо. Данный вид ткани представляет собой скопление жировых клеток, клеток стромально-сосудистого комплекса, иммунных клеток, а также ганглиев и нервных клеток, которое располагается между висцеральным листком перикарда и миокардом вдоль коронарных артерий, на поверхности желудочков и на верхушке сердца, и в норме составляет около 20% общей массы сердечной мышцы [67]. Уникальной особенностью ЭЖТ является ее анатомическое расположение в виде

непосредственной близости к миокарду вследствие отсутствия между ними разделяющей фасции, что обеспечивает функциональные взаимосвязи, в частности общую микроциркуляцию [68]. У людей ЭЖТ в норме обеспечивает дополнительный слой амортизирующей защиты, а также, несмотря на то что по своей структуре считается белой ЖТ, экспрессирует высокие уровни UCP-1 и может функционировать как бурая ЖТ, защищая миокард от гипотермии [69]. Кроме этого, среди основных физиологических функций ЭЖТ выделяют защиту кардиомиоцитов от липотоксичности путем быстрого связывания циркулирующих ЖК, механическую защиту коронарных артерий от скручивания в процессе сердечного сокращения, обеспечение компенсаторного расширения пораженных атеросклерозом коронарных артерий, которые с другой стороны ограничены несжимаемым миокардом, а также регуляцию болевого синдрома при ишемии миокарда ввиду содержания нервных клеток и ганглиев [68,70]. В условиях избыточного накопления ЭЖТ приобретает дисфункциональный характер и претерпевает изменение адипокино-цитокинового профиля, как и все другие жировые депо. В литературе достаточно подробно, в том числе и в ряде недавних мета-анализов, описана связь избыточной ЭЖТ с развитием коронарного атеросклероза, кальцификации коронарных артерий, повышением сосудистой жесткости, АГ, ИБС, ХСН, ФП, а также с компонентами МС и НАЖБП [12,71–78]. Кроме этого, описана связь объемов ЭЖТ с рядом малых некодирующих РНК, которые задействованы во многих биологических процессах как негативные регуляторы экспрессии генов на посттранскрипционном уровне [71,72].

ПКЖТ является менее изученным депо эктопической жировой ткани в сердце, в связи с чем представляет немалый интерес. В литературе существует некоторая несогласованность относительно понятия перикардального жира. Истинная висцеральная жировая ткань, окружающая миокард непосредственно, — это ЭЖТ или субэпикардальный жир. Этот жир расположен между висцеральным перикардом и миокардом. ПКЖТ же — это ткань, которая располагается между висцеральным и париетальным перикардом, а также за пределами париетального перикарда вокруг сердца, прилегает к нему и входит в состав интракоронарного

жира. Однако многими авторами термины ЭЖТ и ПКЖТ использовались взаимозаменяемо, а также термин ПКЖТ использовался для определения всего интраторакального жира, хотя она является лишь его частью [11,79,80].

Тем не менее, ввиду локализации, ПКЖТ активно изучается в мировой литературе. Так, в крупном мета-анализе Al-Makhameh H. и соавт. (2023), включившем 83 статьи и 73934 пациента, была в полной мере собрана актуальная, имеющаяся на данный момент, информация о сильной связи ПКЖТ со спектром ССЗ (ИБС, дисфункция левого желудочка и ХСН, ФП, кальцификация коронарных артерий, атеросклероз и большие сердечно-сосудистые нежелательные события) [81]. Интересно, что в данный мета-анализ не было включено ни 1 из субисследований Framingham Heart Study, в ходе которых также изучалась связь ПКЖТ, визуализированной методом МСКТ, с различными ССЗ и факторами риска ССЗ [81]. Данную особенность можно объяснить разницей в подходах к оценке этого жирового депо.

Дисфункциональное состояние кардиальных жировых депо сопряжено с повышением концентрации провоспалительных и проатерогенных (ФНО- α , IL-1, 1 β , 6, 7, 8, лептин, MCP-1, резистин, висфатин, грелин, ингибитор активатора плазминогена-1), а также профибротических (TGF β , ангиотензин II, галектин-3, тромбоспондин-2, активин А) адипокинов и цитокинов, и снижением концентрации кардиопротективных адипокинов и цитокинов (адипонектин, адреномедуллин, оментин-1), что приводит к воспалению, фиброзу и оксидативному стрессу [8]. Принципиальные отличия композиционного состава, особенностей адипоцитов и их дифференцировки между ЭЖТ и ПКЖТ, а также в их гуморальной активности, вкладе в гетерогенность ожирения остаются предметом дискуссий. Исследований, посвященных оценке изолированной ПКЖТ, ее объемов, крайне мало, в связи с чем это является перспективным вектором для изучения.

1.6 Периваскулярная жировая ткань

ПВЖТ – это вид ЖТ, которая в норме окружает практически все сосуды (включая артериолы и другие мелкие сосуды) в организме за исключением сосудов головного мозга. В крупных сосудах ПВЖТ прилегает к адвентиции без разделяющей фасции, анатомический барьер между ними представлен коллагеновыми волокнами, фибробластами, вегетативными нервными окончаниями и *vasa vasorum*, а в сосудах небольшого диаметра и микроциркуляторного русла выраженные ламинарные структуры отсутствуют, что делает ПВЖТ неотъемлемой частью сосудистой стенки [18,82]. В норме ПВЖТ обладает вазопротективной и вазодилатирующей гуморальной активностью, препятствует адгезии и оказывает противовоспалительное, антиоксидантное и действие за счет выработки протективных адипокинов (адипонектин, апелин, оментин-1, васпин, адипсин, secreted frizzled related protein 5 (SFRP5)), цитокинов и факторов роста (IL-10, VEGF, а также других биологически активных веществ (оксид азота (NO), сероводород, метиловый эфир пальмитиновой кислоты, ангиотензины 1-7, адреномедуллин, простациклин), обеспечивая гемодинамическую и метаболическую поддержку тканей [8,11,82]. При избыточном накоплении и трансформации в дисфункциональное состояние, в ПВЖТ происходит сдвиг секреторного профиля в сторону прооксидантного, провоспалительного и вазоконстрикторного действия за счет повышения концентрации контрактильных и провоспалительных адипокинов и цитокинов (ангиотензин II, резистин, висфатин, хемерин, фактор роста гепатоцитов, ФНО- α , IL-1,6,8, лептин, ингибитор активатора плазминогена-1, тромбоспондин-1), что служит основой для патологических структурно-функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе [11,73,82,83].

В 2023 году рабочей группой по изучению коронарной патофизиологии и микроциркуляции Европейского Кардиологического Общества (ESC) был выпущен крупный согласительный документ о роли ПВЖТ как потенциальной терапевтической мишени. В нем подчеркнута связь ПВЖТ с патогенезом

атеросклероза, АГ, ХСН и других ССЗ, и подчеркнута роль ПВЖТ как «биосенсора» воспаления и дисфункции сосудистой стенки [11]. Интересным разделом данного документа является описание связи ПВЖТ с фенотипами, так называемых, метаболически здорового (МЗО) и метаболически нездорового ожирения (МНЗО) и приводятся данные о том, что, несмотря на то, что избыток ПВЖТ неизменно ассоциируется с развитием кардиометаболических осложнений при ожирении, существуют доказательства, что МЗО сопровождается более благоприятным воспалительным статусом ПВЖТ по сравнению с МНЗО [11,84]. Важнейшими и ключевыми работами в своей области являются отечественные работы по изучению ПВЖТ Подзолкова В.И. и соавт. (2021,2022), где были впервые установлены нормативы объемов ПВЖТ, свидетельствующие о наличии ПВО у пациентов без значимых сердечно-сосудистых заболеваний, а также показана связь ПВЖТ с АО и сосудистой жесткостью [9,18]. Кроме этого, в мета-анализе Брагиной А.Е. (2023) продемонстрирована связь ПВЖТ с индексами ожирения (ИМТ, ОТ), а также с традиционными факторами риска ССЗ и компонентами МС: АГ, гипергликемией и дислипидемией [85]. Таким образом, изучение изменений ПВЖТ представляет несомненный интерес в контексте вклада в гетерогенность ожирения и связи с ССЗ.

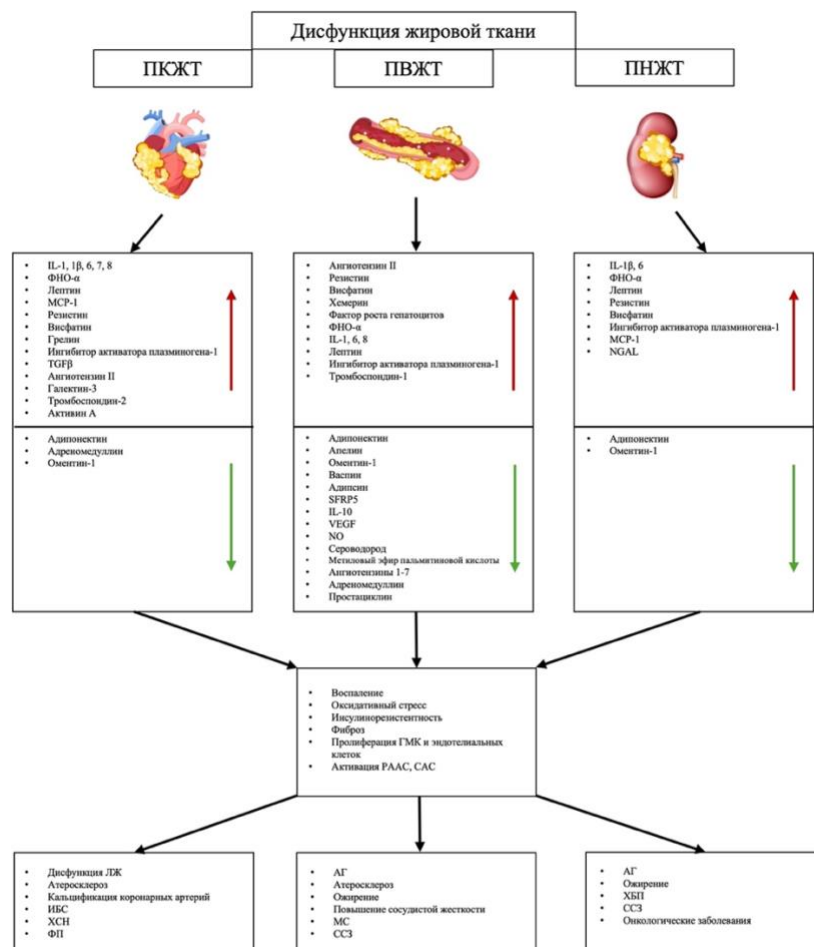
1.7 Паранефральная жировая ткань

Одним из важнейших эктопических жировых депо является ПНЖТ. Вокруг почек имеются 3 скопления висцеральной жировой ткани. ПНЖТ – это жир, который окружает почки и надпочечники, располагается между паренхимой почек и почечной фасцией в забрюшинном пространстве; кроме того выделяют жир почечного синуса – это ЖТ, которая охватывает почечные кровеносные сосуды, нервы и лимфатические сосуды, и может считаться видом ПВЖТ; кроме этого, ЖТ имеется снаружи почечной фасции [86]. Считается, что ПНЖТ имеет такое же происхождение, что и висцеральный жир брюшной полости, однако, она имеет свои уникальные анатомические характеристики в виде собственной системы

кровообращения, лимфооттока и иннервации. Артерии, которые обеспечивают ПНЖТ кислородом и поступлением питательных веществ, берут начало от ветвей левой толстой кишки, нижней надпочечниковой, почечной, поясничной, яичниковой или яичковой артерии и создают обильную анастомозирующую капиллярную сеть. Лимфатические сосуды, которые дренируют ПНЖТ, открываются в почечные субкапсулярные лимфатические сосуды и в парааортальные лимфатические узлы. ПНЖТ не только хорошо васкуляризирована, но и богато иннервируется ветвями ипсилатеральных чревного верхнего и нижнего брыжеечного ганглиев, надпочечников, гонад, аорторенальных и симпатических ганглиев L1-L3 [87]. Очевидно, что данные анатомические особенности, вместе с типичными характеристиками ЖТ в виде секреции протективных и дисрегуляторных биологически активных веществ, создают огромное поле для эндокринных и паракринных влияний ПНЖТ в норме и в дисфункциональном состоянии. В литературе представлено множество исследований о связи ПНЖТ с ХБП, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), альбуминурией, а также со спектром метаболических осложнений и ССЗ как у пациентов с уже имеющимися нарушениями, так и у пациентов без значимых ССЗ [13,86,88–90].

Морфологически ПНЖТ состоит из белых и бурых адипоцитов, причем у взрослых людей помимо активных бурых адипоцитов, которые обнаруживаются только в областях с большим количеством симпатических нервных окончаний, определяется большое количество бурых адипоцитов в состоянии покоя. В экспериментальной работе Jespersen N. и соавт. (2019) было выявлено большое количество спящих бурых адипоцитов по всему жировому депо почек и предложен кислый секретлируемый белок, богатый цистеином (SPARC), как кандидатная молекула, ответственная за состояние покоя, а также экспрессию калсинтина-3 (CLSTN3), как маркера активации бурых адипоцитов. Более того, отмечается роль PPAR γ в регуляции этих состояний путем влияния на процесс дифференцировки клеток и экспрессии белков в ПНЖТ [91]. Учитывая способность бурых адипоцитов активно поглощать глюкозу и липиды из кровотока, активация бурой

ЖТ, в том числе в ПНЖТ, в настоящее время рассматривается как одна из мишеней борьбы с ожирением [92]. Уникальные особенности эктопических депо формируют дополнительный интерес к детальному изучению в рамках учета всех аспектов гетерогенности ожирения и формирования его фенотипов. Обобщенные данные о секрете и роли ПНЖТ, ПКЖТ и ПВЖТ в развитии ССЗ представлены на рисунке 1.



Примечание: АГ - артериальная гипертензия, ГМК - гладкомышечные клетки, ИБС - ишемическая болезнь сердца, МС - метаболический синдром, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ПКЖТ – перикардиальная жировая ткань, ПНЖТ – паранефральная жировая ткань, РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС - симпатoadреналовая система, ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания, ФНО-α - фактор некроза опухоли альфа, ФП - фибрилляция предсердий, ХБП - хроническая болезнь почек, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, IL-1, 1β, 6, 7, 8, 10 - интерлейкин 1, 1 β, 6, 7, 8, 10, MCP-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, NGAL - нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, NO - оксид азота, TGFβ - трансформирующий фактор роста бета, SFRP5 - secreted frizzled related protein 5, VEGF - фактор роста эндотелия сосудов.

Рисунок 1 – Особенности секрета и роль ПНЖТ, ПКЖТ и ПВЖТ в развитии ССЗ (авторский)

1.8 Визуализирующие методики и индексы ожирения в диагностике эктопического ожирения

Изображения тела в продольном и поперечном сечении, полученные с помощью высокотехнологичных методов визуализации (КТ, МРТ, МРС, DEXA), могут быть получены на любом уровне, и на основе различий в параметрах визуализации жировых отложений, мышц и костей возможны точные измерения общего и регионального состава тела [5]. Несмотря на очевидные преимущества в диагностике ЭО, различные визуализирующие методики имеют ряд неочевидных ограничений, описание которых представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Преимущества и недостатки визуализирующих методик в диагностике эктопических жировых депо

Методика	Эктопическое депо	Преимущества	Недостатки
Ультразвуковая диагностика	ЭЖТ ПКЖТ ПВЖТ Жир печени	Безопасность Доступность Широкое применение Возможность проведения исследования в процессе обследования других органов Возможна одновременная оценка нескольких жировых депо	Недостаточная информативность ввиду плохой визуализации: разграничение ЭЖТ, ПКЖТ и интраторакального жира; ожирение пациента может обусловить плохую визуализацию Недостаточная количественная оценка при МАЖБП Оператор-зависимость
МСКТ	Любое висцеральное и периорганное депо	Легкость выполнения Высокая воспроизводимость Возможность проведения исследования в процессе	Радиационное облучение Невозможность выполнения пациентам с морбидным ожирением

Продолжение Таблицы 1

		обследования других органов Возможна одновременная оценка нескольких жировых депо Возможность оценивать объем эктопических депо	
МРТ	Любое висцеральное и периорганное депо	Золотой стандарт методов исследования висцеральной ЖТ Отсутствие радиационного облучения Возможность проведения исследования в процессе обследования других органов Возможна одновременная оценка нескольких жировых депо Возможность оценки объема эктопических депо	Стоимость Длительность выполнения исследования Невозможность выполнения пациентам с морбидным ожирением
МРС	Жир внутри органов (сердце, печень, почки, поджелудочная железа, скелетные мышцы)	Возможность оценки жира внутри органов Отсутствие радиационного облучения Точность и надежность	Практически не используется в клинической практике Редко проводится вне научных исследований
Примечание: ЖТ – жировая ткань, МАЖБП – метаболически - ассоциированная болезнь печени, МРС - магнитно-резонансная спектроскопия, МРТ - магнитно-резонансная томография, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ПКЖТ – перикардиальная жировая ткань, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.			

Помимо визуализирующих методик оценки композиционного состава тела широко распространена методика биоимпедансометрии. Это доступный способ исследования состояния белкового, липидного, водного обмена, а также скорости метаболических процессов. Несомненным преимуществом данного метода является отсутствие рисков для пациента и широкий спектр оцениваемых параметров. Однако в отношении выявления скрытых форм ожирения и оценки периорганного депо, биоимпедансометрия представляет собой скорее дополнительный инструмент, поскольку не отражает истинную картину висцерального ожирения и особенностей каждого эктопического депозита.

Исторически ожирение оценивалось по ИМТ. Само понятие индекса, оценивающего тело человека и его массу, а также формула были предложены в 1832 году бельгийским математиком Адольфом Кетле (1796—1874) [93]. Формула вес (кг)/рост² (м²) была разработана на основании данных шотландских горцев и французской жандармерии, тем самым изначально данный индекс был разработан как показатель для мужчин-европейцев [94]. Идея Кетле заключалась в изучении веса в популяции в рамках разработки его концепции «средний человек» («average man») и объяснения понятия евгеники – «социальная норма» [93]. Использование разработанной формулы в медицинских целях не предполагалось. Само понятие ИМТ, использующее эту формулу, было введено американским физиологом Анселем Кисом (1904—2004), исследовавшим влияние диеты на здоровье [94]. Впоследствии ИМТ стал широко применяться с целью учета рисков, связанных с избыточным весом, и в 80-х годах был утвержден ВОЗ для популяционных исследований [94]. При этом сам А. Кис подчеркивал, что ИМТ является неподходящим инструментом для оценки индивидуального риска [94]. И действительно, ИМТ, отражающий только общую массу тела человека, не разграничивает ЖТ от мышечной и костной массы, веса органов, а также не учитывает индивидуальные возрастные, гендерные, этнические, генетические и другие особенности, и, что самое главное, не учитывает наличие эктопических депо. В связи с чем может использоваться исключительно для мониторинга на популяционном уровне, но не как единственный инструмент оценки ожирения и

персонального кардиометаболического риска [95]. Более того, использование только ИМТ может привести к серьезной персональной гиподиагностике, поскольку данные эпидемиологических исследований последних 30 лет свидетельствуют о том, что висцеральная ЖТ, отличающаяся крайней гетерогенностью, является независимым предиктором заболеваемости и смертности, в то время как подкожная ЖТ гораздо более слабым показателем сердечно-сосудистого риска [5]. При этом, в литературе все же имеются структурированные данные о связи ИМТ с некоторыми эктопическими депо. В исследовании Pieńkowska J. и соавт. (2020) продемонстрировано значительное увеличение накопления жира в поджелудочной железе, печени и мышцах по мере увеличения ИМТ [96].

В распределения жировой ткани в настоящее время тестируются антропометрические показатели, которые могут широко использоваться в рутинной клинической практике для стратификации пациентов по вероятности наличия скрытых форм ожирения. К ним можно отнести ОТ и сагиттальный абдоминальный диаметр SAD [14,97].

ОТ является общепринятым и наиболее распространенным параметром оценки висцеральной ЖТ, ее функций и компонентов, и критерием постановки диагноза АО [98]. Однако существенным ограничением этого индекса является отсутствие одинаковых нормативов среди различных научных обществ: в большинстве рекомендаций критериями АО являются $ОТ \geq 80$ см у женщин и $ОТ \geq 94$ см у мужчин, в американских и европейских гайдлайнах 2013 и 2019 года в качестве cut-off для выявления высокого кардиометаболического риска приводится $ОТ > 102$ см у мужчин и > 88 см у женщин, в корейских – $ОТ > 90$ см у мужчин и > 85 см у женщин, в российских рекомендациях 2017 года (но не позднее) АО определяется как $ОТ > 112$ см у мужчин и > 80 см у женщин [99–103]. Различия, вероятнее всего, обуславливаются отсутствием согласованного мнения о методике измерения и вариабельности результатов в зависимости от места измерения. Тем не менее, ОТ является перспективным индексом в выявлении скрытых форм ожирения, особенно в грудной и брюшной полости.

Индекс SAD используется некоторыми исследователями за рубежом в диагностике АО с 1988 года [104]. Было показано, что SAD точнее, чем ОТ и ОТ/ОБ отражает количество висцерального жира и сильно коррелирует с объемами абдоминального депо по КТ [104]. Кроме этого, по данным ряда исследований продемонстрировано, что SAD является информативным маркером инсулинорезистентности, что делает его перспективным для изучения гуморальной активности эктопических жировых депо [105].

Высокая гуморальная и метаболическая активность дисфункциональной эктопической ЖТ формирует интерес к поиску взаимосвязи между эктопическими жировыми депо и интегральными метаболическими индексами, включающими в свой расчет, помимо антропометрических, еще и метаболические показатели: индексы VAI, LAP и TyG [14,106].

VAI был смоделирован в 2010 году Amato С. и соавт., как гендерно-специфический математический индекс, основанный на измерении простых антропометрических (ИМТ, ОТ) и метаболических (ТГ, ЛПВП) параметров, часть из которых являются компонентами МС. Данный индекс был предложен как суррогатный маркер функции и распределения ЖТ, независимо связанный с чувствительностью к инсулину и кардиометаболическим риском в общей популяции [97,107]. В 2011 году разработчиками данного индекса были предложены нормативы, которые бы отражали дисфункцию висцеральной ЖТ и МС у людей европеоидного происхождения: более 2,52 для лиц младше 30 лет; 2,23 для лиц в возрасте от 30 до 42; 1,92 для лиц в возрасте от 42 до 52; 1,93 для лиц в возрасте от 52 до 66 лет и более 2,00 для лиц старше 66 лет [108]. Недостатком этих нормативов стало то, что они были сформированы на основании поперечного наблюдения и не позволяют сделать вывод о причинно-следственных связях между VAI и ССЗ. Тем не менее, он может отражать другие неклассические факторы риска, дисрегуляцию продукции адипоцитокинов, повышенную липолитическую активность и повышение свободных ЖК в плазме крови, что может способствовать эктопическому отложению ЖТ [108].

Одним из современных клинико-биохимических маркеров АО является предложенный Kahn Н. в 2005 году LAR индекс [109]. Он рассчитывается отдельно для мужчин и женщин, включает в себя показатели ОТ и ТГ плазмы крови натощак, и, таким образом, отражает анатомическое проявление АО и метаболические изменения, связанные с избыточным содержанием липидов в крови [110]. LAR индекс используется различными авторами для в качестве маркера МС, инсулинорезистентности, СД 2 типа, гормональных нарушений, риска развития АГ, инсульта, почечной дисфункции и ССЗ [110]. Также обнаружена связь между данным индексом и повышением уровней воспалительных маркеров и факторами риска, такими как курение и АГ [110]. Существенным недостатком этого индекса является то, что он просто подразумевает под собой расчет показателей МС, что обуславливает прямую связь высоких значений этого индекса с постановкой диагноза. Кроме этого, отсутствуют однозначные пороговые значения LAR, что связано с неоднородностью изучаемых популяций по полу, возрасту, этнической принадлежности и состоянию здоровья [110]. Преимуществом индекса является потенциальная высокая информативность в диагностике МЗО. В отношении ЭО индекс LAR изучался в контексте НАЖБП и продемонстрировал сильную связь с этим состоянием в китайской популяции [111]. Однако в российском исследовании (2021) логистическая регрессионная модель прогноза вероятности наличия НАЖБП в зависимости от значения индекса LAR показала недостаточное соответствие предсказанных и фактических данных по критерию Хосмера–Лемешева, что ограничивает его использования в практике [112]. В мета-анализе 2023 года, который включил 16 исследований и 96101 пациентов, изучена связь LAR-индекса с НАЖБП. В большинстве включенных исследований подтверждена значимая ассоциация LAR-индекса с НАЖБП. Это позволяет считать LAR-индекс чувствительным и специфичным маркером НАЖБП и может рекомендоваться для его скрининга [113]. Кроме этого, данный индекс может быть перспективным в выявлении других избыточных эктопических жировых депо.

Индекс TyG используется в мировой практике как высокочувствительный маркер инсулинорезистентности [114,115]. Расчет этого индекса производится с

учетом показателей ТГ и глюкозы плазмы крови натощак. В крупном проспективном испанском исследовании “The Vascular-Metabolic CUN cohort”, в котором были объединены данные 4820 человек со средним периодом наблюдения 8,9 лет, было продемонстрировано прогрессирующее увеличение риска развития СД 2 типа у пациентов с индексом $TyG \geq 8,31$ [116]. Существуют исследования, где данный индекс исследуется в контексте фенотипов ожирения. Так, в работе корейских исследователей, включившей 4721 человека в возрасте более 60 лет без дефицита массы тела и ожирения, было продемонстрировано, что пороговые значения TyG для определения фенотипа «метаболически нездоровый при нормальном весе» (МНЗНВ) составляют 8,88 (AUC: 0,727, чувствительность: 58,02%, специфичность: 81,93%) и 8,80 (AUC: 0,740, чувствительность: 56,34%, специфичность: 83,09%) для мужчин и женщин соответственно [117].

Стоит отметить, что кроме вышеперечисленных антропометрических индексов, изучается связь с ожирением и других: ОТ/ОБ, ОТ/рост, окружность шеи, индекса ожирения тела (BAI), однако эти индексы более предназначены для оценки влияния региональных жировых депо определенной локализации и гендерных особенностей ожирения, в то время как ПКО, ПВО и ПНО имеют более системные проявления. Кроме этого, для оценки метаболического статуса используются индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) и индекс метаболической оценки инсулинорезистентности (METS-IR), однако они характеризуются непосредственной оценкой уровня инсулина, что может быть затруднительным для применения в рутинной практике.

1.9 Фенотипы ожирения

Известно, что большинство хронических заболеваний отличаются полиэтиологичностью, многофакторностью патогенеза и многогранностью клинических проявлений. В связи с этим глобальным трендом современной медицины является фенотип-ориентированный подход, описывающий заболевания с точки зрения совокупности их свойств и признаков, сложившихся в процессе

индивидуального развития. В настоящее время описаны и внедрены в практику фенотипы таких заболеваний, как АГ, ХСН, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма (БА) и ряда других хронических неинфекционных заболеваний [118–121]. Гетерогенность клинических проявлений ожирения и вклад висцеральной ЖТ в этот процесс просуммированы в согласительном документе, выпущенном Международным Обществом по изучению Атеросклероза и Рабочей Группой по изучению Кардиометаболического Риска и Висцерального Ожирения в 2019 году [5]. В этом документе подробно описывается, насколько разным может быть кардиометаболический прогноз пациентов с различным ИМТ [5].

В настоящее время многими исследователями предприняты попытки выделения различных фенотипов ожирения. Необходимо отметить, что единые подходы в их определении на данный момент отсутствуют. Наиболее распространенными фенотипами, обсуждаемыми в современной литературе, являются 4 фенотипа: МЗО, МНЗО, метаболически здоровый при нормальном весе (МЗНВ) и МНЗНВ [122].

Особый интерес представляют фенотипы МЗО и МНЗНВ поскольку ярко демонстрируют несоответствие массы тела метаболическому статусу. В ряде различных работ, в том числе российских, используется >30 определений МЗО, в основном использующие критерий ≤ 2 из 5 компонентов МС, однако между исследователями существует большой разброс даже в конкретных значениях отсечения для каждого параметра (Таблица 2) [37,123–126].

Таблица 2 – Критерии метаболического синдрома по данным различных научных обществ

Рабочая группа	Критерии МС
ВОЗ, 1999	<p>Основное условие: наличие инсулинорезистентности (по данным гиперинсулинемического клэмп-теста) или нарушение толерантности к глюкозе</p> <p>Дополнительные критерии (не менее двух):</p>

Продолжение Таблицы 2

	<ul style="list-style-type: none"> - АГ: АД \geq 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов - Дислипидемия: <ul style="list-style-type: none"> ТГ \geq 1,7 ммоль/л ХС ЛПВП $<$ 0,9 ммоль/л (муж.), $<$ 1,0 ммоль/л (жен.). - Ожирение: ИМТ \geq 30 кг/м² или ОТ/ОБ $>$ 0,9 (муж.), $>$ 0,85 (жен.) - Микроальбуминурия: экскреция альбумина с мочой \geq 20 мкг/мин
EGIR, 1999	<p>Основное условие: гиперинсулинемия (верхний квартиль уровня инсулина натощак)</p> <p>Дополнительные критерии (не менее двух):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Глюкоза натощак: \geq 6,1 ммоль/л - АГ: АД \geq 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов. - ТГ: \geq 2,0 ммоль/л - ХС ЛПВП: $<$ 1,0 ммоль/л - ОТ: \geq 94 см (муж.), \geq 80 см (жен.)
NCEP ATR III, 2001, обновлены в 2005	<p>Наличие любых трех из пяти критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Окружность талии: <ul style="list-style-type: none"> Мужчины: \geq 102 см Женщины: \geq 88 см - ТГ: \geq 1,7 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов - ХС ЛПВП: <ul style="list-style-type: none"> Мужчины: $<$ 1,0 ммоль/л Женщины: $<$ 1,3 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов - АГ: АД \geq 130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов - Глюкоза натощак: \geq 5,6 ммоль/л или прием гипогликемических препаратов

Продолжение Таблицы 2

ААСЕ, 2003	<p>Акцент на индивидуальную оценку риска</p> <p>Основные параметры:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Инсулинорезистентность - АО - Дислипидемия - АГ - Нарушение толерантности к глюкозе <p>Диагноз ставится на основе клинической оценки, без строгих пороговых значений</p>
JAS, 2005	<p>Обязательное условие: АО (ОТ \geq 85 см (муж.), \geq 90 см (жен.))</p> <p>Плюс любые два из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дислипидемия: <ul style="list-style-type: none"> ТГ \geq 1,7 ммоль/л ХС ЛПВП $<$ 1,0 ммоль/л - АГ: АД \geq 130/85 мм рт. ст. - Глюкоза натощак: \geq 6,1 ммоль/л
АНА/NHLBI, 2005	<p>Аналогичны критериям NCEP АТР III, но с уточнением:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ОТ: \geq 102 см (муж.), \geq 88 см (жен.) - Глюкоза натощак: \geq 5,6 ммоль/л
РАЭ, 2007	<p>Наличие любых трех из пяти критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> - АО: ОТ \geq 94 см (муж.), \geq 80 см (жен.) - ТГ: \geq 1,7 ммоль/л - ХС ЛПВП: $<$ 1,0 ммоль/л (муж.), $<$ 1,2 ммоль/л (жен.) - АГ: АД \geq 130/85 мм рт. ст. - Глюкоза натощак: \geq 6,1 ммоль/л
<p>Примечание: АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, АО – абдоминальное ожирение, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения, ИМТ – индекс массы тела, МС – метаболический синдром, ОТ – окружность талии, ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов, ААСЕ – Американская ассоциация клинической эндокринологии, АНА/NHLBI – Американская ассоциация сердца и Национальный институт сердца, EGIR – Европейская группа по изучению резистентности к инсулину, NCEP АТР III – Национальная образовательная программа по лечению повышенного холестерина у взрослых, JAS – Японское общество внутренней медицины.</p>	

Основная критика данного фенотипа связана с проспективным наблюдением за пациентами. В 2013 году Kramer С. и соавт. опубликовали мета-анализ, включивший 8 исследований и 61 386 пациентов, который показал, что в долгосрочной перспективе (≥ 10 лет) люди с МЗО подвержены более высокому риску неблагоприятных исходов, связанных со всеми причинами, по сравнению с лицами с нормальным весом [127]. Трансформация МЗО в МНЗО была также продемонстрирована в ходе проспективного 30-летнего наблюдения 90 257 женщин в исследовании Nurses' Health Study [128]. Эти данные показывают, что МЗО – это, по-видимому, начальная статья развития ожирения, нежели особая биологически детерминированная группа с кардиометаболически доброкачественным течением. В последующем это было публично освещено в заявлении Американского общества эндокринологов в 2018 году [129]. Также обсуждается, что риск развития ССЗ напрямую связан с исходным уровнем метаболических показателей и стабильностью фенотипа МЗО [98,130].

Немалый интерес представляет фенотип МНЗНВ. Распространенность данного фенотипа варьирует в популяции от 5 до 45%, что обусловлено также отсутствием четких критериев постановки [131]. В большинстве работ МНЗНВ определяется как ИМТ меньше, чем 25 кг/м^2 и 2 или 3 критерия МС [132]. Патологические механизмы, обуславливающие формирование МНЗНВ, не до конца ясны. Обсуждается вклад окружающей среды (физическая активность, курение, употребление алкоголя), демографических факторов (возраст, пол, этническая принадлежность), а также распределение жировой ткани и генетическая предрасположенность [131,132]. Так, в исследовании Gujral U. и соавт. (2017) распространенность МНЗНВ сравнивалась в 5 этнических группах (американцы европейского происхождения, американцы китайского происхождения, афроамериканцы, латиноамериканцы и азиаты) и было показано, что распространенность МНЗНВ была статистически значимо выше во всех этнических группах по сравнению с американцами европейского происхождения [133]. Действительно, в ряде исследований было продемонстрировано, что ожирение, СД 2 типа и другие метаболические расстройства имеют свои

особенности в некоторых странах – Южной Азии, Индии и Африке, и представители данных этнических групп подвержены большему риску их развития при более низких значениях ИМТ и ОТ, чем люди европеоидного происхождения [98,134,135]. В литературе данный парадокс был впервые описан в 2004 году в журнале Lancet и получил название TOFI (thin-outside-fat-inside) или Y-Y Paradox [135,136]. Его связывают с генетически детерминированным изменением состава тела, увеличением висцеральной ЖТ и уменьшением мышечной массы у людей вышеперечисленных этнических групп, в особенности азиатов, что в очередной раз подчеркивает важность распределения ЖТ в организме и роль висцеральной ЖТ [135,136].

Исследований, посвященных выделению фенотипов ожирения с учетом эктопических жировых депо, крайне мало. В исследовании Отт А.В. и Чумаковой Г.А. (2018) была проведена сравнительная оценка показателей липидного обмена, Апо-белков, атеросклероза коронарных и брахиоцефальных артерий у пациентов с АГ в 2 группах: с МЗО, которые не имели эпикардального ожирения (толщина ЭЖТ, измеренной методом ЭхоКГ < 7 мм), но имели АО и общее ожирение I-II степени и с МНЗО (толщина ЭЖТ ≥ 7 мм), АО, но без общего ожирения. В результате была выявлена связь эпикардального ожирения с развитием дислипидемии и мультифокального субклинического атеросклероза, что еще раз подчеркивает вклад ЭО в формирование кардиометаболических нарушений [137].

Несмотря на то, что фенотипический подход к ожирению в рамках понимания его неблагоприятных последствий, является, безусловно, правильным, выработка единых стратегий формирования фенотипов представляется задачей чрезвычайной сложности. Гетерогенность ожирения, особенности распределения ЖТ, ЭО, вклад генетических (в значительной степени еще не исследованных) и внешних факторов встают на пути создания унифицированного алгоритма оценки кардиометаболического риска конкретного пациента. Возможно, необходимо расширение понятия «фенотип ожирения», в связи с чем интерес представляет изучение фенотипических кластеров, учитывающих имеющиеся внешние,

внутренние, модифицируемые и немодифицируемые, в том числе генетические факторы риска.

1.10 Генетические аспекты распределения жировой ткани

Существует несколько основных подходов к изучению связи генетических факторов и исследуемых состояний:

1. «ген-кандидат» — это основанный на гипотезах подход к изучению влияния конкретных генов (выбранных на основе современного понимания их биологии и патофизиологии) на восприимчивость к изучаемому фенотипу;
2. исследования сцепления по геному – это метод, основанный на определении вероятности совместного наследования фенотипического признака и исследуемого маркера в семье, при этом исследуют совместную сегрегацию генов при передаче от родителей к потомкам в ряду поколений;
3. исследования ассоциаций по всему геному (полногеномный поиск ассоциаций) (GWAS) – это подход к генерации гипотез, который проверяет целые геномы на наличие ассоциаций между генетическими вариантами (в основном генетическими полиморфизмами) и интересующим фенотипом и, таким образом, позволяет лучше сузить связанный локус;
4. полигенные шкалы (PGS) - метод, используемый для оценки генетической восприимчивости человека к болезням, рассчитываемый путем суммирования числа аллелей, увеличивающих заболеваемость, с учетом величины эффекта каждого варианта, наблюдаемого GWAS [138,139].

С точки зрения генетики традиционно ожирение рассматривается в 2 категориях: так называемое моногенное ожирение, которое наследуется по менделевскому типу, обычно встречается редко, развивается в молодом возрасте и в тяжелой форме, и включает либо мелкие, либо крупные хромосомные делеции, либо дефекты (мутации) одного гена; и полигенное ожирение которое является результатом совокупности множества полиморфизмов, каждый из которых оказывает незначительное влияние [102,140].

Изучение моногенного ожирения и выделение мутаций конкретных генов, влияющих на функционирование ЖТ в организме, является актуальной задачей, поскольку знания об этом ускоряют диагностику и позволяют спрогнозировать кардиометаболический риск и ранние методы профилактики и лечения. Полномасштабные исследования моногенного ожирения активно проводятся с конца 90-х годов после открытия гена лептина (*LEP*) и гена его рецептора в человеческом организме и на данный момент идентифицировано более тысячи локусов, имеющих связь с развитием этого состояния, значительную часть которых составляют гены, кодирующие компоненты меланокортинового пути гипоталамуса, регулирующего массу тела путем контроля аппетита, в частности пропротеинконвертазу 1 (*PCSK1*), рецептор меланокортина 4 (*MC4R*) и проопиомеланокортин (*POMC*) [138,141]. Однако, по данным исследований, не только экзогенное ожирение может быть моногенным: семейная парциальная липодистрофия (СПЛ) (синдром Dunningan), которая представляет собой гетерогенную группу заболеваний, развивающихся вследствие гетерозиготных миссенс-мутаций в гене ламина А/С (*LMNA*) и проявляющихся прогрессивной дегенерацией адипоцитов, уменьшением подкожной ЖТ на конечностях и туловище без потери висцеральной ЖТ и жира на лице и шее, начиная с пубертатного периода, прогрессирующей инсулинорезистентностью и высоким риском развития СД 2 типа, демонстрирует, что изменения в единичном гене могут определять распределение и фенотип жировой ткани, и высокий риск кардиометаболических осложнений [15,142]. Данный вид СПЛ является самым распространенным, но не единственным, так, всего описано семь различных типов СПЛ и несколько других неклассифицированных форм частичной липодистрофии, каждая из которых имеет связь с мутацией в конкретном гене, например, гене *PPARG*, перилипина 1 (*PLIN1*), эффектора С (*CIDEA*), гормон-чувствительной липазы (*LIPF*), протеинкиназы В (*AKT2*) [143]. Таким образом, генетическая предрасположенность распределения ЖТ и даже роль отдельно взятых генов не вызывает сомнений и представляет интерес для изучения.

Полигенность в контексте распределения ЖТ, АО и ЭО представляет собой вызов в современной науке. С 2008 года на предмет ассоциации с распределением ЖТ в GWAS были просканированы сотни тысяч однонуклеотидных полиморфизмов (Рисунок 2) [15]. Методологически (техническое развитие быстрого генотипирования и вычислительные технологии) выделение генетических вариантов, в частности однонуклеотидных полиморфизмов в настоящее время не составляет сложности, в то время как интерпретация и экстраполяция данных, полноценная оценка риска, с которым связаны полиморфизмы, как взятые отдельно, так и в совокупности с другими, затруднительна в условиях переизбытка данных с одной стороны, и с другой стороны их недостаточности в контексте гетерогенности ожирения.

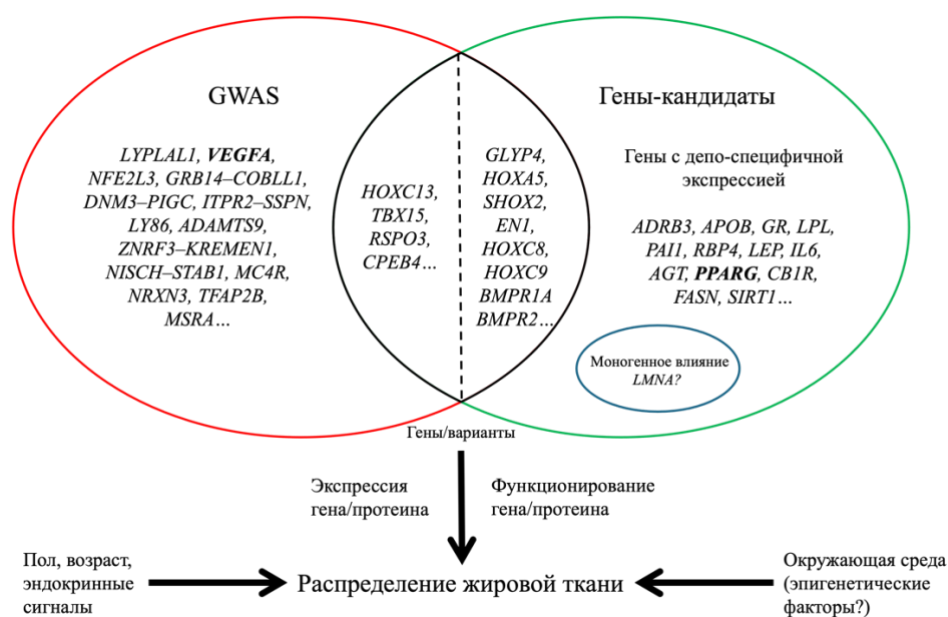


Рисунок 2 – Ряд кандидатных генов, имеющих влияние на распределение ЖТ (Адаптировано из 16)

1.11 Гены-кандидаты и полиморфизм генов в контексте изучения эктопического ожирения

По данным литературы в GWAS идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы как минимум 22 генов, которые имеют связь с распределением ЖТ [144–152]. 15 из них были обнаружены в исследованиях GWAS, посвященных

ОТ/ОБ, 4 были идентифицированы в исследованиях, посвященных изучению ОТ [144–148,152]. То, что большинство полиморфизмов демонстрировали свою связь с ОТ/ОБ неудивительно, так как на распределение ЖТ значительно влияет половой диморфизм [144]. Среди идентифицированных полиморфизмов большой интерес представляет rs10198628 гена псевдокиназы Tribble 2 (*TRIB2*) [151,152]. Показано, что экспрессия *TRIB2* индуцирует апоптоз посредством подавления транскрипционного фактора С/ЕВР α . С помощью этого механизма *TRIB2* может подавлять дифференцировку адипоцитов посредством ингибирования протеинкиназы В (АКТ2) и деградации С/ЕВР α . Также было показано, что *TRIB2* является регулятором воспалительной активности моноцитов, что указывает на возможный механизм, с помощью которого он может связывать ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с образованием атеросклеротических бляшек [151]. В исследовании Fox С. (2012) была продемонстрирована экспрессия rs10198628 в ПКЖТ без связи с висцеральной ЖТ и ИМТ [151]. Эти данные подтверждают концепцию, что каждое периорганное жировое депо может иметь свой собственный уникальный генетический признак.

В рамках поиска маркеров эктопической ЖТ, как определенного фенотипа, основополагающим является метод «ген-кандидат». Так, в рамках изучения ПВЖТ непосредственно и других периорганых депо перспективным является изучение генов *VEGF*. Известно, что ПВЖТ секретирует данный фактор роста в большом количестве, что индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и способствует ангиогенезу [153]. *VEGF-A* имеет значительное влияние на липидный обмен, снижая активность липопротеинлипазы в плазме и индуцируя повышенное накопление ТГ в крупных липопротеиновых гранулах [154]. Данное свойство имеет определяющее значение в прогрессировании атеросклероза. Учитывая прямое взаимодействие ПВЖТ с сосудистой стенкой, можно предположить, что это способствует накоплению избыточной ПВЖТ. Более того, описано, что полиморфный маркер rs6905288 ассоциирован с распределением ЖТ и играет роль в метаболизме инсулина, а также ассоциирован с СД 2 типа [152].

Помимо поиска маркеров конкретных периорганых жировых отложений, существует классический подход к изучению гетерогенности ЖТ, который основан на сравнении функций и экспрессии белков и генов между висцеральными и подкожными жировыми депо. Существует множество генов с дифференциальной экспрессией между висцеральной и подкожной ЖТ, среди которых самые перспективные в отношении ЭО – это ген β 3-адренергического рецептора (*ADRB3*), аполипопротеина В (*APOB*), ген глюкокортикоидного рецептора (*GR* или *NR3C1*), липопротеинлипазы (*LPL*), ингибитора активатора плазминогена 1 (*PAI1*), ретинол-связывающего белка 4 (*RBP4*), *LEP*, *IL-6*, ангиотензиногена (*AGT*), а также, как ключевой регулятор всего адипогенеза, *PPARG* [15]. Белки, которые кодируются этими генами либо опосредованно, либо напрямую влияют на адипогенез. В современной литературе активно обсуждается, что их генетические варианты могут способствовать эктопическому накоплению ЖТ [155].

Кроме того, интерес представляет изучение генетического профиля компонентов ЖТ и окружающей среды адипоцитов. Принципиальным открытием недавнего времени стало обнаружение локальных (тканевых) компонентов РААС в ЖТ. Начиная с 1988 года все компоненты РААС были обнаружены в адипоцитах человека [156]. В ряде экспериментальных работ было показано, что ангиотензин II может опосредованно через свой рецептор 1 типа (*AGTR1*) подавлять рост и дифференцировку адипоцитов, способствовать развитию эктопического отложения ЖТ, воспаления и окислительного стресса [156–159].

В настоящее время в научной и клинической практике подчеркивается важность изучения гетерогенности ожирения, особенности распределения ЖТ, роли висцеральных и эктопических жировых депо в этиопатогенезе ССЗ. Формируется понимание, что показатель ИМТ не отражает кардиометаболический риск пациента без учета фенотипа ожирения. Однако, понятие фенотипа не унифицировано и, в привычном понимании, также не учитывает клинικο-демографических, генетических и особенностей периорганых жировых депо. Отсутствуют рутинные методы диагностики фенотипа ожирения, с учетом эктопических жировых отложений и их гуморальной активности. Подходы к

решению вышеперечисленных проблем могли бы помочь в формировании персонального сердечно-сосудистого профиля и выработке своевременных мер профилактики и лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика проведенного исследования

Диссертационное исследование было проведено на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Валерий Иванович Подзолков) на базе клиники факультетской терапии № 2 УКБ №4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Петр Витальевич Глыбочко).

Все пациенты, включенные в научно-квалификационное исследование, подписали форму добровольного письменного информированного согласия в соответствии со стандартами, установленными Хельсинской Декларацией (в пересмотре от 2013 года) и стандартами этических норм надлежащей клинической практики. Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) (протокол № 25-22 от 08.12.2022).

Проведенное исследование по дизайну было: одноцентровым, наблюдательным, кросс-секционным.

Критериями включения в исследование были:

1. Возраст старше 18 лет
2. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании

Критериями невключения были:

1. Симптоматическая АГ
2. Клапанные пороки сердца

3. ХСН III–IV функционального класса
4. ФП
5. Клинико-лабораторные проявления печеночной недостаточности
6. Протеинурия > 300 мг в сутки
7. СКФ < 30 мл/мин/1,73м²
8. СД
9. Воспалительные заболевания любой этиологии и локализации
10. Системные заболевания соединительной ткани
11. Злоупотребление алкоголем
12. Анемия
13. Онкологические заболевания
14. Беременность
15. Психические заболевания

База данных была запатентована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) (№ регистрации свидетельства 2024625999 от 13.12.2024 года) [160].

2.2 Структура проведенного исследования

2.2.1 Дизайн исследования

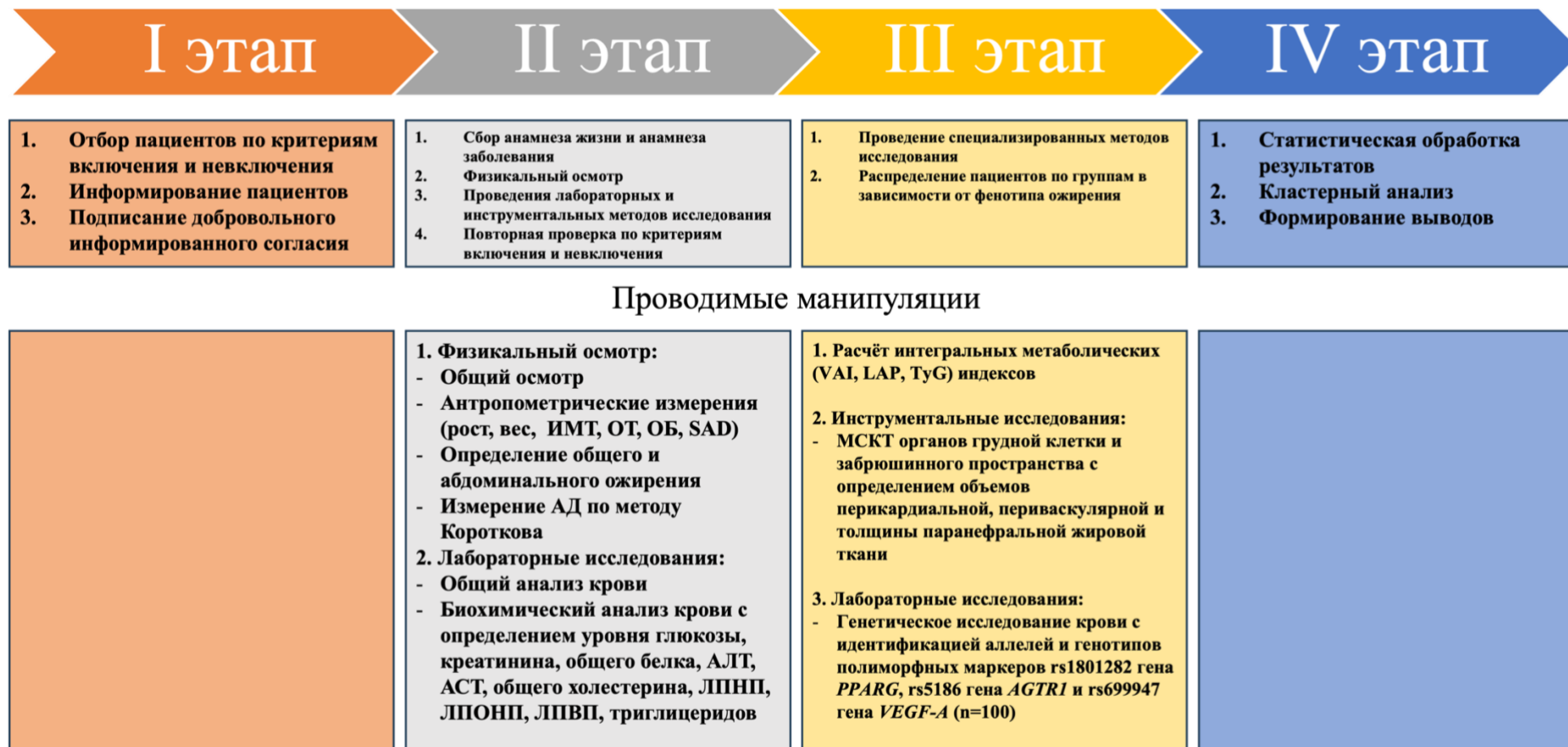
Для определения соответствия критериям включения и невключения в научно-квалификационное исследование производился непосредственный контакт с пациентами с осуществлением сбора жалоб, анамнеза, уточнения наличия сопутствующих заболеваний, вредных привычек, профессиональных вредностей, семейного анамнеза, приема лекарственной терапии и степени приверженности к ней, а также проводилось изучение всей имеющейся на руках медицинской документации (истории болезни, выписные эпикризы) и подписание добровольного письменного информированного согласия.

Далее проводился тщательный физикальный осмотр с определением антропометрических данных (ИМТ, ОТ, ОБ, SAD), определением наличия общего ожирения и АО, были выполнены лабораторные исследования, включающие общий и биохимический анализы крови. После этого проводилась повторная проверка по критериям включения и невключения в исследование.

Следующим этапом исследования было проведение специализированных методов исследования. Всем пациентам был проведен расчёт интегральных метаболических (VAI, LAP, TyG) индексов, МСКТ органов грудной клетки и брюшинного пространства с расчетом объемов/толщины эктопической ЖТ.

На этом же этапе исследования из общей выборки было выделено 100 человек, которые подписали добровольное письменное информированное согласие на генетические исследования, и которым был выполнен дополнительный забор крови для генетического исследования с идентификацией аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1* и rs699947 гена *VEGF-A*.

Завершающим этапом стала статистическая обработка полученных результатов, в том числе кластерный анализ, с выделением фенотипических групп и их клинико-генетических характеристик. Структура проведенного исследования представлена на рисунке 3.



Примечание: LAP – индекс накопления липидов, SAD – сагиттальный абдоминальный диаметр, TyG – индекс триглицериды/глюкоза, VAI – индекс висцерального ожирения, АД – артериальное давление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОБ – окружность бедер, ОТ – окружность талии.

Рисунок 3 – Дизайн диссертационного исследования

2.2.2 Клинико-демографическая характеристика всех пациентов, включенных в исследование

В соответствии с указанными критериями в исследование было включено 326 пациентов (146 мужчин и 180 женщин, средний возраст 61 [53;70] год). Распределение пациентов по декадам возраста представлено на рисунке 4.

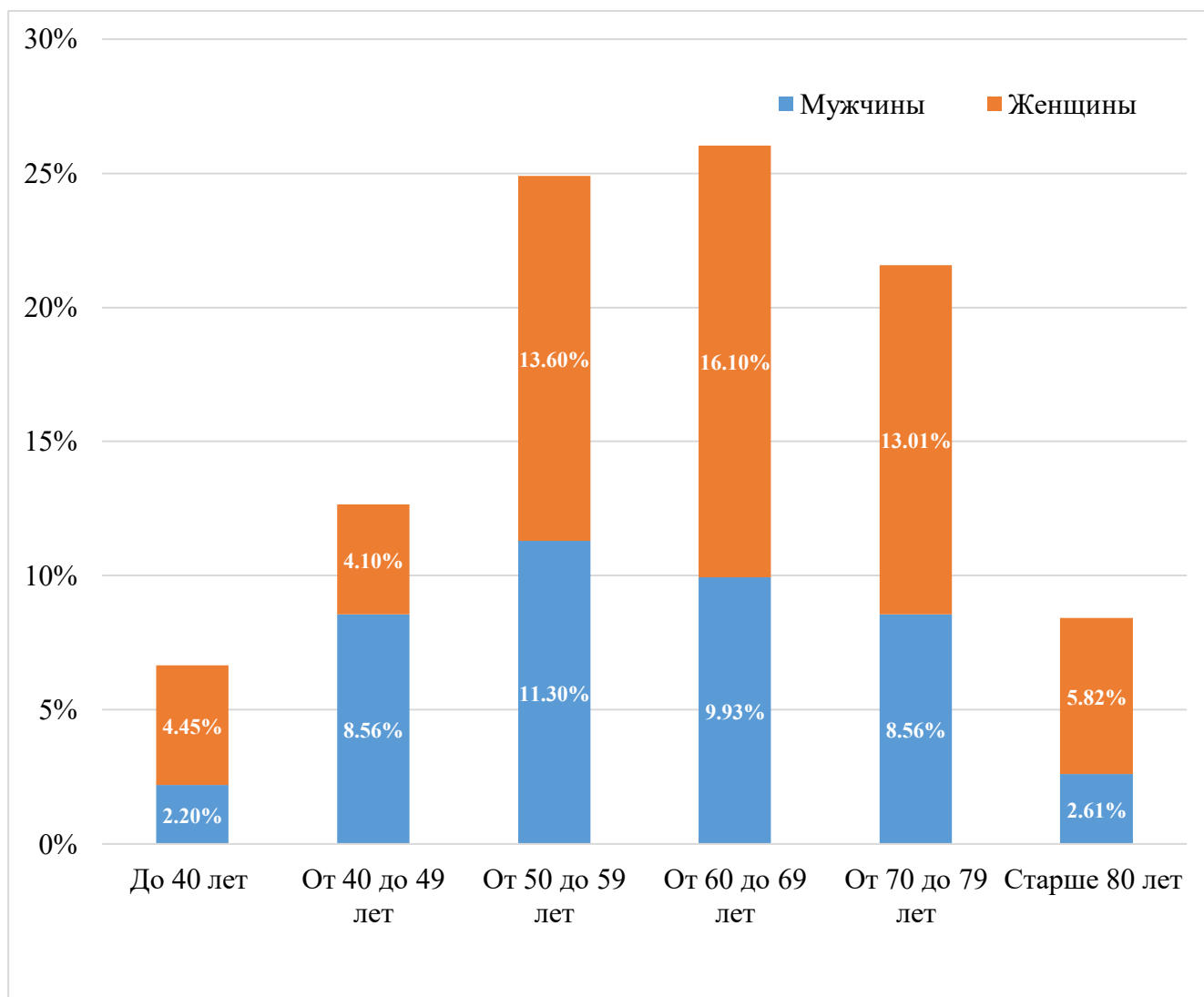


Рисунок 4 - Распределение пациентов по декадам возраста в общей группе

Все пациенты были госпитализированных и обследованы в УКБ № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с февраля по

сентябрь 2023 года. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Клинико-демографическая 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]
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АО – абдоминальное ожирение, ИМТ – индекс массы тела, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ПКЖТ – перикардальная жировая ткань, ПНЖТ – паранефральная жировая ткань.	

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 [161]. 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 [162]. Проводимое лечение пациентов, включенных в исследование, представлено в таблице 4.

Важно отметить, что состояния, которые послужили причиной для госпитализации, не входили в критерии невключения в исследование. Если в процессе обследования у пациента выявлялось состояние, которое входило в критерии невключения, данный пациент исключался из исследования.

Таблица 4 – Проводимая терапия в обследованной группе

Антигипертензивная терапия	Количество пациентов с АГ (n=225)
Без терапии, n (%)	47 (21)
Монотерапия, n (%)	18 (8)
Комбинированная терапия, n (%)	160 (71)
Двухкомпонентная, n (%)	129 (57)
Трехкомпонентная, n (%)	31% (14)
Гиполипидемическая терапия	Количество пациентов с дислипидемией (n=213)
Без терапии, n (%)	98 (46)
Терапия статинами, n (%)	115 (54)
Примечание: АГ – артериальная гипертензия	

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинико-anamnestическое обследование пациентов

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. Всем пациентам была проведена оценка антропометрических показателей: роста, веса, ИМТ, ОТ, ОБ, SAD.

Наличие избыточной массы тела, общего и АО, степени ожирения определялись в соответствии с клиническими рекомендациями «Ожирение», 2021 [98,102].

Измерение АД проводилось непрямым методом Короткова трехкратно с интервалом 3-5 минут в положении сидя в состоянии покоя после 15-минутного отдыха. Диагноз АГ верифицировали с использованием клинико-anamнестических данных, результатов физикального обследования в соответствии с рекомендациями ESC/Европейского общества по АГ (ESH), 2018 [161].

2.3.2 Лабораторная диагностика

Лабораторные методы обследования проводились по стандартным методикам и включали в себя:

- Общий клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови

Исследование проводилось на аппарате BECKMAN Synchron CX9 Pro (США) и оценивались такие показатели, как:

- показатели белкового обмена: общий белок;
- маркеры ренальной функции: креатинин с подсчетом СКФ по формуле СКD-EPI;
- маркеры печеночной функции: общий, прямой и непрямой билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ);
- показатели углеводного обмена: глюкоза, гликированный гемоглобин;
- липидный профиль: общий ХС, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПНП, ЛПВП, ТГ.

Наличие дислипидемии определялось согласно рекомендациям ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска, 2019 [162].

Лабораторные исследования были проведены на базе межклинической лаборатории Сеченовского Университета.

2.3.3 Расчет антропометрических и интегральных метаболических индексов

Всем пациентам в исследовании проводилось измерение роста при помощи ростометра и массы тела на стандартизованных аппаратах медицинского назначения с расчетом ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела(кг)} / \text{рост(м}^2\text{)}$. Наличие избыточной массы тела и степени ожирения определяли согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, 1997 г. [163].

Определение ОТ (см) проводилось при помощи сантиметровой ленты по измерению окружности тела на уровне гребней подвздошных костей, ОБ (см) – на уровне тазобедренных суставов. АО диагностировалось при $\text{ОТ} > 94$ см у мужчин и > 80 см у женщин [98,102]

Измерение SAD проводилось лежа на спине с согнутыми коленями с использованием кронциркуля. Определялось расстояние в сантиметрах от позвоночного столба на уровне L5-L4 до пупка [105].

Индекс VAI рассчитывался для мужчин и женщин отдельно по формулам: $\text{VAI (мужчины)} = (\text{ОТ}/39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП})$; $\text{VAI (женщины)} = (\text{ОТ}/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП})$, где ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, ТГ – триглицериды крови (ммоль/л), ЛПВП – липопротеины высокой плотности (ммоль/л) [107].

LAP – индекс (см x ммоль/л) определялся отдельно для мужчин и для женщин по формулам: $\text{LAP для мужчин} = (\text{ОТ} - 65) \times \text{ТГ}$; $\text{LAP для женщин} = (\text{ОТ} - 58) \times \text{ТГ}$, где ОТ – окружность талии (см), ТГ – триглицериды (ммоль/л) [109].

Индекс триглицериды/глюкоза рассчитывался как для мужчин, так и для женщин, по формуле $TyG = \text{Ln} ((\text{TГ (мг/дл)} \times \text{глюкоза плазмы крови (мг/дл)} / 2)$, где ТГ – триглицериды крови (мг/дл) [115].

2.3.4 Исследование эктопических жировых депо методом мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и забрюшинного пространства

Исследуемым пациентам выполнялась МСКТ 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 [14,60].

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 QCT Pro Tissue Composition Module (Mindways Software, США) после калибровки томографа по специальному фантому [14,60]. Объем ПКЖТ $\geq 3,2 \text{ см}^3$ и объем ПВЖТ $\geq 0,4 \text{ см}^3$ считали критериями ПКО и ПВО, толщину ПНЖТ $\geq 1,91 \text{ см}$ – критериями ПНО [9,13,18,106,164].

2.3.5 Генетический анализ

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.

По сочетанию аллелей полиморфизмов 3 генов-кандидатов были выделены следующие гаплотипы: САС, САА, ССС, ССА, GAC, GAA, GCC, GCA.

Для выявления всех возможных связей между частотами различных генотипов и фенотипов ожирения был проведен статистический анализ. Частоты аллелей (%) рассчитывались на основании подсчета генов и генотипов. Сопоставление частот полиморфизмов генов, изученных в нашем исследовании, проводилось в сравнении с распространенностью генотипов и аллелей, полученных из открытой базы данных 1000 Genomes Browsers (A Deep Catalog of Human Genetic Variation) [165]. Частоты каждого однонуклеотидного полиморфизма сопоставлялись с ожидаемыми для популяции в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга (РХВ).

2.3.6 Статистическая обработка данных

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 ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). 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. Предиктивная 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

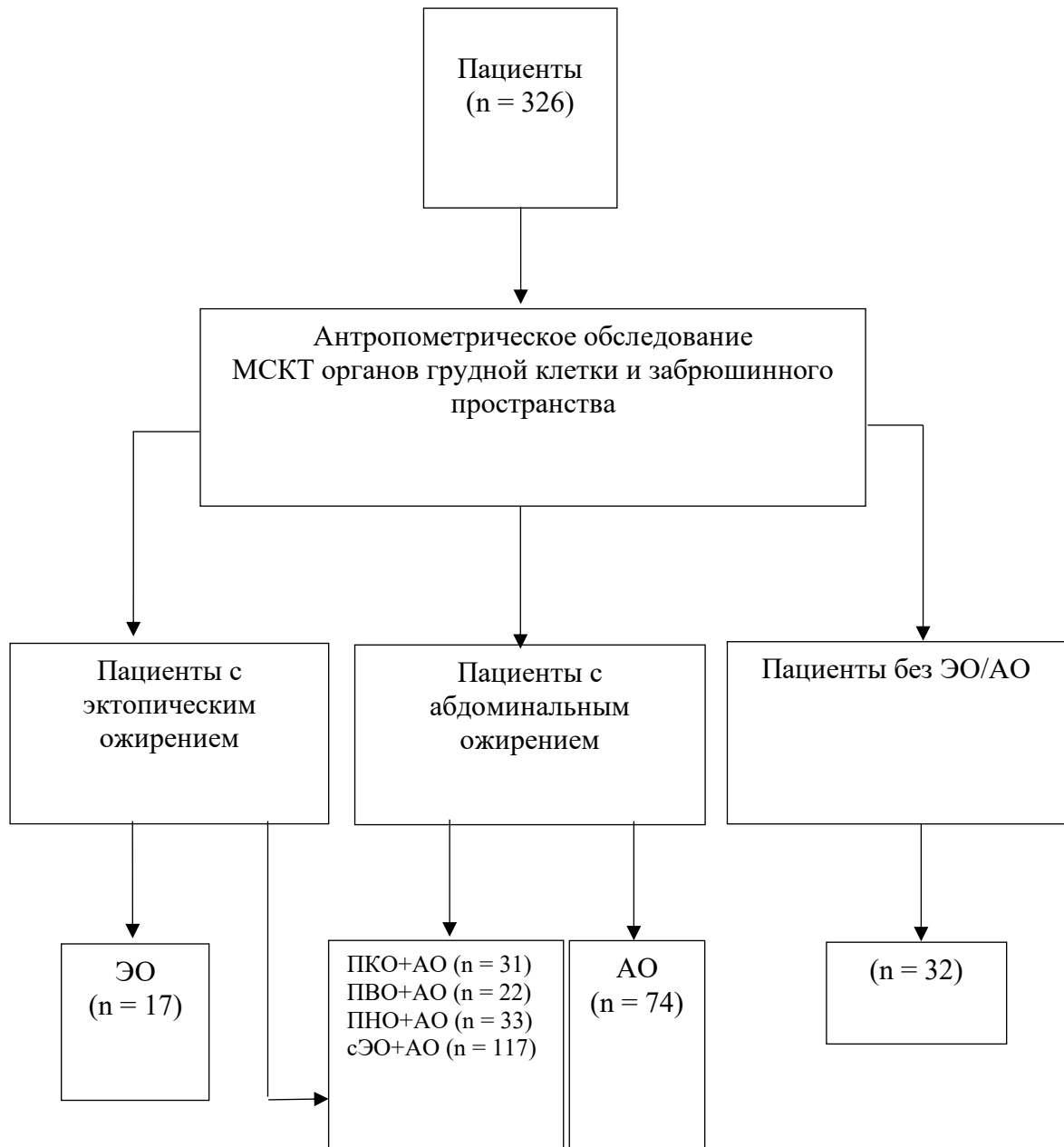
3.1 Варианты ожирения и клинические особенности пациентов

3.1.1 Частота различных вариантов эктопического/абдоминального ожирения у обследованных пациентов

Учитывая наличие особенностей распределения ЖТ, а именно несоответствие между наличием общего ожирения и других вариантов ожирения (ЭО/АО), на начальном этапе исследования был проведен сводный частотный анализ вариантов ожирения в исследованной выборке. Ожирение различных степеней наблюдалось у 187 (57,4%) пациентов, из которых 120 (64,2%) имели ожирение 1 степени, 57 (30,5%) – ожирение 2 степени, 10 (5,3%) – ожирение 3 степени. АО (ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) имелось у 277 (85%) 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 5).

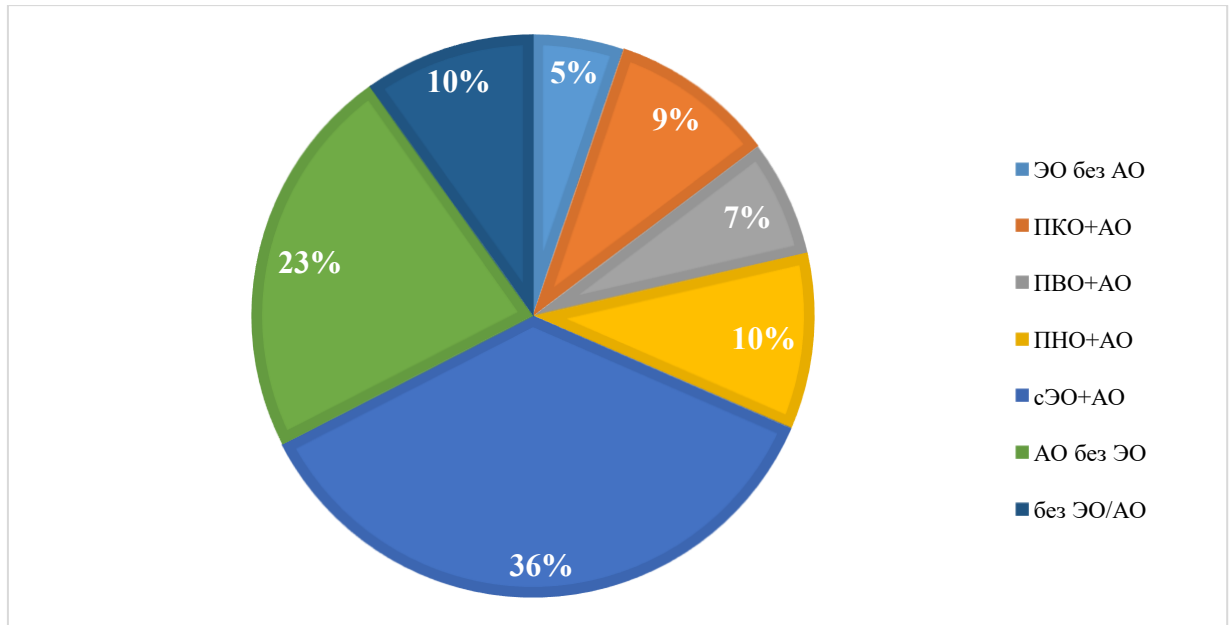
Для последующей детальной оценки вариантов ЭО все пациенты были разделены на группы: 1) с ЭО без АО (n=17); 2) с ПКО и АО (n=31); 3) с ПВО и АО (n=22); 4) с ПНО и АО (n=33); 5) со смешанным ЭО (сЭО), что подразумевало под собой различные сочетания ЭО: ПКО+ПВО или ПКО+ПНО, или ПВО+ПНО, или ПКО+ПВО+ПНО + 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.



Примечание: АО – абдоминальное ожирение, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ПВО – периваскулярное ожирение, ПКО – перикардальное ожирение, ПНО – паранефральное ожирение, сЭО – смешанное эктопическое ожирение, ЭО – эктопическое ожирение.

Рисунок 5 - Распределение обследуемых пациентов по вариантам ожирения

Распределение частоты всех изучаемых вариантов ожирения представлено на рисунке 6. Наиболее часто встречалось сЭО+АО – 36% (n=117). Частота различных вариантов ПКО, ПВО и ПНО+АО составила 9%, 7% и 10%, соответственно.

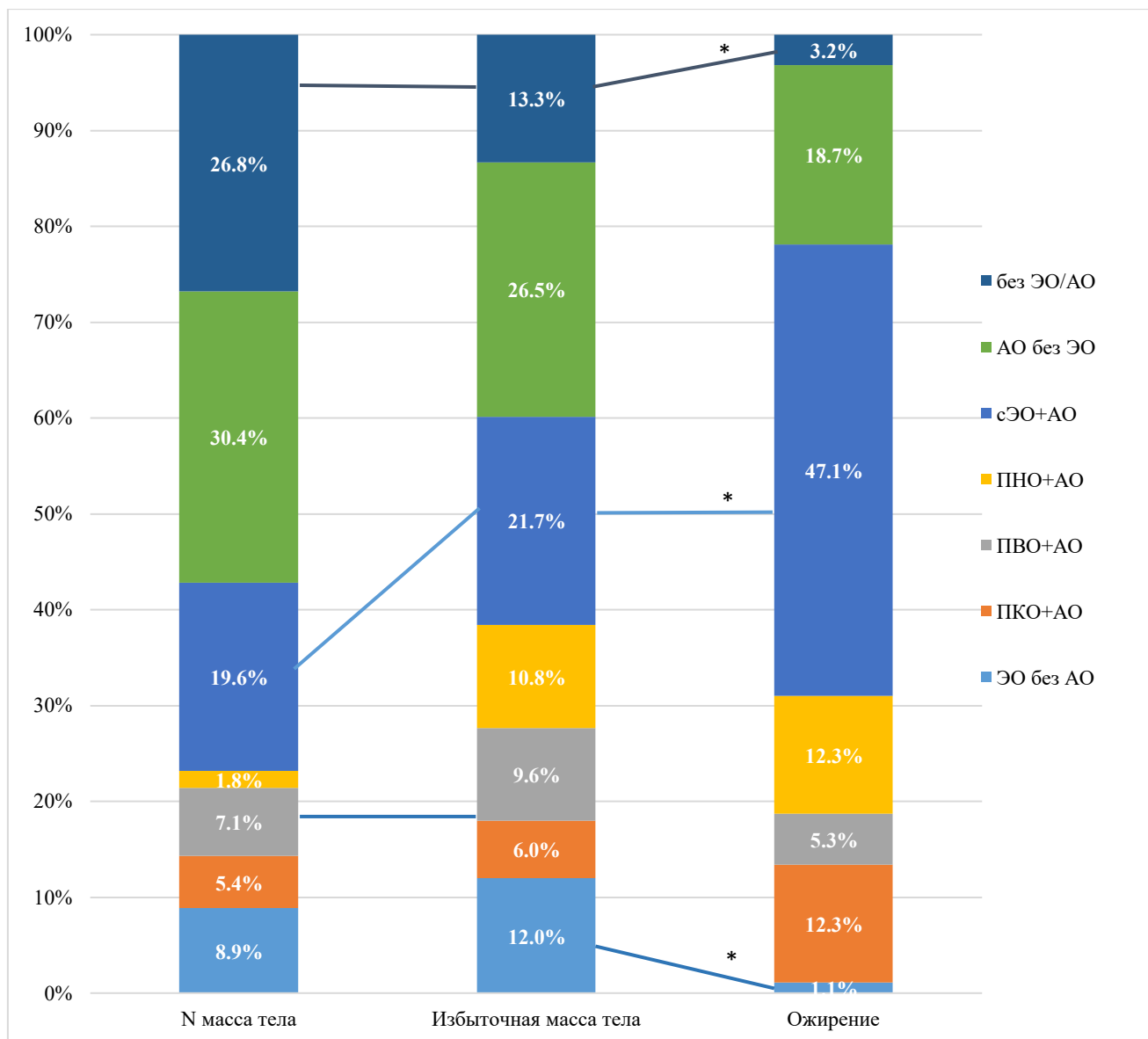


Примечание - АО – абдоминальное ожирение, ПВО – периваскулярное ожирение, ПКО – перикардиальное ожирение, ПНО – паранефральное ожирение, сЭО – смешанное эктопическое ожирение, ЭО – эктопическое ожирение.

Рисунок 6 - Частота различных вариантов ЭО/АО у обследуемых пациентов

3.1.2 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 7.



Примечание: АО – абдоминальное ожирение, ИМТ – индекс массы тела, ПВО – периваскулярное ожирение, ПКО – перикардиальное ожирение, ПНО – паранефральное ожирение, сЭО – смешанное эктопическое ожирение, ЭО – эктопическое ожирение, * - $p < 0,05$.

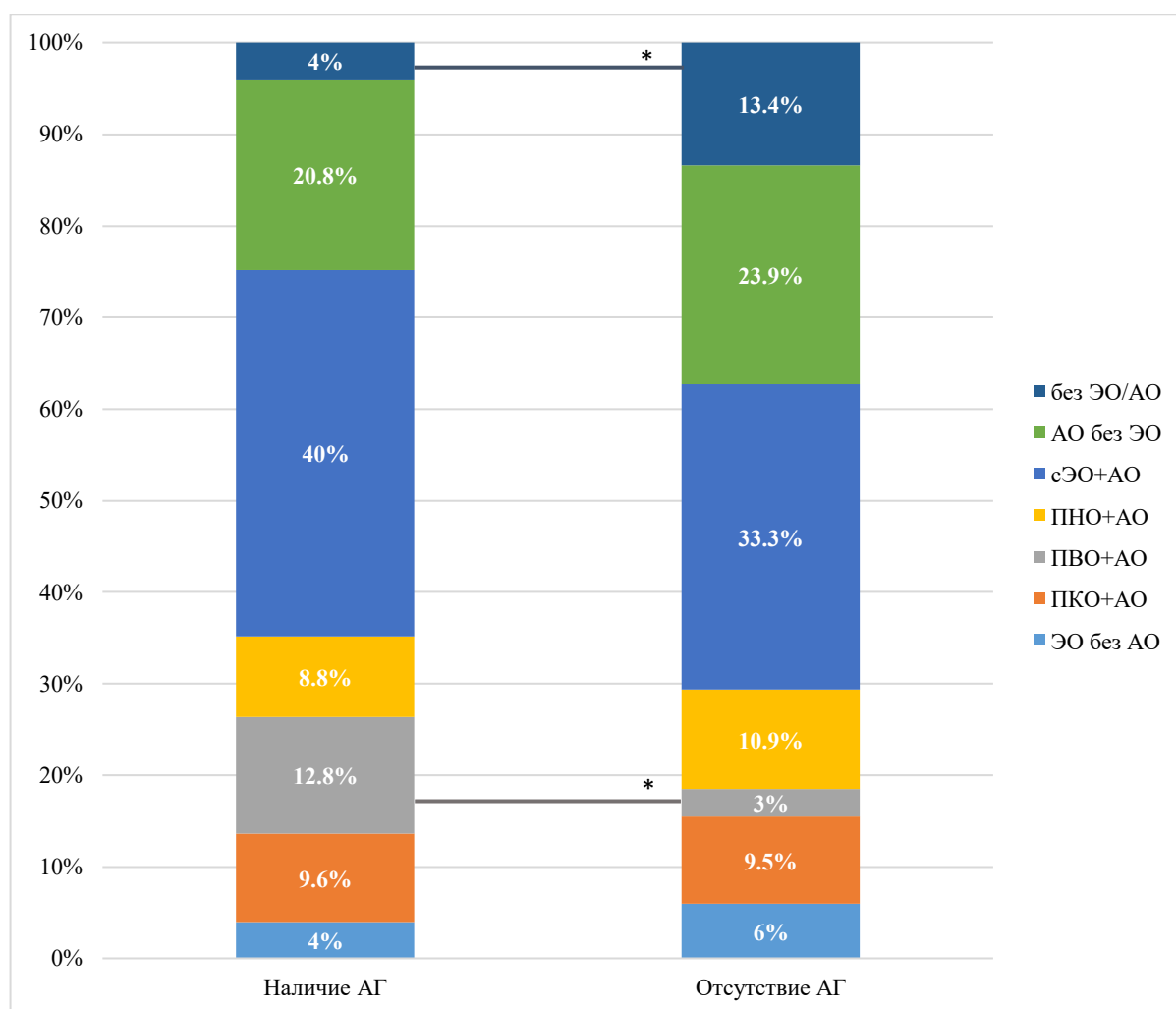
Рисунок 7 - Частота распределения фенотипов ожирения в зависимости от ИМТ у обследуемых пациентов

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

АГ является одним из самых распространенных факторов риска ССЗ, который имеет непосредственную двунаправленную связь с ожирением, в том

числе с ЭО и АО. Гуморальная активность эктопической ЖТ, ее вклад в развитие АГ обосновывают детальное изучение распределения вариантов ЭО/АО в зависимости от АГ.

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 8).



Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АО – абдоминальное ожирение, ПВО – периваскулярное ожирение, ПКО – перикардиальное ожирение, ПНО – паранефральное ожирение, сЭО – смешанное эктопическое ожирение, ЭО – эктопическое ожирение, * - $p<0,05$.

Рисунок 8 - Частота распределения фенотипов ожирения в зависимости от наличия/отсутствия АГ у обследуемых пациентов

3.2 Варианты эктопического/абдоминального ожирения и связь с антропометрическими и интегральными метаболическими индексами ожирения

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

В рамках поиска оптимальных и доступных инструментов для выявления эктопических жировых депо был проведен анализ связи ПКЖТ, ПВЖТ, ПНЖТ с различными индексами ожирения, как антропометрическими, так и интегральными метаболическими. В дальнейшем, была предпринята попытка поиска наиболее информативных параметров путем построения корреляционной матрицы и проведения ROC-анализа с определением их чувствительности и специфичности.

В таблице 5 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 LAR-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 LAR-индекса оказался у лиц с ПНО+АО.

Таблица 5 - 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]

Продолжение Таблицы 5

	ЭО	ПКО+АО	ПВО+АО	ПНО+АО	сЭО+АО	АО	Без ЭО/АО
	1	2	3	4	5	6	7
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: LAP – индекс накопления липидов, SAD - сагиттальный абдоминальный диаметр, TyG – индекс триглицериды/глюкоза, VAI – индекс висцерального ожирения, АО – абдоминальное ожирение, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ПВО – периваскулярное ожирение, ПКО – перикардальное ожирение, ПНО – паранефральное ожирение, сЭО – смешанное эктопическое ожирение, ЭО – эктопическое ожирение; #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.

3.2.2 Корреляционный анализ взаимосвязи между объемами/толщиной изучаемых эктопических жировых депо антропометрическими и интегральными метаболическими индексами ожирения

При проведении корреляционного анализа (Рисунок 9) обращает на себя внимание наличие связей между объемами/толщиной изучаемых эктопических жировых депо: ПКЖТ и ПВЖТ ($r=0,587$, $p=0,01$), ПКЖТ и ПНЖТ ($r=0,449$, $p=0,01$) и ПВЖТ и ПНЖТ ($r=0,331$, $p=0,01$). Установлена статистически значимая положительная связь между объемами/толщиной эктопических жировых депо и такими антропометрическими показателями, как ОТ ($r=0,62$ для ПКЖТ, $r=0,55$ для ПВЖТ и $r=0,39$ для ПНЖТ, $p=0,01$) и SAD ($r=0,429$, $r=0,329$ и $r=0,435$ соответственно, $p=0,01$). Кроме того, установлена статистически значимая

положительная связь между объемом ПКЖТ, толщиной ПНЖТ и величиной LAP-индекса ($r=0,425$ и $r=0,319$, соответственно $p=0,01$), что отражает метаболическую активность данных эктопических депо.

Показатели	Эктопические жировые депо и различные антропометрические и метаболические индексы ожирения								
	ПКЖТ	ПВЖТ	ПНЖТ	ИМТ	ОТ	SAD	VAI	TyG	LAP
ПКЖТ	1	0,587 **	0,449 **	0,434 **	0,62 **	0,429 **	0,15	0,23 **	0,425 **
ПВЖТ	0,587 **	1	0,331 **	0,264 **	0,396 **	0,329 **	-0,035	0,114	0,163 **
ПНЖТ	0,449 **	0,331 **	1	0,361 **	0,547 **	0,435 **	0,029	0,098	0,319 **
ИМТ	0,434 **	0,264 **	0,361 **	1	0,748 **	0,605 **	0,038	0,218 **	0,506 **
ОТ	0,62 **	0,396 **	0,547 **	0,748 **	1	1	0,041	0,102	0,539 **
SAD	0,429 **	0,329 **	0,435 **	0,605 **	1	1	0,041	0,031	0,539 **
VAI	0,15	-0,035	0,029	0,038	0,041	0,041	1	0,799 **	0,732 **
TyG	0,23 **	0,114	0,098	0,218 **	0,102	0,031	0,799 **	1	0,8 **
LAP	0,425 **	0,163 **	0,319 **	0,506 **	0,539 *	0,539 **	0,732 **	0,8 **	1

Примечание: LAP – индекс накопления липидов, SAD - сагиттальный абдоминальный диаметр, TyG – индекс триглицериды/глюкоза, VAI – индекс висцерального ожирения, ИМТ – индекс массы тела, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ПКЖТ – перикардиальная жировая ткань, ПНЖТ – паранефральная жировая ткань, ОТ – окружность талии, ** - корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя), * - корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

Рисунок 9 - Тепловая карта ассоциаций между объемами/толщиной эктопических жировых депо и индексами ожирения

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

В ходе корреляционного 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 (Таблица 6). 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 9.

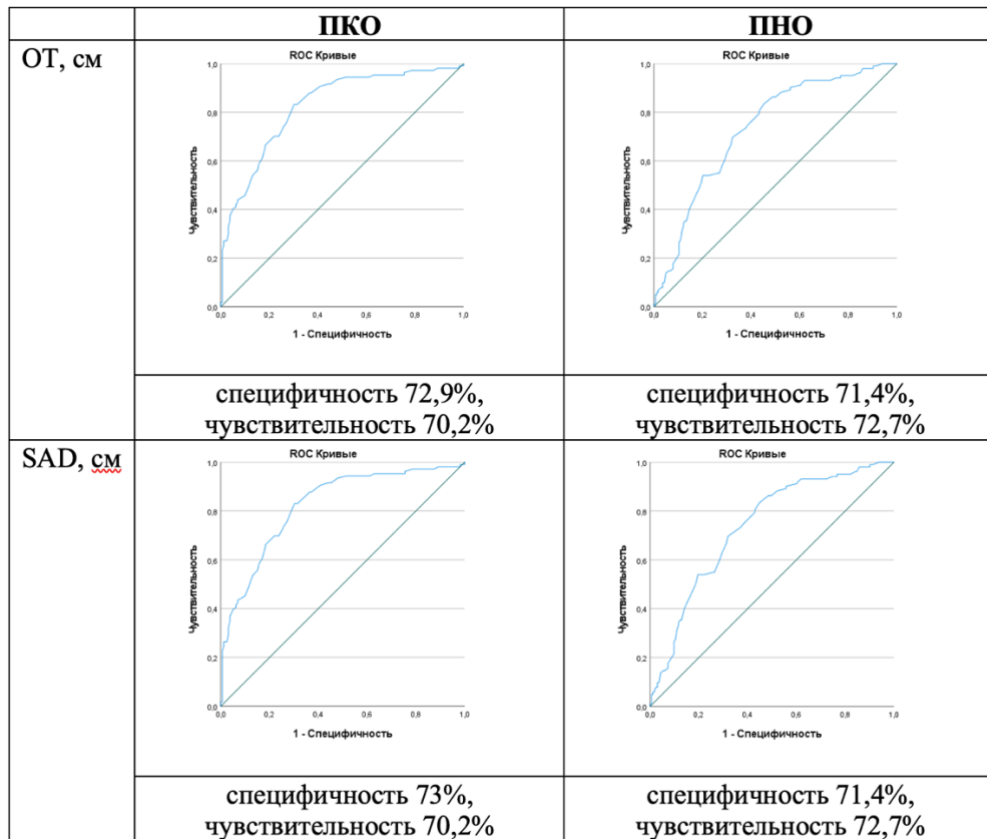
Таблица 6 - Диагностическая значимость индексов ожирения для выявления эктопического ожирения

	ПКО			ПВО			ПНО		
	AUC	CO	95% ДИ	AUC	CO	95% ДИ	AUC	CO	95% ДИ
ИМТ, кг/м ²	0,709 *	0,049	0,613-0,804	0,544	0,055	0,466-0,662	0,721 *	0,049	0,625-0,816
ОТ, см	0,801 *	0,43	0,713-0,881	0,667 *	0,053	0,563-0,771	0,826 *	0,039	0,751-0,902
SAD, см	0,801 *	0,43	0,713-0,881	0,667 *	0,053	0,563-0,771	0,826 *	0,039	0,751-0,902
VAI	0,515	0,055	0,408-0,622	0,503	0,055	0,396-0,610	0,443	0,060	0,327-0,56
LAP, см x ммоль/л	0,646 *	0,051	0,547-0,745	0,583	0,054	0,478-0,688	0,630 *	0,055	0,522-0,738
TyG	0,519	0,054	0,413-0,626	0,518	0,055	0,411-0,626	0,495	0,059	0,378-0,611

Примечание: LAP – индекс накопления липидов, SAD - сагиттальный абдоминальный диаметр, TyG – индекс триглицериды/глюкоза, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ПВО – периваскулярное ожирение, ПКО – перикардальное ожирение, ПНО – паранефральное ожирение.

Для параметров, продемонстрировавших наибольшую значимость, рассчитаны точки отсечения, чувствительность и специфичность. Для ПКО точка отсечения ОТ на ROC-кривой соответствовала 100,5 см (специфичность 72,9%, чувствительность 70,2%, $p < 0,05$), SAD - 25 см (специфичность 73%,

чувствительность 70,2%, $p < 0,05$). Для ПНО точка отсечения ОТ соответствовала 101 см (специфичность 71,4%, чувствительность 72,7%, $p < 0,05$), SAD - 25 см (специфичность 71,4%, чувствительность 72,7%, $p < 0,05$) (Рисунок 10).



Примечание: SAD - сагиттальный абдоминальный диаметр, ОТ – окружность талии, ПКО – перикардиальное ожирение, ПНО – паранефральное ожирение.

Рисунок 10 - ROC-кривые для статистически значимых предиктивных моделей выявления избыточной ПКЖТ и ПНЖТ по пороговому значению антропометрических индексов

3.3 Полиморфизм генов PPARG, AGTR1, VEGF-A: частота и связь с вариантами эктопического/абдоминального ожирения

3.3.1 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 7.

Таблица 7 - Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

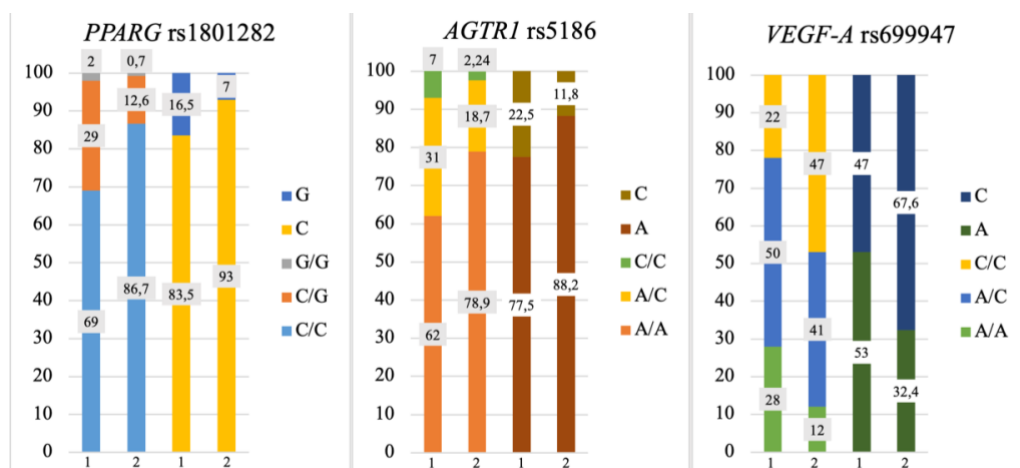
Показатель	Генетическое тестирование (n=100)	Общая группа (n=326)	P
Пол: муж/жен, n (%)	47 (47)/53 (53)	146 (44,8)/180 (55,2)	>0,05
Возраст, годы	58,5 [50;69]	61 [53;70]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,74 [24,84;32,49]	28,22 [24,78;32,42]	>0,05
Избыточная масса тела (ИМТ≥25кг/м ²), n (%)	32 (32)	83 (25,5)	>0,05
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
Примечание: АГ - артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ПКЖТ – перикардальная жировая ткань, ПНЖТ – паранефральная жировая ткань.			

Доля женщин (n=53) составила 53%, мужчин (n=47) - 47%. Частота дислипидемии (66%) соответствовала общепопуляционной [166]. Отмечалась более высокая частота АГ и АО среди обследованных пациентов по сравнению с российской популяцией [6,39]. 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*, *AGTRI* и *VEGF-A*. Распределение частот генотипов

и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов во всей выборке представлено на рисунке 11.

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 РХВ (все $p>0,05$).



Примечание: 1 – данные, полученные в нашем исследовании, 2 – данные, полученные из открытой базы данных 1000 genomes project Phase 3 (Global population).

Рисунок 11 - Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов у всех обследованных пациентов

3.3.2 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 8).

В исследуемых группах выявлено одинаковое распределение генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма *PPARG* rs1801282 ($\chi^2=14,3$; $p=0,07$). Наблюдалась тенденция к увеличению частоты генотипа C/G в группах ЭО (25%), АО (25%), ЭО+АО (31,8%), ЭО/АО (30%) по сравнению с группой без ожирения (20%), такая же тенденция наблюдалась в отношении генотипа G/G в группе АО (5%), ЭО+АО (1,5%) и ЭО/АО (2,2%) по сравнению с группой без ожирения (0%). Выявлена тенденция к увеличению частоты минорного аллеля G в группах ЭО (12,5%), АО (17,5%), АО+ЭО (17,4%) и ЭО/АО (17,2%) по сравнению с группой без ожирения (10%). Распределение генотипов данного полиморфного маркера соответствовало РХВ во всех исследуемых группах.

В распределении генотипов полиморфного маркера rs5186 гена *AGTR1* обнаружены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($\chi^2=28,6$; $p=0,0004$); распределение генотипов отличалось от РХВ в группах ЭО ($p=0,0009$) и ЭО+АО ($p=0,05$). Выявлено увеличение частоты генотипа A/C в группах ЭО (50%), АО (35%), ЭО+АО (28,8%), ЭО/АО (31,1%) по сравнению с группой без ожирения (20%); генотипа C/C в группах АО (5%), ЭО+АО (9,1%), ЭО/АО (7,8%) по сравнению с группой без ожирения (0%). Также наблюдалась не достигшая статистической значимости тенденция к увеличению частоты минорного аллеля C в группах с различными вариантами ожирения (ЭО, АО, ЭО+АО, ЭО/АО) – 25%, 22,5%, 23,5%, 23,3% соответственно, по сравнению с группой без ожирения - 15%.

Для полиморфного маркера rs699947 гена *VEGF-A* также были получены статистически значимые различия в частоте генотипов между исследуемыми группами пациентов ($\chi^2=49,4$; $p<0,0001$). Выявлено увеличение частоты генотипа А/С в группах ЭО (75%), АО (50%), ЭО+АО (50%), ЭО/АО (51,1%) по сравнению с группой без ожирения (40%); генотипа С/С в группах ЭО (25%), АО (25%) по сравнению с группой без ожирения (20%). В группах ЭО, АО, ЭО+АО, ЭО/АО выявлено статистически значимое увеличение частоты мутантного аллеля С (62,5%, 50%, 46,3%, 47,75% соответственно) по сравнению с группой без ожирения (40%) ($\chi^2=10,806$; $p=0,013$). Отклонение частоты генотипов от РХВ в отношении rs699947 гена *VEGF-A* было обнаружено в группе ЭО ($p=0$).

Таблица 8 - Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов у пациентов с различными вариантами ожирения

			ЭО (1)	АО (2)	ЭО+АО (3)	ЭО/АО (4)	Нет ЭО/АО (5)	χ^2 и p
PPARG rs1801282	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	

Примечание: АО – абдоминальное ожирение, РХВ – равновесие Харди-Вайнберга, ЭО – эктопическое ожирение, * - χ^2 и p между группами 4 и 5.

3.3.3 Частота встречаемости гаплотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов с различными фенотипами ожирения

Помимо изучения аллелей и генотипов в настоящее время активно ведется изучение сочетанного воздействия различных генов на экспрессию одного или нескольких признаков. Гипотеза заключается в том, что один генотип или мутантный аллель не может в полной мере отражать риск развития многофакторных заболеваний. В связи с этим нами был выполнен анализ частоты гаплотипов в исследуемых группах. Сравнение полученных гаплотипов в зависимости от фенотипа ожирения было выполнено при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона (Таблица 9).

Таблица 9 - Частота встречаемости гаплотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов с различными вариантами ожирения

<i>PPARG</i>	<i>AGTR1</i>	<i>VEGF-A</i>	Частота гаплотипа, %	ЭО, %	АО, %	ЭО+АО, %	Без ЭО/АО, %	χ^2 , p-value
C	A	C	26	26	25,6	25,4	27,3	0,104, 0,992
C	A	A	28	26,5	26,9	26,6	36,4	2,936, 0,402
C	C	C	11	10,5	11	10	4,5	2,948, 0,4
C	C	A	11	11	10,5	11,2	13,6	0,651, 0,885
G	A	C	9,5	9,4	9,6	9,5	9,1	0,116, 0,99
G	A	A	9,9	10	10,5	10,7	9,1	0,299, 0,961

Продолжение Таблицы 9

G	C	C	3,2	3,9	3,2	3,6	0	4,020, 0,26
G	C	A	2,4	2,8	2,7	3	0	3,069, 0,382

Обращают на себя внимание различия в частоте гаплотипов САА и ССС между группами ЭО, АО и ЭО+АО по сравнению с группой без ожирения. Для генотипа САА наблюдается увеличение частоты в группе без ожирения, что может отражать его протективное действие. Напротив, для гаплотипа ССС наблюдается большая частота в группе с различными вариантами ЭО/АО, что может отражать его связь с развитием этих состояний. Однако данные различия не достигли статистической значимости.

3.4 Кластерный анализ пациентов с различными фенотипами эктопического/абдоминального ожирения

3.4.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов в кластерах

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-anamнестических, антропометрических и функциональных характеристик, было выделено 4 фенотипические группы, характеристика которых представлена на рисунке 12 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

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АО – абдоминальное ожирение, ИМТ – индекс массы тела, ПВО – периваскулярное ожирение, ПКО – перикардиальное ожирение, ПНО – паранефральное ожирение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЭО – эктопическое ожирение.

Рисунок 12 - Тепловая карта результатов кластерного анализа пациентов с различными фенотипами эктопического ожирения

Кластер 1 (n=36; 36%) состоял из пациентов женского (61,1%) и мужского (38,9%) пола с преобладанием женщин. Доля пациентов младше 60 лет составила – 48,4%, старше - 51,6%. 22,2% пациентов были курильщиками, дислипидемия наблюдалась у 77,8%. Общее ожирение у пациентов в 1 кластере - 61%. 100% исследуемых, вошедших в данный кластер, имели АО, а также среди них наблюдалась высокая частота ЭО (80,5%). Распределение вариантов ЭО в 1 кластере: ПКО – 54,8%, ПВО – 45,2%, ПНО – 35,5%. Все пациенты в данном

кластере имели АГ (100%), при этом снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² имели лишь 9,7% пациентов.

Кластер 2 (n=14; 14%) состоял преимущественно из лиц мужского пола (71,4%) старше 60 лет (77,8%). Частота курения составила 57,1%. Данный кластер характеризовался высокой частотой дислипидемии (92,8%), общего ожирения (92,8%) и АО (85,7%). Все пациенты имели ЭО, а именно ПКО – 100%. Частота ПВО составила 88,9%, ПНО – 66,7%. Все пациенты в данном кластере имели АГ (100%), а также наблюдалась относительно высокая частота снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² – 44,4%.

Кластер 3 (n=21; 21%) состоял из пациентов преимущественно женского пола (76,2%) старше 60 лет (87,5%). 33% пациентов в 3 кластере были курильщиками, дислипидемия наблюдалась у 76%. В данном кластере не было пациентов с общим ожирением, однако наблюдалась высокая частота АО (81,3%) и ЭО (68,8%). Среди вариантов фенотипов ЭО - ПКО составило 37,5%, ПВО – 62,5%. Следует отметить, что в 3 кластере пациентов с ПНО не было. В данном кластере также наблюдалась высокая распространенность АГ (90,1%); а снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² – наблюдалось у 25% пациентов.

Кластер 4 (n=29; 29%) был представлен молодыми пациентами (возраст >60 лет – 4,2%) преимущественно мужского пола (62,5%), которые имели низкую частоту общего ожирения (27,6%). Данные пациенты имели преимущественно АО (75%) без ЭО (33,3%). Наблюдалась низкая частота вариантов ЭО: ПКО – 8,3%, ПВО – 16,7%, ПНО – 20,8%. Помимо этого, пациенты в данном кластере не имели АГ и снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Стоит отметить, что во всех кластерах наблюдалась высокая частота АО, однако частоты общего ожирения и фенотипов эктопического ожирения различались.

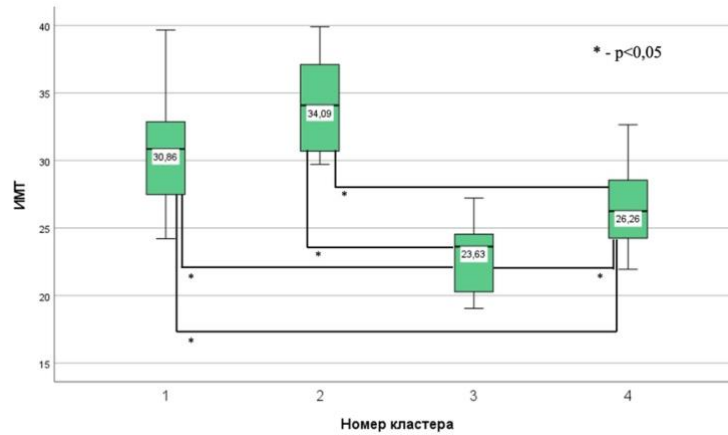
Клинико-демографическая характеристика пациентов в кластерах представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Клинико-демографическая характеристика пациентов в исследуемых кластерах

Показатель	Кластер 1 (n = 36)	Кластер 2 (n = 14)	Кластер 3 (n = 21)	Кластер 4 (n = 29)	p-value
Мужской пол, %	38,9	71,4	23,8	62,1	<0,001
Женский пол, %	61,1	28,6	76,2	37,9	<0,001
Возраст, лет	61 [55;65]	68 [60;71]	70 [67;72]	47 [39;52]	<0,001
Курение, %	22,2	57,1	33	0	<0,001
Дислипидемия, %	77,8	92,8	76	31	<0,001
АГ, %	100	100	90,1	0	<0,001
ИМТ, кг/м ²	30,9 [27,5;32,9]	34,1 [30,7;37,1]	23,6 [20,4;24,4]	26,3 [24,3;28,5]	<0,001
Ожирение (ИМТ≥30кг/м ²), %	61	92,8	0	27,6	<0,001
АО, %	100	85,7	80,9	72	0,048
ЭО, %	80,5	100	62	35,5	<0,001
ПКЖТ, см ³	3,2 [2,2;3,6]	5,4 [5;5,8]	2,6 [1,6;3,4]	2,2 [1,75;2,4]	<0,001
ПВЖТ, см ³	0,3 [0,2;0,4]	0,6 [0,6;0,6]	0,4 [0,2;0,4]	0,2 [0,2;0,2]	<0,001
ПНЖТ, см	1,58 [1,17;2,28]	2,65 [1,87;3,71]	0,59 [0,14;1,01]	0,86 [0,5;1,72]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ²	76 [66;83]	68 [57;73]	71 [60,75;82]	84 [71,5;95,25]	0,207
СКФ <60 мл/мин/1,73м ² , %	9,7	44,4	25	0	0,004

Примечание – АО – абдоминальное ожирение, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ПКЖТ – перикардальная жировая ткань, ПНЖТ – паранефральная жировая ткань, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЭО – эктопическое ожирение.

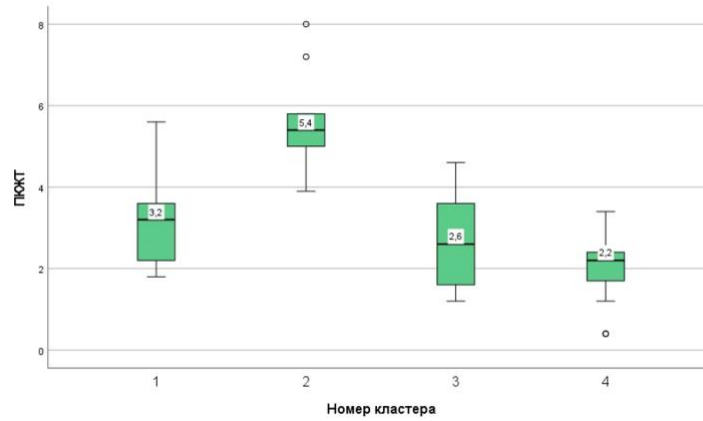
При сравнении ИМТ между кластерами статистически значимо более высокая медиана ИМТ (34,1 [30,7;37,1]) наблюдалась во 2 кластере по сравнению с 3 (23,6[20,4;24,4]) ($p=0,001$) и 4 (26,3 [24,3;28,5]) кластером ($p=0,002$); статистически значимо более высокий ИМТ наблюдался в 1 кластере (30,9 [27,5;32,9]) по сравнению с 3 (23,6 [20,4;24,4]) ($p=0,000$) и 4 (26,3 [24,3;28,5]) ($p=0,01$) кластером, что представлено на рисунке 13.



Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Рисунок 13 – Показатели ИМТ в исследуемых кластерах

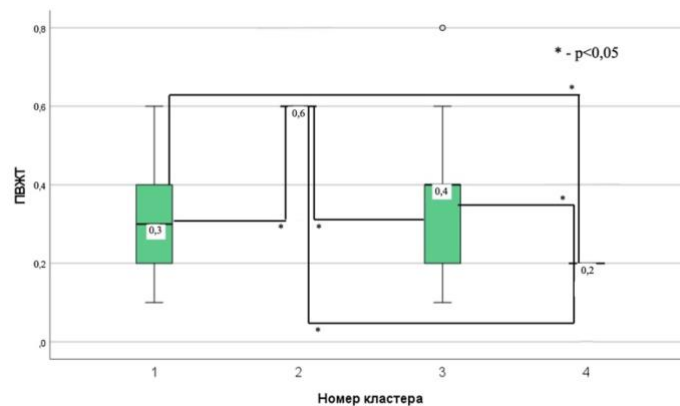
Статистически значимо более высокий объём ПКЖТ (5,4 [5;5,8]) наблюдался во 2 кластере, где 100% пациентов имели ПКО, по сравнению с 1 (3,2 [2,2;3,6]) ($p=0,004$), 3 (2,6 [1,6;3,4]) ($p=0,013$) и 4 кластером (2,2 [1,75;2,4]) ($p=0,002$). Помимо этого, статистически значимо более высокий объём ПКЖТ наблюдался в 1 кластере (3,2 [2,2;3,6]) по сравнению с 4 (2,2 [1,75;2,4]) ($p=0,000$) (Рисунок 14).



Примечание: ПКЖТ – перикардальная жировая ткань.

Рисунок 14 – Объём ПКЖТ в исследуемых кластерах

В отношении ПВЖТ статистически значимо более высокий объем наблюдался во 2 кластере (0,6 [0,6;0,6]), где наблюдалась высокая распространенность ПВО (88,9%), по сравнению с 1 (0,3 [0,2;0,4]) ($p=0,000$), 3 (0,4 [0,2;0,4]) ($p=0,001$) и 4 (0,2 [0,2;0,2]) кластерами ($p=0,000$), что отражено на рисунке 14. Статистически значимо более высокая медиана ПВЖТ также наблюдалась в 1 (0,3 [0,2;0,4]) по сравнению с 4 кластером (0,2 [0,2;0,2]) ($p=0,023$); в 3 кластере (0,4 [0,2;0,4]) по сравнению с 4 (0,2 [0,2;0,2]) ($p=0,005$) (Рисунок 15).

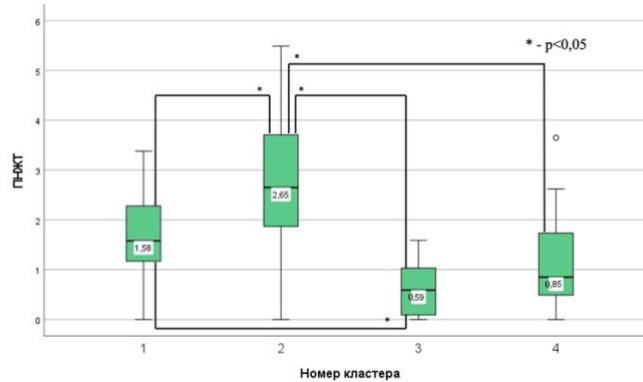


Примечание: ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань.

Рисунок 15 – Объём ПВЖТ в исследуемых кластерах

Статистически значимо более высокая медиана ПВЖТ наблюдалась во 2 кластере (2,65 [1,87;3,71]) по сравнению с 1, 3 и 4 кластерами (1,58 [1,17;2,28]; 0,59

[0,14;1,01] и 0,86 [0,5;1,72], соответственно) ($p=0,048$; $p=0,013$; $p=0,027$, соответственно). Также наблюдалась статистически значимая разница между 1 и 3 кластером: в 1 кластере медиана ПНЖТ (1,58 [1,17;2,28]) была статистически значимо выше, чем в 3 кластере (0,59 [0,14;1,01]) ($p=0,002$) (Рисунок 16).



Примечание: ПНЖТ – паранефральная жировая ткань.

Рисунок 16 –Толщина ПНЖТ в исследуемых кластерах

Таким образом, в результате кластерного анализа были выделены фенотипические группы пациентов с различными сочетаниями АО и ЭО. Все 4 кластера характеризовались высокой частотой АО, однако распределение вариантов ЭО в кластерах различалось, при этом высокая частота ЭО сопровождалась более высоким значением объемов/толщины исследуемых эктопических депо. Статистически значимо самые высокие объемы ПКЖТ, ПВЖТ и толщины ПНЖТ наблюдались во 2 кластере, который состоял преимущественно из мужчин пожилого возраста с АО, имеющих также дислипидемию, общее ожирение и АГ. В отношении ПКЖТ статистически значимые различия были найдены между 1 кластером, состоящем преимущественно из женщин с дислипидемией, АО, ЭО и АГ и 4 кластером, состоящем из молодых мужчин с АО, но низкой частотой общего ожирения, ЭО, дислипидемии и АГ. В отношении ПВЖТ обращали на себя внимание также статистически значимые различия между 1, 3 кластером по сравнению с 4, что можно объяснить как возрастными различиями (1,3 кластер – пациенты преимущественно пожилого возраста, 4

кластер – молодые пациенты), так и присутствием в 1 и 3 кластере высокой частоты АГ. Для ПНЖТ статистически значимые различия были найдены между 1 и 3 кластером с более высокой медианой объема ПНЖТ в кластере 1. Оба кластера были представлены преимущественно женщинами, и, что интересно, в 3 кластере женщины были старше, с дислипидемией, АО и АГ. Различия между данными кластерами состояли в частоте общего ожирения (больше в 1 кластере), что позволяет предположить, что наличие ПНО тесно связано с данным фактором риска.

3.4.2 Значения индексов ожирения и показателей биохимического анализа крови у пациентов в исследуемых кластерах

В исследуемых кластерах были подсчитаны интегральные метаболические и антропометрические индексы ожирения (Таблица 11). В 1 и 2 кластере наблюдались наиболее высокие показатели ИМТ (30,9 [27,5;32,9]; 34,1[30,7;37,1], соответственно) и ОТ (102 [99;106]; 116 [113;120], соответственно), SAD (25,3 [24,6;26,3]; 28,7 [27,9;29,2], соответственно), при этом самые высокие значения данных индексов наблюдались в кластере 2. Различия в медианах вышеперечисленных индексов между кластерами 1, 2 и 3, 4 были статистически значимыми ($p < 0,05$). Кроме этого, показатель ОТ во 2 кластере был статистически значимо выше, чем в 1 кластере ($p < 0,05$). Анализ интегральных метаболических индексов позволил выявить следующие статистически значимые различия: в 1 и 2 кластере LAR-индекс (72,5 [43,2;104,3] и 60,8 [50;83,5], соответственно) был статистически значимо выше, чем в 3 кластере (38,5 [29,4;59,3]) ($p < 0,05$), также в 1 кластере LAR-индекс был статистически значимо выше, чем в 4 кластере (52,9 [33,6;62,7]) ($p < 0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Антропометрические и интегральные метаболические индексы в исследуемых кластерах

Показатель	Кластер 1 (n = 36)	Кластер 2 (n = 14)	Кластер 3 (n = 21)	Кластер 4 (n = 29)	p-value
ИМТ, кг/м ²	30,9 [27,5;32,9] +§	34,1 [30,7;37,1] +§	23,6 [20,4;24,4]	26,3 [24,3; 28,5]	<0,001
ОТ, см	102 [99;106] +§	116 [113;120] *+§	88,5 [81,5;95]	93 [87,5; 99,3]	<0,001
SAD, см	25,3 [24,6;26,3] +§	28,7 [27,9;29,2] +§	22 [20,2;23,6]	23,1 [21,7;24,7]	<0,001
VAI	2,81 [1,63;3,97]	2,28 [1,47;3,38]	2,71 [1,9;3,3]	2,42 [1,75;3,4]	0,698
LAP, см x ммоль/л	72,5 [43,2;104,3] +§	60,8 [50;83,5] +	38,5 [29,4;59,3]	52,9 [33,6;62,7]	0,250
TyG	8,96 [8,55;9,52]	8,75 [8,46;9,17]	8,8 [8,6;9,16]	8,95 [8,83;9,27]	0,906
Примечание: LAP – индекс накопления липидов, SAD - сагиттальный абдоминальный диаметр, TyG – индекс триглицериды/глюкоза, VAI - индекс висцерального ожирения, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, *p<0,05 по сравнению с кластером 1, #p<0,05 по сравнению с кластером 2, +p<0,05 по сравнению с кластером 3, §p<0,05 по сравнению с кластером 4.					

Всем пациентам был проведен биохимический анализ крови с определением уровней ОХ в ммоль/л, ЛПНП в ммоль/л, ЛПВП в ммоль/л, ЛПОНП в ммоль/л, триглицеридов в ммоль/л, глюкозы плазмы крови в ммоль/л. Статистически значимых различий данных показателей в исследуемых кластерах выявлено не было (Таблица 12).

Таблица 12 – Показатели биохимического анализа крови пациентов в исследуемых кластерах

Показатель	Кластер 1 (n = 36)	Кластер 2 (n = 14)	Кластер 3 (n = 21)	Кластер 4 (n = 29)	p-value
ОХ, ммоль/л	4,75 [4,08;6,03]	4,53 [4,26;4,7]	4,81 [3,69;5,11]	5,04 [4,26;5,54]	0,230
ЛПНП, ммоль/л	2,93 [2,44;3,93]	2,83 [2,62;3,07]	2,92 [2,04;3,63]	3,33 [2,54;3,67]	0,703

Продолжение Таблицы 12

ЛПВП, ммоль/л	1,05 [0,94;1,23]	0,78 [0,7;0,98]	1,03 [0,9;1,24]	1,12 [0,8;1,26]	0,106
ЛПОНП, ммоль/л	0,73 [0,51;1,06]	0,45 [0,45;0,79]	0,66 [0,51;0,94]	0,75 [0,58;0,87]	0,798
Триглицериды, ммоль/л	1,61 [1,12;2,32]	1,98 [0,96;2,74]	1,45 [1,13;2,07]	1,67 [1,27;1,91]	0,583
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,01;5,98]	5,9 [5,29;6,1]	5,2 [4,68;5,92]	5,1 [4,61;5,92]	0,492
Примечание: ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ОХ – общий холестерин.					

3.4.3 Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов в исследуемых кластерах

Нами было изучено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов в изучаемых кластерах (Таблица 13).

Таблица 13 - Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов у пациентов в исследуемых кластерах

			Кластер 1 (n = 36)	Кластер 2 (n = 14)	Кластер 3 (n = 21)	Кластер 4 (n = 29)	Значение χ^2 и p
PPARG rs1801282	Генотипы, %	C/C	66,7	57,1	66,7	79,3	20,6 0,002
		C/G	33,3	35,7	28,6	20,7	
		G/G	0	7,2	4,7	0	
	Аллели, %	C	83,3	75	80,9	89,7	7,85 0,05
		G	16,7	25	19,1	10,3	
РХВ, p			0,04	0,61	0,64	0,27	

Продолжение Таблицы 13

AGTR1 rs5186	Генотипы, %	A/A	44,4	50	90,5	69	66,6 <0,0001
		A/C	50	35,7	9,5	20,7	
		C/C	5,6	14,3	0	10,3	
	Аллели, %	A	69,4	67,9	95,2	79,3	27,2 <0,0001
		C	30,6	32,1	4,8	20,7	
	РХВ, р			0,05	0,07	0,64	0,0002
VEGF-A rs699947	Генотипы, %	A/A	30,6	14,2	23,8	35,5	42,04 <0,0001
		A/C	47,2	42,9	66,7	44,8	
		C/C	22,2	42,9	9,5	19,7	
	Аллели, %	A	54,2	35,7	57,1	56,9	12,94 0,007
		C	45,8	64,3	42,9	43,1	
	РХВ, р			0,67	0,5	0,0002	0,44
Примечание: АО – абдоминальное ожирение, ЭО – эктопическое ожирение, РХВ – равновесие Харди-Вайнберга.							

Распределение генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* статистически значимо ($\chi^2=20,6$; $p=0,002$) различалось в исследуемых кластерах. Наиболее часто гетерозиготный генотип C/G (35,7%), содержащий рисковый аллель G, а также гомозиготный генотип G/G (7,2%) встречался во 2 кластере, который характеризовался самой высокой метаболической активностью, имел 100% частоту ЭО и АГ, а также высокую частоту общего ожирения и АО по сравнению с другими кластерами. Кроме этого, гомозиготный генотип G/G также встречался в 3 кластере (4,7%), который состоял преимущественно из женщин пожилого возраста, имеющих АО и АГ. Обращает на себя внимание, что гомозиготный генотип G/G не наблюдался в 1 кластере, однако гетерозиготный генотип C/G встречался в данном кластере с частотой 33,3%. Разница в распределении аллелей полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* не достигла статистической значимости, однако обращает на себя внимание, что частота рискового аллеля G была самой высокой во 2 кластере (25%) по сравнению с

другими кластерами. Наблюдалось значительное отклонение распределения генотипов данного маркера от показателей в популяции (РХВ) для 1 кластера ($p=0,04$), который был самым многочисленным (Таблица 13).

Статистически значимые различия в распределении аллелей и генотипов в зависимости от принадлежности к кластеру были обнаружены в отношении полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* ($\chi^2=66,6$; $p<0,0001$ для генотипов; $\chi^2=27,2$; $p<0,0001$ для аллелей). Гетерозиготный генотип А/С, содержащий рисковый аллель С, наиболее часто встречался в 1 и 2 кластере (50% и 35,7%, соответственно) по сравнению с 3 и 4 кластерами (9,5% и 20,7%, соответственно). Гомозиготный генотип С/С, представленный двумя рисковыми аллелями, чаще всего встречался в 1, 2 и 4 кластерах (5,6%; 14,3% и 10,3%, соответственно) по сравнению с 3 кластером (0%). Общее распределение рискового аллеля С в изучаемых кластерах также характеризовалось высокой частотой в 1 и 2 кластерах (30,6 и 32,1, соответственно) по сравнению с 3 и 4 кластерами (4,8% и 20,7%, соответственно). Частота генотипов с рисковым аллелем и сам рисковый аллель С наблюдались чаще в 4 кластере (А/С - 20,7%, С/С - 10,3%, С - 20,7%) по сравнению с 3 кластером (А/С - 9,5%, С/С - 0%, С - 4,8%). Несмотря на то, что 4 кластер характеризовался наименьшей метаболической активностью в целом, стоит отметить, что данные различия можно объяснить наличием в 4 кластере пациентов с общим ожирением и ПНО, каковых не наблюдалось в 3 кластере. Частота распределения генотипов отличалась от РХВ в 4 кластере ($p=0,0002$) (Таблица 13).

В отношении полиморфного маркера rs699947 гена *VEGF-A* также были получены статистически значимые различия в частоте генотипов и аллелей в зависимости от принадлежности к кластеру ($\chi^2=42,04$; $p<0,0001$ для генотипов; $\chi^2=12,94$; $p<0,007$ для аллелей). Мутантным аллелем данного полиморфного маркера считается аллель С, однако литературные данные о его вкладе в развитие различных заболеваний противоречивы. В нашем исследовании наибольшая частота гетерозиготного генотипа наблюдалась в 3 кластере (66,7%) по сравнению с 1, 2 и 4 кластерами (47,2%, 42,9% и 44,8%, соответственно). При этом частота гомозиготного аллеля С/С в 3 кластере была самой низкой (9,5%), а во 2 кластере –

самой высокой (42,9%). Возможно, именно наличие обоих мутантных аллелей в генотипе связано с метаболическими нарушениями. Это подтверждается распределением аллелей в исследуемых кластерах, где самая высокая частота рискованного аллеля С наблюдалась во 2 кластере по сравнению с остальными (64,3% против 45,8%, 42,9% и 43,1%). Отклонение от РХВ для данного полиморфного маркера наблюдалось в 3 кластере ($p=0,0001$) (Таблица 13).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время жировые депо в организме рассматриваются как самостоятельный орган со своей локализацией, особенностями происхождения, строением и набором функций, включая эндокринную. Так, в современной научной литературе и клинической практике АО рассматривается как один из основных самостоятельных факторов риска метаболических нарушений и ССЗ вне связи с общим ожирением, которое определяется ИМТ [6]. Внедрение в рутинную практику высокоинформативных визуализирующих методик расширило представление об особенностях распределения ЖТ в организме и позволило оценивать не только брыжеечный, сальниковый и ретроперитонеальный висцеральный жир, но и периорганные эктопические депо с дисфункциональной эктопической ЖТ [5].

На данный момент все более многочисленными становятся исследования, демонстрирующие несоответствие между избыточной подкожной ЖТ, АО и ЭО. Эта особенность была продемонстрирована в субисследовании Framingham Heart Study на большой популяции, где, после исключения людей с избыточным весом из здоровой референтной выборки, распространенность избыточной ПКЖТ и избыточной интраторакальной ЖТ достигла $\approx 40\%$ и $\approx 50\%$ соответственно [17]. Более того, у участников с сочетанием избыточной ПКЖТ+интраторакальной ЖТ или с сочетанием избыточной интраторакальной ЖТ+АО был более неблагоприятный кардиометаболический профиль, чем у лиц с одним или совсем без избыточных жировых депо [17]. Кроме этого, сходные результаты были продемонстрированы и в предыдущих исследованиях на российской популяции: периорганные ожирение присутствовало у пациентов без АО и, наоборот, при наличии АО эктопические депо не визуализировались [9,14]. Так, первой задачей нашего исследования было изучить частоту вариантов ЭО/АО у обследованных пациентов, учитывая факт того, что любой из этих фенотипов может представлять собой как изолированную форму, так и комбинацию ЭО и АО.

Для изучения в нашем исследовании мы выбрали 3 крупных региональных эктопических депо, которые представляют наибольший интерес с точки зрения нарушений метаболизма, дисфункции органов и ССЗ, а также имеют схожие особенности секретома: ПКЖТ, ПВЖТ и ПНЖТ. Стоит отметить, что ограничением нашего исследования, как и любых других исследований в этой области, является отсутствие общепринятых норм для выявления ЭО. В литературе имеются данные о различных способах выявления избыточной региональной ЖТ с использованием различных методик визуализации (ультразвуковые методики, МСКТ, МРТ, МРС), в одном или нескольких срезах, с различными характеристиками измерения (толщины (в мм) и объема (в мм³ или мл)), в определенной конкретной локализации или на протяженности всего органа [9,13,17,18,73,88,137,167–169]. Нами были выбраны нормативы, полученные ранее нашей научной группой на российской популяции, где ПКЖТ, ПВЖТ и ПНЖТ были оценены при помощи МСКТ, в 1 срезе, и за высокие уровни исследуемых тканей были приняты объемы и толщины, превышающие 90ый перцентиль в отобранной группе здоровых пациентов [9,106].

В нашем исследовании ЭО также не всегда сочеталось с АО. Так, у 17 (5%) пациентов было установлено изолированное ЭО без АО и, напротив, у 74 (23%) изолированное АО без ЭО. Учитывая небольшую когорту лиц с изолированным ЭО без АО (n=17), деление этих пациентов на ПКО, ПВО и ПНО представлялось нецелесообразным. Поэтому для первоначального этапа и изучения частот избыточных региональных депо были выделены пациенты с ЭО без АО, ПКО+АО, ПВО+АО, ПНО+АО, сЭО+АО, АО без ЭО и группа без ЭО/АО, которые были включены в последующий анализ. При изучении частоты данных вариантов ожирения в зависимости от ИМТ обращало на себя внимание, что ЭО без АО статистически значимо чаще встречалось у лиц без ожирения, что подтверждает концепцию о необходимости выявления эктопических жировых депозитов вне связи с ожирением в целом. Кроме этого, отмечалась тенденция к увеличению частоты ПКО+АО, ПНО+АО по мере повышения ИМТ. При этом статистически значимые различия наблюдались только между показателями частоты сЭО+АО у

пациентов с ожирением и нормальной и избыточной массой тела. Интересные данные были получены в исследовании Aitken-Buck H. и соавт. (2019), в котором была установлена положительная корреляционная связь между ЭЖТ и ИМТ, а также показаны особенности патофизиологии адипоцитов, и установлено, что увеличение ЭЖТ происходит не за счет гипертрофии эпикардальных адипоцитов, а в результате их гиперпластического ремоделирования с изменением секретома [170]. В исследовании Choi J. и соавт. (2024) также было установлено, что толщина ПНЖТ положительно коррелирует с ИМТ ($\gamma=0,524$, $p<0,001$) у пациентов с НАЖБП [171]. Таким образом, увеличение частоты ПКО, ПНО и сЭО в зависимости от ИМТ подтверждается и в нашем исследовании. Иные закономерности продемонстрировало ПВО. Отсутствие увеличения частоты ПВО+АО в зависимости от ИМТ, возможно, объясняется вкладом в инициацию и прогрессирование ПВО других факторов, таких как возраст и наличие АГ. Несмотря на то, что в литературе есть данные о положительной корреляционной связи ПВЖТ и ИМТ, например, в исследовании St-Onge F. и соавт. (2024) [172]. Полученные же в нашем исследовании данные можно объяснить достаточно высокой распространенностью АО ($n=277$, 85%), а также АГ ($n=225$, 69%) среди обследуемых.

Действительно, при изучении распределения вариантов ЭО/АО в зависимости от АГ в нашем исследовании было установлено, что вариант ПВО+АО статистически значимо чаще встречался у лиц с АГ. В крупном консенсусе, посвященном клиническим биомаркерам и терапевтическим мишеням ПВЖТ (2023), систематизированы и подробно описаны паракринные, вазокринные, эндокринные эффекты данной эктопической ткани, способствующие развитию АГ [11]. Связь между ПВЖТ и АГ также подтверждена в проведенном нами ранее мета-анализе, посвященном связи ПВЖТ и факторов сердечно-сосудистого риска, который включил 23 исследования [85]. Помимо этого, в экспериментальной работе Zhu X. и соавт. (2021), в которой проводилось исследование на мышах, показана роль провоспалительной активности дисфункциональной ПВЖТ в развитии АГ [173]. Также в исследовании Подзолкова В.И. (2021)

продемонстрирован вклад ПВЖТ в увеличение артериальной жесткости, которое ведет к сосудистому ремоделированию и развитию АГ [18]. Также в исследовании Nosalski R. и соавт. (2020) были изучены молекулярные механизмы формирования АГ при ПВО. Показан вклад микроРНК-214 в инициацию периваскулярного фиброза, развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к повышению жесткости сосудов [174].

В рамках поиска оптимальных и доступных инструментов для выявления эктопических жировых депо в нашей работе был продолжен комплексный анализ связи ПКЖТ, ПВЖТ, ПНЖТ с различными как антропометрическими, так интегральными метаболическими индексами ожирения. Была предпринята попытка поиска наиболее информативных параметров путем построения корреляционной матрицы для определения силы связи параметров между собой. Далее была проведена оценка диагностической значимости использованных в работе индексов для выявления ЭО при помощи логистического регрессионного анализа и построения ROC-кривых. Для параметров, которые демонстрировали наибольшую значимость, были рассчитаны точки отсечения и определены чувствительность и специфичность. Помимо общепринятых антропометрических индексов ожирения, таких как ИМТ и ОТ, нами были выбраны параметры и индексы, значение которых в рутинной практике активно обсуждается [14]. Так, в недавнем исследовании Chen X. и соавт. (2022) была показана связь между НАЖБП и индексами ОТ, VAI и LAP [19]. В другом исследовании, проведенном Gui и соавт. (2023), была установлена предиктивная значимость индекса TyG и его производных в отношении МС и ассоциированных с ним состояний [20].

В нашей работе все изученные параметры (ИМТ, ОТ, SAD, LAP), кроме индексов VAI и TyG, оказались значимо выше в подгруппах с ЭО и АО по сравнению с группой без ЭО/АО. При этом, в подгруппах ПКО+АО, ПНО+АО и сЭО+АО индексы ИМТ, ОТ, SAD и LAP демонстрировали статистически значимо более высокие значения, чем в подгруппе с изолированным АО, что свидетельствует о значении ЭО для увеличения кардиометаболического риска в зависимости от вариантов ожирения. Отсутствие статистически значимых

различий между изолированным ЭО по сравнению с другими группами вполне логично, учитывая немногочисленность пациентов в данной группе и то, что АО, безусловно, также вносит свой вклад в формирование метаболического статуса активности.

В отношении интегральных метаболических индексов LAP продемонстрировал статистически значимо более высокие значения в подгруппах разных вариантов ЭО/АО по сравнению с группой без ожирения, а в подгруппе ПНО+АО также были продемонстрированы статистически значимо более высокие значения по сравнению с группой с изолированным АО. Эта интересная особенность может указывать на то, что ПНО вносит существенный вклад в гуморальную активность висцеральных жировых депо, что может проявляться повышением LAP-индекса. Стоит отметить, что LAP-индекс активно обсуждается с точки зрения его диагностической значимости в отношении почечной дисфункции. Так, в мета-анализе Wu F. и соавт. (2024), включившем 17 исследований, была продемонстрирована умеренная, но статистически значимая связь LAP-индекса с ХБП, особенно у пациентов без СД 2 типа (ОШ = 2,422, 95% ДИ: 1,802–3,042) [175].

Обсуждаются различные нормативы индекса TyG, но большинство исследователей сходятся в том, что значимым его повышением в контексте метаболических нарушений и ССЗ можно считать показатель более 8,31 [116,117,176]. В мета-анализе Ding X. и соавт. (2021), на популяции 5 731 294 пациентов, было установлено, что у лиц с более высоким индексом TyG риск развития ИБС и инсульта был выше (отношение рисков (OR) = 1,95, 95% ДИ: 1,47-2,58, I² = 92%, p<0,001 и OR = 1,26, 95% ДИ: 1,23-1,29, I² = 0%, p<0,001, соответственно) [177]. Похожие результаты были продемонстрированы в исследовании Li S. и соавт. (2019), где была установлена взаимосвязь между индексом TyG и частотой ССС [176]. В нашей работе индекс TyG значимо не различался в исследуемых группах, но был достаточно высоким, что, возможно, отражает наличие инсулинорезистентности при любом изученном варианте ожирения.

В проведенном нами корреляционном анализе были получены взаимосвязи как между объемами/толщиной периорганых жировых депо, так и между ними и антропометрическими и интегральными метаболическими индексами ожирения. Корреляции периорганых жировых депо между собой представляют несомненный интерес в рамках изучения распределения ЖТ и факторов, которые на него влияют. Стоит отметить, что исследований, посвященных факторам, влияющим на совместное накопление эктопической ЖТ в тех или иных депо, крайне мало. В исследовании Lee С. и соавт (2022). были продемонстрированы статистически значимые положительные корреляции между ПКЖТ, ПВЖТ (периаортальной ЖТ) и НАЖБП, при этом ПВЖТ имела больший эффект на тяжесть течения НАЖБП, чем ПКЖТ [178]. Авторами это объясняется различным расположением данных эктопических депозитов: макрофаги и воспалительные цитокины ПВЖТ диффундирует через стенку аорты, попадают в печеночную артерию по нисходящему пути и напрямую вызывают накопление жира в печени, резистентность к инсулину и ремоделирование клеток, что в итоге усугубляет жировую дистрофию данного органа [178]. В другом исследовании Eto К. и соавт. (2020), где изучалась связь ПНЖТ с послеоперационными осложнениями лапароскопической дистальной гастрэктомии, была выявлена статистически значимая умеренная корреляция между площадью висцерального жира и толщиной ПНЖТ ($r=0,62$, $p<0,001$) [179]. Учитывая метаболическую активность эктопических жировых депо, что подтверждается повышением метаболических индексов, можно предположить, что существуют определенные закономерности, обуславливающие наличие смешанного фенотипа ЭО, например, размер депо, функция прилежащего паренхиматозного органа, близость к печени или генетические факторы.

В нашем исследовании также была продемонстрированы статистически значимые корреляции между эктопическими жировыми депо и индексами ИМТ, ОТ, SAD. Полученные результаты согласуются с мировой научной литературой. Так, в субисследованиях Framingham Heart Study на больших популяциях была продемонстрирована статистически значимая положительная корреляция между

интраторакальной ЖТ, ПКЖТ, ПВЖТ и ИМТ ($r=0,41, 0,51$ и $0,53$ соответственно, все $p<0,001$), ОТ ($r=0,43, 0,53$ и $0,54$ соответственно, все $p<0,001$), а также висцеральной ЖТ ($r=0,62, 0,76$ и $0,75$ соответственно, все $p<0,001$) [168,180]. В российском случай-контроль исследовании Драпкиной О.М. и соавт. (2018) на популяции пациентов с и без МС, где изучалась толщина ЭЖТ на основании данных ЭхоКГ и ее ассоциация с показателями лабораторных и инструментальных методов исследования, была также продемонстрирована связь толщины ЭЖТ с ИМТ ($r=0,864, p=0,002$), ОТ ($r=0,808, p<0,001$), ОТ/ОБ ($r=0,808, <0,001$) [181]. В отношении ПНЖТ существует множество исследований, демонстрирующих статистически значимую положительную корреляционную связь между толщиной этого депо, измеренной различными способами (ультразвуковой метод, МСКТ), и индексами ИМТ и ОТ [182–186].

В бразильском исследовании Vasques A. и соавт. (2013), где проводился поиск рутинных методов исследования для выявления эпикардального ожирения на популяции женщин в пременопаузальном периоде, изучался индекс SAD, как суррогатный маркер АО. Авторами была выявлена статистически значимая положительная корреляция между SAD и толщиной ЭЖТ, измеренной при помощи ЭхоКГ ($r=0,81, p<0,001$). При этом сила корреляционной связи между SAD и ЭЖТ была самой сильной среди всех изученных в данном исследовании индексов (ОТ/ОБ, ИМТ, ОТ) [187]. Кроме этого, в работе Saad M. и соавт. (2020), включившей 389 пациента старше 60 лет, была показана взаимосвязь между индексом SAD и такими антропометрическими показателями как ОТ, окружность шеи, плеча и бедер, но связь с эктопической ЖТ не анализировалась [188]. При проведении ROC-анализа в нашем исследовании хорошему качеству прогностической модели соответствовали AUC для ОТ и SAD с целью выявления ПКО и ПНО. Для выявления ПКО пороговые значения ОТ составили $>100,5$ см, SAD >25 см. Для выявления ПНО — значения ОТ составили >101 см, SAD >25 см.

В исследовании Логачевой И.В. и соавт. (2017), выявлена связь между ЭЖТ и VAI, однако в нашем исследовании данная связь отсутствовала [189]. VAI в нашем исследовании был стабильно высоким в группах с ЭО и АО. При учете, что

этот индекс также состоит из показателей МС, это представляется закономерным.

Нами была выявлена связь между LAR-индексом и объемом/толщиной ПКЖТ и ПНЖТ, что подтверждает нашу гипотезу о более выраженных метаболических нарушениях при наличии ПКО и ПНО+АО. Схожие с нашими данные были получены в исследовании Naser A. и соавт. (2023), где на популяции 244 участников без имеющихся атеросклеротических ССЗ и СД 2 типа изучались взаимосвязи между ЭЖТ и различными маркерами АО. В результате была обнаружена статистически значимая положительная корреляция между толщиной ЭЖТ и LAR-индексом ($r=0,369$, $p<0,001$) близкая к нашим результатам – $r=0,425$, $p<0,001$ [190]. Таким образом, складывается впечатление, что именно варианты ожирения ПКО+АО, ПНО+АО, сЭО+АО проявляют более выраженную дисфункциональную активность при сравнении с другими изученными фенотипами, в том числе АО без ЭО.

Учитывая неоднородность распределения ЖТ, подтвержденную в нашей выборке на предыдущих этапах исследования, представляло интерес изучение генетических факторов, которые могли бы обусловить полученные результаты. В нашем исследовании впервые были изучены однонуклеотидные полиморфизмы rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов с различными вариантами ЭО и АО. Эти генетические варианты были выбраны потому, что белки, кодируемые этими генами, являются факторами, влияющими на процесс адипогенеза непосредственно – *PPARG*, или опосредованно через влияние на окружающую среду адипоцитов – *AGTR1*, *VEGF-A*. С целью выявления связей между частотами генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов и вариантов распределения висцеральной ЖТ было сформировано 5 групп пациентов: с ЭО, с АО, с комбинированным ожирением (ЭО+АО), с наличием любого варианта ЭО/АО, а также пациенты без ЭО и АО. Учитывая, что участников генетического исследования было 100, и количество лиц с изолированным ЭО без АО было немногочисленным ($n=4$), анализ частоты генотипов и аллелей в данной группе не был приоритетным. Акцент был сделан на группе комбинированного ожирения (ЭО+АО), АО, а также группе с любым вариантом ЭО/АО и их сравнении между

собой. Стоит отметить, что в настоящее время практически нет данных, отражающих прямую связь данных генов с ЭО и АО. Тем не менее имеется ряд исследований, демонстрирующих их связь с общим ожирением, МС и нарушениями липидного и углеводного обмена.

Ген *PPARG*, кодирующий ядерный белок-рецептор *PPARG* находится в положении 3p25 (2-й область 5-го бэнда короткого плеча 3-й пары хромосом) и состоит из 9 экзонов и 8 интронов. Данный ген кодирует гамма-рецептор, который, в основном, продуцируется в жировой ткани и индуцирует пролиферацию пероксисом, которые отвечают за окисление жирных кислот. Физиологическая роль данного белка заключается в регуляции дифференцировки адипоцитов и гомеостаза глюкозы, стимуляции синтеза и выброса печенью параоксоназы, связывании гиполипидемических препаратов и жирных кислот, а также участии в регуляции костного метаболизма [191]. Этот ген крайне полиморфен, среди различных миссенс-вариантов в отношении ожирения и уровня липидов в сыворотке наибольший интерес представляет один из самых изученных его SNP - rs1801282, также известный как p.Pro12Ala, в котором происходит однонуклеотидная замена цитозина на гуанин и аминокислотная замена пролина на аланин в полипептиде *PPAR γ 2* [192]. Полиморфные варианты *PPARG* могут приводить к аномальной экспрессии этого гена и/или дисфункции *PPARG*, вследствие чего может происходить нарушение связывания ЖК и эйкозаноидов с этим белком и нарушение активации генов-мишеней, участвующих в дифференцировке адипоцитов и гомеостазе глюкозы [21,193]. Данный ген представляет особый интерес в отношении эктопических жировых депозитов: по данным российского исследования Пантелеевой А.А. и соавт. (2021) уровень мРНК *PPARG* в ЭЖТ пациентов с ИБС имел тенденцию к повышению в группе с АО по сравнению с группой без АО [194]. В мировых литературных источниках имеются противоречивые данные о рисковом и протективном генотипах и аллелях данного полиморфизма в отношении ожирения, метаболических нарушений, ССЗ и эндокринных заболеваний [195]. Так, в мета-анализе Sarhangi N. и соавт. (2020) была продемонстрирована протективная роль минорного аллеля G в отношении

риска развития СД 2 типа и развития инсулинорезистентности в различных генетических моделях, однако авторами подчеркивается, что в их исследовании были получены данные, которые крайне разнятся по сравнению с предыдущими исследованиями, особенно в определенных этнических группах, что подразумевает вклад факторов окружающей среды в полученные результаты [192,195,196]. Однако в отношении ожирения складывается впечатление, что именно аллель G является рискованным вариантом, а C – протективным [197]. В недавнем крупном мета-анализе Li S. и соавт. (2022), включившем 120 исследований и 70317 участников, было продемонстрировано, что именно носители аллеля G имели значительно более высокие показатели ИМТ (SMD = 0,08 кг/м², 95% ДИ = 0,04–0,12 кг/м², p<0,001), а также, что интересно в отношении АО – ОТ (SMD = 0,12 см, 95% ДИ = 0,06–0,18 см, p<0,001), и ОТ/ОБ (SMD = 0,08, 95% ДИ = -0,01–0,17, p=0,08), чем C/C гомозиготы [21]. Это согласуется с результатами нашего исследования, где, несмотря на то, что статистической значимости выявлено не было, наблюдалась тенденция к увеличению частоты генотипа C/G (25%, 25%, 31,8% и 30%), в группах с ЭО, АО, ЭО+АО и любым вариантом ожирения и генотипа G/G (5%, 1,5%, 2,2%) в группах с АО, ЭО+АО и любым вариантом ожирения, соответственно, по сравнению с группой без ожирения (C/G - 20% и G/G - 0%), а также более высокой частоте минорного аллеля G в группах ЭО, АО, ЭО+АО, с любым вариантом ожирения (12,5%, 17,5%, 17,4% и 17,2% соответственно) по сравнению с группой без ожирения (10%).

Ген *AGTR1* является важным кандидатом в изучении АГ. Данный ген кодирует рецептор ангиотензина II 1 типа и локализуется на длинном плече 3 хромосомы в положении 3q21-25 и состоит из 5 экзонов, 4 из которых не транслируются и альтернативно сплайсируются. При изучении структурного состояния этого гена было обнаружено, что в 3'-нетранслируемой области в 1166-м положении возможна точечная замена азотистого основания аденина на цитозин [198]. Полиморфизм 1166A>C (rs5186) гена *AGTR1* может вовлекаться в посттранскрипционную модификацию мРНК и влиять на гипотензивную функцию антагонистов рецепторов ангиотензина II, изменяя чувствительность этих

рецепторов за счет большей их продукции [22]. В литературе имеются противоречивые данные в отношении связи распределения генотипов и аллелей данного полиморфизма с ожирением: в исследовании Разбековой М. и соавт. (2021) на казахской популяции 163 человек с факторами риска ССЗ показана протективная роль генотипа А/С гена rs5186 в отношении ожирения, но, с другой стороны, в румынском исследовании Proscorcius L. и соавт. (2010), где принимали участие 56 женщин с АГ и с/без МС и 71 женщина без АГ, было выявлено, что наличие генотипов А/С и С/С увеличивают риск развития МС в 10,53 раза ($p=0,05$), а также то, что пациентки с АГ и МС и генотипом С/С имели более высокий ИМТ по сравнению с пациентками с АГ без МС ($p<0,05$) [199,200]. При этом в отношении носительства аллеля С и дислипидемии, как фактора риска развития ССЗ и ожирения, литературные данные в основном согласуются друг с другом [22,200]. Кроме этого, в проспективном исследовании Musso G. и соавт. (2019), в котором приняли участие 314 здоровых при первичной оценке и повторно обследованных через 10 лет человек, носительство аллеля С имело высокую предиктивную значимость в развитии НАЖБП (ОШ: 1,67, 95% ДИ:1,26–2,21) [16]. В данной работе была высказана гипотеза о влиянии экспрессии мутантного аллеля С на постпрандиальный метаболизм липидов, вызванную дисфункциональной ЖТ, провоспалительную активацию иммунных клеток, что может способствовать повреждению печени и эндотелиальной дисфункции, приводя к развитию неалкогольного стеатогепатита и АГ [16,192]. Результаты нашего исследования также демонстрируют статистически значимые различия между распределением генотипов данного полиморфного маркера между группами с ожирением и без ожирения. Было выявлено статистически значимое увеличение гетерозиготного генотипа А/С в группах ЭО, АО, ЭО+АО, любого варианта ожирения по сравнению с пациентами без ожирения (50%, 35%, 28,8%, 31,1% против 20% соответственно), а также увеличение гомозиготного генотипа С/С в группах АО, ЭО+АО, любого варианта ожирения по сравнению с пациентами без ожирения (5%, 9,1%, 7,8% против 0% соответственно) ($\chi^2=28,6$; $p=0,0004$). Также наблюдалось и увеличение частоты самого рискованного аллеля С в группах с разными вариантами ожирения по

сравнению с группой без ожирения, но полученные различия не достигли статистической значимости. Распределение генотипов rs5186 отклонялось от РХВ в группах ЭО ($p=0,0009$) и смешанного ожирения ($p=0,05$). Данную выявленную особенность можно объяснить особенностями распределения ЖТ, а также достаточно высокой распространенностью АГ в когорте наших больных (69%) [192].

Последний выбранный нами ген, *VEGF-A*, расположен на 6 хромосоме в положении br21.3 и кодирует сигнальный белок – фактор роста эндотелия сосудов альфа, который в больших количествах синтезируется в ПВЖТ. Данный белок является крайне значимым цитокиновым фактором, который является ключевой молекулой ангиогенеза и важнейшим регулятором физиологического и патологического усиления роста сосудов за счет прямого митогенного действия на эндотелий [201]. Обращает на себя внимание, что, по данным литературы, отмечается крайняя органспецифичная неоднородность в отношении сниженной и повышенной экспрессии *VEGF-A*, и его протективной и патологической роли, соответственно, варианты гена *VEGF-A*, регулирующие эту экспрессию могут по-разному влиять на прогрессирование различных патологических процессов. Роль полиморфизма rs699947 хорошо изучена в контексте онкологических заболеваний, в частности, носительство А аллели данного полиморфизма ассоциирована с раком щитовидной железы у мужчин ($\text{adjOШ}=136$, 95% ДИ=1,02-1,81, $p=0,039$) [202]. Связь полиморфизма rs699947 с компонентами ожирения обсуждается в научном обществе, хотя исследований, посвященных данной теме, крайне мало. В исследовании Skrypnik D. и соавт. (2020) была исследована связь rs699947 с уровнем лептина в крови, а также с параметрами сердечно-сосудистого риска и эндотелиальной функции у пациентов с избыточным весом и ожирением в польской популяции [23]. По результатам данного исследования была выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между сывороточными концентрациями *VEGF-A* и лептина у лиц с генотипом С/С rs699947 и избыточной массой тела и ожирением. Основываясь на этом, была высказана гипотеза о том, что экспрессия генов *VEGF* и лептина совместно

регулируется механизмом, вероятно, зависящим от полиморфизма гена VEGF и статуса питания субъекта [23,192]. Лептин – это гормон, отвечающий за регуляцию запасов жирового обмена, который является также проангиогенным, провоспалительным и митогенным фактором. У пациентов с ожирением хроническое повышение лептина в крови нарушает функцию эндотелия за счет увеличения образования активных форм кислорода и снижения синтеза оксида азота, а резистентность к лептину способствует воспалению на клеточном уровне и накоплению жира в эктопических депо [203]. Интересные данные описаны в обзоре Elias I. и соавт. (2013), где предполагается, что высокая секреция VEGF усиливает экспрессию гамма-коактиватора рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом 1-альфа (PGC-1 α) и UCP-1, способствует фенотипу «обурения» в белой ЖТ, предотвращает подкожное ожирение и повышает чувствительность к инсулину [204]. Сниженная же секреция VEGF, которая, возможно, обуславливает обратные эффекты, по данным литературы может быть связана с мутантным аллелем C rs699947 [205]. По результатам нашего исследования было продемонстрировано статистически значимое повышение частоты аллеля C, а также генотипов с его включением во всех группах с ЭО/АО по сравнению с группой без ожирения. Возможно, носительство именно мутантного аллеля C может быть связано с висцеральными и эктопическими отложениями ЖТ.

Доступность генетического тестирования и увеличение количества данных о вариантах генов формирует новые вызовы в изучении природы заболеваний. Формируется проблема, которая заключается в том, что количество выделенных генетических маркеров с различных платформ генотипирования превышает количество наблюдений. Сложность обработки больших массивов данных на уровне всего генома затрудняет надежное обнаружение значимых генов и их вариантов, а также затрудняет формирование генетического прогноза. Потенциальным решением этой проблемы может стать анализ гаплотипов, которые представляют собой многоаллельное сочетание разных генетических вариантов. Гаплотипный блок представляет собой область в геноме, которая содержит набор

соседних аллелей или однонуклеотидных полиморфизмов, в результате чего эти аллели, вероятно, могут наследоваться вместе с небольшой вероятностью рекомбинации [206]. Нами также был проведен анализ гаплотипов исследуемых генов-кандидатов. Статистической значимой разницы в частоте гаплотипов между группами в нашем исследовании обнаружено не было. Вероятно, это может быть связано непосредственно с выбранным набором генов: гены-кандидаты в нашем исследовании (*PPARG*, *AGTR1* и *VEGF-A*) являются представителями разных систем и, преимущественно, ответственны за различные физиологические и патологические процессы. Также это можно объяснить различным расположением rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, rs699947 гена *VEGF*- в геноме и удаленность этих вариантов друг от друга.

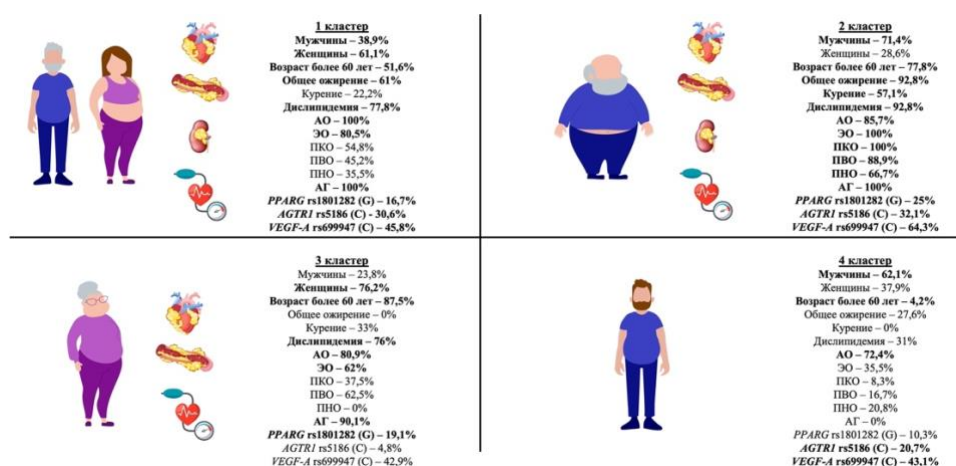
Таким образом, результаты в том числе нашего исследования демонстрируют, что ожирение, а особенно АО, отличается крайней неоднородностью. Это проявляется различными вариантами ЭО/АО, которые порой не сопровождаются увеличением ИМТ и характеризуются различным метаболическим и генетическим профилем. В этом свете на следующем этапе нашего исследования для нас представляла интерес попытка систематизации имеющихся и полученных данных о наших пациентах с формированием групп, где множество индивидуальных характеристик сведены к небольшому ряду обобщающих итогов, которые бы в полной мере характеризовали тот или иной фенотип ожирения. Подходящей методикой для этого являлся кластерный анализ.

Кластерный анализ – это способ группировки многомерных объектов, основанный на представлении результатов отдельных наблюдений точками подходящего геометрического пространства с последующим выделением групп как «сгустков» этих точек (кластеров, таксонов). Данный метод исследования получил развитие в последние годы в связи с возможностью компьютерной обработки больших баз данных [207]. В медицине кластерный анализ является мощным инструментом для обнаружения подгрупп гетерогенных заболеваний и выявления скрытых патологических состояний, характеризующихся худшим прогнозом, при учете совокупности факторов риска и имеющихся проявлений.

Кластерный анализ широко применяется в описании различных заболеваний, где на основании анамнестических, антропометрических, лабораторных и функциональных характеристик, для определения лучшего прогноза и тактики ведения, выделяются фенотипы исследуемых патологий [24,121,208–211].

В отношении ожирения первые попытки фенотипирования пациентов с различным метаболическим профилем предпринимаются с классических работ Björntorp P. (1988) [212]. В настоящее время в рамках проблемы данной патологии имеется ряд работ, где используется кластерный анализ с использованием, в том числе, машинного обучения, однако нельзя не отметить, что сравнение этих работ между собой представляется затруднительным из-за отличий, связанных с этническими и региональными особенностями выборки, критериями включения и исключения пациентов, поставленными целями и особенностями статистического анализа данных. Кроме того, важным фактом является то, что попытки кластеризации пациентов с ожирением достаточно распространены в контексте подкожного, в том числе они направлены на изучение влияния особенностей образа жизни, психосоциальных факторов и пищевого поведения [213–217]. В рамках изучения кардиометаболического профиля пациентов методом кластерного анализа данные более малочисленны. В китайском исследовании Lin Z. и соавт. (2021) на основании клинико-лабораторных характеристик (глюкоза, инсулин, мочевая кислота) были выделены 4 метаболических кластера пациентов с ожирением: МЗО (44% пациентов), которое характеризовалось относительно здоровым метаболическим статусом с наименьшим количеством сопутствующих заболеваний; гиперметаболическое ожирение – гиперурикемия (33% пациентов), которое характеризовалось значительным увеличением частоты гиперурикемии и высоким уровнем мочевой кислоты у пациентов в кластере; гиперметаболическое ожирение – гиперинсулинемия (8% пациентов), которое характеризовалось сверхкомпенсированной секрецией инсулина и значительным увеличением частоты синдрома поликистозных яичников; гипометаболическое ожирение (15% пациентов) которое характеризовалось высоким уровнем глюкозы, декомпенсированной секрецией инсулина и наихудшим метаболизмом

глюколипидов [25]. Крайне интересным представляется факт, что при изучении распределения ЖТ в этом исследовании самая большая частота АО среди кластеров наблюдалась в кластере гипометаболического ожирения, что указывает высокую метаболическую активность висцеральных жировых депо, и авторами подчеркивается, что данная когорта пациентов наиболее уязвима к прогрессированию атеросклероза и ССЗ [25]. В другом исследовании проводился двухэтапный кластерный анализ с учетом пола на основе хронических заболеваний (ожирение, АГ, дислипидемия, БА), и было выделено 10 кластеров на основании этих показателей [218]. В нескольких исследованиях проводились анализы подгрупп пациентов с ожирением через призму протеомики и метаболомики, где, в том числе, также обсуждалось отвержение концепции МЗО в долгосрочной перспективе [219,220]. Еще одним подходом к фенотипированию, используемому в ряде работ, в том числе российских авторов, является поиск кластеров ожирения с высоким риском [27,221]. Стоит отметить, что ни в одной из имеющихся на данный момент работ кластеризация не проводилась на основании характеристик висцеральных и периферических депо и их фенотипических проявлений, кроме этого, не изучалась частота традиционных факторов риска ССЗ в таких кластерах и их генетический профиль.



Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АО – абдоминальное ожирение, ПВО – периваскулярное ожирение, ПКО – перикардиальное ожирение, ПНО – паранефральное ожирение, ЭО – эктопическое ожирение.

Рисунок 17 – Кластеры пациентов с различными фенотипами эктопического и абдоминального ожирения

Нами была предпринята попытка выделения фенотипических кластеров, основываясь на вышеперечисленных параметрах. В результате было выделено 4 кластера пациентов, различных по полу и возрасту, частоте общего ожирения и сочетанию фенотипов ЭО и АО, а также с различной распространенностью факторов риска: курение, дислипидемия и АГ (Рисунок 17). Статистически значимо самые высокие объемы ПКЖТ, ПВЖТ и толщины ПНЖТ наблюдались во 2 кластере, который состоял преимущественно из мужчин пожилого возраста с АО, имеющих также дислипидемию, общее ожирение и АГ. В отношении ПКЖТ статистически значимые различия были найдены между 1 кластером, состоящем преимущественно из женщин с дислипидемией, АО, ЭО и АГ и 4 кластером, состоящем из молодых мужчин с АО, но низкой распространенностью общего ожирения, ЭО, дислипидемии и АГ. В отношении ПВЖТ обращали на себя внимание также статистически значимые различия между 1, 3 кластером по сравнению с 4, что можно объяснить как возрастными различиями (1,3 кластер – пациенты преимущественно пожилого возраста, 4 кластер – молодые пациенты), так и присутствием в 1 и 3 кластере высокой распространенности АГ. Для ПНЖТ статистически значимые различия были найдены также между 1 и 3 кластером с более высокой медианой объема ПНЖТ в кластере 1. Оба кластера были представлены преимущественно женщинами, и, что интересно, в 3 кластере женщины были старше, с дислипидемией, АО и АГ. Различия между данными кластерами состояли в частоте общего ожирения (больше в 1 кластере), что позволяет предположить, что наличие ПНО тесно связано с данным фактором риска.

В выделенных кластерах нами были оценены антропометрические и интегральные метаболические индексы ожирения, и было выявлено, что 1 и 2 кластер характеризовались самыми высокими значениями индексом ИМТ, ОТ, SAD, а также самыми высокими значениями индекса LAP по сравнению с 3 и 4 кластером. Это указывает на высокую метаболическую активность висцеральных жировых депо, включая перирганые, и складывается впечатление, что количество имеющихся избыточных эктопических жировых отложений (как в 1 и

2 кластере) напрямую влияет на кардиометаболический профиль пациента. Интересно, что самая низкая медиана LAP индекса была выявлена в 3 кластере, а не в 4, хотя в 4 кластере пациенты были моложе, имели низкую частоту ЭО и не имели АГ, хотя имели АО. Это можно объяснить тем, что пациенты в 3 кластере имели АО, но не имели ПНО, что в очередной раз указывает на высокую метаболическую активность данного эктопического депозита. Также представляется интересным, что нами не было выявлено статистически значимых различий между показателями биохимического анализа крови между кластерами, что можно объяснить, во-первых, дизайном исследования, который не подразумевал включение пациентов со значимыми ССЗ, а во-вторых тем, что только определения показателей липидного спектра и глюкозы недостаточно для того, чтобы в полной мере оценить кардиометаболический риск конкретного пациента, хотя это и является категорически обязательным шагом, за которым следует подсчет интегральных метаболических показателей.

Нами также было изучено распределение частот генотипов и аллелей генов-кандидатов, выбранных в нашем исследовании (rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTRI*, rs699947 гена *VEGF-A*), в выделенных фенотипических группах. Этот анализ проводился с целью оценки влияния рискованных генотипов и аллелей, а также сочетания нескольких рискованных генетических маркеров не на 1 конкретный показатель (фенотип ЭО/АО), а на группу признаков, имеющих в определенном кластере. Наша гипотеза была подтверждена, и было продемонстрировано, что частота рискованных вариантов rs1801282 гена *PPARG* (аллель G и генотип C/G); rs5186 гена *AGTRI* (аллель C и генотипы с включением этого аллеля); rs699947 гена *VEGF-A* (аллель C и генотипы с включением этого аллеля) были выше в более метаболически активных 1 и 2 кластерах по сравнению с 3 и 4, причем самая высокая частота из всех наблюдалась во 2 кластере, где все пациенты (100%) имели тот или иной фенотип ЭО, АГ а также высокую частоту общего ожирения и АО.

Выделенные нами кластеры расширяют глобальное представление о понятии МС. Складывается впечатление, что пациенты 1 кластера представляют собой его предстацию: это как мужчины, так и женщины, среднего возраста, у которых может

быть (61%) общее ожирение, присутствует АО, дислипидемия и АГ и отсутствует поражение почек. При этом у этих людей может быть, а может отсутствовать ПКО, ПВО и ПНО. Оценка ЭО является принципиально новым подходом в кластеризации, который потенциально может обусловить трансформацию 1 кластера в классический МС – 2 кластер, который представлен пожилыми мужчинами с наличием всех исследуемых факторов риска, в том числе генетических. Часть пациентов 1 кластера, вероятно, женщины, без ожирения, без ЭО (особенно ПНО) с возрастом могут трансформироваться в фенотип 3 кластера, который может иметь более благоприятный прогноз. Представляется интересной низкая частота рискованного аллеля С rs5186 гена *AGTR1* у пациенток 3 кластера при высокой частоте АГ. Это вновь демонстрирует, что полиморфизм этого гена может быть непосредственно связан не только с системной РААС, но и с тканевой в ЖТ. Низкая частота рискованного аллеля С также может внести вклад в более благоприятный сердечно-сосудистый риск. Отдельным фенотипом представляются пациенты 4 кластера, молодые мужчины с АО. Данный кластер может по-новому отражать понятие МЗО и представляет огромный интерес в рамках проспективного наблюдения.

Ограничением нашего исследования, было то, что данные были получены на основании поперечного наблюдения с достаточно маленькой выборкой, и прогноз каждого кластера остается, на данный момент, неясным. Это указывает на необходимость проведения исследований, которые используют условия с более низкой вероятностью системной ошибки для выявления клинической гетерогенности ожирения и выяснения связи между клиническими характеристиками и прогнозом. Проверка выдвинутой нами гипотезы требует исследований с включением больших выборок и групп сравнения, однако очевидной остается критическая важность клинико-генетических характеристик пациентов с различными фенотипами распределения ЖТ для персонализированного подхода к профилактике и тактике ведения в контексте кардиометаболического риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение, как и большинство хронических заболеваний, имеет сложный, многофакторный характер и разнообразные клинические проявления. Висцеральные и эктопические жировые депо вносят существенный вклад в гетерогенность данного заболевания и формирование его фенотипов, которые определяют персональный кардиометаболический риск. Распределение жировой ткани в организме – сложный и клинически важный процесс, на который влияют как внешние, так и внутренние факторы и генетическая предрасположенность.

В диссертационной работе продемонстрировано, что ЭО в изолированной форме преобладает у людей с нормальной и избыточной массой тела и должно оцениваться вне зависимости от ИМТ пациента, особенно у лиц с АО и АГ. В рамках поиска связи между генетическими факторами и распределением ЖТ изучены полиморфизмы rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTRI*, rs699947 *VEGF-A* и продемонстрировано, что значимое увеличение частоты генотипов, содержащих мутантный аллель, и статистически значимое увеличение частоты самого мутантного аллеля в группах с вариантами ожирения наблюдается только для rs5186 гена *AGTRI* и rs699947 гена *VEGF-A*.

Визуализирующие методики, которые являются золотым стандартом диагностики периорганальных жировых депо, не относятся скрининговым в клинической практике. В проведенном исследовании изучен ряд антропометрических и интегральных метаболических индексов ожирения у пациентов с различными вариантами ЭО/АО. Показано, что наличие комбинированного варианта ожирения (ЭО+АО) сопровождается более высокими значениями индексов ИМТ, ОТ, SAD и LAP, а маркерами избыточной ПКЖТ и ПНЖТ являются ОТ и SAD.

В работе предпринята попытка систематизации имеющихся и полученных данных об обследованных пациентах с формированием групп, где множество индивидуальных характеристик сведены к небольшому ряду обобщающих итогов, которые бы в полной мере характеризовали тот или иной фенотип ожирения.

Выделено четыре фенотипических кластера пациентов с ожирением, из которых второй отличался наиболее тяжелыми, а четвертый наиболее благоприятными метаболическими и генетическими характеристиками.

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 ожирением 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 *AGTR1* 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: $ОТ \geq 100,5$ см (специфичность 72,9%, чувствительность 70,2%, $p < 0,05$) и $SAD \geq 25$ см (специфичность 73%, чувствительность 70,2%, $p < 0,05$) – для перикардального ожирения и $ОТ \geq 101$ 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 *AGTR1*, rs699947 гена *VEGF-A* могут использоваться как перспективные маркеры ожирения.
3. Выделение фенотипических кластеров среди пациентов с различными вариантами эктопического/абдоминального ожирения дает возможность персонафицировать подход к тактике ведения и прогнозирования кардиометаболического риска у пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АО - абдоминальное ожирение

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БА – бронхиальная астма

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ЖК - желчные кислоты

ЖТ - жировая ткань

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МАЗБП - метаболически ассоциированная болезнь печени

МЗО – метаболически здоровое ожирение

МЗНВ – метаболически здоровый при нормальном весе

МНЗНВ - метаболически нездоровый при нормальном весе

МНЗО - метаболически нездоровое ожирение

МРС - магнитно-резонансная спектроскопия

МРТ - магнитно-резонансная томография

МС - метаболический синдром

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

ОТ - окружность талии

ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер

ОШ – отношение шансов

ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань

ПВО – периваскулярное ожирение

ПКЖТ – перикардальная жировая ткань

ПКО - перикардальное ожирение

ПНЖТ – паранефральная жировая ткань

ПНО – паранефральное ожирение

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РФ - Российская Федерация

РХВ – равновесие Харди-Вайнберга

СД - сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

СПЛ – семейная парциальная липодистрофия

ТГ – триглицериды

УКБ – университетская клиническая больница

ФП - фибрилляция предсердий

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ХБП - хроническая болезнь почек

ХС - холестерин

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЭЖТ - эпикардальная жировая ткань

ЭО – эктопическое ожирение

ЭО/АО – эктопическое/абдоминальное ожирение

ЭССЕ-РФ - Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации

ААСЕ - Американская ассоциация клинической эндокринологии

ADRB3 – ген $\beta 3$ -адренергического рецептора

AGT – ген ангиотензиногена

AGTR1 - ген рецептора 1 типа к ангиотензину II

AGTR1 – рецептор 1 типа к ангиотензину II

АНА/NHLBI - Американская ассоциация сердца и Национальный институт сердца, легких и крови

AKT2 – ген протеинкиназы В

АКТ2 –протеинкиназа В

APOB – ген аполипопротеина В

АТРИИ - Национальная образовательная программа по лечению повышенного холестерина у взрослых

AUC - площадь под кривой

BAI – индекс ожирения тела

C/EBP α - ССААТ-энхансер-связывающего протеина альфа

CIDEA – ген эффектора С

CLSTN3 - калсинтенин-3

DEXA - рентгеновская денситометрия

EAS - Европейское общество по изучению атеросклероза

EGIR - Европейская группа по изучению резистентности к инсулину

ESC – Европейское кардиологическое общество

ESH – Европейское общество по артериальной гипертензии

GR - ген глюкокортикоидного рецептора

GWAS - полногеномный поиск ассоциаций

HAPEE – проект Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe

HOMA-IR - индекс инсулинорезистентности

IDF - Международный диабетический фонд

IL-1, 1 β , 6, 7, 8 – интерлейкины 1, 1 β , 6, 7, 8

JAS - Японское общество внутренней медицины

LAP – индекс накопления липидов

LEP – ген лептина

LIPF – ген гормон-чувствительной липазы

LMNA – ген ламина

LPL – ген липопротеинлипазы

MCP-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1

MC4R - рецептор меланокортина 4

METS-IR - индекс метаболической оценки инсулинорезистентности

MONICA – проект Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease

NO - оксид азота

PAI1 – ген ингибитора активатора плазминогена-1

PCSK1 – пропротеинконвертаза 1

PGC-1 α - гамма-коактиватор рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом 1-альфа

PGS – полигенные шкалы

PLIN1 - ген перилипина 1

POMC – проопиомеланокортин

PPARG – ген рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами гамма

PPARG - рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом гамма

RBP4 – ген ретинол-связывающего белка 4

RLMS-HSE – проект Russia Longitudinal Monitoring Survey - Higher School of Economics

SAD – сагиттальный абдоминальный диаметр

SPARC - секретируемый белок, богатый цистеином

SFRP5 - secreted frizzled related protein 5

TGF β - трансформирующий фактор роста бета

TRIB2 – ген псевдокиназы Tribble 2

TRIB2 - псевдокиназа Tribble 2

TyG - индекс триглицериды/глюкоза

UCP-1 - разобщающий белок-1, термогенин

VAI - индекс висцерального ожирения

VEGF-A – ген фактора роста эндотелия сосудов А

VEGF-A - фактор роста эндотелия сосудов А

WT1 – белок опухоли Вильмса-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990–2022 / G.A. Mensah, V. Fuster, C.J.L. Murray [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 82. – № 25. – P. 2350–2373.
2. Mensah, G.A. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond / G.A. Mensah, G.A. Roth, V. Fuster // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74. – № 20. – P. 2529–2532.
3. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement / K.C. Koskinas, E. M. Van Craenenbroeck, C. Antoniades [et al.] // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45. – № 38. – P. 4063–4098.
4. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity / F. Rubino, D.E. Cummings, R.H. Eckel [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2025. – Vol. 13. – № 3. – P. 221–262.
5. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I.J. Neeland, R. Ross, J.P. Després [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2019. – Vol. 7. – № 9. – P. 715–725.
6. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Ю.В. Жернакова, С.А. Шальнова., Чазова И.Е. [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т. 90. – № 10. – С. 14–22.
7. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high thoracic periaortic fat in the Framingham Heart Study / K.A Britton., A. Pedley, J.M. Massaro [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2012. – Vol. 1. – № 6. – Article e004200.
8. Ectopic fat depots: physiological role and impact on cardiovascular disease continuum / A.E Bragina., A.I. Tarzimanova, K.K. Osadchiy [et al.] // *Russian Open Medical Journal*. – 2022. – Vol. 11. – № 1. – Article e0104.
9. Эктопическое ожирение у пациентов без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний: ориентировочные нормативы, частота и клинические

- характеристики / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, К.К. Осадчий [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 9. – С. 1072–1077.
10. Predictors of Ectopic Fat in Humans / M. Zamboni, A.P. Rossi, F. Fantin [et al.] // Current Obesity Reports. – 2014. – Vol. 3. – № 4. – P. 404–413.
11. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers / C. Antoniades, D. Tousoulis, M. Vavlukis [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44. – № 38. – P. 3827–3844.
12. Epicardial Adipose Tissue Assessed by Computed Tomography and Echocardiography Are Associated With Adverse Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Chong, J. Jayabaskaran, J. Ruban [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2023. – Vol. 16. – № 5. – Article e015159.
13. Pararenal Fat and Renal Dysfunction in Patients without Significant Cardiovascular Disease / A.E. Bragina, K.K. Osadchiy, J.N. Rodionova [et al.] // American Journal of Nephrology. – 2022. – Vol. 53. – № 5. – P. 416–422.
14. Эктопическая жировая ткань: связь фенотипов ожирения с интегральными метаболическими индексами ожирения / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова, К.К. Осадчий, М.К. Васильченко, Ж.М. Сизова, Е.В. Моспанова, Н.С. Литвиненко, И.Д. Мурадова, Д.В. Аквицкая // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20. – № 3. – С. 285–293.
15. The genetics of fat distribution / D. Schleinitz, Y. Böttcher, M. Blüher, P. Kovacs // Diabetologia. – 2014. – Vol. 57. – № 7. – P. 1276–1286.
16. Angiotensin II Type 1 Receptor rs5186 Gene Variant Predicts Incident NAFLD and Associated Hypertension: Role of Dietary Fat-Induced Pro-Inflammatory Cell Activation / G. Musso, F. Saba, F. Cassader [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2019. – Vol. 114. – № 4. – P. 607–619.
17. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high pericardial and intrathoracic fat depots in the Framingham heart study / G. Thanassoulis, J.M. Massaro, U. Hoffmann [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2010. – Vol. 3. – № 5. – P. 559–566.

18. Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, К.К. Осадчий [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 7. – С. 83-90.
19. Associations Between Abdominal Obesity Indices and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Chinese Visceral Adiposity Index / X. Chen, W. Cui, Z. Wu [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – Article 831960.
20. Obesity- and lipid-related indices as a predictor of obesity metabolic syndrome in a national cohort study / J. Gui, Y. Li, H. Liu [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2023. – Vol. 11. – Article 1073824.
21. G Allele of the rs1801282 Polymorphism in PPAR γ Gene Confers an Increased Risk of Obesity and Hypercholesterolemia, While T Allele of the rs3856806 Polymorphism Displays a Protective Role Against Dyslipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Li, C. He, H. Nie [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – Article 919087.
22. Безменова, И.Н. Полиморфизм 1166A>C гена AGTR1 как маркер метаболических нарушений в популяции жителей-северян / И.Н. Безменова, И.В. Аверьянова // *Ожирение и метаболизм*. – 2024. – Т. 20. – № 4. – С. 330–337.
23. Association of rs699947 (–2578 C/A) and rs2010963 (–634 G/C) Single Nucleotide Polymorphisms of the VEGF Gene, VEGF-A and Leptin Serum Level, and Cardiovascular Risk in Patients with Excess Body Mass: A Case–Control Study / D. Skrypnik, A. Mostowska, P.P. Jagodziński, P. Bogdański // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. 469.
24. Novel subgroups of obesity and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis / S. Takeshita, Y. Nishioka, Y. Tamaki [et al.] // *BMC Public Health*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 1–11.
25. Machine Learning to Identify Metabolic Subtypes of Obesity: A Multi-Center Study / Z. Lin, W. Feng, Y. Liu [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – Article 713592.

26. Cross-sectional metabolic subgroups and 10-year follow-up of cardiometabolic multimorbidity in the UK Biobank / A. Mulugeta, E. Hyppönen, M. Ala-Korpela, V. P. Mäkinen // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 8590.
27. Восканян, С.Э. Кластерный анализ популяции пациентов с морбидным ожирением в бариатрической и метаболической хирургии / С.Э. Восканян, В.С. Самойлов, А.Н. Редкин // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. – 2022. – Т. 181. – № 1. – С. 66–72.
28. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults / N.H. Phelps, R.K. Singleton, B. Zhou [et al.] // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 403. – № 10431. – P. 1027–1050.
29. Всемирная организация здравоохранения : офиц. сайт. Ожирение и избыточная масса тела: Информационный бюллетень. [Электронный ресурс]. – ВОЗ, 2025. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 18.01.2025).
30. World Obesity Federation: official website. One Billion People Globally Estimated to Be Living with Obesity by 2030 (World Obesity Federation, 2022) [Electronic resource] URL: <https://www.worldobesity.org/news/one-billion-people-globally-estimated-to-be-living-with-obesity-by-2030> (дата обращения: 10.01.2025).
31. Алфёрова, В.И. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) / В.И. Алфёрова, С.В. Мустафина // *Ожирение и метаболизм*. – 2022. – Т. 19. – № 1. – С. 96–105.
32. РБК : информационное агентство : офиц. сайт. В России снизилась доля людей с нормальным весом (РБК, 2024) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.rbc.ru/society/31/07/2024/66a7be759a7947a9a841d6d2> (дата обращения: 18.01.2025).
33. Obesity / P. González-Muniesa, M. A. Martínez-González, F. B.Hu. [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – Vol. 3. – № 1. – Article 17034.
34. Всемирная организация здравоохранения : офиц. сайт. Более трети стран с низким и средним уровнем дохода одновременно сталкиваются с двумя формами

- неполноценного питания (ВОЗ, 2019) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/16-12-2019-more-than-one-in-three-low--and-middle-income-countries-face-both-extremes-of-malnutrition> (дата обращения: 04.03.2025).
35. Martinez, J.A. Body-weight regulation: causes of obesity / J.A. Martinez // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2000. – Vol. 59. – № 3. – P. 337–345.
36. Reaven, G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37. – № 12. – P. 1595–1607.
37. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021 / G. Fahed, L. Aoun, M. Bou Zerdan [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 2. – P. 786.
38. Eckel, R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 375. – № 9468. – P. 1415–1428.
39. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. / Ю.А. Баланова, О.М. Драпкина, В.А. Куценко [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2023. – Т. 22. – С. 80–91.
40. Obesity: A Practical Guide / S.I. Ahmad, S. Khalid (eds). – Springer International Publishing Switzerland, 2016. – 362 p. – ISBN 978-3-319-19820-0. – Текст : непосредственный.
41. Романцова, Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции / Т.И. Романцова // *Ожирение и метаболизм*. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 282–301.
42. Oguri, Y. Cellular Heterogeneity in Brown Adipose Tissue / Y. Oguri, S. Kajimura // *Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 130. – № 1. – P. 65–67.
43. Драпкина, О.М. Бурая жировая ткань — новая мишень борьбы с ожирением? / О.М. Драпкина, О.Т. Ким // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 134–138.
44. Adipogenesis: A Complex Interplay of Multiple Molecular Determinants and Pathways / M.A. Ambele, N. Dhanraj, R. Giles, M.S. Pepper // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 12. – Article 4283.

45. Ghaben, A.L. Adipogenesis and Metabolic Health / A.L. Ghaben, P.E. Scherer // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2019. – Vol. 20. – № 4. – P. 242–258.
46. Егоров, А.Д. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза / А.Д. Егоров, Д.Н. Пеньков, В.А. Ткачук // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18. – № 2. – С. 12–19.
47. Song, T. Adipocyte Dedifferentiation in Health and Diseases / T. Song, S. Kuang // *Clinical Science*. – 2019. – Vol. 133. – № 20. – P. 2107-2119.
48. Identification of functionally distinct fibro-inflammatory and adipogenic stromal subpopulations in visceral adipose tissue of adult mice / C. Hepler, B. Shan, Q. Zhang [et al.] // *eLife*. – 2018. – Vol. 7. – Article e39636.
49. Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks / A.P. Frank, R. de Souza Santos, B. F. Palmer, D. J. Clegg // *Journal of Lipid Research*. – 2019. – Vol. 60. – № 10. – P. 1710–1719.
50. Chait, A. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease / A. Chait, L.J. den Hartigh // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – Article 22.
51. Schoettl, T. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function / T. Schoettl, I.P. Fischer, S. Ussar // *Journal of Experimental Biology*. – 2018. – Vol. 121. – Suppl 1. – P. jeb162958.
52. Kahn, C.R. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome / C.R. Kahn, G. Wang, K.Y. Lee // *Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 129. – № 10. – P. 3990–4000.
53. The response to long-term overfeeding in identical twins / C. Bouchard, A. Tremblay, J.P. Després [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1990. – Vol. 322. – № 21. – P. 1477–1482.
54. Wajchenberg, B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome / B.L. Wajchenberg // *Endocrine Reviews*. – 2000. – Vol. 21. – № 6. – P. 697–738.
55. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study / C.S. Fox, J.M. Massaro, U. Hoffmann [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – № 1. – P. 39–48.

56. Ruderman, N.B. The “metabolically-obese,” normal-weight individual / N.B. Ruderman, S.H. Schneider, P. Berchtold // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 1981. – Vol. 34. – № 8. – P. 1617–1621.
57. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus / T. Yatagai, Y. Nagasaka, A. Taniguchi [et al.] // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2003. – Vol. 52. – № 10. – P. 1274–1278.
58. Control of adipocyte differentiation in different fat depots; implications for pathophysiology or therapy / X. Ma, P. Lee, D.J. Chisholm, D.E. James // *Frontiers in Endocrinology*. – 2015. – Vol. 6. – Article 1. – P. 1–9.
59. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots / S. Hocking, D. Samocha-Bonet, K.L. Milner [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2013. – Vol. 34. – № 4. – P. 463–500.
60. Эктопическая жировая ткань: частота и клинические характеристики фенотипов ожирения у пациентов / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова, К.К. Осадчий, М.К. Васильченко, А.П. Муравлев, В.С. Ананьева, А.В. Балущкая, М.О. Пилипенко // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2024. – Т. 23. – № 6. – С. 3980.
61. The global perspective on peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in ectopic fat deposition: A review / Y. Qiu, M. Gan, X. Wang [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2023. – Vol. 253(Pt 5). – Article 127042.
62. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? / S.E. McQuaid, L. Hodson, M.J. Neville [et al.] // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – № 1. – P. 47–55.
63. Elevated expression of transforming growth factor-beta in adipose tissue from obese mice / F. Samad, K. Yamamoto, M. Pandey, D. Loskutoff // *Molecular Medicine*. – 1997. – Vol. 3. – № 1. – P. 37–48.
64. Соркина, Е.Л. Наследственные и приобретённые липодистрофии: молекулярно-генетические и аутоиммунные механизмы / Е.Л. Соркина, А.Н. Тюльпаков // *Ожирение и метаболизм*. – 2018. – Т. 15. – № 1. – С. 39–42.

65. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity / E. Fabbrini, F. Magkos, B.S. Mohammed [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106. – № 36. – P. 15430–15435.
66. Britton, K.A. Ectopic fat depots and cardiovascular disease / K.A. Britton, C.S. Fox // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – № 24. – P. e837–e841.
67. Functions and origins of cardiac fat / Z. Lu, Z. Jiang, J. Tang [et al.] // *FEBS Journal*. – 2023. – Vol. 290. – № 7. – P. 1705–1718.
68. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology / G. Iacobellis // *Nature Reviews Cardiology*. – 2022. – Vol. 19. – № 9. – P. 593–606.
69. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat / H.S. Sacks, J.N. Fain, B. Holman [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2009. – Vol. 94. – № 9. – P. 3611–3615.
70. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass / G. Iacobellis, M. C. Ribaud A. Zappaterreno [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2004. – Vol. 94. – № 8. – P. 1084–1087.
71. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / И.А. Мустафина, В.А. Ионин, А.А. Долганов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27. – № 1S. – С. 33–39.
72. Адипокино-цитокиновый профиль адипоцитов эпикардальной жировой ткани при ишемической болезни сердца на фоне висцерального ожирения / О.В. Груздева, Д.А. Бородкина, О.Е. Акбашева [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. – 2017. – Т. 14. – № 4. – С. 38–45.
73. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 12-17.

74. Association between epicardial adipose tissue and blood pressure: A systematic review and meta-analysis / B. Guan, L. Liu, X. Li [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2021. – Vol. 31. – № 9. – P. 2547–2556.
75. Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / J. Mancio, D. Azevedo, F. Saraiva [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 19. – № 5. – P. 490–497.
76. Association Between Epicardial Adipose Tissue and Left Atrial and Ventricular Function in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Wu, Z. Yang, X. Zhang [et al.] // *Current Problems in Cardiology*. – 2023. – Vol. 48. – № 12. – Article 101979.
77. Pierdomenico, S.D. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome / S.D. Pierdomenico, A.M. Pierdomenico, F. Cuccurullo, G. Iacobellis [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 111. – № 1. – P. 73–78.
78. Systematic Review and Meta-Analysis of the Usefulness of Epicardial Fat Thickness as a Non-Invasive Marker of the Presence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / L.A. Orci, F.R. Jornayvaz, C. Toso, K. Gariani // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. – № 9. – Article 2204.
79. Yamada, H. The role of pericardial fat: The good, the bad and the ugly / H. Yamada, M. Sata // *Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 65. – № 1. – P. 2–4.
80. Antonopoulos, A.S. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles / A.S. Antonopoulos, C. Antoniades // *Journal of Physiology*. – 2017. – Vol. 595. – № 12. – P. 3907–3917.
81. Pericardial fat and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis / H.K. Al-Makhamreh, A.A. Toubasi, L.M. Al-Harasis [et al.] // *Journal of Evidence-Based Medicine*. – 2023. – Vol. 16. – № 2. – P. 178–185.
82. Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / О.Т. Ким, В.А. Дадаева, А.И. Королев, О.М. Драпкина // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 11. – С. 128–135.

83. Role of Perivascular Adipose Tissue in Health and Disease / M.S. Fernández-Alfonso, B. Somoza, D. Tsvetkov [et al.] // *Comprehensive Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 23–59.
84. Perivascular Adipose Tissue as a Relevant Fat Depot for Cardiovascular Risk in Obesity / R.M. Costa, K.B. Neves, R.C. Tostes, N.S. Lobato // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – Vol. 9. – Article 253.
85. Relationship Between Perivascular Adipose Tissue and Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Bragina, Y. Rodionova, N. Druzhinina, A. Suvorov, K. Osadchiy, T. Ishina, M. Vasilchenko, M. Khalenyan, S. Dishkaya, V. Podzolkov [et al.] // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 1-14.
86. Perirenal Adipose Tissue: Clinical Implication and Therapeutic Interventions / S.A. Fazeli, S. Nourollahi, A. Alirezaei [et al.] // *Indian J Nephrol*. – 2024. – Vol. 34. – № 6. – P. 573–582.
87. Perirenal Adipose Tissue-Current Knowledge and Future Opportunities / A. Grigoraș, R.A. Balan, I.D. Giușcă [et al.] // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10. – № 6. – Article 1291.
88. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: The Framingham Heart Study / M.C. Foster, S.J. Hwang, J.M. Massaro [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58. – № 5. – P. 784–790.
89. Relationships of Thickness of Perirenal Fat with Urinary Levels of MCP-1 and NGAL in Patients with Hypertension / A. Bragina, Y. Rodionova, K. Osadchiy, D. Bayutina, M. Vasilchenko, A. Fomin, V. Podzolkov // *Journal of obesity & metabolic syndrome* – 2024. – Vol. 33. – № 4. – P. 360–366.
90. Shen, F.C. Perirenal fat thickness is positively associated with the urine albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes / F.C. Shen, B.C. Cheng, J.F. Chen // *Obes Res Clin Pract*. – 2020. – Vol. 14. – № 4. – P. 345–349.
91. Heterogeneity in the perirenal region of humans suggests presence of dormant brown adipose tissue that contains brown fat precursor cells / N.Z. Jespersen, A. Feizi, E.S. Andersen [et al.] // *Molecular metabolism*. – 2019. – Vol. 24. – P. 30–43.

92. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance / A.L. Poher, J. Altirriba, C. Veyrat-Durebex, F. Rohner-Jeanrenaud // *Frontiers in physiology*. – 2015. – Vol. 6. – Article 4.
93. Grue, L. Notes on the history of normality – reflections on the work of Quetelet and Galton / L. Grue, A. Heiberg // *Scandinavian Journal of Disability Research*. – 2006. – Vol. 8. – № 4. – P. 232–246.
94. Знание.Вики : электронная библиотека : офиц. сайт. Индекс массы тела: расчет, нормы и значение для здоровья (Знание.Вики, 2025) [Электронный ресурс]. – URL: https://znanierussia.ru/articles/%D0%98%D0%BD%D0%B4%D0%B5%D0%BA%D1%81_%D0%BC%D0%B0%D1%81%D1%81%D1%8B_%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B0 (дата обращения: 05.03.2025).
95. Després, J.P. BMI versus obesity subtypes in the era of precision medicine / J.P. Després // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2023. – Vol. 11. – № 6. – P. 382–384.
96. The correlation between the MRI-evaluated ectopic fat accumulation and the incidence of diabetes mellitus and hypertension depends on body mass index and waist circumference ratio / J. Pieńkowska, B. Brzeska, M. Kaszubowski [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 1. – Article e0226889.
97. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes / M.C. Amato, G. Pizzolanti, V. Torregrossa [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 3. – Article e91969.
98. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов: коллективная монография / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, М.А. Старинская [и др.] – Москва : ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России; ООО “Силицея-Полиграф”, 2021. — с. 174. – ISBN 978-5-9907556-0-4. – Текст : непосредственный.
99. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care / D. Durrer Schutz, J. Busetto, A. Dicker [et al.] // *Obes Facts*. – 2019. – Vol. 12. – № 1. – P. 40–66.
100. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines and The Obesity Society / M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – № 25 Suppl. 1. – P. S102–S138.
101. European Guidelines for Obesity Management in Adults / V. Yumuk, C. Tsigos, M. Fried [et al.] // *Obesity Facts*. – 2015. – Vol. 8. – № 6. – P. 402–424.
102. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение Ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 5–99.
103. Diagnosis of Obesity: 2022 Update of Clinical Practice Guidelines for Obesity by the Korean Society for the Study of Obesity / J.H. Naam, B.T. Kim, E.M. Kim [et al.] // *Journal of obesity & metabolic syndrome*. – 2023. – Vol. 32. – № 2. – P. 121–131.
104. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations / H. Kvist, U. Chowdhury, U. Grangård [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 1988. – Vol. 48. – № 6. – P. 1351–1361.
105. Методы диагностики абдоминального ожирения в клинической практике / А.Е. Воробьева, И.В. Осипова, Н.Г. Веселовская [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2006. – Т. 5. – № 8. – С. 74–78.
106. Паранефральная жировая ткань: частота паранефрального ожирения и связь с антропометрическими индексами ожирения / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, К.К. Осадчий [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2022. – Т. 18. – № 5. – С. 516–521.
107. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk / M.C. Amato, C. Giordano, M. Galia [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – № 4. – P. 920–922.
108. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population / M.C. Amato, V C. Giordano, M. Pitrone, A. Galluzzo [et al.] // *Lipids in health and disease*. – 2011. – Vol. 10. – Article 183.

109. Kahn, H.S. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison / H.S. Kahn // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – № 1. – P. 151–153.
110. Kaneva, A.M. Lipid accumulation product or LAP as an up-to-date clinical biochemical marker of human obesity / A.M. Kaneva, E.R. Bojko // *Health Risk Analysis*. – 2019. – № 2. – P. 164–174.
111. Lipid accumulation product is a powerful tool to predict non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults / H. Dai, W. Wang, R. Chen [et al.] // *Nutr Metab (Lond)*. – 2017. – Vol. 14. – Article 49.
112. Значимость клинико-лабораторных индексов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени / А.Е. Носов, М.Т. Зенина, О.Ю. Горбушина [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93. – № 8. – С. 883–889.
113. Lipid accumulation product (LAP) index for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis / M. Ebrahimi, M. Ghayour-Mobarhan, A. Tavallaie [et al.] // *Lipids Health Dis*. – 2023. – Vol. 22. – № 1. – Article 41.
114. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp / F. Guerrero-Romero, L.E. Simental-Mendía, M. González-Ortiz [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 95. – № 7. – P. 3347–3351.
115. 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 // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2008. – Vol. 6. – № 4. – P. 299–304.
116. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort / D. Navarro-González, L. Sánchez-Íñigo, J. Pastrana-Delgado [et al.] // *Prev Med (Baltim)*. – 2016. – Vol. 86. – P. 99–105.

117. Kim, B. Triglyceride-glucose index is capable of identifying metabolically obese, normal-weight older individuals / B. Kim, K. Taniguchi, T. Isobe, S. Oh // *J Physiol Anthropol.* – 2024. – Vol. 43. – № 1. – Article 8.
118. Фенотипы артериальной гипертензии у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа / З.Д. Кобалава, А.В. Мишина, О.А. Королева [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 7–13.
119. Овчаренко, С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты / С.И. Овчаренко // *Пульмонология.* – 2011. – № 3. – С. 113–117.
120. Bel, E.H. Clinical phenotypes of asthma / E.H. Bel // *Curr Opin Pulm Med.* – 2004. – Vol. 10. – № 1. – P. 44–50.
121. Фенотипические кластеры и профиль биомаркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка / Н.А. Драгомирецкая, А.В. Толмачева, А.А. Иванников [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2024. – Т. 96. – № 12. – С. 1137–1143.
122. Schulze, M.B. Metabolic health in normal-weight and obese individuals / M.B. Schulze // *Diabetologia.* – 2019. – Vol. 62. – № 4. – P. 558–566.
123. Smith, G.I. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies / G.I. Smith, B. Mittendorfer, S. Klein // *J Clin Invest.* – 2019. – Vol. 129. – № 10. – P. 3978–3989.
124. Фенотипы ожирения и избыточного веса у пациентов с системной красной волчанкой, определявшиеся по индексу массы тела и уровню лептина в сыворотке крови: пилотное одномоментное исследование / Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, Т.А. Панафидина, Ю.Н. Горбунова // *Научно-практическая ревматология.* – 2022. – Т. 60. – № 3. – С. 347–352.
125. Распространенность метаболических фенотипов у жителей Арктической зоны Российской Федерации (на примере г. Архангельска) / А.В. Постоева, И.В. Дворяшина, А.В. Кудрявцев, В.А. Постоев // *Ожирение и метаболизм.* – 2023. – Т. 20. – № 1. – С. 34–42.
126. Вклад поведенческих и социальных факторов риска в развитие метаболически нездорового ожирения по данным двенадцатилетнего

проспективного исследования в российской популяции / Д.А. Винтер, С.В. Мустафина, О.Д. Рымар [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 5. – С. 30–37.

127. Kramer, C.K. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis / C.K. Kramer, B. Zinman, R. Retnakaran // *Ann Intern Med.* – 2013. – Vol. 159. – № 11. – P. 758–769.

128. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study / N. Eckel, Y. Li, O. Kuxhaus [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6. – № 9. – P. 714–724.

129. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement / G.A. Bray, W.E. Heisel, A. Afshin [et al.] // *Endocr Rev.* – 2018. – Vol. 39. – № 2. – P. 79–132.

130. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk / M. Mongraw-Chaffin, M.C. Foster, C. Anderson [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 71. – № 17. – P. 1857–1865.

131. Agius, R. Phenotyping obesity: a focus on metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy normal weight / R. Agius, N.P. Pace, S. Fava // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2024. – Vol. 40. – № 2. – Article e3725.

132. Mathew, H. Metabolic health and weight: understanding metabolically unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients / H. Mathew, O.M. Farr, C.S. Mantzoros // *Metabolism.* – 2015. – Vol. 65. – № 1. – P. 73–80.

133. Cardiometabolic Abnormalities Among Normal-Weight Persons From Five Racial/Ethnic Groups in the United States: A Cross-sectional Analysis of Two Cohort Studies / U.P. Gujral, E. Vittinghoff, M. Mongraw-Chaffin [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2017. – Vol. 166. – № 9. – P. 628–636.

134. Mistra, A. Obesity in South Asia: phenotype, morbidities, and mitigation / A. Misra, R. Jayawardena, S. Anoop // *Curr Obes Rep.* – 2019. – Vol. 8. – № 1. – P. 43–52.

135. TOFI phenotype – its effect on the occurrence of diabetes / Z. Zdrojewicz, E. Popowicz, M. Szyca [et al.] // *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* – 2017. – Vol. 23. – № 2. – P. 96–100.
136. Yajnik, C.S. The Y-Y paradox / C.S. Yajnik, J.S. Yudkin // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – № 9403. – Article 163.
137. Отт, А.В. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза / А.В. Отт, Г.А. Чумакова // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 21–28.
138. Loos, R.J.F. The genetics of obesity: from discovery to biology / R.J.F. Loos, G.S.H. Yeo // *Nat Rev Genet.* – 2022. – Vol. 23. – № 2. – P. 120–133.
139. Геномика — медицине : научное издание / под ред. В.И. Иванова, Л.Л. Киселева. – Москва : Академкнига, 2005. – 392 с. – ISBN 5-94628-212-3. – Текст : непосредственный.
140. Hinney, A. From monogenic to polygenic obesity: recent advances / A. Hinney, C.I. Vogel, J. Hebebrand // *Eur Child Adolesc Psychiatry.* – 2010. – Vol. 19. – № 3. – P. 297–310.
141. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei [et al.] // *Nature.* – 1994. – Vol. 372. – № 6505. – P. 425–432.
142. Семейная парциальная липодистрофия (синдром Dunnigan) вследствие мутации в гене LMNA: первое описание клинического случая в России / Е.Л. Соркина, М.Ф. Калашникова, Г.А. Мельниченко, А.Н. Тюльпаков [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2015. – Т. 87. – № 3. – С. 83–87.
143. Familial Partial Lipodystrophy (FPLD): Recent Insights / C. Bagias, A. Xiarchou, A. Bargiota, S. Tigas // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2020. – Vol. 13. – P. 1531–1544.
144. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution / I.M. Heid, A.K. Jackson, A.P. Randall [et al.] // *Nat Genet.* – 2010. – Vol. 42. – № 11. – P. 949–960.

145. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians / Y.S. Cho, C.H. Chen, C. Hu [et al.] // *Nat Genet.* – 2011. – Vol. 44. – № 1. – P. 67–72.
146. Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance / J.C. Chambers, P. Elliott, D. Zabaneh [et al.] // *Nat Genet.* – 2008. – Vol. 40. – № 6. – P. 716–718.
147. NRXN3 is a novel locus for waist circumference: a genome-wide association study from the CHARGE consortium / N.L. Heard-Costa, M.C. Zillikens, K.L. Monda [et al.] // *PLoS Genet.* – 2009. – Vol. 5. – № 6. – Article e1000539.
148. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three Loci influencing adiposity and fat distribution / C.M. Lindgren, I.M. Heid, J.C. Randall [et al.] // *PLoS Genet.* – 2009. – Vol. 5. – № 6. – Article e1000508.
149. Genome-wide association for abdominal subcutaneous and visceral adipose reveals a novel locus for visceral fat in women / C.S. Fox, Y. Liu, C.C. White [et al.] // *PLoS Genet.* – 2012. – Vol. 8. – № 5. – Article e1002695.
150. Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile / T.O. Kilpeläinen, M.O. Zillikens, A. Stancáková [et al.] // *Nat Genet.* – 2011. – Vol. 43. – № 8. – P. 753–760.
151. Genome-wide association of pericardial fat identifies a unique locus for ectopic fat / C.S. Fox, C.C. White, K. Lohman [et al.] // *PLoS Genet.* – 2012. – Vol. 8. – № 5. – Article e1002705.
152. The genetic influence on body fat distribution / R. Wagner, F. Machicao, A. Fritsche [et al.] // *Drug Discov Today Dis Mech.* – 2013. – Vol. 10. – № 1–2. – P. e5–e13.
153. Chang, L. Perivascular Adipose Tissue Regulates Vascular Function by Targeting Vascular Smooth Muscle Cells / L. Chang, M.T. Garcia-Barrio, Y.E. Chen // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2020. – Vol. 40. – № 5. – P. 1094–1109.
154. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease / Y. Zhou, X. Zhu, H. Cui [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – Article 738325.

155. Parikh, H. Candidate genes for type 2 diabetes / H. Parikh, L. Groop // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2004. – Vol. 5. – № 2. – P. 151–176.
156. Шестакова, М.В. Активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) жировой ткани: метаболические эффекты блокады РАС / М.В. Шестакова // *Ожирение и метаболизм.* – 2011. – Т. 8. – № 1. – С. 21–25.
157. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells / A.M. Sharma, J. Janke, K. Gorzelniak [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40. – № 5. – P. 609–611.
158. Attenuation of diet-induced weight gain and adiposity through increased energy expenditure in mice lacking angiotensin II type 1a receptor / R. Kouyama, T. Suganami, J. Nishida [et al.] // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146. – № 8. – P. 3481–3489.
159. Marcus, Y. Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance / Y. Marcus, G. Shefer, N. Stern // *Mol Cell Endocrinol.* – 2013. – Vol. 378. – № 1–2. – P. 1–14.
160. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024625999, Российская Федерация. База данных пациентов с рассчитанными параметрами перикардиальной, периваскулярной, паранефральной жировой ткани и антропометрическими, клиническими, лабораторными данными и распределением генотипов полиморфизмов генов PPARG, AGTR1, VEGF-A для изучения персонального кардиометаболического риска / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова, К.К. Осадчий, М.К. Васильченко, А.П. Муравлев. Правообладатель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2024625735, заявл. 28.11.2024; опубл. 13.12.2024, Бюл. № 12.
161. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – № 33. – P. 3021–3104.

162. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, E. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – № 1. – P. 111–188.
163. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 1999. – 252 p. – ISBN: 9241208945 – URL: <https://iris.who.int/handle/10665/42330> – Текст: электронный. (Дата обращения: 26.02.2025).
164. The impact of abdominal fat on abdominal aorta calcification measured on non-enhanced CT / L. Goldenberg, W. Saliba, H. Hayeq [et al.] // *Medicine.* – 2018. – Vol. 97. – № 49. – Article e13233.
165. A global reference for human genetic variation / 1000 Genomes Project Consortium, A. Auton, L.D. Brooks [et al.] // *Nature.* – 2015. – Vol. 526. – № 7571. – P. 68-74.
166. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска / О.М. Драпкина, А.Э. Имаева, В.А. Куценко [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2023. – Т. 22. – № 8S. – С. 3791.
167. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study / A.A. Mahabadi, J.M. Massaro, G.A. Rosito [et al.] // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – № 7. – P. 850–856.
168. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study / S.J. Lehman, J.M. Massaro, C.L. Schlett [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 210. – № 2. – P. 656–661.
169. Дружилов, М.А. Толщина эпикардального жира - альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагностики метаболического синдрома? / М.А. Дружилов, Ю.Е. Бетелева, Т.Ю. Кузнецова // *Российский кардиологический журнал.* – 2014. – № 3. – С. 76–81.
170. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and epicardial adipocyte size with increasing body mass index / H.M. Aitken-Buck, M. Moharram, A.A. Babakr [et al.] // *Adipocyte.* – 2019. – Vol. 8. – № 1. – P. 412–420.

171. Perirenal fat thickness is an independent predictor for metabolic syndrome in steatotic liver disease / J.W. Choi, C.M. Lee, B.K. Kang, M. Kim // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14. – № 1. – Article 26548.
172. The relationship between perimesenteric fat and measures of central adiposity in young adults / F. St-Onge, A. Whitsett, J.F. St-Onge [et al.] // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16. – № 11. – Article e73097.
173. Class A1 scavenger receptor prevents obesity-associated blood pressure elevation through suppressing overproduction of vascular endothelial growth factor B in macrophages / X. Zhu, Y. Wang, L. Zhu [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2021. – Vol. 117. – № 2. – P. 547–560.
174. T-cell-derived miRNA-214 mediates perivascular fibrosis in hypertension / R. Nosalski, M. Siedlinski, L. Denby [et al.] // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 126. – № 8. – P. 988–1003.
175. Association between lipid accumulation product index and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. / F. Wu, C. Cui, J. Wu, Y. Wang // *Exp Ther Med.* – 2024. – Vol. 28. – № 2. – P. 1–12.
176. The role of the triglyceride (triacylglycerol) glucose index in the development of cardiovascular events: a retrospective cohort analysis / S. Li, B. Guo, H. Chen [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9. – № 1. – Article 7320.
177. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies / X. Ding, X. Wang, J. Wu [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20. – № 1. – Article 76.
178. The association of pericardial fat and peri-aortic fat with severity of nonalcoholic fatty liver disease / C.W. Lee, C.H. Yun, W.H. Huhg [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12. – № 1. – Article 14014.
179. Perirenal fat thickness as a predictor of postoperative complications after laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer / K. Eto, S. Ida, T. Onashi [et al.] // *BJS Open.* – 2020. – Vol. 4. – № 5. – P. 865–872.
180. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study / G.A.

Rosito, J.E. Massaro, U. Hoffmann [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – № 5. – P. 605–613.

181. Драпкина, О.М. Толщина эпикардального жира — «визитная карточка» метаболического синдрома / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, Т.А. Деева // *Ожирение и метаболизм*. – 2018. – Т. 15. – № 2. – С. 29–34.

182. Perirenal Fat Thickness is Associated with Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes Mellitus / J. Yang, C. W. Li, J.R. Zhang [et al.] // *Diabetes, Metab Syndr Obes*. – 2023. – Vol. 16. – P. 1953–1965.

183. Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects / G. De Pergola, N. Campobasso, A. Nardecchia [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2015. – Vol. 15. – Article 108.

184. Perirenal Fat Thickness: A Surrogate Marker for Metabolic Syndrome in Chinese Newly Diagnosed Type 2 Diabetes / X.L. Guo, M. Tu, Y. Chen, W. Wang // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – P. 850334.

185. Evaluation of para- and perirenal fat thickness and its association with metabolic disorders in polycystic ovary syndrome / S.B. Sahin, T. Durakoglugil, T. Ayaz [et al.] // *Endocr Pract*. – 2015. – Vol. 21. – № 8. – P. 878–886.

186. Sonographic evaluation of visceral fat by measuring para- and perirenal fat / S. Kawasaki, K. Aoki, O. Hasegawa [et al.] // *J Clin Ultrasound*. – 2008. – Vol. 36. – № 3. – P. 129–133.

187. Sagittal abdominal diameter as a marker for epicardial adipose tissue in premenopausal women / A.C. Vasques, J.R. Souza, A. Yamanaka [et al.] // *Metabolism*. – 2013. – Vol. 62. – № 7. – P. 1032–1036.

188. Sagittal abdominal diameter as a marker of visceral obesity in older primary care patients / M.A.N. Saad, A.J.L. Jorde, D.X. de Ávila [et al.] // *J Geriatr Cardiol*. – 2020. – Vol. 17. – № 5. – P. 279–283.

189. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии / И.В. Логачева, Т.А. Рязанова, В.Р.

- Макарова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 40–46.
190. The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue And Visceral Adiposity Indexes In Individuals Without Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease And Diabetes Mellitus / A. Naser, K. Isgandarov, T.S. Güvenç [et al.] // *Endocrinol Res Pract.* – 2023. – Vol. 27. – № 3. – P. 114–120.
191. Роль полиморфизма rs1801282 гена PPARG в прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения / К.Б. Хасанова, М.С. Медведева, Е.В. Валеева [и др.] // *Consilium Medicum.* – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 266–270.
192. Полиморфизм генов PPARG, AGTR1, VEGF-A: частота и связь с фенотипами ожирения / А. Е. Брагина, М. К. Васильченко, Ю. Н. Родионова, К. К. Осадчий, А. П. Муравлев, М. А. Воронков, Е. А. Александрова, В. И. Подзолков // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30. – № 3. – С. 6176.
193. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity / S.S. Deeb, L. Fajas, M. Nemoto [et al.] // *Nat Genet.* – 1998. – Vol. 20. – № 3. – P. 284–287.
194. Expression of genes encoding nuclear factors PPAR γ , LXR β , and ROR α in epicardial and subcutaneous adipose tissues in patients with coronary heart disease / A.A. Panteleeva, N.D. Razgildina, I.A. Pobozyeva [et al.] // *Bull Exp Biol Med.* – 2021. – Vol. 170. – № 5. – P. 654–657.
195. PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis / N. Sarhangi, F. Sharifi, L. Hashemian [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10. – № 1. – Article 12764.
196. Heterogeneous effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Ala12 variant on type 2 diabetes risk / O. Ludovico, F. Pellegrini, R. Di Paola [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2007. – Vol. 15. – № 5. – P. 1076–1081.
197. Association of gene polymorphisms with body weight changes in prediabetic patients / F.V. Valeeva, M.S. Medvedeva, K.B. Khasanova [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2022. – Vol. 49. – № 6. – P. 4217–4224.

198. Полиморфизм гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II у детей с симптоматической артериальной гипертензией / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Т.А. Астахова [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2021. – Т. 96. – № 2. – С. 32–35.
199. Genetic factors associated with obesity risks in a Kazakhstani population / M. Razbekova, A. Issanov, M.Y. Chan [et al.] // *BMJ Nutr Prev Health*. – 2021. – Vol. 4. – № 1. – P. 90–101.
200. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS) / L.M. Procopciuc, A. Sitar-Tăut, D. Pop [et al.] // *Eur J Intern Med*. – 2010. – Vol. 21. – № 5. – P. 414–418.
201. Полиморфизм генов VEGF при осложненном инфекционном эндокардите / Е.С. Самойленко, Н.В. Колесникова, В.И. Баклай [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. – 2022. – Т. 12. – № 5. – С. 938–946.
202. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in thyroid cancer / P.J. Hsiao, M.Y. Lu, F.Y. Chiang [et al.] // *J Endocrinol*. – 2007. – Vol. 195. – № 2. – P. 265–270.
203. Leptin as a key regulator of the adipose organ / C. Picó, M. Palou, C.A. Pomar [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord*. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 13–30.
204. New insights into adipose tissue VEGF-A actions in the control of obesity and insulin resistance / I. Elias, S. Franckhauser, F. Bosch [et al.] // *Adipocyte*. – 2013. – Vol. 2. – № 2. – P. 109–112.
205. Association of VEGFA variants with altered VEGF secretion and type 2 diabetes: a case-control study / N. Sellami, L.B. Lamine, A. Turki [et al.] // *Cytokine*. – 2018. – Vol. 106. – P. 29–34.
206. Sehgal, D. Haplotypes-based genetic analysis: benefits and challenges / D. Sehgal, S. Dreisigacker // *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii*=Vavilov Journal of Genetics and Breeding. – 2019. – Т. 23. – № 7. – С. 803–808.
207. Кузнецов, Д.Ю. Кластерный анализ и его применение / Д.Ю. Кузнецов, Т.Л. Трошина // *Ярославский педагогический вестник*. – 2006. – № 4. – С. 103-107.
208. The Identification of Diabetes Mellitus Subtypes Applying Cluster Analysis Techniques: A Systematic Review / A. Sarría-Santamera, B. Orazumbekova, T.

- Maulenkul [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. – Vol. 17. – № 24. – Article 9523.
209. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables / E. Ahlqvist, P. Storm, A. Käräjämäki [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2018. – Vol. 6. – № 5. – P. 361–369.
210. A systematic review of multimorbidity clusters in heart failure: effects of methodologies / P. Kaur, J. Ha, N. Raye [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2025. – Vol. 420. – Article 132748.
211. Цыганкова, О.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы / О.В. Цыганкова, В.В. Веретюк // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 4. – С. 81–92.
212. Bjorntorp, P. Abdominal obesity and the development of noninsulin-dependent diabetes mellitus / P. Bjorntorp // *Diabetes Metab Rev*. – 1988. – Vol. 4. – № 6. – P. 615–622.
213. Boone-Heinonen, J. Obesogenic clusters: multidimensional adolescent obesity-related behaviors in the U.S / J. Boone-Heinonen, P. Gordon-Larsen, L.S. Adair // *Ann Behav Med*. – 2008. – Vol. 36. – № 3. – P. 217–230.
214. Cluster analysis of the National Weight Control Registry to identify distinct subgroups maintaining successful weight loss / L.G. Ogden, N. Stroebele, H.R. Wyatt [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2012. – Vol. 20. – № 10. – P. 2039–2047.
215. Identification of Clusters in a Population With Obesity Using Machine Learning: Secondary Analysis of The Maastricht Study / M.J. Beuken, M. Kleynen, S. Braun [et al.] // *JMIR Med Inform*. – 2025. – Vol. 13. – Article e51033.
216. Who are the obese? A cluster analysis exploring subgroups of the obese / M.A. Green, M. Strong, F. Razak [et al.] // *Journal of Public Health (United Kingdom)*. – 2016. – Vol. 38. – № 2. – P. 258–264.
217. Association of dietary habits with general and abdominal obesity in Korean children and adolescents: cluster analysis of nationwide population survey data / Y.J.

Yun, Y.J. Kwon, Y. Lee [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2024. – Vol. 15. – Article 1424761.

218. Chronic medical conditions based obesity phenotypes: a two-step cluster analysis of a representative sample of obese American adults / I.S. Okosun, B. Okosun, R. Lyn, T.L. Henry [et al.] // *Diabetes Metab Syndr*. – 2019. – Vol. 13. – № 5. – P. 2897–2905.

219. Longitudinal metabolomics of increasing body-mass index and waist-hip ratio reveals two dynamic patterns of obesity pandemic / V.P. Mäkinen, J. Kettunen, T. Lehtimäki [et al.] // *Int J Obes (Lond)*. – 2023. – Vol. 47. – № 6. – P. 453–462.

220. Machine learning-based clustering identifies obesity subgroups with differential multi-omics profiles and metabolic patterns / M.Y. Anwar, H. Highland, V.L. Buchanan [et al.] // *Obesity*. – 2024. – Vol. 32. – № 11. – P. 2024–2034.

221. High-risk obesity phenotypes: target for multimorbidity prevention at the ROFEMI study / J. Carretero-Gómez, P. Pérez-Martínez, J.M. Seguí-Ripoll [et al.] // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11. – № 16. – Article 4644.