

БРОВИН
Дмитрий Львович

**КОНЦЕНТРАЦИЯ ОБЩЕГО И ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО
АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ,
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АДИПОНЕКТИНА (*ADIPOQ*),
ГЕНА Т-КАДГЕРИНА (*CDH13*) И ИХ РОЛЬ
В ФОРМИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.05 — кардиология
03.02.07 — генетика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, доцент

Пчелина Софья Николаевна — доктор биологических наук

Официальные оппоненты:

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра факультетской терапии, заведующий

Ижевская Вера Леонидовна — доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», заместитель директора по научной работе

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2019 года в «_____» часов на заседании Диссертационного совета Д 208.054.04 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, д. 2) и на сайте www.almazovcentre.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 208.054.04

доктор медицинских наук,

профессор

Недошивин Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время ожирение можно отнести к широко распространенным заболеваниям, и число лиц страдающих этой патологией продолжает неуклонно расти. Так, в государственном докладе 2016 года «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» было отмечено увеличение числа больных ожирением с 123,56 до 284,4 человек на 100 тысяч населения за последние 5 лет. В 2016 году, по данным ВОЗ, 39% взрослых (старше 18 лет) имели избыточную массу тела (ИЗМТ) или ожирение (http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en). Установлено, что при ожирении, и в большей степени при абдоминальном ожирении (АО), повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и другой коморбидной патологии (Баланова Ю.А. и соавт., 2018; Gaston A. et al., 2018). Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что чаще всего АО наблюдается среди женщин (Жернакова Ю.В. и соавт., 2018; Gupta A. et al., 2017; Hu L. et al., 2017). Так, в России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АО среди мужчин составила 44,0%, а среди женщин — 61,8% (Жернакова Ю.В. и соавт., 2018).

Абдоминальное ожирение является неотъемлемым компонентом метаболического синдрома (МС). Патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования МС при АО, в настоящее время уточняются и до конца не раскрыты. МС и ожирение — многофакторные заболевания, в развитии которых имеют значение, как внутренние факторы человека: пол, возраст, генетическая предрасположенность, — так и внешние факторы: гиподинамия, стрессы, избыточная калорийность пищи и др. (Кошурникова А.С. и соавт., 2017; Han T.S. et al., 2016).

Многие исследователи придерживаются точки зрения, согласно которой одним из основных механизмов, приводящих к возникновению метаболических и других нарушений при АО, может быть дисбаланс адипоцитокинов (биологически активных веществ, вырабатываемых жировой тканью), который характеризуется снижением концентрации протективных и повышением уровня провоспалительных факторов (Cao H. et al., 2014; Kuryszko J. et al., 2016).

Адипонектин (АН) — один из основных протективных адипоцитокинов. Известно, что в крови АН циркулирует в виде нескольких молекулярных форм: тримеров, гексамеров и в высокомолекулярной форме (Radjainia M. et al., 2008). Снижение концентрации АН отмечается у больных ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), артериальной гипертензией (АГ), МС и другими патологиями (Mente A. et al., 2013; Abdella N.A. et al., 2018; Xu W. et al., 2018). Однако до настоящего времени остается открытым вопрос о том, какая из этих форм АН в наибольшей степени ассоциируется с развитием МС и его отдельных компонентов (Танянский Д.А., 2009; Horakova D. et al., 2018; Xu W. et al., 2018).

В ряде исследований было установлено, что развитие МС может быть ассоциировано с носительством определенных генетических вариантов. За последние годы с использованием метода полногеномного ассоциативного анализа (GWAS) были описаны генетические локусы, ассоциированные с МС (Brown A.E. et al., 2016). К генам, способствующим развитию различных метаболических нарушений (МН) у человека, относят ген лептина (*LEP*), ген рецептора меланокортина-4, ген, ассоциированный

с жировой массой и ожирением (fat obesity associated protein, *FTO*), ген адипонектина (*ADIPOQ*) и ряд других генов (Хромова Н.В. и соавт., 2013; phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action).

В промоторе гена *ADIPOQ* описан полиморфный локус rs266729, представляющий собой замену цитозина на гуанин (−11377C>G). Данная однонуклеотидная замена расположена в области регуляции транскрипции гена *ADIPOQ*, что может влиять на концентрацию АН в сыворотке крови, и ассоциируется с риском СД 2 типа, МС и ССЗ (Divella R. et al., 2017; Kanu J.S. et al., 2018; Ulu R. et al., 2018). В экзоне 2 гена *ADIPOQ* описан однонуклеотидный полиморфизм +45T>G, представляющий собой синонимичную мутацию GGT на GGG в локусе rs2241766 (Takhshid M.A. et al., 2015), которая, по данным ряда исследований, ассоциируется с изменением концентрации АН в сыворотке крови и риском СД 2 типа, МС и ССЗ (Guzman-Ornelas M.O. et al., 2012; Gao M., 2013; Kanu J.S. et al., 2018).

Известно, что Т-кадгерин — рецептор к гексамерной и высокомолекулярной форме АН, а также к холестерину липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), кодируется геном *CDH13* (Tkachuk V. et al., 1998; Hug C. et al., 2004). Описан однонуклеотидный полиморфизм гена *CDH13* — rs11646213(T>A), представляющий собой замену аденина на тимин. Аллель А варианта rs11646213, расположенный в промоторной области гена *CDH13*, ассоциируется со сниженной концентрацией АН в сыворотке крови и риском МС (Канаева М.Д. и др., 2013; Fava C., 2011; Nicolas A., 2017; Li Y. et al., 2017.).

Адипонектин синтезируется преимущественно в белой жировой ткани, однако не ясно, жировая ткань какой локализации (подкожная или висцеральная) в большей степени влияет на его концентрацию в сыворотке крови и на формирование МС у женщин с АО (Park K.G. et al., 2004; Litvinova L. et al., 2014).

В ряде популяционных исследований было показано, что, несмотря на наличие ожирения, у некоторых лиц определяются нормальные уровни липидов, глюкозы и артериального давления. Эту субпопуляцию лиц с ожирением принято называть метаболически здоровые люди с ожирением (metabolically healthy obese, МЗЛО) (De Lorenzo A. et al., 2018; Stefan N. et al., 2018). До настоящего времени не решен вопрос о том, имеют ли эти лица какие-либо характерные фенотипические и/или генетические особенности, отличающие их факторы, или это только промежуточный этап на пути к развитию МС.

Для МС характерны морфофункциональные изменения сосудистой стенки — увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ ОСА) и формирование атеросклеротических бляшек (АСБ) (Tripathy P. et al., 2017; Lambrinouaki I. et al., 2018). Механизмы, лежащие в основе этих изменений, продолжают активно изучаться, в том числе уточняется вклад различных изоформ АН, генов-кандидатов МС в морфофункциональные изменения сосудистой стенки при АО и МС.

Все это делает актуальным изучение вклада адипоцитокинов и, в первую очередь, различных молекулярных форм АН, генетических факторов в патогенез метаболических нарушений, МС и ассоциированных с ним состояний при ожирении и поиск возможностей прогнозирования МС, в том числе у женщин с АО.

Степень разработанности темы исследования

Согласно данным поисковой системы Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), с 2014 по 2019 год опубликовано 26 922 полнотекстовых статей и резюме, посвященных проблеме МС.

Известно, что при ожирении происходит повышение выработки жировой тканью провоспалительных молекул (лептин, БСЖК 4, резистин и другие) и снижение секреции протективных адипоцитокинов (адипонектин, оментин 1) (Kuryszko J. et al., 2016). Продолжается изучение вклада адипоцитокинов и, прежде всего, АН и его различных молекулярных форм в формирование МС, ассоциированных с ним состояний, так как результаты опубликованных работ во многом противоречивы (Танянский Д.А., 2009; Saito I. et al., 2013; Falahi E. et al., 2015; Gorgui J. et al., 2017; Horakova D. et al., 2018; Xu W. et al., 2018).

В настоящее время активно ведется поиск молекулярно-генетических предикторов МС. На сегодняшний день описано более 300 вариантов различных генов, в том числе 84 варианта в исследованиях GWAS, которые могут ассоциироваться с риском МС (<https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action>, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>). Вместе с тем в Российской Федерации существуют немногочисленные исследования, в которых оценивается ассоциация различных метаболических показателей с аллельными вариантами, обусловленными полиморфизмами генов оперирующих в метаболизме адипонектина rs2241766(+45T>G) и rs266729(-11377C>G) и T-кадгерина rs11646213(T>A). Результаты этих работ неоднозначны, только часть исследований подтверждает связь исследуемых генов с МС и уровнем различных молекулярных форм АН (Плотников Н.В., 2013; Сметнев С.А. и др., 2018; Potapov V.A. et al., 2008).

Несмотря на пристальное внимание исследователей, в последние годы к группе лиц с ожирением, но без метаболических нарушений (МЗЛО) до конца не уточнены патогенетические механизмы, лежащие в основе этого феномена (Бояринова М.А. и соавт., 2018; Berezina A. et al., 2015; Catoi A.F. et al., 2018).

Таким образом, определение роли различных молекулярных форм АН и полиморфных вариантов генов, участвующих в регуляции их уровней, может иметь значение для определения риска развития МС и ассоциированных с ним состояний у женщин с АО.

Цель исследования

Определить роль общего и высокомолекулярного адипонектина, полиморфных вариантов rs2241766, rs266729 гена адипонектина (*ADIPOQ*) и rs11646213 гена T-кадгерина (*CDH13*) в развитии метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением.

Задачи исследования

1. Оценить концентрацию общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, у метаболически здоровых лиц с ожирением и у женщин с нормальной окружностью талии.
2. Изучить распределение вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ*, rs11646213 гена *CDH13* у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом,

у метаболически здоровых лиц с ожирением и у женщин с нормальной окружностью талии.

3. Определить уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, у метаболически здоровых лиц с ожирением и у женщин с нормальной окружностью талии.
4. Оценить концентрацию общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, уровни систолического и диастолического артериального давления, показатели липидного обмена и обмена глюкозы, уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и у метаболически здоровых лиц с ожирением, имеющих различные генетические варианты rs2241766, rs266729 гена *ADIPOQ* и rs11646213 гена *CDH13*.
5. Выявить морфометрические изменения сонных артерий и определить факторы, способствующие развитию ремоделирования сонных артерий и атеросклероза у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом.
6. Установить факторы, способствующие развитию метаболического синдрома и отдельных его компонентов у женщин с абдоминальным ожирением — жительниц Санкт-Петербурга.

Научная новизна работы

Впервые установлено, что у женщин с абдоминальным ожирением сниженная концентрация высокомолекулярного адипонектина — менее 4,6 мкг/мл в сыворотке крови ассоциирована с увеличением риска артериальной гипертензии в 5,9 раз, а при его концентрации менее 1,96 мкг/мл вероятность метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением выше в 3,9 раз.

Впервые показано, что у женщин с абдоминальным ожирением — жительниц Санкт-Петербурга носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциировано с повышенной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови и является протективным в отношении риска артериальной гипертензии и метаболического синдрома, а носительство варианта TT rs11646213 гена *CDH13* ассоциируется с повышенной концентрацией общего адипонектина в сыворотке крови.

Установлено, что у женщин без абдоминального ожирения, с абдоминальным ожирением и с метаболическим синдромом уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани выше, чем в висцеральной. Уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением ниже, чем у обследованных женщин без абдоминального ожирения.

Показано, что встречаемость метаболически здоровых женщин с ожирением среди пациенток с абдоминальным ожирением составляет 11,9%, а факторами, определяющими благоприятный метаболический профиль у этой группы пациенток, являются более низкие значения индекса массы тела, повышенная концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови и носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*.

Практическая значимость

Установлена целесообразность определения уровня высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением, так как его

снижение характеризует высокий риск артериальной гипертензии и метаболического синдрома.

Обоснована рациональность идентификации варианта rs2241766 гена адипонектина (*ADIPOQ*) у женщин с абдоминальным ожирением, так как носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциировано с пониженным риском артериальной гипертензии, метаболического синдрома и более высокой концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, чем носительство варианта ТТ rs2241766 гена *ADIPOQ*.

Сведения об установленных молекулярно-генетических предикторах метаболического синдрома и его отдельных компонентах могут использоваться в практическом здравоохранении при обследовании женщин с абдоминальным ожирением для выявления групп повышенного риска.

Методология и методы исследования

Из 966 обследованных — служащих ряда учреждений города Санкт-Петербурга, была сформирована группа из 302 женщин с абдоминальным ожирением (IDF, 2005) и 161 женщины без абдоминального ожирения. С целью диагностики метаболического синдрома (IDF, 2005) всем пациенткам с абдоминальным ожирением проводились антропометрические измерения, определялись показатели липидного спектра сыворотки крови, глюкозы плазмы крови. Кроме того у женщин с абдоминальным ожирением проводилось определение вч-С-реактивного, инсулина в сыворотке крови, рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР. В исследовании выполнялось определение варианта rs2241766, rs266729 гена адипонектина (*ADIPOQ*) и rs11646213 гена Т-кадгерина (*CDH13*) методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом, определялась концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в крови. У 41 пациентки с абдоминальным ожирением в подкожной и висцеральной жировой ткани был определен уровень экспрессии гена *ADIPOQ*. Для оценки морфометрических изменений сонных артерий у обследованных женщин выполнялось ультразвуковое доплерографическое исследование. Проведено проспективное наблюдение за женщинами с АО без АГ с различными концентрациями высокомолекулярного адипонектина в крови (время наблюдения — 3 года). Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

Снижение уровня высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, являющегося протективным адипоцитокинем, у женщин с абдоминальным ожирением — жительниц Санкт-Петербурга, ассоциируется с риском сердечно-сосудистых заболеваний и предрасполагающих к ним факторов: артериальной гипертензии, сниженной концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, атеросклероза сонных артерий и метаболического синдрома.

Носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением ассоциируется с повышенной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, с низкой вероятностью артериальной гипертензии и более благоприятным метаболическим профилем. Носительство вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* не связано с развитием метаболического синдрома и его компонентов у женщин с абдоминальным ожирением. Для женщин с абдоминальным ожирением — носителей

варианта TT rs11646213 гена *CDH13* характерна более высокая концентрация общего адипонектина в сыворотке крови, чем для носителей аллеля А.

Развитие абдоминального ожирения у женщин — жительниц Санкт-Петербурга, характеризуется снижением экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани, при этом в висцеральной жировой ткани аналогичных закономерностей не установлено. Уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани у женщин с нормальной окружностью талии, с абдоминальным ожирением и с метаболическим синдромом выше, чем в висцеральной.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Все основные разделы работы выполнены лично автором. Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, определены основные направления исследования, проведено анкетирование включенных пациенток в исследование, проспективное наблюдение за женщинами с абдоминальным ожирением без артериальной гипертензии, сформирована база данных результатов клинико-лабораторного исследования пациентов, проведена статистическая обработка, анализ и обобщение результатов исследования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы исследования представлены в виде докладов и обсуждены: на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2012); Всероссийской научно-практической конференции «Диагностика и лечение ишемической болезни сердца: от В.И. Колесова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2014); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трансляционные исследования в инновационном развитии здравоохранения» (Санкт-Петербург, 2014); 25-ом Европейском конгрессе по гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике (Милан, 2015); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); 17-ом Международном симпозиуме по атеросклерозу (Амстердам, 2015); III международном конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» (Санкт-Петербург, 2016); Симпозиуме международной ассоциации атеросклероза «Аничковы дни», (Санкт-Петербург, 2016); IV Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины — возможное и реальное» (Санкт-Петербург, 2017); V Международной научно-практической конференции «Современные биотехнологии для науки и практики» (Санкт-Петербург, 2018); VII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2019).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 185 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа содержит 38 таблиц и 17 рисунков. Список литературы включает 357 источников (53 отечественных и 304 иностранных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Было обследовано 966 человек — служащих ряда учреждений города Санкт-Петербурга, проходящих диспансерный осмотр. Из общего числа обследованных была сформирована группа из 287 женщин (29,71%) с АО. Медиана возраста больных АО составила 46 лет (30–55) лет. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Критерии включения в исследование: наличие АО (окружность талии (ОТ) у женщин равна 80 см или более — в соответствии с критериями Международной Федерации Диабета (IDF, 2005); возраст 30–55 лет; подписанное информированное согласие. В исследование не включались пациенты, имеющие следующие заболевания: вторичные формы ожирения, сахарный диабет 1 и 2 типов, вторичную артериальную гипертензию, гипертоническую болезнь III стадии, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, нарушения ритма и проводимости, пороки сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговые травмы, органические заболевания головного мозга, острые или обострение хронических воспалительных заболеваний, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани и васкулиты, тяжелую печеночную и/или почечную недостаточность, алкоголизм, наркоманию, психические заболевания.

Кроме этого, были обследованы пациентки с АО (n=41), у которых во время плановых оперативных вмешательств в условиях общей анестезии на кафедре общей хирургии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (заведующий кафедрой д.м.н., профессор Дмитрий Юрьевич Семенов), был произведен забор образцов подкожной (область живота) и висцеральной (большой сальник) жировой ткани для определения в них экспрессии гена *ADIPOQ*.

МС был установлен при наличии АО и любых 2-х и более компонентов (триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) $< 1,3$ ммоль/л, артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст. или ранее диагностированная АГ, глюкоза плазмы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ранее диагностированный сахарный диабет тип 2). При выявлении АГ исключали её вторичный характер. При выявлении уровня гликемии натощак $\geq 5,6$ ммоль/л у давших согласие на проведение исследования женщин проводился глюкозотолерантный тест (n=120), по результатам которого у 26 обследованных с АО был установлен диагноз СД 2 типа и они были исключены из исследования, а у 26 пациенток с АО было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе.

Наряду с обследованием женщин с АО (основная группа) было проведено обследование в группах сравнения. Первую группу сравнения составили женщины без АО (n=152), сопоставимого возраста с основной группой исследования ($p > 0,05$), а вторую — 9 женщин без АО, у которых во время плановой операции выполнялся забор подкожного и висцерального жира (для определения экспрессии гена *ADIPOQ*).

Таким образом, всего в исследование были включены 302 женщины с абдоминальным ожирением и 161 обследованная женщина без АО.

Установлено, что у женщин с АО были выше ИМТ, уровни систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), концентрация общего холестерина (ОХС), ХСЛПНП, ТГ, глюкозы плазмы крови натощак, инсулина сыворотки крови, С-реактивного белка (вч-СРБ), индекс инсулинорезистентности (НОМА-ИР) и ниже концентрация ХСЛПВП, чем у пациенток без АО ($p < 0,05$). Среди женщин с АО отягощенную наследственность по ССЗ имели 38,1% обследованных, курили 36,1% и чаще встречались пациентки с ИЗМТ (34,3%) и ожирением 1 степени (36,2%), реже — пациентки с нормальным ИМТ (6,8%) и ожирением 3 степени (7,5%). У 20,5% ($n=62$) женщин с АО была диагностирована менопауза.

У 61,3% ($n=185$) женщин с АО был диагностирован МС. У пациенток с АО и МС были больше ОТ, ИМТ, выше уровни САД, ДАД, чем у женщин с АО без МС. У женщин с МС концентрация ОХС, ХСЛПНП, ТГ, глюкозы плазмы крови, инсулина, индекс НОМА-ИР были выше, а концентрация ХСЛПВП ниже, чем у женщин без МС ($p < 0,05$). У женщин с АО наиболее частым компонентом МС была АГ (64,9%), вторым по частоте компонентом МС была концентрация ХСЛПВП $< 1,3$ ммоль/л (55,6%). Такие компоненты МС, как гипергликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л была выявлена у 31,1% обследованных, а концентрация ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л — у 29,5% обследованных женщины с АО. В группе пациенток с МС отягощенную наследственность по ССЗ имели 36,2%, курили 30,3%. МС у женщин с АО чаще диагностировался среди лиц среднего (45–55 лет) возраста, чем среди лиц молодого (до 44 лет) возраста ($p < 0,05$). Самый частый вариант МС включал 3 компонента.

У 117 женщин с АО, включенных в исследование и не имеющих критериев МС, были выявлены его отдельные компоненты. Вместе с тем у 36 женщин с АО не было выявлено МС или его компонентов (МЗЛО). Они были моложе и имели более низкие показатели ОТ, ИМТ, ОХС, ХСЛПНП, ТГ, глюкозы, инсулина, вч-СРБ, индекс НОМА-ИР, уровни САД и ДАД, чем пациентки с МС ($p < 0,05$).

После первичного обследования пациентов всем больным АО были даны рекомендации по модификации образа жизни, по показаниям назначена терапия артериальной гипертензии, нарушений липидного обмена и обмена глюкозы в соответствии с существующими рекомендациями.

Было проведено проспективное наблюдение за больными АО без артериальной гипертензии. В течение 3 лет 1 раз в 12 месяцев пациентки вызывались в центр для контроля АД, измерения антропометрических показателей, оценки приверженности их к рекомендациям по модификации образа жизни. До визита в центр в течение 2 недель пациентки осуществляли самоконтроль АД в домашних условиях и вели дневник АД, который анализировался на каждом визите. Через три года у этих пациенток был выполнен повторный забор крови и определены показатели липидного спектра сыворотки крови, уровень глюкозы и инсулина.

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводились антропометрические измерения (роста, массы тела, ОТ, а также рассчитывался ИМТ), измерение АД по методу Н.С. Короткова. Биохимические параметры определяли в лаборатории ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Забор крови проводился из локтевой вены после 14-часового голодания. Были определены показатели липидного спектра сыворотки крови, глюкозы плазмы крови, вч-СРБ, концентрация инсулина в сыворотке крови. Концентрация общего адипонектина (ОАН) (BioVendor, Чехия) и высокомолекулярного адипонектина (ВМАН)

(DRG, США) в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа. Рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР ($\leq 2,77$ — нормальное значение).

Молекулярно-генетические исследования: идентификация генетических вариантов гена *ADPOQ*, оценка относительного уровня мРНК гена *ADPOQ* в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани) проводились в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в отделе молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ.

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови проводилось солевым методом (Карапетьян О.Ш. и др., 2015).

При определении варианта rs2241766, rs266729 в гене *ADIPOQ* и rs11646213 в гене *CDH13* был использован метод ПЦР с последующим рестрикционным анализом, как описано ранее (Xita N. et al., 2005; Wan J-p. et al., 2013; Suriyaprom K. et al., 2014).

Полученные во время плановых операций образцы ПЖТ и ВЖТ помещали в стерильную пробирку, немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80°C до проведения исследования. Тотальная РНК была выделена из биоптатов ПЖТ и ВЖТ с использованием набора для выделения РНК RNeasyMiniKit (Qiagen, США). кДНК была получена методом обратной транскрипции с использованием набора RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, США). Определение уровня мРНК гена *ADIPOQ* проводили методом количественной ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентными зондами TaqMan на приборе CFX96 (Biorad, США). Последовательности праймеров и зондов (Primer3Plus <https://primer3plus.com>):

ADIPOQ_Z 5' – (FAM) AGGAGATCCAGGTCTTATTGGT (BHQ1) – 3';

ADIPOQ_F 5' – CCTGGTGAGAAGGGTGAGA – 3';

ADIPOQ_R 5' – GGTTCACCGATGTCTCCCT – 3'.

В качестве референсных генов были использованы конститутивно экспрессирующиеся в клетках гены «домашнего хозяйства» — *ACTB* и *RPLP0* (Мирошникова В. и др., 2016; McCulloch R.S. et al., 2012). Оценка относительного уровня мРНК гена *ADIPOQ* была проведена с использованием метода относительных измерений $\Delta\Delta\text{Ct}$.

Ультразвуковое доплерографическое исследование общих сонных артерий выполнялось на ультразвуковом сканере «GE VVD 7 Dimantion 2006». Исследование выполнялось по стандартной методике в В-режиме со спектральным анализом кровотока и цветовым доплеровским картированием. Измерения выполнялись в режиме «offline» на изображениях исследуемых артерий. В продольном сечении измерялся комплекс интима-медиа (КИМ) на уровне бифуркации общих сонных артерий (ОСА). Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2007), патологической считалась толщина КИМ сонных артерий более 0,9 мм. За бляшку при ультразвуковом исследовании принимали локальное утолщение стенки артерии, превышающее на 50% и более толщину прилегающего неизмененного комплекса интима-медиа, выступающее в просвет сосуда и отличающееся по структуре от неизмененной стенки артерии, и/или утолщение КИМ более 1,5 мм (Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.); Шляхто, Е.В. и соавт., 2017; Stein J.H. et al., 2008).

При статистической обработке использовали программу SPSS 17.0 для Windows, программную систему STATISTICA для Windows (версия 5.5). Определение типа распределения количественных показателей проводилось с помощью критерия

Колмогорова-Смирнова. При невозможности определения типа распределения использовались преимущественно непараметрические методы анализа (Реброва О.В., 2006). Производился расчет медианы, минимума и максимума всех количественных показателей. Анализ частотных характеристик качественных показателей проводился с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), точного критерия Фишера. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Крускала-Уоллеса. Коррекция на множественные сравнения проводилась с использованием поправки FDR (<https://www.sdmproject.com/utilities/?show=FDR>). Сопоставление изучаемых показателей при разных способах классификации и оценки в динамике (парные выборки) выполнялось с помощью критерия Вилкоксона. При оценке значимости коэффициента корреляции использован критерий Спирмана. Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (ОШ). Точные доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывались методом Фишера. Для выявления порогового уровня исследуемых параметров использовался метод построения классификационных деревьев. Также использовался метод пошагового логистического регрессионного анализа при оценке влияния факторов на качественные переменные для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным. С целью расчета чувствительности и специфичности полученных математических моделей использовался ROC-анализ. Критическим уровнем значимости получаемых результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Концентрация ОАН и ВМАН в сыворотке крови была определена у 114 пациенток с АО и 20 обследованных женщин без АО. У женщин с АО концентрация ОАН и ВМАН в сыворотке крови была ниже, чем у пациенток без АО (18,42 (1,60–39,53) мкг/мл и 24,34 (6,07–40,33), соответственно; $p < 0,0001$) и (2,49 (0,82–8,81) мкг/мл и 5,72 (2,34–10,37) мкг/мл, соответственно; $p < 0,0001$)

Была оценена концентрация ОАН и ВМАН у женщин с АО с различными компонентами метаболического синдрома.

Установлено, что концентрация ОАН в сыворотке крови у больных АО с АГ и без АГ не отличалась, при этом у женщин с АО и АГ концентрация ВМАН в сыворотке крови была ниже, чем у женщин с АО без АГ (2,27 (0,82–6,09) мкг/мл и 2,68 (0,93–8,81) мкг/мл, соответственно; $p = 0,004$). Методом построения классификационных деревьев было выявлено пороговое значение концентрации ВМАН в крови, при котором увеличивается риск АГ (IDF, 2005), проводился. Было рассчитано, что риск возникновения АГ у женщин с АО при концентрации ВМАН менее 4,6 мкг/мл увеличивается в 5,9 раз (ОШ 5,9; ДИ 95% 1,2–28,9; $p < 0,05$). Чувствительность способа составляет 89,3%, специфичность — 88,1%. Для оценки работы данного алгоритма было проведено проспективное наблюдение за больными с АО без АГ, имеющих разную концентрацию ВМАН в сыворотке крови. Из 46 пациенток с АО без АГ, у которых была определена концентрация ВМАН в сыворотке крови в начале исследования, 34 женщины подписали дополнительное информированное согласие на участие в проспективном наблюдении (длительность 3 года). Однако в ходе исследования 8 пациенток были исключены из дальнейшего наблюдения по разным причинам. Таким образом, завершили исследование 26 женщин с АО (10 женщин

с АО и концентрацией ВМАН $\geq 4,6$ мкг/мл и 16 женщин с АО и концентрацией ВМАН $< 4,6$ мкг/мл в сыворотке крови). В течение 3 лет 1 раз в 12 месяцев пациентки вызывались в центр для контроля АД, измерения антропометрических показателей, оценки приверженности их к рекомендациям по модификации образа жизни. При включении в исследование все больные были сопоставимы по основным исследуемым параметрам: возраст, ОТ, ИМТ, показатели липидного спектра сыворотки крови, концентрации глюкозы, инсулина, НОМА-ИР, САД, ДАД ($p > 0,05$). Через 3 года у 62,5% ($n=10$) женщин с АО и концентрацией ВМАН менее 4,6 мкг/мл развилась АГ (таблица 1).

Таблица 1 — Результаты проспективного наблюдения за женщинами с абдоминальным ожирением без артериальной гипертензии и разной исходной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови (через 3 года)

Группы обследованных (через 3 года)	Концентрация ВМАН <4,6 мкг/мл	Концентрация ВМАН $\geq 4,6$ мкг/мл
Женщины с АО и АГ	62,5% ($n=10$)	10,0% ($n=1$)
Женщины с АО без АГ	37,5% ($n=6$)	90,0% ($n=9$)
p (точный критерий Фишера)	0,014	

Кроме этого, у этих больных достоверно увеличилась ОТ (91,0 (80,0–138,0) см и 100,0 (85,0–112,0) см, соответственно; $p=0,034$). Среди женщин с АО и концентрацией ВМАН более или равной 4,6 мкг/мл через 3 года АГ была выявлена только у 1 пациентки (таблица 1). Необходимо отметить, что показатели липидного спектра сыворотки крови, глюкозы, инсулина, НОМА-ИР до и после 3-летнего наблюдения в обеих исследуемых группах не отличались ($p > 0,05$). Таким образом, было доказано, что у женщин с АО при наличии сниженной концентрации ВМАН менее 4,6 мкг/мл риск развития АГ повышен. Оформлен патент на изобретение: «Способ определения фактора риска артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением» (Пат. 2549462 от 30.03.2015. Заявка № 2014121907. Оpubл. 27.04.2015 г. БИ № 12).

При анализе концентрации ОАН и ВМАН у женщин с АО с различной концентрацией ХСЛПВП было установлено, что у женщин с уровнем ХСЛПВП $< 1,3$ ммоль/л концентрация ОАН и ВМАН в сыворотке крови ниже, чем у женщин с уровнем ХСЛПВП $\geq 1,3$ ммоль/л (15,72 (1,60–36,98) мкг/мл и 19,75 (2,34–39,53), соответственно; $p=0,008$) и (2,22 (0,82–6,85) мкг/мл и 2,76 (1,12–8,81) мкг/мл, соответственно; $p=0,004$). У женщин с АО и концентрацией ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л концентрация ОАН ниже, чем у женщин без этих метаболических нарушений (14,05 (1,60–39,53) мкг/мл и 19,15 (2,34–38,23), соответственно; $p=0,021$). Концентрация ВМАН у пациенток с АО в этих группах пациенток с АО не отличалась ($p > 0,05$). Установлено, что у женщин с гипергликемией (глюкоза $\geq 5,6$ ммоль/л) и нормальной концентрацией глюкозы плазмы крови натошак концентрация ОАН и ВМАН не отличалась ($p > 0,05$).

Концентрация ОАН и ВМАН в сыворотке крови была оценена у 71 женщины с абдоминальным ожирением и МС и у 43 женщин без МС. Установлено, что концентрация ОАН и ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО и МС ниже, чем у женщин без МС (таблица 2).

Таблица 2 — Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением без метаболического синдрома и с метаболическим синдромом

Группы обследованных	ОАН, мкг/мл	ВМАН, мкг/мл
Женщины с АО без МС	19,78 (6,05–39,53)	2,94 (1,12–8,81)
Женщины с АО и МС	15,52 (1,60–38,92)	2,21 (0,82–6,90)
p (критерий Манна-Уитни)	0,004	<0,0001

У 15 женщин с АО без МС или его компонентов (МЗЛО) была оценена концентрация ОАН и ВМАН в сыворотке крови. Концентрация ОАН, ВМАН у МЗЛО и у женщин с АО без МС (с метаболическими нарушениями) не отличалась ($p > 0,05$). Концентрация ВМАН у МЗЛО и у женщин с АО с МН выше, чем у пациенток с МС (3,30 (1,12–8,50) мкг/мл, 2,68 (1,55–8,81) мкг/мл и 2,21 (0,82–6,90) мкг/мл, соответственно; $p_1 = 0,012$, $p_2 = 0,018$).

Методом построения классификационных деревьев было выявлено пороговое значение уровня ВМАН, при котором увеличивается риск МС (IDF, 2005). Установлено, что при уровне ВМАН ниже 1,96 мкг/мл риск МС повышен в 3,9 раза (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,53–9,97; $p < 0,01$).

У 94 женщин с АО была оценена толщина КИМ ОСА. Было установлено, что толщина КИМ ОСА у больных АО больше, чем у обследованных женщин без АО ($p < 0,05$). При оценке толщины КИМ ОСА у женщин с АО и отдельными компонентами МС было установлено, что у женщин с АО и АГ, а также у женщин с АО и сниженной концентрацией ХСЛПВП толщина КИМ ОСА ниже, чем без этих нарушений ($p < 0,05$). Толщина КИМ ОСА у женщин с МС выше, чем у женщин без МС (0,87 (0,57–1,70) мм и (0,76 (0,53–1,60) мм, соответственно; $p = 0,007$). Толщина КИМ ОСА у МЗЛО и у женщин с АО без МС (с метаболическими нарушениями) больше, чем у пациенток с МС (0,70 (0,58–1,00) мм, 0,80 (0,53–1,60) мм и 0,87 (0,57–1,70) мм, соответственно; $p_1 = 0,001$, $p_2 = 0,044$).

У 52,13% ($n = 49$) женщин с АО были выявлены АСБ в ОСА, из них у 80% больных — в области бифуркации ОСА. У женщин с АО и АСБ в ОСА были выше ОТ, концентрация инсулина и вч-СРБ в сыворотке крови, индекс НОМА-ИР, а также ниже концентрация ХСЛПВП, чем у женщин без АСБ в ОСА ($p < 0,05$). У женщин с АО без АСБ в ОСА концентрация ОАН, ВМАН выше, чем у женщин с АО и АСБ в общих сонных артериях (13,39 (1,60–30,50) мкг/мл и 18,69 (6,05–39,53) мкг/мл, соответственно; $p = 0,03$) и (2,18 (1,03–5,56) мкг/мл и 2,88 (0,82–8,81) мкг/мл, соответственно; $p = 0,002$). У женщин с АО и МС чаще встречались АСБ в ОСА, чем у пациенток без МС (68,34% и 31,66%, соответственно; $p = 0,001$). У МЗЛО АСБ в ОСА выявлено не было.

При проведении пошагового логистического регрессионного анализа были установлены достоверные факторы, включённые в модель риска АСБ в ОСА у женщин с АО: концентрация вч-СРБ (ОШ 1,342; 95% ДИ 1,087–1,658; $p = 0,006$) и ВМАН (ОШ 0,554, 95% ДИ 0,343–0,895; $p = 0,016$) в сыворотке крови. Чувствительность и специфичность данной модели составляет 70,0 % и 70,9%, соответственно (ROC-анализ). При проведении пошагового логистического регрессионного анализа был установлен достоверный фактор, включённый в модель риска АСБ в ОСА у женщин с АО и МС: концентрация вч-СРБ

в крови (ОШ 1,368, 95% ДИ 1,027–1,824; $p=0,032$). Чувствительность и специфичность данной модели составляет 65,2 % и 63,2%, соответственно (ROC-анализ).

У 41 пациентки с АО и 9 женщин без АО была определена экспрессия гена *ADIPOQ* в образцах подкожной (ПЖТ) и висцеральной жировой ткани (ВЖТ), а также концентрация ОАН в сыворотке крови. Установлено, что в группе женщин с АО и без АО уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ выше, чем в ВЖТ. При этом у женщин с АО уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ ниже, чем у женщин без АО (таблица 3).

Таблица 3 — Уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением и без абдоминального ожирения

Группы обследованных	Уровень экспрессии гена <i>ADIPOQ</i> в ПЖТ	Уровень экспрессии гена <i>ADIPOQ</i> в ВЖТ	p
Женщины с АО	1,14 (0,25–4,34)	0,64 (0,01–2,93)	<0,0001
Женщины без АО	2,84 (1,54–5,31)	0,94 (0,01–3,60)	0,018
p (критерий Манна-Уитни)	<0,0001	0,959	

Также было установлено, что в группе женщин с АО, как с МС, так и без МС уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ выше, чем в ВЖТ (1,11 (0,25–3,71) и 0,53 (0,01–1,28) и (1,22 (0,36–4,34) и 0,74 (0,01–2,93), соответственно; $p_1=0,002$, $p_2=0,005$).

У женщин без АО выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией ОАН в сыворотке крови и уровнем экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ ($r=0,62$; $p=0,04$).

При оценке уровня экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ и в ВЖТ между группам женщин больных АО с отдельными компонентами МС и без них, с МС и без МС отличий не выявлено ($p>0,05$).

При проведении корреляционного анализа у женщин с АО без МС были выявлены положительные корреляционные связи между уровнем экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ и концентрацией ОАН в сыворотке крови ($r=0,718$; $p=0,001$) и отрицательные корреляционные связи с возрастом ($r= -0,456$; $p=0,044$), ОТ ($r= -0,499$; $p=0,029$). Аналогичных закономерностей у женщин с АО и МС выявлено не было.

При сравнении уровня экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ и в ВЖТ между группами женщин: МЗЛО, пациенток с АО без МС (с метаболическими нарушениями) и с МС, а также у женщин с АО, носителей различных вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ*, достоверных различий не выявлено ($p>0,05$).

Определение вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* проводилось 463 женщинам с АО. В группе обследованных были 302 пациентки с АО, в том числе 117 женщин с АО без МС (с метаболическими нарушениями) и 185 пациенток с МС. Группу сравнения составили женщины без АО ($n=161$). Вариант GG rs2241766 гена *ADIPOQ* был выявлен только у 1 обследованной женщины из группы сравнения (0,6%) и не был идентифицирован в группе женщин с АО. Различий в частоте вариантов rs2241766 гена *ADIPOQ* у женщин с АО и у обследованных женщин с нормальной окружностью талии выявлено не было ($p>0,05$). У женщин с АО — носителей различных вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* — возраст, ИМТ, ОТ, уровни САД, ДАД и другие исследуемые показатели не отличались ($p>0,05$).

Концентрация ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО, носителей аллеля G (GG+TG) rs2241766 гена *ADIPOQ*, выше, чем у носителей варианта ТТ (3,30 (1,24–8,50) мкг/мл и 2,32 (0,82–8,81) мкг/мл, соответственно; $p=0,012$). Концентрация ОАН в сыворотке крови в исследуемых группах не отличалась ($p>0,05$). Концентрация ОАН, ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО, носителей различных вариантов rs266729 гена *ADIPOQ*, не отличалась ($p>0,05$).

Частоты вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* у женщин с АО со сниженной концентрацией ХСЛПВП, гипертриглицеридемией, гипергликемией натощак, инсулинорезистентностью и без этих нарушений не отличались ($p>0,05$). У женщин с АО и АГ реже встречалось носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* ($p=0,02$) (таблица 4). Установлено, что носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*, ассоциируется с низким риском АГ у женщин с АО (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,19–0,64, $p=0,0002$).

Таблица 4 — Частоты вариантов rs2241766 гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии

Группы обследованных	n	Варианты rs2241766 гена <i>ADIPOQ</i>				
		GG	TG	ТТ	G аллель	T аллель
Женщины с АО без АГ	106	0,00% n=0	25,5% n=27	74,5% n=79	0,13	0,87
		n=27				
Женщины с АО и АГ	196	0,00% n=0	9,7% n=19	90,3% n=177	0,05	0,95
		n=19				
p (критерий χ^2)		p=0,0002			p=0,0002	

Частоты вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением с АГ и без АГ не отличались ($p>0,05$).

Сравнительный анализ частот вариантов rs2241766 гена *ADIPOQ* показал, что у женщин с АО, носителей аллеля G, риск МС ниже, чем у носителей варианта ТТ (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,25–0,89; $p=0,02$) (таблица 5).

Сравнительный анализ частот вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* между группами обследованных женщин без АО, с абдоминальным ожирением без МС и с МС не показал статистически значимых различий ($p>0,05$). Концентрация ОАН и ВМАН у женщин с АО и МС, носителей вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ*, не отличалась ($p>0,05$).

Установлено, что у МЗЛО чаще встречалось носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*, чем у женщин с МС (0,14 и 0,06 соответственно, (ОШ 2,68; 95% ДИ 1,20–5,97, $p=0,02$).

У 357 женщин проводилось определение вариантов rs11646213 гена *CDH13*. Среди обследованных были 224 пациентки с АО, в том числе 84 женщины с АО без МС и 140 пациенток с МС. Группу сравнения составили женщины без АО ($n=133$). Сравнительный анализ частот вариантов rs11646213 гена *CDH13* между группами обследованных без АО и женщинами с АО не выявил статистически значимых различий ($p>0,05$). У женщин с АО — носителей вариантов rs11646213 гена *CDH13* — возраст, ИМТ, ОТ, уровни САД, ДАД и другие исследуемые показатели не отличались ($p>0,05$).

Таблица 5 — Частоты вариантов rs2241766 гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, без метаболического синдрома и у женщин без абдоминального ожирения

Группы обследованных	n	Варианты rs2241766 гена <i>ADIPOQ</i>				
		GG	TG	TT	G аллель	T аллель
Женщины без АО (1)	161	0,6% (n=1)	18,7% (n=30)	80,7% (n=130)	0,1	0,9
		19,3% (n=31)				
Женщины с АО без МС (2)	117	0,0% n=0	21,4% n=25	78,6% n=92	0,1	0,9
		n=25				
Женщины с АО и МС (3)	185	0,0% n=0	11,4% n=21	88,6% n=164	0,06	0,94
		n=21				
p (критерий χ^2 с поправкой FDR)		p _{1,3} =0,04 p _{2,3} =0,036			p _{1,3} =0,04 p _{2,3} =0,036	

Концентрация ОАН и ВМАН у женщин с АО, носителей различных вариантов rs11646213 гена *CDH13*, не отличалась ($p>0,05$). Концентрация ОАН у женщин с АО и МС, носителей варианта TT, выше, чем у носителей аллеля А (варианты AA+AT) rs11646213 гена *CDH13* (20,35 (1,60–27,05) мкг/мл и 12,31 (2,34–30,50) мкг/мл, соответственно; $p=0,031$). Концентрация ВМАН в сыворотке крови у женщин с МС, носителей различных вариантов rs11646213 гена *CDH13*, не отличалась ($p>0,05$).

Частоты вариантов rs11646213 гена *CDH13* у больных АО с АГ и без АГ, со сниженной концентрацией ХСЛПВП, гипертриглицеридемией, гипергликемией натощак, инсулинорезистентностью и без этих нарушений не отличаются ($p>0,05$). Сравнительный анализ частот вариантов rs11646213 гена *CDH13* между группами женщин без АО, с абдоминальным ожирением без МС (с метаболическими нарушениями) и пациентками с абдоминальным ожирением и МС не показал статистически значимых различий ($p>0,05$).

При анализе частот вариантов rs11646213 гена *CDH13* у МЗЛО и у женщин с АО без МС и с МС достоверных отличий не выявлено ($p>0,05$).

Был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ с включением в качестве ковариат показателей, которые отличались у женщин с АО и АГ, сниженным уровнем ХСЛПВП, с гипертриглицеридемией и без этих нарушений. Оказалось, что к факторам, влияющим на риск АГ относятся возраст (ОШ 1,087; 95% ДИ 1,019–1,161, $p=0,012$), ИМТ (ОШ 1,190; 95% ДИ 1,069–1,324, $p=0,001$) и концентрация ВМАН (ОШ 0,628; 95% ДИ 0,459–0,859, $p=0,004$) в сыворотке крови (чувствительность и специфичность данной модели составляет 70,6 % и 68,9%, соответственно (ROC-анализ)); к факторам, влияющим на риск сниженной концентрации ХСЛПВП, — концентрация ВМАН (ОШ 0,724; 95% ДИ 0,590–0,888, $p=0,002$) и инсулина (ОШ 1,077; 95% ДИ 1,035–1,120, $p=0,001$) в сыворотке крови (чувствительность и специфичность данной модели составляет 65,1% и 64,6%, соответственно (ROC-анализ)), а основным показателем, влияющим на риск гипертриглицеридемии, была концентрация ОАН (ОШ 0,955; 95% ДИ 0,932–0,978, $p=0,001$).

в сыворотке крови (чувствительность и специфичность данной модели составляет 62,2% и 61,3%, соответственно (ROC-анализ)).

При проведении пошагового логистического регрессионного анализа было установлено, что у женщин с АО основными факторами, влияющими на риск МС, являются сниженная концентрация ВМАН (ОШ 0,512; 95% ДИ 0,341–0,767, $p=0,001$), ИМТ (ОШ 1,155, 95% ДИ 1,025–1,303, $p=0,019$) и возраст (ОШ 1,119, при 95% ДИ 1,032–1,212, $p=0,006$). Чувствительность и специфичность данной модели составляет 75,8% и 73,0%, соответственно (ROC-анализ).

Установлено, что основными показателями, определяющими благоприятный метаболический профиль у женщин с АО, являются повышенная концентрация ВМАН (ОШ 1,870; 95% ДИ 1,295–2,699, $p=0,001$) и сниженный уровень ИМТ (ОШ 0,891; 95% ДИ 0,851–0,933, $p=0,001$). Чувствительность и специфичность данной модели составляет 68,6% и 66,7 %, соответственно (ROC-анализ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез метаболического синдрома и артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением характеризуется сниженной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, что является фактором, повышающим риск развития этих состояний. На формирование отдельных компонентов метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением оказывают влияние: концентрация высокомолекулярного адипонектина и инсулина в крови на риск сниженной уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, концентрация общего адипонектина — на риск гипертриглицеремии.

Установлено, что для женщин с метаболическим синдромом характерно развитие атеросклероза общих сонных артерий, в формировании которого имеет большое значение снижение концентрации высокомолекулярного адипонектина и повышение вч-С-реактивного белка в крови.

Оценка уровня экспрессии гена *ADIPOQ* в образцах подкожной (ПЖТ) и висцеральной жировой ткани (ВЖТ) позволяет сделать вывод о том, что уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ выше, чем в ВЖТ у обследуемых без абдоминального ожирения, у женщин с абдоминальным ожирением, в том числе, без метаболического синдрома и с метаболическим синдромом. У женщин с абдоминальным ожирением уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани ниже, чем у женщин без абдоминального ожирения.

К генетическим предикторам, которые ассоциируются с низким риском метаболического синдрома и артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением, относится аллель G rs2241766 гена *ADIPOQ*, возможно это объясняется более высокой концентрацией протективного адипоцитокина — высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, у женщин имеющих этот вариант гена *ADIPOQ*.

Не выявлено ассоциации генетических вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* с концентрацией общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, а также с развитием метаболического синдрома и его компонентов. Вместе с тем, носительство варианта TT rs11646213 гена *CDH13* у женщин с абдоминальным ожирением ассоциируется с более высокой концентрацией общего адипонектина в крови, чем носительство аллеля А.

Особую когорту составляют женщины с абдоминальным ожирением без метаболических нарушений — МЗЛО. Благоприятный метаболический профиль этих женщин с абдоминальным ожирением определяется высокой концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови и низким индексом массы тела, а также носительством аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*.

Таким образом, выявление новых молекулярно-генетических предикторов метаболического синдрома и его компонентов позволит выделить группы высокого риска этих состояний и проводить в этих группах своевременную профилактику метаболического синдрома.

ВЫВОДЫ

1. Абдоминальное ожирение и метаболический синдром у женщин характеризуются снижением концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови. Снижение концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови менее 1,96 мкг/мл ассоциируется с повышенным риском метаболического синдрома, а концентрация высокомолекулярного адипонектина менее 4,6 мкг/мл увеличивает вероятность артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением.
2. У женщин с абдоминальным ожирением факторами, влияющими на снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, являются: сниженная концентрация высокомолекулярного адипонектина и гиперинсулинемия, а фактором, влияющим на вероятность гипертриглицеридемии, — сниженная концентрация общего адипонектина в сыворотке крови.
3. Признаки атеросклероза сонных артерий у женщин с абдоминальным ожирением чаще встречаются при метаболическом синдроме, чем у пациенток без метаболического синдрома, а сниженная концентрация высокомолекулярного адипонектина и повышенная концентрация вч-С-реактивного белка в сыворотке крови ассоциируются с увеличением риска наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях.
4. Носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением — жительниц Санкт-Петербурга ассоциируется с более высокой концентрацией высокомолекулярного адипонектина в крови, низким риском артериальной гипертензии и метаболического синдрома, чем носительство варианта ТТ. Ассоциации полиморфных вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* с метаболическим синдромом и его компонентами не выявлено.
5. У женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом — носителей варианта ТТ rs11646213 гена *CDH13* концентрация общего адипонектина в сыворотке крови выше, чем у носителей аллеля А.
6. Экспрессия гена *ADIPOQ* у женщин в подкожной жировой ткани выше, чем в висцеральной. У женщин с абдоминальным ожирением уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани ниже, чем у женщин без абдоминального ожирения. Экспрессия гена *ADIPOQ* в висцеральной и подкожной жировой ткани у больных абдоминальным ожирением, имеющих различные варианты rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ*, а также у женщин без метаболического синдрома и с метаболическим синдромом не отличалась.

7. Среди женщин с абдоминальным ожирением метаболически здоровые лица составляют 11,9%. Факторами, определяющими благоприятный метаболический профиль и нормотензию у женщин с абдоминальным ожирением, являются более низкие значения индекса массы тела, более высокая концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови и носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Женщинам с абдоминальным ожирением целесообразно определять концентрацию высокомолекулярного, а не общего адипонектина в сыворотке крови для оценки риска артериальной гипертензии и метаболического синдрома.

Пациенткам с абдоминальным ожирением рекомендовано проводить генетические исследования — определение полиморфных вариантов rs2241766 гена *ADIPOQ* с целью выявления групп повышенного риска артериальной гипертензии и метаболического синдрома для своевременной диагностики этих патологических состояний.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бровин, Д.Л. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у больных абдоминальным ожирением / **Д.Л. Бровин**, А.Е. Гаранина // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины : сб. тез. LXXI ежегодной итоговой науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. — СПб., 2010. — С. 9.
2. Баженова, Е.А. Про-натрийуретический пептид у пациентов с тяжелой степенью ожирения / Е.А. Баженова, О.Д. Беляева, А.В. Березина, Д.А. Колодина, **Д.Л. Бровин**, Т.Л. Каронова, Е.И. Николайчук, В.А. Кирмос, О.А. Беркович, Е.И. Баранова, Е.В. Шляхто // Тезисы. Российский национальный конгресс кардиологов. — М., 2012. — С. 55.
3. Баженова, Е.А. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / Е.А. Баженова, О.Д. Беляева, А.В. Березина, Т.Л. Каронова, Д.А. Колодина, **Д.Л. Бровин**, Т.З. Нанеишвили, Н.А. Корельская, Т.Г. Иванова, О.А. Беркович, Е.И. Баранова, Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т. 19, № 5. — С. 389–396.
4. Баженова, Е.А. Трансформирующий фактор роста β 1 у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / Е.А. Баженова, О.Д. Беляева, А.В. Березина, Е.Ю. Васильева, С.Е. Нифонтов, Т.А. Лозовая, О.В. Листопад, **Д.Л. Бровин**, Т.З. Нанеишвили, Я.В. Курт, О.А. Беркович, Е.И. Баранова, Е.В. Шляхто // Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Выпуск IX. Актуальные проблемы диагностики, терапии и реабилитации жителей блокадного Ленинграда и пациентов пожилого возраста. — СПб.: ООО Сотис-Меди, 2013. — С. 104–109.
5. Баженова, Е.А. Эпикардальный жир, ремоделирование сердца и диастолическая функция левого желудочка у больных абдоминальным ожирением / Е.А. Баженова, О.Д. Беляева, А.В. Березина, **Д.Л. Бровин**, С.Е. Нифонтов, О.В. Листопад, О.А. Беркович, Е.И. Баранова, Е.В. Шляхто // Трансляционная медицина. — 2014. — № 1. — С. 5–6.

6. **Беляева, О.Д. Уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / О.Д. Беляева, Д.Л. Бровин, А.В. Березина, Т.Л. Каронова, Е.А. Чубенко, О.А. Беркович, Е.И. Баранова // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20, № 5. — С. 109–118.**
7. Бровин, Д.Л. Уровень высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / Д.Л. Бровин, Т.З. Нанеишвилли, Р.Э. Попов, Н.А. Корельская // От научных исследований — к клинической практике : сб. науч. тр. студентов и молодых ученых кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г.Ф. Ланга. — СПб., 2014. — С. 12.
8. Корельская, Н.А. Показатели липидного профиля у больных абдоминальным ожирением — носителей различных генотипов гена, ассоциированного с количеством жировой массы и склонностью к ожирению / Н.А. Корельская, Д.Л. Бровин, Т.З. Нанеишвилли, Р.Э. Попов, Н.П. Лихоносков, А.П. Степанова // От научных исследований — к клинической практике : сб. науч. тр. студентов и молодых ученых кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга. — СПб., 2014. — С. 17.
9. Корельская, Н.А. T53820527A полиморфизм гена, ассоциированного с количеством жировой массы и склонностью к ожирению, у больных абдоминальным ожирением / Н.А. Корельская, Д.Л. Бровин, Т.З. Нанеишвили, Р.Э. Попов, О.Д. Беляева, О.А. Беркович // Диагностика и лечение ишемической болезни сердца: от В.И. Колесова до наших дней : сб. тез. науч.-практ. конф. с междунар. участием. — СПб., 2014. — С. 16.
10. Баженова, Е.А. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с абдоминальным ожирением / Е.А. Баженова, Д.Л. Бровин, Е.А. Полякова, Т.Г. Иванова, Н.А. Корельская, А.В. Березина, Т.Л. Каронова, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, Е.И. Баранова // От трансляционных исследований — к инновациям в медицине : тез. Юбил. науч. сессии, посвящ. 35-летию ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. — СПб., 2015. — С. 7.
11. Баженова, Е.А. I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и активность ренина плазмы у больных абдоминальным ожирением / Е.А. Баженова, Д.Л. Бровин, Т.З. Нанеишвили, Т.Л. Каронова, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, Е.И. Баранова // Сб. тез. Рос. нац. конгр. кардиологов. — М., 2015. — С. 84.
12. Бровин, Д.Л. Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена альдостерон-синтазы у больных абдоминальным ожирением / Д.Л. Бровин, Е.А. Баженова, Р.Э. Попов, О.Д. Беляева, А.В. Березина, Т.Л. Каронова, Н.А. Корельская, Т.Г. Иванова, С.Н. Пчелина, Е.И. Баранова, О.А. Беркович, Е.В. Шляхто // Ученые записки СПбГМУ имени акад. И. П. Павлова. — 2015. — Т. XXII, № 2. — С. 20–23.
13. **Бровин, Д.Л. T45G полиморфизм гена адипонектина у больных с метаболическими нарушениями без них / Д.Л. Бровин, О.Д. Беляева, А.В. Березина, Т.Л. Каронова, Е.А. Баженова, О.А. Беркович, Е.А. Чубенко, Е.И. Баранова // Российские дни сердца : материалы 4-го Междунар. образовательного форума «». — СПб., 2016. — С.16.**
14. Беляева, О.Д. Уровень адипоцитарного белка-транспортера жирных кислот 4 (FABP4) при абдоминальном ожирении у человека / О.Д. Беляева, Д.Л. Бровин, А.В. Березина,

- Т.Л. Каронова, В.Ю. Васильева, Е.А. Баженова, Е.А. Полякова, С.Н. Пчелина, О.А. Беркович, Е.И. Баранова, Е.В. Шляхто // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2017. — Т. 103, № 4. — С. 460–468
15. Копытова, А.Э. Ассоциация ОНП Pro12Ala (rs1801282) *PPARG* с уровнем мРНК в интраабдоминальной жировой ткани у женщин / А.Э. Копытова, М.А. Николаев, Т.С. Усенко, В.В. Мирошникова, Е.А. Баженова, О.А. Беркович, Е.И. Баранова, **Д.Л. Бровин**, А.А. Пантелеева, И.А. Семенова, О.Д. Беляева, С.Н. Пчелина // Медицинская генетика. — 2017. — № 2. — С. 26-29.
 16. Усенко, Т.С. Экспрессия генов *ITLN1*, *PPARγ* и *TNFα* в интраабдоминальной жировой ткани / Т.С. Усенко, В.В. Мирошникова, Е.А. Баженова, М.А. Николаев, **Д.Л. Бровин**, А.Э. Копытова, А.А. Пантелеева, Чжу Хе, И.А. Семенова, А.Е. Неймарк, О.А. Беркович, О.Д. Беляева, Е.И. Баранова, С.Н. Пчелина // Цитология. — 2017. — Т. 59, № 1. — С. 27–33.
 17. **Бровин, Д.Л.** Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением / **Д.Л. Бровин**, О.Д. Беляева, С.Н. Пчелина, А.В. Березина, Т.Л. Каронова, Е.А. Баженова, Д.А. Колодина, А.С. Бакулина, Е.А. Полякова, О.В. Листопад, Е.И. Николайчук, О.А. Беркович, Е.И. Баранова, Е.В. Шляхто // Кардиология. — 2018. — Т. 58, № 6. — С. 29–36.
 18. Разгильдина, Н.Д. Экспрессия гена *ADIPOQ* в подкожной и интраабдоминальной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения / Н.Д. Разгильдина, **Д.Л. Бровин**, И.А. Побожева, А.А. Пантелеева, В.В. Мирошникова, О.Д. Беляева, Е.И. Баранова, Е.А. Полякова, О.А. Беркович, С.Н. Пчелина // Цитология. — 2018. — Т. 60, № 7. — С. 531–535.
 19. **Бровин, Д.Л.** Общий и высокомолекулярный адипонектин у метаболически здоровых женщин с абдоминальным ожирением / Д.Л. Бровин, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, А.В. Березина, Е.А. Полякова, Е.А. Баженова, Т.Л. Каронова, Е.И. Баранова // Российские дни сердца : сб. тез. VII Междунар. образовательный форум. — СПб., 2019. — С. 165.
 20. **Бровин, Д.Л.** rs2241766 и rs266729 варианты гена адипонектина (*ADIPOQ*): ассоциация с концентрацией общего и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом / **Д.Л. Бровин**, К.В. Драчева, А.А. Пантелеева, О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, Т.Л. Каронова, Д.А. Колодина, Е.А. Полякова, А.Р. Волкова, С.Н. Козлова, О.А. Беркович, С.Н. Пчелина, Е.И. Баранова // Медицинская генетика. — 2019. — Т. 18, № 1 — С. 25-34.
 21. Berezina, A.V. Prevalence, Risk Factors, and Genetic Traits in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals (Research Article) [Electronic resource] / A.V. Berezina, O.D. Belyaeva, O.A. Berkovich, E.I. Baranova, T.L. Karonova, E.A. Bazhenova, **D.L. Brovin**, E.N. Grineva, E.V. Shlyakhto // BioMed Research International. — 2015. — P. 1–9. — Available at: URL: (<http://dx.doi.org/10.1155/2015/548734>).
 22. **Brovin, D.** C-reactive protein and high molecular weight adiponectin in women with abdominal obesity: carotid intima-media thickness of common carotid arteries / D. Brovin // Anitschkow Days. Symposium of the International Atherosclerosis Society. — СПб., 2016. — С. 26.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АН	— адипонектин
АО	— абдоминальное ожирение
АСБ	— атеросклеторические бляшки
ВЖТ	— висцеральная жировая ткань
ВМАН	— высокомолекулярный адипонектин
вч-СРБ	— С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом
ГБ	— гипертоническая болезнь
ГТТ	— глюкозотолерантный тест
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ДИ	— доверительный интервал
ИЗМТ	— избыточная масса тела
ИМТ	— индекс массы тела
ИР	— инсулиновая резистентность
КИМ ОСА	— комплекс интима – медиа общих сонных артерий
МЗЛО	— метаболически здоровые лица с ожирением
мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
МС	— метаболический синдром
МН	— метаболически нарушения
НД	— статистически недостоверно
ОАН	— общий адипонектин
ОНП	— однонуклеотидный полиморфизм
ОТ	— окружность талии
ОХС	— общий холестерин
ОШ	— отношение шансов
ПЖТ	— подкожная жировая ткань
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
САД	— систолическое артериальное давление
СД 2 типа	— сахарный диабет 2 типа
СРБ	— С-реактивный белок
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	— триглицериды
ХСЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности
ХСЛПНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности
<i>ADIPOQ</i>	— ген адипонектина
<i>CDH13</i>	— ген Т-кадгерин
GWAS	— полногеномный ассоциативный анализ
НОМА-ИР	— индекс инсулинорезистентности НОМА
IDF	— International Diabetes Federation (Международная федерация диабета)