

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**БРОВИН**

**Дмитрий Львович**

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

14.01.05 — кардиология

03.02.07 — генетика

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

**Беляева Ольга Дмитриевна**

доктор медицинских наук, доцент

**Пчелина Софья Николаевна**

доктор биологических наук

Санкт-Петербург — 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	18
1.1 Эпидемиология ожирения и метаболического синдрома, теории патогенеза и критерии диагностики метаболического синдрома, метаболически здоровые лица с ожирением .....	18
1.2 Адипонектин: структура, механизм действия, его роль в патогенезе метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний.....	23
1.2.1 Структура и молекулярные формы адипонектина .....	23
1.2.2 Рецепторы к адипонектину (AdipoR1, AdipoR2, T-кадгерин).....	26
1.2.3 Роль общего и высокомолекулярного адипонектина в патогенезе метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний.....	28
1.2.4 Роль общего и высокомолекулярного адипонектина в формировании атеросклеротического поражения сонных артерий .....	30
1.3 Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома .....	32
1.3.1 Ген адипонектина ( <i>ADIPOQ</i> ) .....	35
1.3.2 Ген T-кадгерина ( <i>CDH13</i> ) .....	38
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	42
2.1 Методика клинического исследования и характеристика обследованных групп.....	42
2.2 Методы исследования.....	52
2.2.1 Антропометрические измерения .....	52
2.2.2 Измерение артериального давления.....	52
2.2.3 Методика определения биохимических показателей .....	53
2.2.3.1 Методика оценки липидного спектра сыворотки крови, глюкозы плазмы крови, концентрации вч-С-реактивного белка в сыворотке крови.....	53

2.2.3.2 Методика определения концентрации инсулина в сыворотке крови, инсулинорезистентности.....	54
2.2.3.3 Методика определения концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови....	54
2.2.4 Молекулярно-генетические методы исследования .....	55
2.2.4.1 Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови человека .....	55
2.2.4.2 Идентификация полиморфного варианта rs2241766 (+45T>G) гена <i>ADIPOQ</i> .....	56
2.2.4.3 Идентификация полиморфного варианта rs266729 (-11377C>G) гена <i>ADIPOQ</i> .....	58
2.2.4.4 Идентификация полиморфного варианта rs11646213 (T>A) гена <i>CDH13</i> .....	59
2.2.4.5 Методика выделения тотальной РНК из образцов жировой ткани (подкожной и висцеральной) и методика определения экспрессии гена <i>ADIPOQ</i> в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани .....	61
2.3 Методика проведения ультразвукового доплерографического исследования общих сонных артерий.....	61
2.4 Статистическая обработка данных.....	62

Глава 3. КОНЦЕНТРАЦИЯ ОБЩЕГО, ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, У МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ЖЕНЩИНАМИ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И РАЗЛИЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ..	64
--	----

3.1 Концентрация общего, высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и без абдоминального ожирения, с абдоминальным ожирением	
---	--

и отдельными компонентами метаболического синдрома; результаты корреляционного анализа у женщин с абдоминальным ожирением.....	64
3.2 Результаты проспективного наблюдения за женщинами с абдоминальным ожирением без артериальной гипертензии с различной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови (3 года).....	68
3.3 Концентрация общего, высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением с метаболическим синдромом, без метаболического синдрома и у метаболически здоровых лиц с ожирением .....	72
<b>Глава 4. МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НИХ, У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И У МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ .....</b>	
<b>76</b>	
4.1 Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин без абдоминального ожирения, с абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и у метаболически здоровых лиц с ожирением .....	76
4.2 Факторы, влияющие на морфометрические изменения в общих сонных артериях у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом .....	82
<b>Глава 5. ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА <i>ADIPOQ</i> В ПОДКОЖНОЙ И ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И У МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ. rs2241766 (+45T&gt;G) И rs266729 (-11377C&gt;G) ВАРИАНТЫ ГЕНА <i>ADIPOQ</i>, rs11646213 (T&gt;A) ВАРИАНТ ГЕНА <i>CDH13</i>, КОНЦЕНТРАЦИЯ ОБЩЕГО, ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, УРОВЕНЬ мРНК ГЕНА <i>ADIPOQ</i> В ПОДКОЖНОЙ</b>	

И ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, У МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕРОЯТНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЕГО ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ (результаты пошагового логистического регрессионного анализа).....	89
5.1 Экспрессия гена <i>ADIPOQ</i> в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом и у метаболически здоровых лиц с ожирением .....	89
5.2 rs2241766 (+45T>G) и rs266729 (-11377C>G) варианты гена <i>ADIPOQ</i> , rs11646213(T>A) вариант гена <i>CDH13</i> , концентрация общего, высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, уровень мРНК гена <i>ADIPOQ</i> в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, у метаболически здоровых лиц с ожирением. Факторы, влияющие на вероятность метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин с абдоминальным ожирением (результаты пошагового логистического регрессионного анализа).....	93
5.2.1 Частоты вариантов rs2241766 (+45T>G) и rs266729 (-11377C>G) гена <i>ADIPOQ</i> у женщин с абдоминальным ожирением и у женщин без абдоминального ожирения.....	93
5.2.2 Частоты вариантов rs11646213 (T>A) гена <i>CDH13</i> у женщин с абдоминальным ожирением и у женщин без абдоминального ожирения .....	103
5.2.3 Факторы, влияющие на риск метаболического синдрома и его отдельных компонентов (пошаговый логистический регрессионный анализ).....	109
ОБСУЖДЕНИЕ .....	118

ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	140
ВЫВОДЫ .....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	184
Приложение А (справочное). Патент на изобретение № 2549462 .....	184

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации (РФ) в 2016 году» 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 [285]. При обследовании взрослого населения в РФ от 25 до 64 лет ИЗМТ была выявлена у 34,3% , а ожирение диагностировалось у 30,3% обследованных [271]. Установлено, что при ожирении, и в большей степени при абдоминальном ожирении (АО), повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и другой коморбидной патологии [9, 176]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что наибольшая встречаемость АО наблюдается среди женщин [35, 169, 286]. Так, в России по данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АО среди мужчин составила 44,0%, а среди женщин — 61,8% [35].

АО 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 другие [18, 189].

Многие исследователи придерживаются точки зрения, что одним из основных механизмов, приводящим к возникновению метаболических и других нарушений при АО может быть дисбаланс адипоцитокинов (биологически

активных веществ, вырабатываемых жировой тканью), который характеризуется снижением уровня протективных и повышением концентрации провоспалительных факторов [128, 225].

Адипонектин (АН) — один из основных протективных адипоцитокинов. Снижение концентрации АН отмечается у больных ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), артериальной гипертензией (АГ), МС и другой патологией [58, 134, 352]. Известно, что в крови АН циркулирует в виде нескольких молекулярных форм: гексамеров, тримеров и в высокомолекулярной форме [289]. 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 [45, 342, 352].

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 [124]. К генам, способствующим развитию различных метаболических нарушений у человека относят ген лептина (*LEP*), ген рецептора меланокортина — 4, ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (*FTO*), ген адипонектина (*ADIPOQ*) и ряд других генов [140].

В промоторе гена *ADIPOQ* описан вариант rs266729, представляющий собой однонуклеотидную замену цитозина на гуанин (–11377C>G). Данная замена локализуется в области регуляции транскрипции гена *ADIPOQ*, что может оказывать влияние на концентрацию АН в сыворотке крови, и ассоциируется с риском развития СД 2 типа, МС и ССЗ [87, 117, 212]. В экзоне 2 гена *ADIPOQ* описан однонуклеотидный полиморфизм (+45T>G), представляющий собой синонимичную мутацию GGT на GGG в локусе rs2241766, которая также, по данным ряда исследований, ассоциируется с изменением концентрации АН в сыворотке крови, риском СД 2 типа, МС и ССЗ [109, 110, 117, 325].

Известно, что Т-кадгерин — рецептор к гексамерной и высокомолекулярной форме АН, холестерину липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), кодируется



геном *CDH13* [199, 323]. Описан однонуклеотидный полиморфизм гена *CDH13* — rs11646213 (T>A), представляющий собой замену аденина на тимин. Аллель A rs11646213, расположенный в промоторной области гена *CDH13* ассоциируется со сниженной концентрацией АН в сыворотке крови, риском развития отдельных компонентов МС [15, 322, 331, 349].

Адипонектин вырабатывается преимущественно белой жировой тканью, однако не ясно, жировая ткань какой локализации (подкожная или висцеральная) оказывает наибольшее влияние на его концентрацию в сыворотке крови, и процесс формирования МС у женщин с АО [297, 299].

В ряде популяционных исследований было показано, что, несмотря на наличие ожирения, у некоторых лиц, определяются нормальные уровни артериального давления, липидов и глюкозы крови. Эту субпопуляцию пациентов с ожирением принято называть метаболически здоровые лица с ожирением (metabolically healthy obese, МЗЛО) [256, 313]. 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 [335, 347]. 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 адипонектина, генетических факторов в патогенез метаболических нарушений, метаболического синдрома и ассоциированных с ним состояний при ожирении, и поиск возможностей прогнозирования МС, в том числе, у женщин с абдоминальным ожирением.

## Степень разработанности темы исследования

Согласно данным системы поиска Pubmed [249] с 2014 по 2019 год опубликовано 26 922 резюме и полнотекстовых статей, посвященных проблеме метаболического синдрома.

Известно, что при ожирении происходит повышение выработки жировой тканью провоспалительных молекул (лептин, резистин и другие), и снижается секреция протективных адипоцитокинов (адипонектина, оментина-1 и других) [225]. Продолжается изучение вклада адипоцитокинов, и прежде всего, адипонектина и его различных молекулярных форм в формирование метаболического синдрома, ассоциированных с ним состояний, так как результаты опубликованных работ во многом противоречивы [45, 142, 173, 342, 343, 352].

В настоящее время среди исследователей активно ведется поиск молекулярно-генетических факторов риска метаболического синдрома. На сегодняшний день описано более 300 вариантов различных генов, в том числе 84 варианта в исследованиях GWAS, которые могут ассоциироваться с риском метаболического синдрома [140, 185]. Вместе с тем, существуют немногочисленные исследования, в которых оценивалась ассоциация различных метаболических показателей с аллельными вариантами, обусловленными полиморфизмами генов оперирующего в метаболизме адипонектина rs2241766 и rs266729 и Т-кадгерина rs11646213 в РФ, а результаты их неоднозначны, только часть исследований подтверждает связь исследуемых генетических вариантов с МС и уровнями различных молекулярных форм адипонектина [4, 29, 43, 64].

Несмотря на пристальное внимание исследователей в последние годы к когорте лиц с ожирением, но без метаболических нарушений, до конца не уточнены патогенетические механизмы, лежащие в основе этого феномена [258, 287].

Таким образом, исследование различных молекулярных форм адипонектина и полиморфных вариантов гена *ADIPOQ* и *CDH13*, участвующих в регуляции

адипонектина в крови, может иметь значение для определения риска развития метаболического синдрома и ассоциированных с ним состояний у женщин с абдоминальным ожирением.

### **Цель исследования**

Определить роль общего и высокомолекулярного адипонектина, полиморфных вариантов rs2241766, rs266729, гена адипонектина (*ADIPOQ*) и rs11646213 гена Т-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 ТТ rs11646213 гена *CDH13* ассоциируется с повышенной концентраций 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 TT 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 адипоцитокином, 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

синдромом и его компонентов у женщин с абдоминальным ожирением. Для женщин с абдоминальным ожирением — носителей варианта ТТ 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).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу ММЦ Согаз, НИЛ артериальной гипертензии научно-исследовательского института ССЗ научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова». Оформлен патент на изобретение «Способ определения фактора риска артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением» (Авторы: Беляева О.Д., Бровин Д.Л., Чубенко Е.А., Березина А.В., Листопад О.В., Беркович О.А., Каронова Т.Л., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. (Пат. 2549462 от 30.03.2015. Заявка № 2014121907. Оpubл. 27.04.2015 г. БИ № 12)) (Приложение А).



## **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).

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Эпидемиология ожирения и метаболического синдрома, теории патогенеза и критерии диагностики метаболического синдрома, метаболически здоровые лица с ожирением

Ожирение — это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания [51]. На сегодняшний день, ожирение является глобальной проблемой здравоохранения во всем мире, в том числе и в РФ. По данным ВОЗ на 2016 г. встречаемость лиц с избыточным весом и ожирением в мире составляла 39%, и самая высокая встречаемость ожирения отмечалась в США, Турции, Саудовской Аравии и Египте [285]. При этом, распространенность ожирения в мире среди женщин составляла 15,1% (14,0–16,2%), что выше, чем у мужчин — 11,1% (10,2–12,2%) [285]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о высокой распространенности ожирения и в России. По данным ВОЗ в 2016 г. в России 26,9% (21,3–32,8%) женщин и 18,1% (13,3–23,5%) мужчин имели ожирение [285].

Встречаемость ожирения и избыточной массы тела (ИЗМТ) в различных регионах России различается. Так, согласно данным Л.В. Меньшикова и соавторов (2017), у жителей г. Иркутска в возрасте старше 18 лет встречаемость ИЗМТ составила 44%, а ожирения — 16,7% [22]. В результате обследования некоренного населения Якутии (Республика Саха), Е.С. Кылбановой и соавторами (2005) была выявлена высокая встречаемость ожирения — до 48% у женщин и 27% у мужчин [14]. Согласно данным многоцентрового эпидемиологического

исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 2012–2014 гг. в 13 регионах России, при обследовании 21 768 человек: 8 304 мужчин и 13 464 женщин было установлено, что встречаемость ожирения среди женщин выше (30,8%), чем у мужчин (26,9%) [26].

Известно, что ожирение увеличивает риск развития целого ряда заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ), атеросклеротическое поражение артерий, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) [265, 294, 334].

В настоящее время существуют различные диагностические критерии ожирения, такие, как ИМТ, окружность талии (ОТ), отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) [51]. Несмотря на то, что в клинической практике, по-прежнему широко используемым критерием диагностики ожирения является ИМТ, имеются некоторые ограничения его применения. Следует учитывать, что ИМТ рассчитывается на основании массы тела, включающего жировую, мышечную и костную ткань. В итоге существует вероятность постановки неверного диагноза «ожирение» лицам, имеющим большую мышечную массу и, вследствие этого, повышенный ИМТ. В то же время, наличие у пациента ИМТ в диапазоне нормальных значений не исключает наличие избыточного количества жира в организме. С этой точки зрения, как было показано в многочисленных исследованиях, показатель ОТ, отражающий наличие абдоминального ожирения (АО), в большей степени связан с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с ожирением, что позволило использовать этот показатель в качестве суррогатного маркера выраженности АО [60].

По данным различных авторов распространенность АО в Европейских странах колеблется до 45,8% среди женщин и до 35,7% среди мужчин [281, 314]. В исследовании China Health and Nutrition Survey (1993–2009) было установлено, что распространенность АО за 17 лет среди женщин выросла с 27,8% до 45,9%, а у мужчин с 8,5% до 27,8% [305]. По данным X. Huang (2017), в исследовании, проведенном в Китае, АО было диагностировано у 8,6% мужчин и 11,3% женщин [286]. В США с 2001 г. по 2016 г. распространенность АО выросла у обоих полов с  $49,0 \pm 0,8\%$  до  $58,4 \pm 1,7\%$  [206]. В исследовании, выполненном в США, было

установлено, что частота АО более чем на 20% выше у женщин, чем у мужчин [280]. В России встречаемость АО (IDF, 2005) составляет от 57,7% до 84,5% в зависимости от региона, где проводилось исследование [36]. В 2018 г. опубликованы результаты исследования, в котором распространенность АО в различных регионах России у лиц в возрасте от 25–64 лет составляет 55%, (61,8% среди женщин и 44% среди мужчин) [35]. Обращает на себя внимание тот факт, что встречаемость АО среди женщин в России, как и в большинстве других стран мира, выше, чем у мужчин.

Известно, что АО является одним из неотъемлемых компонентов метаболического синдрома (МС), представляющего собой комплекс факторов риска ССЗ и включающего АГ, дислипидемию, нарушения обмена глюкозы [240, 247].

Развитие метаболического синдрома является результатом сложного взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды (гиподинамия, избыточное потребление калорий и другие). Установлено, что МС и его компоненты ассоциируются с увеличением риска различных ССЗ причем, по мнению Y. Kokubo и соавторов (2008), повышение риска ССЗ происходит пропорционально увеличению количества компонентов МС [20, 27, 48, 50, 202, 282]. Более того, в некоторых работах было показано, что риск ССЗ у женщин с МС выше, чем у мужчин [351].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о гендерных отличиях во встречаемости МС [148]. В исследовании А.Г. Полупанова и соавторов (2016) было показано, что в Кыргызской Республике распространенность МС (АНА/NHLBI, 2009) среди женщин выше, чем среди мужчин (33,3% и 27,7%, соответственно) [37]. В работе Д.П. Цыгановой и соавторов было установлено, что для лиц женского пола (некоренных шорок) встречаемость МС (IDF, 2005) в Горной Шории выше, чем среди мужчин и составляет в разных возрастных группах от 15,4% до 77,4% [24]. По данным крупнейшего международного исследования, выполненного на территории России, распространенность МС

(NCEP-АТР III, 2001) среди городской сибирской популяции в возрасте 45–69 лет составила 33% у женщин и 18% у мужчин [53].

На сегодняшний день различными исследовательскими группами было предложено большое количество диагностических критериев МС (ВОЗ, NCEP-АТР III (2001), АНА/NHLBI (2009), IDF (2005), IJS (2009), ВНОК (2007)) [40, 90, 191, 209, 340]. Однако основным и обязательным компонентом МС, абдоминальное ожирение было выделено экспертами Международной Федерации по изучению диабета (IDF) в 2005 г. В России в 2009 г. были приняты свои критерии АО и МС, которые существенно не отличаются от рекомендаций IDF (2005) [40]. Формирование различных критериев МС было связано с изменением взглядов различных экспертных групп на механизмы его формирования (глюкозоцентрическая, липоцентрическая теории) [259]. По мере уточнения эндокринной функции жировой ткани, стала развиваться адипоцитокиновая теория развития МС [238].

В настоящее время представление о роли ожирения в развитии различных патологических состояний, ассоциированных с ним, не лимитируется морфологическими изменениями, связанными с накоплением жировой ткани. Как известно, выделяют различные типы жировой ткани: белую, бурую, бежевую [221]. Белая жировая ткань секретирует различные вещества, называемые адипокинами (адипоцитокинами) [225]. Среди них адипонектин, лептин, фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), оментин 1, белок-связывающий жирные кислоты 4 (FABP-4) и другие [128]. Все они принимают участие в регуляции различных процессов в организме: влияют на пищевое поведение, обмен глюкозы, на процессы сосудистого воспаления, на активность симпатической нервной системы и многие другие процессы [346]. Возникающий при АО дисбаланс адипоцитокинов может приводить к повышению артериального давления, нарушению липидного обмена, обмена глюкозы, то есть к формированию, как отдельных компонентов МС, так и полного МС [128].

В настоящее время среди исследователей обсуждается наличие пациентов, имеющих ожирение, у которых при этом нет факторов риска ССЗ, что было

подтвержден в эпидемиологических исследованиях [6, 224]. Эту группу пациентов принято называть метаболически здоровые лица с ожирением (МЗЛО). Распространенность МЗЛО колеблется от 2% до 50% среди пациентов с ожирением. Необходимо подчеркнуть, что такой достаточно высокий разброс встречаемости МЗЛО обусловлен, прежде всего тем, что среди исследователей нет единого мнения о критериях метаболического здоровья у лиц с ожирением [254, 256, 313]. Как правило, к группе метаболически здоровых лиц с ожирением относят пациентов, которые кроме ожирения не имеют ни одного, ассоциированного с ожирением патологического состояния — артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений обмена глюкозы, то есть компонентов МС. Ряд исследователей считает, что эти пациенты имеют и нормальную чувствительность тканей к инсулину [218].

В крупном исследовании, в котором приняли участие 6 809 пациентов с  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$  было показано, что метаболическое здоровье у лиц ожирением не является стабильным показателем будущего риска ССЗ [257]. Вместе с тем, К. Dhana и соавторы (2016) установили, что наличие метаболически здорового ожирения у пациента пожилого возраста не повышает риск развития ССЗ, по сравнению с этим риском у пациентов без ожирения и без метаболических нарушений [255]. Напротив, в исследовании N. Eskel и соавторов (2018) было показано, что у женщин с ожирением без метаболических нарушений риск ССЗ выше, чем у женщин без ожирения и метаболических нарушений [345].

Причины метаболического здоровья у лиц с ожирением в настоящее время активно уточняются. Было установлено, что метаболическое здоровье при ожирении может определяться низкими показателями оксидативного стресса, низкой концентрацией С-реактивного белка (СРБ), TNF- $\alpha$ , интерлейкин-6 (IL-6) [77, 258, 274, 287]. Более того, в ряде исследований было показано, что метаболическое здоровье у лиц с ожирением ассоциируется с низкой концентрацией лептина, резистина и высокой концентрацией общего адипонектина (ОАН) в крови [34, 77, 327]. Предполагается, что генетическая составляющая так же может вносить свой вклад в отсутствие метаболических

нарушений при ожирении. Так, в одном из исследований было установлено, что у МЗЛО реже встречалось носительство варианта T45T rs2241766 гена *ADIPOQ*, чем у больных с ожирением и метаболическими нарушениями [287]. В работе М.А. Бояриновой и соавторов (2018) у жителей Санкт-Петербурга была выявлена ассоциация варианта TT rs9939609 гена *FTO* с метаболическим здоровьем у лиц с ожирением [5]. В исследовании L. Li и соавторов (2016), было установлено, что неблагоприятный метаболический профиль у детей с ожирением обусловлен носительством варианта rs2237892 гена *KCNQ1*, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу калиевого канала I [200].

Таким образом, распространенность ожирения, в том числе, АО и МС чрезвычайно высока во всем мире. Большой разброс встречаемости ожирения, МС и метаболического здоровья у лиц с ожирением обусловлен в первую очередь различными критериями диагностики этих состояний, что является одной из значимых проблем в их изучении. Однако, несмотря на разные способы их диагностики, распространенность ожирения и МС по данным различных авторов остается высокой, причем выше у женщин, чем у мужчин, что возможно, обусловлено патогенетическими особенностями возникновения этой патологии у женщин, в частности особенностями адипоцитокинового профиля.

## **1.2 Адипонектин: структура, механизм действия, его роль в патогенезе метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний**

### ***1.2.1 Структура и молекулярные формы адипонектина***

В последние годы внимание большого количества исследователей направлено на изучение протективных адипоцитокинов, среди которых особый интерес представляет адипонектин.

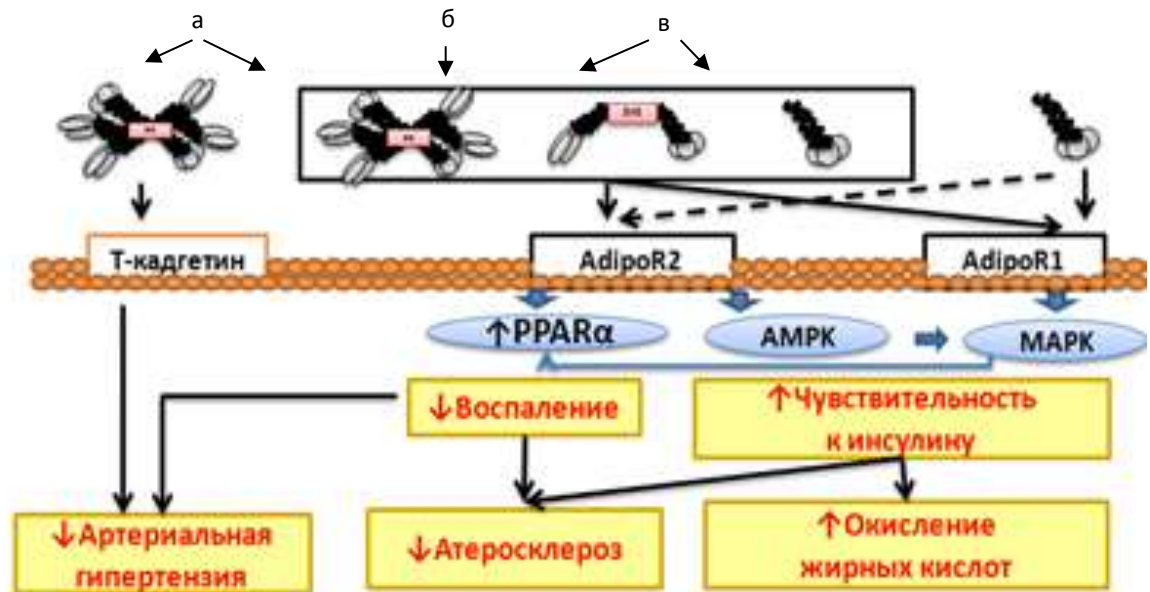
Адипонектин (АН) — белок, состоящий из 244 аминокислотных остатков, который был открыт в 1995 году в университете Осака в Японии, как транскрипт белой жировой ткани [56]. Молекулярная масса АН составляет 30 кДа [56]. Первичная структура АН включает в себя четыре домена [216].

Глобулярный домен находится на С-концевом участке АН и состоит из 65 аминокислотных остатков. Он похож по структуре с маннансвязывающим белком гепатоцитов, сурфактант легких, TNF $\alpha$ , С1q. В экспериментальных работах на мышах было показано, что этот домен может принимать участие в регуляции массы тела и окислении жирных кислот [288]. Коллагеноподобный домен располагается на N-концевом остатке мономера адипонектина [216].

В проведенных исследованиях установлено, что концентрация ОАН в крови у здорового человека составляет от 1,9 до 20,2 мкг/мл [47, 272]. В ряде работ были выявлены гендерные отличия в концентрации ОАН в сыворотке крови: у женщин концентрация АН в крови выше, чем у мужчин [24]. Данные различия, по мнению ряда авторов связаны с тем, что у лиц мужского пола мужские половые гормоны способны ингибировать продукцию АН [96]. Кроме этого, в исследовании М. Adamczak и соавторов (2005) было показано, что концентрация эстрогенов в сыворотке крови не оказывает влияние на секрецию АН, а андрогены подавляют её [89]. Несмотря на этот факт, до настоящего времени остается не ясным, каким образом половые гормоны могут регулировать уровень АН в крови.

Было установлено, что АН циркулирует в кровотоке в различных молекулярных формах [62] (рисунок 1). Изомеры АН представлены следующими формами: низкомолекулярный АН (НМАН), средномолекулярный АН (СМАН) и высокомолекулярный АН (ВМАН). Мономеры АН в крови не обнаружены и, это может быть свидетельством того, что полимеризация АН происходит внутри клетки [204]. Известно, что концентрация ВМАН преобладает во внутриклеточном пространстве, тогда как концентрация НМАН наибольшая во внеклеточном пространстве [149].





а — высокомолекулярный адипонектин; б — гексамер (среднемолекулярный адипонектин);  
в — тример (низкомолекулярный адипонектин).

Рисунок 1 — Изомеры адипонектина.

Структура адипонектиновых рецепторов [адаптировано из 62, 216]

Некоторые исследователи предполагают, что ВМАН является наиболее активной формой АН [265], так как оказывает большее влияние на чувствительностью тканей к инсулину, и в большей степени, чем другие формы АН связан с наличием АО и окислением липидов [72]. Интересен тот факт, что ВМАН может циркулировать в кровотоке в виде двух форм — букето- и веероподобной формы, причем активной формой ВМАН является букетоподобная [289]. По данным различных авторов концентрация ВМАН в крови у здоровых людей составляет от 1,27 до 8,35 мкг/мл [92, 342].

У женщин концентрация не только ОАН, но и ВМАН выше в крови, чем у мужчин [177]. Более того, S. Matsui и соавторы (2013) установили, что концентрация ВМАН зависит не только от пола, но и наличия и давности менопаузы у женщин [154]. Несмотря на это, сниженная концентрация ВМАН может ассоциироваться с риском МС как у мужчин, так и у женщин [242].

### 1.2.2 Рецепторы к адипонектину (*AdipoR1, AdipoR2, T-кадгерин*)

Результаты исследований свидетельствуют о том, что снижение концентрации АН в сыворотке крови, а также развитие МС и различных ССЗ может быть обусловлено нарушением процессов секреции и взаимодействия АН с клеткой-эффектором [244]. Изучение этих процессов представляет определенный интерес для понимания патогенеза МС и ССЗ, которые ассоциируются с ожирением. В настоящее время установлено, что секреция АН из эндоплазматической сети, происходит при участии различных белков, но наиболее значимый из них — белок 1, активирующий домен белка Arg (GGA1), так как известно, что изменение экспрессии гена данного белка влияет на концентрацию АН в крови [304].

После секреции АН связывается со специфическими рецепторами на мембранах клеток, причем различные изоформы АН взаимодействуют с определенными типами рецепторов, через которые данный белок реализует свои эффекты (рисунок 1).

Установлено, что глобулярный АН имеет высокое сродство с адипонектиновым рецептором 1 типа (*AdipoR1*) [326]. Данный тип рецептора высоко экспрессируется в скелетных мышцах, и в более низких количествах в мозге, сердце, почках, печени, плаценте, легких, селезенке и лейкоцитах [65]. Другим типом рецептора, с которым взаимодействует АН является адипонектиновый рецептор 2 типа (*AdipoR2*). Данный тип рецептора имеет среднее сродство к глобулярному АН и ОАН и высоко экспрессируется в печени [65]. АН через рецепторы 1 и 2 типов запускает внутриклеточный каскад реакций, главным образом, в печени и мышцах, тем самым, уменьшая уровень глюкозы и липидов в крови [216]. В мышечной ткани АН усиливает окисление жирных кислот и поглощение глюкозы, а в печени подавляет глюконеогенез, а также влияет на процессы воспаления и другие процессы в организме [144, 223, 353].

Еще один рецептор, с которым взаимодействует АН — Т-кадгерин (кадгерин-13, Н (heart)-кадгерин). Т-кадгерин является представителем

суперсемейства кадгеринов — гликопротеинов, участвующих в адгезионных межклеточных контактах, активность которых проявляется в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$  [319]. В зависимости от своих структурных особенностей кадгерины подразделяются на 3 типа: I, II и III. Классические кадгерины (I и II типы) состоят из 2 частей: внеклеточной и внутриклеточной части. Внеклеточная часть имеет специфическую пятидоменную структуру. Домены обозначаются как EC-1–5. Внутриклеточная часть взаимодействует с различными компонентами цитоскелета, такими как  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, p120-катенины, участвуя в сигнальных каскадах и обеспечивая сильные межклеточные контакты [317]. T-кадгерин является атипичным кадгерином, который имеет ряд структурных особенностей [320]. В отличие от типичных кадгеринов, у него отсутствует внутриклеточная часть [319]. В связи с тем, что T-кадгерин не имеет прямого контакта с цитоскелетом, он не принимает участия в образовании стабильных межклеточных контактов, и способен лишь к слабым гомофильным взаимодействиям, помимо этого, он исполняет роль рецептора. Впервые T-кадгерин был обнаружен В. Ranscht и соавторами (1991) в нервной системе куриного эмбриона [291]. В 1994 г. Н. Tanihara и соавторы обнаружили и описали человеческий гомолог T-кадгерина, аминокислотная последовательность которого на 82% оказалась идентична куриному [145]. В последующие годы было установлено, что у человека самый высокий уровень T-кадгерина — в сердце, аорте и артериях [127]. Имеются лишь единичные исследования, посвященные изучению экспрессии T-кадгерина в адипоцитах и преадипоцитах, и их результаты свидетельствуют о слабом уровне его экспрессии [160, 229]. Установлено, что T-кадгерин человека синтезируется в виде препробелка длиной 713 аминокислотных остатков и его молекулярный вес составляет от 90 до 130 кДа [317, 333]. Возможно, это связано с тем, что он имеет разные изоформы: проформа (p130) и зрелая форма (p105) [267]. Предполагается, что наличие различных изоформ связано с альтернативным сплайсингом, посттрансляционной модификацией и процессингом в различных типах клеток.

Вначале было установлено, что T-кадгерин является рецептором для холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), а в последующие годы

появились свидетельства того, что он может быть рецептором для гексамерной и высокомолекулярной формы АН [199, 323]. Показано, что у мышей, нокаутных по Т-кадгерину, изменен уровень фосфорилирования АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК) в кардиомиоцитах, а в эндотелиальных клетках, при подавлении Т-кадгерина, увеличивается адипонектин-стимулированное фосфорилирование внеклеточной сигнально-регулируемой киназы (Erk1/2) [324]. Кроме этого, установлено, что изменение концентрации Т-кадгерина в крови может влиять на чувствительность тканей к инсулину, активность NO-синтазы, миграцию эндотелиальных клеток и ангиогенез, а также сократительную активность гладкомышечных клеток артерий [165, 321]. Однако, запускается ли при связывании с АН внутриклеточная сигнализация через Т-кадгерин, в настоящее время до конца не определено.

### ***1.2.3 Роль общего и высокомолекулярного адипонектина в патогенезе метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний***

В настоящее время известно, что АН обладает кардиопротективными, противовоспалительными, антиатерогенными и антидиабетическими свойствами [111, 239, 346]. Эти выводы были сделаны в результате полученных данных в эксперименте на животных и в дальнейшем подтверждены в исследованиях, выполненных у человека [74, 81, 93, 98, 151, 268].

Механизмы влияния АН на клетки-мишени представлены на рисунке 2.

Установлено, что при взаимодействии АН с различными клетками замедляются процессы апоптоза, снижается окислительный стресс и процессы воспаления. Кроме того АН способствует увеличению поглощения глюкозы мышцами и гепатоцитами, что ведет к снижению концентрации свободных жирных кислот в крови, а также к повышению чувствительности тканей к инсулину [183].



Рисунок 2 — Механизмы влияния адипонектина на клетки-мишени

[адаптировано из 183]

В ряде исследований было установлено, что сниженная концентрация ОАН в крови ассоциируется с повышенными значениями ОТ, ИМТ, дислипидемией, АГ, инсулинорезистентностью (ИР), СД 2 типа, МС и риском ишемической болезни сердца (ИБС) [58, 134, 261, 352].

Результаты клинических исследований указывают на то, что риск МС и его отдельных компонентов может быть обусловлен сниженной концентрацией не только ОАН, но других его молекулярных форм в крови [45, 237]. Так, D. Sushama и соавторы (2013) установили, что сниженная концентрация только ВМАН ассоциируется с риском ИР и СД 2 типа [344]. Вместе с тем M. Baumann и соавторы (2009) выявили, что уровни систолического и диастолического артериального давления в большей степени ассоциированы с уровнем низкомолекулярной формы АН, а не с уровнями ОАН и ВМАН у лиц с ожирением [92]. Более того, в ряде исследований было показано, что сниженная концентрация как ОАН, так и ВМАН в крови ассоциируются с различными компонентами МС (сниженной концентрацией ХСЛПВП, гипертриглицеридемией и ИР [134, 342]. В другой работе было продемонстрировано, что сниженная концентрация ОАН, ВМАН, НМАН в крови

ассоциируются с повышенным риском ИР и СД 2 типа с риском ССЗ, включая инфаркт миокарда, ишемический инсульт и атеросклероз периферических артерий [120, 213].

Несмотря на результаты большинства исследований, в которых была установлена связь между сниженной концентрацией ОАН и не благоприятным метаболическим профилем, а также более высоким риском ССЗ, в последнее время появились работы, в которых получены парадоксальные результаты. Так, в ряде исследований, была выявлена ассоциация между повышенной концентрацией ОАН и риском развития ИБС, включая инфаркт миокарда, риском сердечной недостаточности, ишемического инсульта, а также повышенной смертностью от ССЗ и общей смертностью [142, 275, 293]. Более того, в ряде работ было показано, что повышенная концентрация не только ОАН, но и ВМАН ассоциируется с общей смертностью и смертностью от ССЗ, а также с повышенным риском фибрилляции предсердий у пожилых пациентов, независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска [236, 244]. Предполагается, что данный «феномен» может быть обусловлен снижением чувствительности тканей-мишеней к действию АН, то есть возникновением адипонектиновой резистентности [167]. Однако до настоящего времени не установлены причины данного «феномена», и не определено, может ли повышенная концентрация АН способствовать развитию ССЗ.

#### ***1.2.4 Роль общего и высокомолекулярного адипонектина в формировании атеросклеротического поражения сонных артерий***

Установлено, что ожирение является фактором риска атеросклероза. Известно, что одним из ранних признаков развития атеросклероза является утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ ОСА), определяемое с помощью ультразвукового метода [241, 278]. Ранее в многочисленных исследованиях было показано, что утолщение КИМ ОСА более

0,9 мм является ранним маркером атеросклеротического поражения артерий, а также независимым фактором риска инфаркта миокарда, инсульта и другой сердечно-сосудистой патологии [115, 130, 131, 278]. Более того, Y. Nishizawa и соавторы (2003) установили, что утолщение КИМ ОСА является фактором риска смерти от ССЗ [211].

В некоторых исследованиях было показано, что ожирение и МС ассоциируется не только с увеличением толщины КИМ ОСА, но и с риском развития атеросклеротических бляшек (АСБ) в общих сонных артериях [347]. Так, в крупном метаанализе, в который было включено 19 696 пациентов выявлена ассоциация между МС и утолщением КИМ ОСА, а так же риском АСБ в общих сонных артериях [112]. Причины, приводящие к увеличению толщины КИМ ОСА и развитию АСБ в ОСА при абдоминальном ожирении и МС, в настоящее время до конца не изучены и продолжают уточняться. Предполагается, что в патогенезе атеросклеротического поражения сонных артерий при этой патологии, помимо таких факторов как атерогенная дислипидемия, АГ и гиперинсулинемия, немаловажную роль играет дисбаланс адипоцитокинов [220, 235].

В ряде работ был проанализирован вклад различных молекулярных форм АН в развитие атеросклеротического поражения общих сонных артерий. Так, в J.R. Kizer и соавторы (2013) установили, что снижение концентрации ОАН и ВМАН может ассоциироваться с утолщением КИМ ОСА у пожилых пациентов [120]. Однако, H. Mangge и соавторы выявили связь только между сниженной концентрацией ВМАН и утолщением КИМ ОСА у подростков с ожирением [277]. Вместе с тем, в других исследованиях аналогичных закономерностей выявлено не было [330]. В ряде исследований было показано, что не только утолщение КИМ, но и наличие АСБ в сонных артериях ассоциируется с низким уровнем АН в крови [66, 73]. Так в исследовании H. Dessen и соавторов (2014) у пациентов с АО и ревматоидным артритом было показано, что риск АСБ в сонных артериях определяется низким уровнем не только ОАН, но и ВМАН, однако у пациентов без АО таких закономерностей не получено [66].

### 1.3 Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома

В последние годы генетические исследования активно внедряются в медицинскую науку и практику. Проведение геном-ассоциированных исследований (Genome-Wide Association Studies, GWAS) — это метод, способствующий идентификации различных болезней и генетических нарушений у человека, основанный на разделении генома на нуклеотиды, который помогает найти их определённую последовательность, характерную для конкретных заболеваний, в том числе, для ожирения и МС [141].

МС относится к многофакторным заболеваниям, которые являются результатом сочетанного сочетанного эффекта неблагоприятных внешних условий и индивидуальных особенностей генома человека.

В патогенез МС вовлекаются много разных функционально взаимосвязанных генов. Наряду с генами, провоцирующими начало болезни, всегда присутствуют второстепенные гены, фенотипические эффекты которых во многом определяются средовыми факторами. Идентификация этих генов, а также ген-генных взаимодействий при многофакторных заболеваниях — важная задача современной медицины [12].

В связи с отсутствием единых критериев для диагностики МС возникает существенная проблема для проведения генетических исследований в этой группе пациентов. По данным близнецовых и семейных исследований получены доказательства наследуемости отдельных компонентов МС. Известно, что степень наследуемости отдельных компонентов МС различна. Так, по данным Riad A. Bayoumi и соавторов (2007) наследуемость увеличенной окружности талии и повышенного уровня диастолического артериального давления (ДАД) составляют 40% и 38%, соответственно [193]. Вклад генетической составляющей в развитие сниженной концентрации холестерина липопротеиново высокой



плотности (ХСЛПВП) составляет до 63%, а повышенной концентрации триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови — 43% [193].

В настоящее время описано более 300 генетических вариантов, в том числе 84 в исследованиях GWAS, которые ассоциируются с риском МС [140, 185].

В РФ выполнены немногочисленные исследования, посвященные выявлению генетических маркеров МС и его компонентов [7, 8, 42, 64].

Так как одним из основных компонентов МС является ожирение, которое в дальнейшем может приводить к дисбалансу адипоцитокинов и формированию компонентов МС, целесообразно рассмотреть генетические факторы, которые связаны с риском ожирения. В настоящее время известно о полигенных и моногенных формах ожирения, кроме того имеется ряд синдромов, одним из симптомов которых является ожирение.

Моногенные формы связаны с изолированным дефектом в определенном гене, который приводит к высокой степени пенетрантности ожирения. К генам, мутации в которых обуславливают моногенные формы ожирения, относят ген проопиомеланокортин (*POMC*), ген лептина (*LEP*), ген рецептора лептина (*LEPR*), ген прогормона конвертазы 1 (*PCSK1*), ген рецептора-4 R-меланокортин (*MC4R*) и другие [161, 290]. Наиболее часто встречающиеся синдромы, одним из компонентов которых является ожирение — синдром Прадера-Вилли (1:25 000) и синдром Барде-Бидля (1:60 000) [10, 28]. Помимо ожирения и различных метаболических нарушений, для этих синдромов характерны признаки дисморфии и олигофрении.

Что же касается полигенных форм ожирения, то для них характерно наличие генов-кандидатов и генных ассоциаций. Так на основании анализа генов: *ZBTB38*, *HNIP*, *IGFBP3*, *IFNG*, *NEG1*, *NRXN3*, *CEL* было установлено, что у женщин в возрасте от 18 до 77 лет можно предсказывать значения ИМТ [1]. Более того, была предложена модель предсказания значения ОТ, которая включает вышеперечисленные гены для ИМТ и дополнительно ген *LPIN1*. Однако эти гены дают слабый эффект, а степень выраженности ожирения зависит от воздействия факторов внешней среды и других факторов [233]. По данным каталога GWAS

в 23 исследованиях, выполненных в различных популяциях пациентов была выявлена ассоциация 172 генетических вариантов с риском ожирения [186]. Среди них описано более 100 генов-кандидатов риска ожирения, в том числе АО: ген *FTO*, *ADIPOQ*, *PPARG*, *LEP* и другие [222, 232, 243]. К генам-кандидатам риска других компонентов МС относятся гены, представленные в таблице 1.

Таблица 1 — Генетические варианты, ассоциированные с метаболическим синдромом и его отдельными компонентами (адаптировано) [11, 25, 140]

Признаки	Гены-кандидаты
Метаболический синдром	<i>PPARG</i> , <i>ADIPOQ</i> , <i>APOE</i> , <i>APOA5</i> , <i>FTO</i> , <i>IL6</i> , <i>LEP</i> , <i>TNF</i> , <i>MC4R</i> , <i>APOB</i> , <i>CRP</i> , <i>PON1</i> , <i>IL18</i> , <i>CDH13</i> и другие
Абдоминальное ожирение	<i>FTO</i> , <i>ADIPO</i> , <i>MC4R</i> , <i>PPARG</i> , <i>APOE</i> , <i>CRP</i> , <i>ACE</i> , <i>INS</i> , <i>ADRB3</i> , <i>APOA1</i> , <i>THADA</i> , <i>SOX5</i> , <i>IL6</i> и другие
Артериальная гипертензия	<i>ACE</i> , <i>AGT</i> , <i>TGFB1</i> , <i>ADIPOQ</i> , <i>CRP</i> , <i>IL10</i> , <i>FTO</i> , <i>INS</i> , <i>LEP</i> , <i>CSK</i> , <i>CDH13</i> и другие
Гипергликемия/ сахарный диабет 2 типа	<i>PPARG</i> , <i>TNF</i> , <i>IL,6</i> , <i>FTO</i> , <i>ADIPOQ</i> , <i>LEPR</i> , <i>LEP</i> , <i>IGF2</i> , <i>ADIPOR2 G</i> , <i>ADIPOQ</i> , <i>TCF7L2</i> , <i>APOE</i> , <i>FTO</i> , <i>IGF2BP2</i> , <i>HLA – B</i> , <i>TGF1</i> , <i>ADIPOR1</i> , <i>CDH13</i> и другие
Гипертриглицеридемия	<i>APOE</i> , <i>APOA5</i> , <i>APOA4</i> , <i>PPARG</i> , <i>CYP3A4</i> , <i>TNF</i> , <i>LPR</i> , <i>ADIPOQ</i> , <i>FABP1</i> , <i>CDH13</i> и другие

Среди генов-кандидатов МС и его компонентов внимание заслуживает ген адипонектина (*ADIPOQ*) и ген Т-кадгерина (*CDH13*), так как эти гены могут ассоциироваться с уровнем АН и его изоформ в сыворотке крови, риском МС и его отдельных компонентов.

### 1.3.1 Ген адипонектина (*ADIPOQ*)

Ген *ADIPOQ* локализован в 27 участке длинного плеча 3 хромосомы [86]. Длина гена *ADIPOQ* составляет 16 kb [86]. В настоящее время в гене *ADIPOQ* идентифицировано 3 экзона и 2 интрона (рисунок 3).

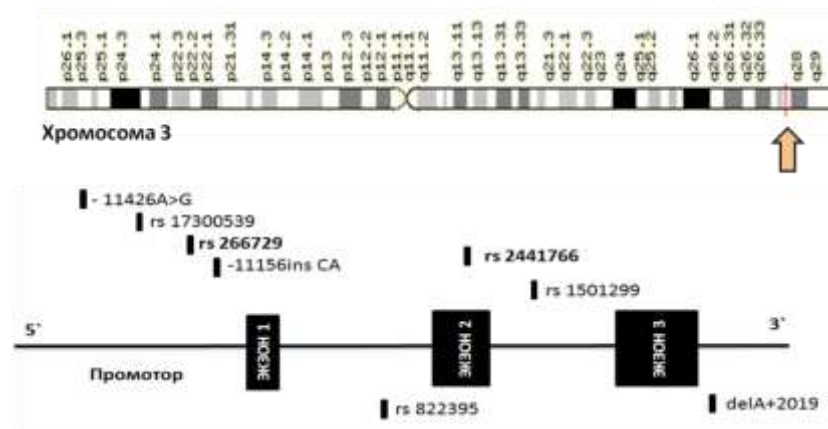


Рисунок 3 — Ген *ADIPOQ*: расположение на хромосоме, схема строения гена и расположения в них полиморфных локусов (адаптировано) [266]

В промоторной области гена *ADIPOQ* выявлены сайты связывания с такими транскрипционными факторами, как ССААТ — энхансер-связывающий белок и ROR $\alpha$ 1 (RAR — родственник сиротного рецептора), который, как известно, регулирует дифференцировку и рост адипоцитов, а также с факторами транскрипции Sp1 и Sp3 (Sp1 является активатором, а Sp3 — ингибитором транскрипции АН) [303].

В настоящее время идентифицировано более десятка однонуклеотидных полиморфных вариантов данного гена (ОНП) [266]. Различные варианты гена *ADIPOQ* могут влиять на концентрацию АН в сыворотке крови и его различных изомеров, однако, результаты работ представлены на различных популяциях пациентов и носят противоречивый характер. Наиболее изучаемым вариантом гена *ADIPOQ* является rs2241766. Он локализован в экзоне 2 и представляет собой

точечную замену нуклеотида тимина на гуанин. Эта замена может влиять на концентрацию АН в сыворотке крови, путем изменения слайсинга пре-мРНК, стабильность мРНК или быть связана с другим функциональным локусом, который не изучен к настоящему времени [91, 133]. По данным исследования «1 000 Геномов» частота аллеля G rs2241766 в европейской популяции составляет 13%, в Финляндии 7%, что ниже, чем в азиатской популяции — 30% [356]. В России встречаемость аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* составляет 8,3% [3]. Предполагается, что вариант ТТ и аллель Т rs2241766 гена *ADIPOQ* может быть ассоциирован с уровнем АН в сыворотке крови [29], риском СД 2 типа [214], МС [114] и ИР [29, 43].

В промоторе гена *ADIPOQ* локализован вариант rs266729, представляющий собой однонуклеотидную замену цитозина на гуанин (–11377C>G). Частота аллеля G rs266729 гена *ADIPOQ* в европейской и азиатской популяциях составляет 28% [357]. Механизмы, посредством которых носительство аллеля G rs266729 гена *ADIPOQ* может оказывать влияние на риск различных заболеваний, связаны с влиянием данного варианта на активность промотора гена *ADIPOQ*. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что в присутствии аллеля G rs266729 гена *ADIPOQ*, уменьшается сродство фактора транскрипции Sp1 к его сайту связывания в промоторе, что ведет, к уменьшению базальной и индуцированной промоторной активности гена *ADIPOQ* и, следовательно, к уменьшению концентрации АН в сыворотке крови [175, 303]. На основании данных ряда исследований, выполненных в различных популяционных группах, предполагается наличие ассоциаций между вариантом rs266729 гена *ADIPOQ* и риском ожирения, СД 2 типа [101, 212].

Известно, что жировая ткань взрослого человека представлена подкожным (ПЖТ) и висцеральным (ВЖТ) жиром, который включает эпикардиальный и мезентериальный жир, жир большого сальника и другие локализации жира [23]. Известно, что между ВЖТ и ПЖТ имеются существенные различия [197]. Установлено, что ВЖТ, в отличие от ПЖТ имеет большее количество зрелых адипоцитов, большую иннервацию и васкуляризацию [197]. В ВЖТ содержится

больше иммунных клеток, а также больше рецепторов к глюкокортикоидам и андрогену, чем в ПЖТ [197]. Также установлено, что ВЖТ и ПЖТ различаются по набору экспрессируемых генов, как у мужчин, так и у женщин [57, 178]. В частности, показано, что экспрессия генов таких адипоцитокинов, как *IL-6*, *IL-10*, *ACE*, *TGFβ1*, *TNFα*, *IL-1β*, *PAI-1*, *IL-8*, *PPARγ*, *LEP* различается в ВЖТ и ПЖТ [172]. В своей работе А. Lihn и соавторы (2004) установили, что экспрессия гена *ADIPOQ* различается в ПЖТ и ВЖТ, как у пациентов с ожирением, так и без ожирения [234]. Исследователи показали, что экспрессия гена *ADIPOQ* выше в ПЖТ, чем в ВЖТ, и предположили, что наибольший вклад в циркулирующие уровни ОАН в крови вносит именно ПЖТ. С другой стороны, имеется ряд исследований, в которых было продемонстрировано, что ВЖТ в большей степени влияет на уровень ОАН в сыворотке крови [297, 299]. Несмотря на то, что ВЖТ играет важную роль в развитии МС, СД 2 типа [190, 309] и может ассоциироваться с концентрацией АН в крови [158, 299], результаты некоторых исследователей свидетельствуют о связи ПЖТ с концентрацией АН в крови у пациентов с ожирением [84, 260], а также с ИР и МС [273, 296]. Кроме того, в исследовании Т. You и соавторов (2005) была выявлена связь между уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ и МС [59]. Вместе с тем, в исследовании, выполненном Н. Know и соавторами (2017) было высказано предположение о том, что ПЖТ может обладать протективными свойствами в отношении развития МС [226].

L. Litvinova и соавторы (2014) установили, что экспрессия гена *ADIPOQ* в образцах большого сальника, но не в ПЖТ, у женщин с МС (IDF, 2005) ниже, чем у обследованных без МС [299]. Однако группа исследователей из США показала, что экспрессия гена *ADIPOQ* в ПЖТ ниже у пациентов с МС, чем без МС [59]. Вместе с тем, имеется ряд исследований, в которых не найдено значимых различий в уровне экспрессии *ADIPOQ* в подкожной и висцеральной жировой ткани при ожирении [80]. Имеются единичные публикации по оценке уровня мРНК в подкожной и висцеральной жировой ткани у пациентов с АО. Так, в одной из работ была выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем мРНК в ПЖТ и концентрацией ОАН в сыворотке крови, а также величиной ОТ и ИМТ [52].

При исследовании влияния различных полиморфных вариантов гена *ADIPOQ* на уровень мРНК этого гена в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани в ряде работ было установлено, что наибольшее влияние на уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ вносят вариант rs182052 гена *ADIPOQ*, а в ВЖТ — rs2241766 (аллель G ассоциируется со сниженным уровнем мРНК) вариант гена *ADIPOQ* [300]. Вместе с тем, в других исследованиях было показано, что вариант GG rs266729 гена *ADIPOQ* ассоциируется с низким уровнем экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ [163]. Необходимо отметить, что эти работы немногочисленны, что, вероятно, обусловлено сложностью набора материала для исследования.

Установлено, что на экспрессию гена *ADIPOQ* и на концентрацию АН в сыворотке крови могут влиять различные эпигенетические факторы, среди которых метилирование ДНК, модификация гистонов, ремоделирование хроматина и мРНК [153]. Предполагается, что большинство случаев МС связано именно с эпигенетическими механизмами [170]. Некоторые исследователи считают, что один из главных механизмов эпигенетической регуляции гена *ADIPOQ* — метилирование ДНК. Возможно, что метилирование гена *ADIPOQ* в ПЖТ может быть связано с повышенным ИМТ и ОТ, то есть с ожирением и ассоциироваться с уровнем мРНК этого гена [230].

Также, в одном из исследований было показано, что экспрессия гена *ADIPOQ* может регулироваться TNF $\alpha$  и активируемым пероксисомами рецептором гамма (PPAR $\gamma$ ) [139].

### **1.3.2 Ген Т-кадгерина (*CDH13*)**

Т-кадгерин кодируется геном *CDH13*, локализованным на длинном плече хромосомы 16 в локусе 16q24 и содержит 14 экзонов (рисунок 4).

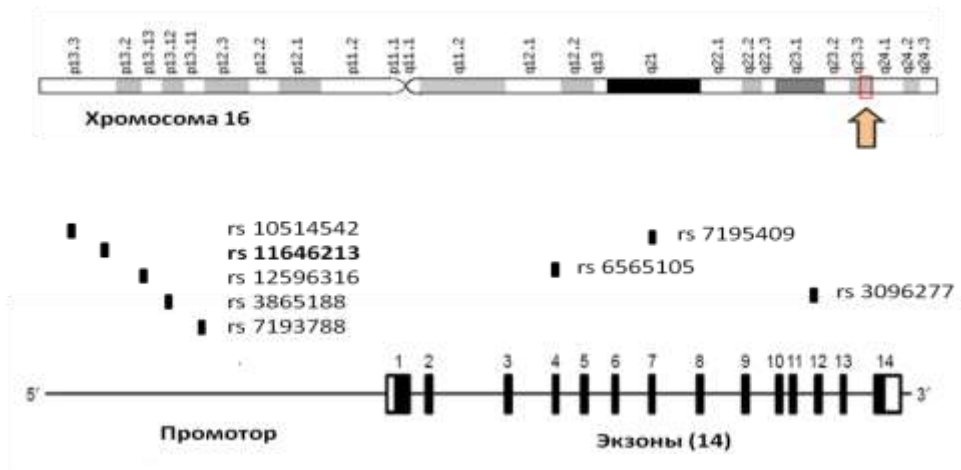


Рисунок 4 — Ген *CDH13*: расположение на хромосоме, схема строения гена и расположения в них полиморфных локусов (адаптировано) [97, 136]

Длина гена *CDH13* составляет 1174 kb [136]. По данным исследований GWAS было установлено, что ОНП, локализованные в промоторе гена *CDH13*, такие как rs11646213, rs12596316, rs3865188, rs12051272, rs7195409, могут ассоциироваться с концентрацией ОАН и ВМАН в крови в различных этнических популяциях [67, 97, 135, 181]. В связи с этим, в последние годы активно изучается влияние различных вариантов гена *CDH13* на концентрацию АН в крови, а также риск МС, СД 2 типа и ИБС [30, 156, 331, 349].

Одним из активно изучаемых вариантов гена *CDH13* является rs11646213, при котором происходит замена тимина на аденин (Т>А). В ряде исследований была выявлена ассоциация данного варианта гена *CDH13* с концентрацией АН в крови, риском МС и его компонентов [156, 339, 349]. Встречаемость аллеля А rs11646213 гена *CDH13* у Европейцев в среднем составляет 0,42 (0,33 (Финляндия) — 0,46 (Италия)). В Восточной Азии встречаемость аллеля А в среднем составляет 0,83 [355]. В России встречаемость аллеля А rs11646213 гена *CDH13* у здоровых пациентов составляет — 0,19% [30]. В исследовании М.Д. Канаева и соавторов (2013) было установлено, что у детей Северо-Западного региона России частота варианта АА rs11646213 гена *CDH13* у здоровых обследованных —  $0,14 \pm 3,5$ , а у пациентов с артериальной гипертензией составила  $0,188 \pm 3,9$ , [15],

однако ассоциаций данного варианта гена *CDH13* с риском АГ у обследованных пациентов выявлено не было.

Таким образом, ожирение и, в особенности, абдоминальная форма ожирения является важнейшей проблемой мирового здравоохранения, так как ассоциируется с развитием различных заболеваний, включая сердечно-сосудистую патологию, а также с повышенной общей и сердечно-сосудистой смертностью. Помимо этого, абдоминальное ожирение является неотъемлемым компонентом МС. В настоящее время существует несколько диагностических критериев МС, но наиболее жесткие среди них — критерии Международной ассоциации по изучению диабета (IDF, 2005).

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о ведущей роли дисбаланса адипоцитокинов, в частности, снижения протективного адипоцитокина — адипонектина, при АО, как ключевого механизма в развитии МС и сердечно-сосудистых заболеваний. АН циркулирует в крови человека в виде разных изоформ. Предполагается, что высокомолекулярная форма АН является наиболее активной его формой, посредством которой и реализуются основные эффекты данного белка. Механизмы синтеза и взаимодействия АН с клетками-мишенями являются сложным процессом, что обусловлено влиянием на него большого количества факторов. Изменения на каждом этапе синтеза, секреции, этапе взаимодействия АН с клетками-мишенями ведет за собой изменения концентрации АН в сыворотке крови. Таким образом, в настоящее время результаты имеющихся работ, посвященных оценке вклада различных молекулярных форм АН в процесс формирования МС и ассоциированных с ним состояний при ожирении, неоднозначны и требуют проведения дальнейших исследований.

Известно, что в организме человека в наибольшей степени представлена белая жировая ткань, существенная часть которой, локализуется в абдоминальной области. В настоящее время имеются противоречивые результаты исследований о связи между экспрессией гена *ADIPOQ* в подкожной и висцеральной жировой ткани и концентрацией АН в крови у пациентов с ожирением и МС. Значимыми



факторами, оказывающими влияние на экспрессию мРНК гена *ADIPOQ* в подкожной и висцеральной жировой ткани, а также на концентрацию АН и его изомеров в крови, риск МС и его компонентов, ССЗ, могут являться, различные варианты гена *ADIPOQ*, в частности, rs266729, rs2241766, и rs11646213 гена *CDH13*. Однако, характер такого влияния в различных группах больных, может иметь свою популяционную специфику, а также особенности у женщин с АО. В России имеются единичные публикации, посвященные этой теме, в связи с чем, данное исследование является важным и актуальным для современной медицины.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Методика клинического исследования и характеристика обследованных групп

На базе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России было обследовано 966 человек — служащих заводов «Навигатор» и «Электросила» города Санкт-Петербурга, проходящих диспансерный осмотр. Из общего числа обследованных была сформирована группа из 287 женщин (29,71%) с АО. Диагноз АО устанавливали по данным антропометрических исследований — измерению ОТ. 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:

1. Наличие абдоминального ожирения: окружность талии у женщин  $\geq 80$  см (для европеоидной расы), в соответствии с критериями Международной Федерации Диабета (IDF), 2005.
2. Возраст 30–55 лет.
3. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты, имеющие следующие заболевания: вторичные формы ожирения, вторичную артериальную гипертензию, сахарный диабет 1 и 2 типов, гипертоническую болезнь III стадии, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, нарушение ритма и проводимости, пороки сердца, острое нарушение мозгового кровообращения,

черепно-мозговые травмы, органические заболевания головного мозга, онкологические заболевания, тяжелую печеночную и/или почечную недостаточность, алкоголизм, наркоманию, психические заболевания, острые или обострения хронических воспалительных заболеваний, системные заболевания соединительной ткани и васкулиты.

Кроме этого, были обследованы пациентки с АО (n=41), которым во время плановых оперативных вмешательств в условиях общей анестезии (по поводу желчекаменной болезни, грыжи передней брюшной стенки) был произведен забор образцов подкожной (параумбиликальная область) и висцеральной (большой сальник) жировой ткани, для определения в них экспрессии гена *ADIPOQ* на кафедре общей хирургии с клиникой ГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (заведующий кафедрой д.м.н., профессор Дмитрий Юрьевич Семенов). Общий план исследования представлен на рисунке 5.

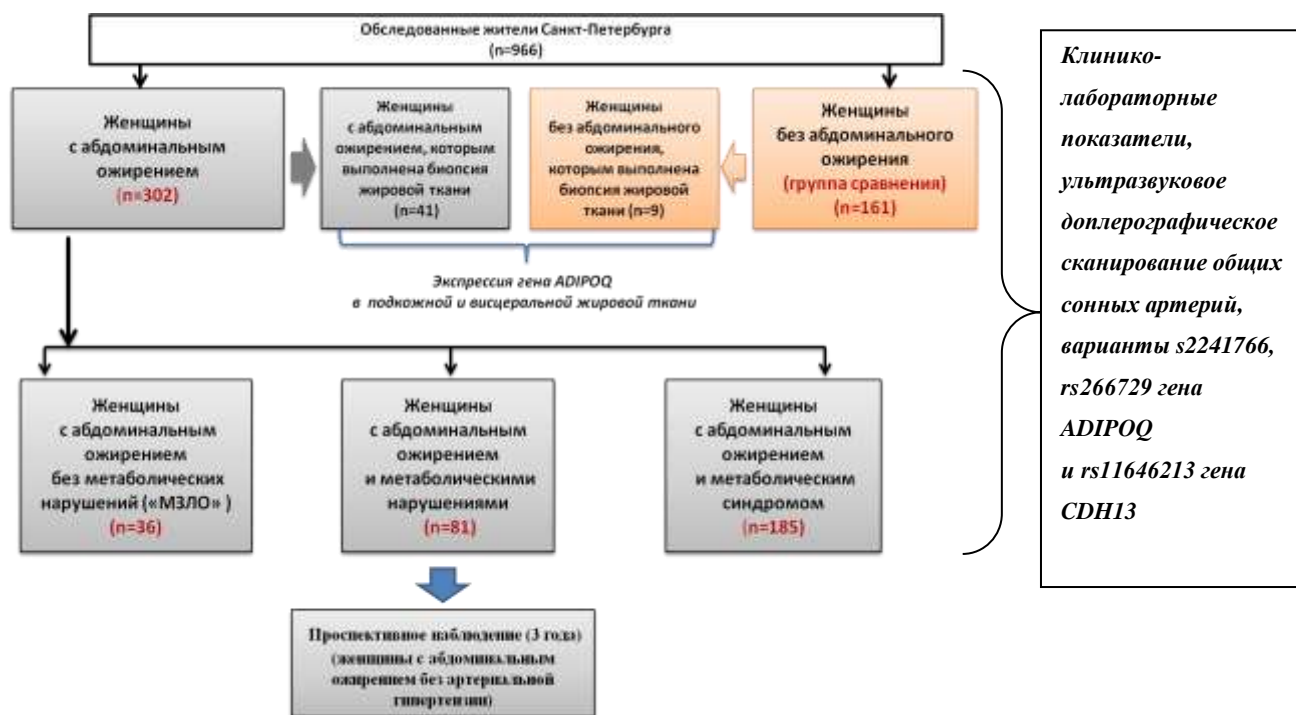


Рисунок 5 — План исследования

Известно, что именно при АО повышен риск развития ССЗ, СД 2 типа и других заболеваний. Абдоминальное ожирение является одним из значимых

компонентов, составляющих метаболический синдром (МС) — кластера риска ССЗ. В связи с чем, в исследовании у пациенток с АО проводилось обследование для выявления МС. При этом были использованы критерии Международной Федерации Диабета (IDF, 2005). Для установления диагноза МС выполняли измерение артериального давления (АД) и лабораторных показателей: концентрации глюкозы плазмы крови натощак, показатели липидного спектра сыворотки крови (ТГ, ХСЛПВП). 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). При выявлении АГ исключали её вторичный характер (изучались данные анамнеза, анализов, предоставленных пациентами, оценивались уровни креатинина, мочевой кислоты, а также выборочно выполнялось определение уровня тиреотропного гормона, кортизола в суточной моче, проводилась проба с 1 мг дексаметазона). При выявлении уровня гликемии  $\geq 5,6$  ммоль/л у женщин с АО, давших согласие на проведение исследования, проводился глюкозотолерантный тест (ГТТ) с последующей консультацией эндокринолога для уточнения характера нарушения обмена глюкозы (n=120). По результатам ГТТ у 26 обследованных с АО был верифицирован диагноз СД 2 типа, и они были исключены из исследования. У 8,6% (n=26) пациенток с АО было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе.

Наряду с обследованными женщинами с АО — основная группа, было проведено и обследование в группах сравнения. Первую группу сравнения оставили женщины без АО (n=152), сопоставимого возраста с основной группой исследования (p>0,05). Вторую группу сравнения составили 9 женщин без АО, которым во время плановой операции на орагах брюшной полости выполнялся забор подкожного и висцерального жира, с целью определения экспрессии гена *ADIPOQ* в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани.

Таким образом, всего в исследование были включены 302 женщины с абдоминальным ожирением.

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, определенного высокочувствительным методом (вч-СРБ), индекса инсулинорезистентности (НОМА-ИР) и ниже концентрация ХСЛПВП, чем у пациенток без АО (таблица 2).

Таблица 2 — Антропометрические и лабораторные показатели, уровень систолического и диастолического артериального давления у женщин с абдоминальным ожирением и без абдоминального ожирения

Показатель	Женщины с АО n=302	Женщины без АО n=161	p
Возраст, год	46 (30–55)	45 (30–55)	Н.Д.
Окружность талии, см	96 (80–139)	70 (63–78)	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,67 (20,58–61,70)	22,27 (19,78–24,24)	<0,0001
САД, мм рт.ст.	130 (100–180)	110 (100–120)	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	80 (60–115)	70 (60–80)	0,003
ОХС, ммоль/л	5,49 (1,30–9,60)	4,45 (2,80–7,04)	<0,0001
ХСЛПВП, ммоль/л	1,23 (0,49–3,27)	1,64 (0,75–2,38)	0,002
ХСЛПНП, ммоль/л	3,68 (1,18–7,30)	2,44 (1,27–5,05)	<0,0001
ТГ, ммоль/л	1,38 (0,35–4,74)	0,92 (0,42–2,64)	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,28 (3,50–6,90)	4,66 (3,46–5,63)	0,002
Инсулин, мкЕД/мл	14,12 (1,00–93,35)	6,20 (1,40–12,53)	<0,0001
НОМА-ИР	3,44 (0,23–24,59)	1,22 (0,27–2,77)	<0,0001
вч-СРБ, мг/л	4,40 (0,41–9,92)	0,66 (0,09–5,87)	<0,0001

У женщин с АО были проанализированы немодифицированные и модифицируемые факторы риска ССЗ. Установлено, что среди женщин с АО

отягощенную наследственность по ССЗ имели 38,1% обследованных. Встречаемость женщин с отягощенной наследственностью по ССЗ среди пациенток с АО и без АО не отличалась ( $p>0,05$ ). Среди модифицированных факторов риска ССЗ у женщин с АО был оценен ИМТ. Установлено, что среди женщин с АО 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%). Среди женщин с АО курили 36,1% ( $n=109$ ) обследованных. Стаж курения составил 7,2 (0,5–23,0) лет. У 20,5% ( $n=62$ ) женщин с АО была диагностирована менопауза. Инсулиновая резистентность (оцениваемая по индексу НОМА-ИР) была выявлена у 55,9% ( $n=169$ ) женщин с АО.

У 61,3% ( $n=185$ ) женщин с АО был диагностирован МС в соответствии с критериями IDF (2005). Антропометрические и лабораторные показатели, уровни САД и ДАД у женщин с АО с метаболическим синдромом и без МС представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Антропометрические и лабораторные показатели, уровень систолического и диастолического артериального давления у женщин с абдоминальным ожирением с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома

Исследуемый показатель	Женщины с АО и МС ( $n=185$ )	Женщины с АО без МС ( $n=117$ )	p
Возраст, год	47 (30–55)	45 (30–55)	0,004
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,46 (22,77–61,70)	29,60 (20,58–46,29)	0,003
ОТ, см	98 (80–139)	92 (80–138)	0,001
САД, мм рт.ст.	135 (100–180)	120 (100–180)	0,0001
ДАД, мм рт.ст.	86 (60–115)	80 (60–110)	0,0001

## Продолжение таблицы 3

Исследуемый показатель	Женщины с АО и МС (n=185)	Женщины с АО без МС (n=117)	p
ОХС, ммоль/л	5,59 (1,30–9,60)	5,38 (2,27–7,42)	0,011
ХСЛПНП, ммоль/л	3,70 (1,18–7,30)	3,51 (1,40–5,70)	0,04
ХСЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,49–2,43)	1,49 (0,64–3,27)	0,0001
ТГ, ммоль/л	1,55 (0,35–4,74)	1,05 (0,53–2,77)	0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,50 (3,70–6,90)	5,09 (3,50–6,90)	0,0001
Инсулин, мкЕД/мл	15,81 (1,90–93,35)	12,36 (1,0–47,64)	0,0001
НОМА-ИР	4,03 (0,47–24,59)	2,67 (0,23–11,48)	0,0001
вч-СРБ, мг/л	4,78 (0,45–9,92)	3,38 (0,41–9,91)	0,022

У пациенток с АО и метаболическим синдромом были больше ОТ, ИМТ, выше уровни САД, ДАД, чем у женщин с абдоминальным ожирением без МС. У женщин с АО и МС и без МС при анализе показателей липидного спектра сыворотки крови было установлено следующее: у женщин с МС концентрация ОХС, ХСЛПНП, ТГ была выше, а концентрация ХСЛПВП ниже, чем у женщин без МС (таблица 3). Более высокие значения глюкозы и инсулина были у женщины с АО и МС, по сравнению со значением этих показателей у женщин с АО без МС. У женщин с МС индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР был выше, чем у пациенток без МС (таблица 3).

Была проанализирована встречаемость отдельных компонентов МС. Установлено, что у женщин с АО наиболее частым компонентом МС была АГ (64,9%). У 37,4% (n=113) женщин с АО была диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ). Артериальная гипертензия 1 ст. — у 29,1% у женщин с АО, АГ 2 ст. — у 5,3% , а АГ 3 ст. была выявлена у 3,0% обследованных [21, 41]. У женщин с АО и артериальной гипертензией и без АГ были проанализированы антропометрические и лабораторные показатели. Установлено, что пациентки

с АО и АГ были старше (48 (30–55) лет и 44 (30–55) лет, соответственно;  $p=0,0003$ ), имели большие значения ОТ (98 (80–139) см и 91 (90–138) см, соответственно;  $p=0,0003$ ) и ИМТ (32,00 (20,58–61,70)  $\text{кг}/\text{м}^2$  и 29,06 (21,63–41,52)  $\text{кг}/\text{м}^2$ , соответственно;  $p=0,0001$ ), а также их отличала более высокая концентрация ТГ (1,46 (0,35–4,74) ммоль/л и 1,19 (0,59–2,77) ммоль/л, соответственно;  $p=0,019$ ) и более низкая концентрация ХСЛПВП (1,21 (0,49–3,27) ммоль/л и 1,36 (0,62–2,38) ммоль/л, соответственно;  $p=0,014$ ) в сыворотке крови.

Вторым по частоте компонентом МС была концентрация ХСЛПВП < 1,3 ммоль/л (55,6%). У женщин с АО и сниженной концентрацией ХСЛПВП был выше ИМТ (31,70 (23,00–61,70)  $\text{кг}/\text{м}^2$  и 29,75 (20,58–49,29)  $\text{кг}/\text{м}^2$ , соответственно;  $p=0,004$ ), больше ОТ (97 (80–133) см и 95 (80–139) см, соответственно;  $p=0,019$ ), выше концентрация инсулина (15,81 (1,00–93,35) мкЕД/мл и 12,73 (1,90–62,06) мкЕД/мл, соответственно;  $p=0,003$ ), вч-СРБ в крови (5,00 (0,45–9,92) мг/л и 3,60 (0,41–9,91) мг/л соответственно;  $p=0,023$ ), НОМА-ИР (3,80 (0,23–24,48) и 2,95 (0,50–19,20) соответственно;  $p=0,0002$ ), чем у женщин с АО и нормальной концентрацией ХСЛПВП в сыворотке крови.

У женщин с АО реже встречались такие компоненты МС, как гипергликемия натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л (31,1%) и концентрация ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л (29,5%). У женщин с АО и концентрацией ТГ < 1,7 ммоль/л и ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л в сыворотке крови были проанализированы антропометрические и лабораторные показатели. Установлено, что у пациенток с АО и ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л выше ИМТ (32,32 (21,63–61,70)  $\text{кг}/\text{м}^2$  и 30,12 (20,58–50,32)  $\text{кг}/\text{м}^2$ , соответственно;  $p=0,017$ ), концентрация глюкозы в плазме крови (5,50 (4,40–6,90) ммоль/л и 5,20 (3,50–6,90) ммоль/л, соответственно;  $p=0,001$ ), концентрация инсулина (16,80 (1,90–80,56) мкЕД/мл и 13,34 (1,00–93,35) мкЕД/мл, соответственно;  $p=0,001$ ) в крови, а также индекс НОМА-ИР (4,37 (0,46–20,41) и 3,09 (0,23–24,48), соответственно;  $p=0,002$ ), чем у женщин с АО и ТГ < 1,7 ммоль/л.

В группе пациенток с МС отягощенную наследственность по ССЗ имели 36,2% ( $n=67$ ). Среди пациенток с МС курили 30,3% ( $n=56$ ), а стаж курения составил 8,0 (1,5–23,00) лет. Встречаемость больных АО с МС, которые курили



и не курили ( $p>0,05$ ), а также пациенток с МС, имеющих отягощенную наследственностью по ССЗ и без отягощенной наследственности по ССЗ не отличалась ( $p>0,05$ ). Встречаемость МС у женщин с менопаузой и без менопаузы не отличалась (24,3% и 23,1% соответственно;  $p>0,05$ ). МС у больных АО чаще диагностировался среди лиц среднего (45–55 лет) возраста, чем у лиц молодого (до 44 лет) возраста (71,35% и 28,65% соответственно;  $p=0,03$ ). Среди женщин с АО и МС чаще, чем у женщин без МС диагностировалось ожирение 1 степени (38,4% и 26,5%;  $p=0,001$ , соответственно), 2 степени (19,0% и 8,5%;  $p=0,003$ , соответственно) и реже встречались значения ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> (4,8% и 15,4%;  $p=0,002$ ) и избыточная масса тела (28,1% и 45,3%;  $p=0,018$ , соответственно). Среди пациенток с АО и МС нами были проанализированы сочетания отдельных его компонентов и установлено, что в зависимости от количества компонентов, входящих в состав МС, самый частый его вариант включал 3 компонента (58,4%). 4 и 5 компонентные МС встречались у 33,0%, и 8,6% женщин с АО, соответственно.

У 117 женщин с АО, включенных в исследование, и не имеющих критериев МС — женщины с АО и метаболическими нарушениями (МН) (без метаболического синдрома), были выявлены отдельные его компоненты (АГ, гипергликемия натощак, гипертриглицеридемия, снижение уровня ХСЛПВП).

Вместе с тем, у 36 женщин с АО не было выявлено МС или его компонентов. Женщины с АО без метаболических нарушений (МЗЛО) были моложе, чем пациентки с МС (таблица 4).

У МЗЛО были ниже уровни САД и ДАД, чем у пациенток с АО и метаболическими нарушениями. У МЗЛО были ниже ОТ, ИМТ, уровни САД и ДАД, чем у женщин с метаболическим синдромом. Концентрация ОХС, ХСЛПНП, ТГ у МЗЛО была ниже, чем у женщин с метаболическим синдромом. Также, у МЗЛО была ниже концентрация глюкозы, уровень инсулина и вч-СРБ, индекс НОМА-ИР, чем у женщин с МС (таблица 4).

Таблица 4 — Антропометрические и лабораторные показатели, уровень систолического и диастолического артериального давления у женщин с абдоминальным ожирением без метаболических нарушений (метаболически здоровые лица с ожирением), без метаболического синдрома (с метаболическими нарушениями) и метаболическим синдромом

Показатели	МЗЛО (n=36)	Женщины с АО и МН (n=81)	Женщины с АО и МС (n=185)	p
Возраст, год	41,0 (30,0–55,0)	45,0 (30,0–55)	47,0 (30,0–55,0)	p <sub>1-2;2-3</sub> – Н.Д. p <sub>1,3</sub> =0,003
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,06 (24,44–41,52)	31,09 (20,58–46,29)	31,72 (23,00–61,70)	p <sub>1,2</sub> – Н.Д. p <sub>2,3</sub> =0,033 p <sub>1,3</sub> =0,0001
ОТ, см	90,0 (80,0–138,0)	94,0 (80,00–126,00)	98,0 (80–139)	p <sub>1,2</sub> =0,021 p <sub>2,3</sub> =0,021 p <sub>1,3</sub> =0,0005
САД, мм рт.ст.	110,0 (100,0–125,0)	130,0 (100,0–180,0)	135,0 (100,0–182,0)	p <sub>1,2</sub> =0,0003 p <sub>2,3</sub> =0,0004 p <sub>1,3</sub> =0,0001
ДАД, мм рт.ст.	70,0 (60,0–80,00)	80,0 (60,0–110,0)	86,0 (60,0–115,0)	p <sub>1,2</sub> =0,0001 p <sub>2,3</sub> =0,005 p <sub>1,3</sub> =0,0005
ОХС, ммоль/л	5,39 (3,14–7,42)	5,44 (2,93–8,13)	5,62 (1,30–9,60)	p <sub>1-2;2-3</sub> – Н.Д. p <sub>1,3</sub> =0,031
ХСЛПНП, ммоль/л	3,24 (1,63–5,27)	3,52 (1,40–5,70)	3,75 (1,18–7,30)	p <sub>1-2;2-3</sub> – Н.Д. p <sub>1,3</sub> =0,014
ХСЛПВП, ммоль/л	1,54 (1,30–3,27)	1,47 (0,64–2,35)	1,10 (0,49–2,43)	p <sub>1,2</sub> =0,023 p <sub>2,3</sub> =0,0001 p <sub>1,3</sub> =0,0003

Продолжение таблицы 4

Показатели	МЗЛО (n=36)	Женщины с АО и МН (n=81)	Женщины с АО и МС (n=185)	p
ТГ, ммоль/л	1,00 (0,62–1,64)	1,10 (0,53–2,74)	1,56 (0,35–4,74)	p <sub>1,2</sub> – Н.Д. p <sub>2,3</sub> =0,0004 p <sub>1,3</sub> =0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,05 (3,76–5,50)	5,03 (3,5–6,20)	5,53 (3,70–6,90)	p <sub>1,2</sub> – Н.Д. p <sub>2,3</sub> =0,0001 p <sub>1,3</sub> =0,0003
Инсулин, мкЕД/мл	11,39 (2,10–47,64)	12,36 (1,01–37,96)	15,90 (1,90–93,35)	p <sub>1,2</sub> – Н.Д. p <sub>2,3</sub> =0,0003 p <sub>1,3</sub> =0,002
НОМА-ИР	2,50 (0,50–11,48)	2,61 (0,23–8,03)	4,05 (0,46–24,59)	p <sub>1,2</sub> – Н.Д. p <sub>2,3</sub> =0,0001 p <sub>1,3</sub> =0,001
вч-СРБ, мг/л	2,60 (0,41–9,91)	4,40 (0,90–9,81)	4,78 (0,45–9,92)	p <sub>1-2;2-3</sub> – Н.Д. p <sub>1,3</sub> =0,015

После первичного обследования пациентов, в соответствии с существующими клиническими рекомендациями, всем женщинам с АО даны рекомендации по модификации образа жизни, по показаниям назначена терапия АГ, терапия нарушений липидного обмена и обмена глюкозы.

В соответствие с планом исследования, после первичного обследования и оценки различных компонентов МС у женщин с АО было проведено проспективное наблюдение за больными АО без АГ. В течение 3 лет 1 раз в 12 месяцев пациентки вызывались в центр для контроля АД, измерения антропометрических показателей, оценки приверженности их к ранее данным рекомендациям. 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.

## **2.2 Методы исследования**

### ***2.2.1 Антропометрические измерения***

Всем пациенткам, включенным в исследование проводилось измерением роста, массы тела, ОТ, а также рассчитывался ИМТ по формуле Кетле: масса тела/рост<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>). В соответствии с классификацией ВОЗ: нормальная масса тела считалась при значении ИМТ=18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>, избыточная масса тела при ИМТ=25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение 1 степени — ИМТ=30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение 2 степени — ИМТ=35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение 3 степени — ИМТ≥40,0 кг/м<sup>2</sup>.

### ***2.2.2 Измерение артериального давления***

Измерение АД проводилось механическим тонометром аускультативным методом по Н.С. Короткову с соблюдением правил измерения АД [41]. Измерение артериального давления у пациента проводилось трижды с интервалом 1–2 минуты после 10 минутного отдыха (производился расчет среднего АД между двумя последними измерениями) в положении сидя, рука располагалась на столе, на уровне сердца. Для подтверждения повышенного уровня АД выполняли не менее двух измерений с интервалами между ними не менее недели. Все пациенты были предупреждены о необходимости исключения употребления кофе

и крепкого чая в течение 1 часа перед исследованием, не курили как минимум в течение 30 минут до измерения артериального давления.

Согласно рекомендациям IDF (2005) диагноз АГ устанавливался при регистрации артериального давления  $\geq 130/85$  мм рт.ст. У женщин с АО, которым была диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ) (АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.), была назначена антигипертензивная терапия, в соответствии с рекомендациями российского и европейского кардиологического общества по лечению АГ [21, 41]. До участия в исследовании ни одна из пациенток не получала антигипертензивную терапию.

### ***2.2.3 Методика определения биохимических показателей***

Для верификации различных метаболических нарушений и МС среди обследованных женщин с АО помимо измерения АД проводилось определение лабораторных показателей: уровень гликемии плазмы крови натощак, показатели липидного спектра в сыворотке крови.

Все биохимические параметры определяли на автоматическом анализаторе (COBAS INTEGRA 400/700/800) стандартными наборами фирмы Roche.

#### ***2.2.3.1 Методика оценки липидного спектра сыворотки крови, глюкозы плазмы крови, концентрации вч-С-реактивного белка в сыворотке крови***

Забор крови у обследованных женщин проводился из локтевой вены после 14-часового голодания, после 15 минутного отдыха в положении сидя. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора. Забор крови проводился в пробирку с ЭДТА. Концентрацию ОХС, ТГ, ХСЛПВП и ХСЛПНП определяли

ферментативным методом. Глюкозу плазмы крови определяли энзиматическим глюкозооксидативным методом. Концентрацию вч-СРБ в сыворотке крови крови определяли усиленным латексными частицами иммунотурбидиметрическим методом (высококчувствительный метод).

### *2.2.3.2 Методика определения концентрации инсулина в сыворотке крови, инсулинорезистентности*

Концентрация инсулина в сыворотке крови была определена методом иммуноферментного анализа (ELISA) наборами фирмы DRG (США).

Инсулинорезистентность оценивалась с помощью модели гомеостаза НОМА с вычислением коэффициента инсулинорезистентности [196]: индекс инсулинорезистентности (НОМА-ИР) = ИРИ (мкЕД/мл) × ГПН (ммоль/л)/22,5 (где ИРИ — иммунореактивный инсулин, ГПН — глюкоза плазмы крови натощак).

В связи с тем, что в настоящее время не существует единых общепринятых норм для НОМА-ИР, в качестве нормального значения этого показателя было использовано максимальное его значение у здоровых обследованных женщин без АО, вошедших в это исследование. Индекс НОМА-ИР $\leq$ 2,77 был принят за нормальное значение, а повышение НОМА-ИР $>$ 2,77 — расценивалось как инсулиновая резистентность.

### *2.2.3.3 Методика определения концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови*

Концентрация ОАН в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа (ELISA) набором фирмы BioVendor (Чехия),

определение концентрации ВМАН в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA) наборы фирмы DRG (США).

#### ***2.2.4 Молекулярно-генетические методы исследования***

Молекулярно-генетические исследования (идентификацию генетических вариантов гена *ADPOQ*, а также оценку относительного уровня мРНК гена *ADPOQ* в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани) проводили в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» в отделе молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ.

##### ***2.2.4.1 Выделение геномной ДНК***

###### ***из лейкоцитов периферической крови человека***

Выделение ДНК из периферических лейкоцитов венозной крови проводилось солевым методом [17]. Кровь была собрана в пробирку, содержащую в качестве антикоагулянта 0,5 М раствор ЭДТА рН 8,0 (из расчета 1 мг ЭДТА на 1 мл крови). Собранная таким образом кровь была заморожена и хранилась при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

К 500 мкл крови добавлялось 500 мкл раствора Канкеля (29 мМ Tris-HCl рН 7,4, 10 мМ NaCl, 3 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5% сахароза, 1% тритон X100) для лизиса эритроцитов, инкубировалось в течение 5 мин, осторожно перемешивалось, и центрифугировалось в течение 10 мин при скорости 5 000 об/мин. Супернатант (надосадочная жидкость) сливался, повторно добавлялось 500 мкл раствора Канкеля, осадок «разбивался» на вортексе и далее центрифугировался 10 минут

при тех же условиях. Затем это действие повторялось ещё раз. Супернатант сливался, к осадку лейкоцитов добавлялось 300 мкл раствора TNE для протеиназы К (0,01М Tris-HCl, 0,01М NaCl, 0,01М ЭДТА pH 8,0), 30 мкл 30% SDS и протеиназа К до конечной концентрации 100 мкг/мл (примерно 5 мкл). Смесь инкубировалась в течение 2–3 часов в термостате при +50° С для протеолиза.

Получившийся в результате протеолиза гомогенный раствор последовательно обрабатывался NaCl 5М 200 мкл и убирался в холодильник на час, затем добавлялось 300 мкл хлороформа. После экстракции в течение 10 мин аккуратного перемешивания на качалке, центрифугировался 10 мин при комнатной температуре при скорости 5 000 об/мин. Далее отбиралась водная фаза.

По окончании экстракции к водной фазе добавлялось 1 000 мкл охлажденного 96% этанола. Осадок ДНК центрифугировался при скорости 10 000 об/мин в течение 10 мин. Затем осадок дважды был промыт охлажденным 70% этанолом при тех же условиях центрифугирования, высушен на воздухе и растворен в 100 мкл стерильной деионизированной воды без ДНКазной активности. Выход ДНК составил 5–25 мкг ДНК из 500 мкл цельной крови.

#### 2.2.4.2 Идентификация полиморфного варианта

##### *rs2241766 (+45T>G) гена ADIPOQ*

При определении полиморфного варианта rs2241766 в гене *ADIPOQ* был использован метод ПЦР с последующим рестрикционным анализом как описано ранее [162, 316]. При амплификации необходимого участка ДНК для изучения полиморфного варианта rs2241766 (+45T>G) гена *ADIPOQ* использовались следующие праймеры [316]:

5'–GAAGTAGACTCTGCTGAGATGG–3' – прямой праймер;

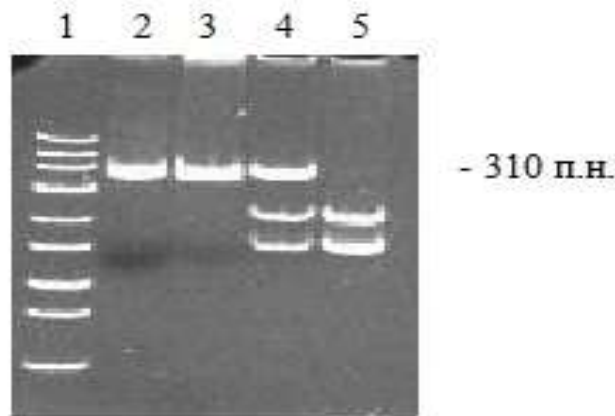
5'–TATCAGTGTAGGAGGTCTGTGATG–3' – обратный праймер.



ПЦР проводилась с 0,5–1 мкг геномной ДНК в объеме 15 мкл. Амплификационная смесь состояла из 16,6 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ; 67 мМ Tris-HCl, pH 8,8; 1,5 мМ  $\text{MgCl}_2$ ; 0,2 мМ каждого dNTP; 1,5 мкМ каждого праймера и 1 ед. Taq-полимеразы («Алкор Био», Россия, Санкт-Петербург).

Программа амплификации фрагмента ДНК для определения позиции +45T>G: после первоначальной денатурации при 95°С в течение 15 мин следовали 35 циклов амплификации в следующем температурно-временном режиме: плавление 92°С — 30 сек, отжиг 60°С — 30 сек, синтез 72°С — 30 сек. После завершения 35 циклов амплификации — заключительный синтез при 72°С в течение 7 мин. В результате амплификации получали ПЦР-продукт размером 310 п.н.

Для проведения рестрикционного анализа была использована рестриктаза Sma I (фирма «Thermo Fisher Scientific», Литва). Реакция с амплифицированными фрагментами проводилась в буфере Tango (yellow) (фирма «Thermo Fisher Scientific», Литва), содержащем: 33 мМ Tris-ацетат (pH 7,9 при 37°С); 10 мМ магний-ацетат; 66 мМ калий-ацетат; 1 mg/ml BSA, в термостате при +30°С в течение ночи. Продукты ПЦР и рестрикционного анализа подвергались электрофоретическому разделению при 30 мА (150В) в 8% ПААГ в трис-боратном буфере (0,9М Tris-ОН, 0,9М борная кислота, 20 мМ ЭДТА). Продолжительность электрофореза определялась по движению в ПААГ красителей ксилен-цианола и бромфенолового синего. После электрофореза гель окрашивался бромистым этидием, результаты визуализировались в УФ с использованием фотокамеры Biorad (рисунок 6).



1 — маркер молекулярного веса; 2 — ПЦР-продукт;  
3 — вариант ТТ; 4 — вариант ТG; 5 — вариант GG.

Рисунок 6 — Идентификация полиморфного варианта rs2241766 (+45T>G)

#### 2.2.4.3 Идентификация полиморфного варианта rs266729 (-11377C>G) гена *ADIPOQ*

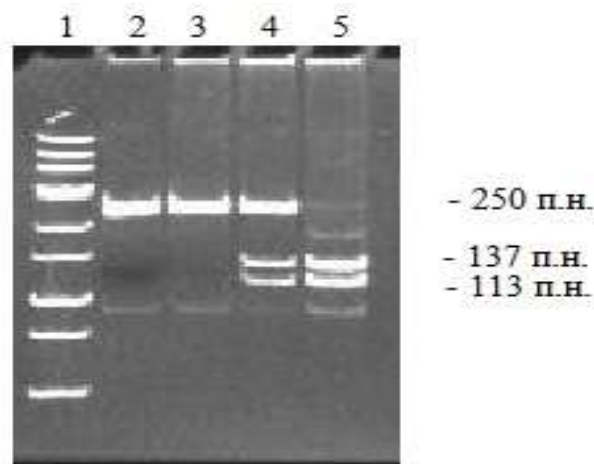
Для определения полиморфного варианта rs266729 в гене *ADIPOQ* был использован метод ПЦР с последующим рестрикционным анализом как описано ранее [316]. Для амплификации необходимого участка ДНК гена *ADIPOQ* использовались два праймера [316]:

5'–ACTTGCCCTGCCTCTGTCTG–3' – прямой праймер;

5'–CCTGGAGAACTGGAAGCTG–3' – обратный праймер.

ПЦР проводилась с 0,5–1 мкг геномной ДНК в объеме 15 мкл. Амплификационная смесь состояла из 16,6 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 67 mM Tris-HCl, pH 8,8; 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>; 0,2 mM каждого dNTP; 1,5 мкМ каждого праймера и 1 ед. Taq-полимеразы («Алкор Био», Россия). Программа амплификации отличалась от предыдущей только температурой отжига, которая составляла 58° С. В результате амплификации получали ПЦР-продукт размером 250 п.н. Для проведения рестрикционного анализа была использована рестриктаза *Hha* I (фирма «Thermo Fisher Scientific», Литва). Реакция с амплифицированными фрагментами

проводилась в буфере Tango (yellow) (фирма «Thermo Fisher Scientific», Литва), содержащем: 33 mM Tris-ацетат (pH 7,9 при 37° C); 10 mM магний-ацетат; 66 mM калий-ацетат; 1 mg/ml BSA, в термостате при +37° C в течение ночи. Продукты ПЦР и рестрикционного анализа также подвергались электрофоретическому разделению при 30 мА (150В) в 8% ПААГ в трис-боратном буфере (0,9М Tris-ОН, 0,9М борная кислота, 20 mM ЭДТА). После электрофореза гель окрашивался бромистым этидием, результаты визуализировались в УФ с использованием фотокамеры Biograd (рисунок 7).



1 — маркер молекулярного веса; 2 — ПЦР-продукт;  
3 — вариант CC; 4 — вариант CG; 5 — вариант GG.

Рисунок 7 — Идентификация полиморфного варианта rs266729 (-11377C>G)

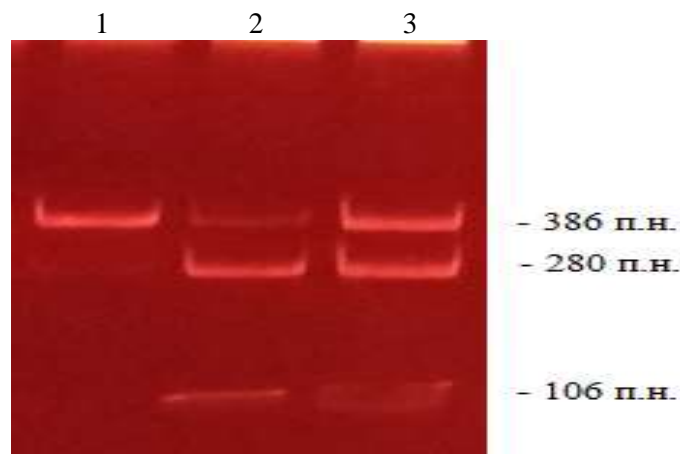
#### 2.2.4.4 Идентификация полиморфного варианта *rs11646213 (T>A) гена CDH13*

Для определения полиморфного варианта rs11646213(T>A) гена *CDH13* был использован метод ПЦР с последующим рестрикционным анализом как описано ранее [332]. При амплификации необходимого участка ДНК для изучения полиморфного варианта rs11646213(T>A) гена *CDH13* использовались следующие праймеры [332]:

3'-AAGGAGGGAAGTGTTGACC-5' – прямой праймер;

3'-TGAAACCACACCATGACTGC-5' – обратный праймер.

ПЦР проводилась с 0,5–1 мкг геномной ДНК в объеме 15 мкл. Амплификационная смесь состояла из 5,5 мкл — мастер микс («АлкорБио», Россия), 6 мкл – вода, 1,5 мкМ каждого праймера. Программа амплификации фрагмента ДНК для определения позиции rs11646213 (Т>А) гена *CDH13*: после первоначальной денатурации при 95° С в течение 3 мин следовали 34 цикла амплификации в следующем температурно-временном режиме: плавление 92° С — 15 сек, отжиг 59° С — 15 сек, синтез 72° С — 15 сек. После завершения 34 циклов амплификации – заключительный синтез при 72° С в течение 3 мин. В результате амплификации получался ПЦР-продукт размером 386 п.н. Для проведения рестрикционного анализа была использована рестриктаза *SspI* (фирма «Thermo Fisher Scientific», Литва). Реакция с амплифицированными фрагментами проводилась в буферном растворе (фирма «Thermo Fisher Scientific», Литва), в термостате при +37° С в течение ночи. Продукты ПЦР и рестрикционного анализа также подвергались электрофоретическому разделению при 30 мА (150В) в 8% ПААГ в трис-боратном буфере (0,9М Tris-ОН, 0,9М борная кислота, 20 мМ ЭДТА). После электрофореза гель окрашивался бромистым этидием, результаты визуализировались в УФ с использованием фотокамеры Biograd (рисунок 8).



1 — вариант ТТ; 2 — вариант АА; 3 — вариант АТ.

Рисунок 8 — Идентификация полиморфного варианта rs11646213 (Т>А)

*2.2.4.5 Методика выделения тотальной РНК из образцов жировой ткани (подкожной и висцеральной) и методика определения экспрессии гена ADIPOQ в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани*

Образцы ПЖТ и ВЖТ были получены во время плановых операций на брюшной полости. Полученные образцы тканей помещали в стерильную пробирку и немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  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 [32]:

ADIPOQ\_Z 5' – (FAM) AGGAGATCCAGGTCTTATTGGT (BHQ1) – 3';  
 ADIPOQ\_F 5' – CCTGGTGAGAAGGGTGAGA – 3';  
 ADIPOQ\_R 5' – GGTTTCACCGATGTCTCCCT – 3'.

В качестве референсных генов были использованы конститутивно экспрессирующиеся в клетках гены «домашнего хозяйства» — *ACTB* и *RPLP0* [39, 201]. Оценка относительного уровня мРНК гена *ADIPOQ* была проведена с использованием метода относительных измерений  $\Delta\Delta\text{Ct}$ .

### **2.3 Методика проведения ультразвукового доплерографического исследования общих сонных артерий**

Ультразвуковое доплерографическое исследование общих сонных артерий выполнялось на ультразвуковом сканере «GE VVD 7 Dimantion 2006»

по стандартной методике в В-режиме. Измерения выполнялись в режиме «offline» на изображениях исследуемых артерий. Толщина КИМ ОСА оценивалась в области бифуркации общих сонных артерий в продольном сечении на задней, удаленной от датчика стенке сосуда, и рассчитывалась как расстояние между двумя линиями интерфейса: от границы раздела между внутренней выстилкой сосуда (интимой) и просветом сосуда до границы между медией и адвентицией артерии, с вычислением среднего из полученных показателей [51, 95]. Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2007), патологической считалась толщина КИМ сонных артерий более 0,9 мм. Скрининг на наличие бляшек выполнялся в экстракраниальных сегментах сонных артерий (ОСА, ее бифуркация, внутренней сонной артерии (ВСА), наружной сонной артерии (НСА)). За бляшку при ультразвуковом исследовании принимали локальное утолщение стенки артерии, превышающее на 50% и более толщину прилегающего неизмененного интимо-медиального комплекса, выступающее в просвет сосуда и отличающееся по структуре от неизмененной стенки артерии и/или утолщение КИМ более 1,5 мм [13, 51, 348].

## 2.4 Статистическая обработка данных

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 [38]. Производился расчет медианы, минимума и максимума всех количественных показателей. Анализ частотных характеристик качественных показателей проводился с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  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 [174]. 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. Для оценки влияния факторов на качественные переменные для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным использовался метод пошагового логистического регрессионного анализа. С целью расчета чувствительности и специфичности полученных математических моделей использовался ROC-анализ. Критическим уровнем значимости получаемых результатов считали общепринятую величину  $p < 0,05$ .

### Глава 3

## КОНЦЕНТРАЦИЯ ОБЩЕГО, ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, У МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ЖЕНЩИНАМИ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И РАЗЛИЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

### 3.1 Концентрация общего, высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и без абдоминального ожирения, с абдоминальным ожирением и отдельными компонентами метаболического синдрома; результаты корреляционного анализа у женщин с абдоминальным ожирением

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

Концентрация ОАН и ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО и различными значениями ИМТ не отличалась ( $p > 0,05$ ). Концентрация ОАН, ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО в менопаузе и без менопаузы не отличалась ( $p > 0,05$ ).

Для оценки взаимосвязи концентрации ОАН и ВМАН в сыворотке крови с исследуемыми антропометрическими параметрами, уровнями САД и ДАД, лабораторными показателями женщины с АО были разделены на 3 группы (тертили) по концентрации в крови общего и высокомолекулярного



адипонектина. При различных концентрациях ОАН в сыворотке крови изучаемые антропометрические и лабораторные показатели, уровни САД и ДАД не отличались ( $p > 0,05$ ). Обращают на себя внимание более высокие показатели ОТ у женщин с АО и низкой концентрацией ВМАН (тертиль 1) (таблица 5).

Таблица 5 — Антропометрические и лабораторные показатели, уровни систолического и диастолического артериального давления у женщин с абдоминальным ожирением в зависимости от концентрации высокомолекулярного адипонектина в крови

Показатели	Концентрация ВМАН $\leq 2,49$ мкг/мл (1 тертиль) n=39	Концентрация ВМАН 2,50-2,97 мкг/мл (2 тертиль) n=37	Концентрация ВМАН $\geq 2,98$ мкг/мл (3 тертиль) n=38	p
Возраст, год	44 (30–55)	49 (34–55)	45 (30–55)	Н.Д.
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,04 (24,09–45,80)	30,91 (24,09–44,98)	32,04 (21,63–39,76)	Н.Д.
ОТ, см	97 (81–138)	94 (80–114)	93 (80–125)	$p_{1,2}; p_{2,3}$ – Н.Д. $p_{1,3}=0,04$
САД, мм рт.ст.	130 (100-180)	130 (100-180)	126 (100-150)	$p_{1,2}; p_{2,3}$ – Н.Д. $p_{1,3}=0,015$
ДАД, мм рт.ст.	85 (60–115)	84 (70–92)	80 (60–106)	$p_{1,2}; p_{2,3}$ – Н.Д. $p_{1,3}=0,036$
ОХС, ммоль/л	5,17 (1,30–8,13)	5,74 (3,14–8,68)	5,56 (2,91–7,71)	Н.Д.
ХСЛПНП, ммоль/л	3,66 (2,11–6,18)	4,00 (2,00–6,84)	3,62 (1,34–5,63)	Н.Д.

Продолжение таблицы 5

Показатели	Концентрация ВМАН $\leq 2,49$ мкг/мл (1 тертиль) n=39	Концентрация ВМАН 2,50-2,97 мкг/мл (2 тертиль) n=37	Концентрация ВМАН $\geq 2,98$ мкг/мл (3 тертиль) n=38	p
ХСЛПВП, ммоль/л	1,17 (0,60–2,43)	1,48 (0,65–2,38)	1,37 (0,62–2,18)	$p_{1,2}; p_{2,3}$ – Н.Д. $p_{1,3}=0,03$
ТГ, ммоль/л	1,39 (0,51–3,86)	1,48 (0,67–2,18)	1,43 (0,72–2,77)	Н.Д.
Глюкоза, ммоль/л	5,30 (4,60–6,50)	5,26 (4,50–6,90)	5,20 (3,80–6,70)	Н.Д.
Инсулин, мкЕД/мл	15,90 (3,10–93,35)	12,88 (1,90–63,99)	15,60 (4,10–30,86)	Н.Д.
НОМА-ИР	4,78 (0,72–24,59)	3,43 (0,47–17,71)	3,40 (1,03–8,66)	Н.Д.
вч-СРБ, мг/л	4,78 (0,88–9,92)	4,86 (0,45–8,30)	3,38 (0,41–9,00)	$p_{1,2}; p_{2,3}$ – Н.Д. $p_{1,3}=0,008$

При этом достоверных отличий ИМТ в группах больных с различными уровнями ВМАН получено не было. Установлено, что у женщин с АО более низкая концентрация ВМАН в крови соответствовала более высоким уровням САД, ДАД и повышенной концентрации вч-СРБ при более низкой концентрации ХСЛПВП в крови.

Была оценена концентрация ОАН и ВМАН у женщин с АО и различными компонентами МС. Установлено, что концентрация ОАН в сыворотке крови у больных АО с АГ и без АГ не отличалась (18,62 (3,32–38,92) мкг/мл и 19,09 (1,6–39,53) мкг/мл, соответственно;  $p > 0,05$ ). При этом, у женщин с АО и АГ концентрация ВМАН в сыворотке крови была ниже, чем у женщин 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). 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%.

При анализе концентрации ОАН и ВМАН у женщин с АО с различным уровнем ХСЛПВП было установлено, что у женщин с концентрацией ХСЛПВП  $<1,3$  ммоль/л уровни ОАН и ВМАН были ниже, чем у женщин с концентрацией ХСЛПВП  $\geq 1,3$  ммоль/л в сыворотке крови (15,72 (1,60–36,98) мкг/мл и 19,75 (2,34–39,53) мкг/мл, 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 была ниже, чем у женщин с концентрацией ТГ  $<1,7$  ммоль/л (14,05 (1,60–39,53) мкг/мл и 19,15 (2,34–38,23) мкг/мл, соответственно;  $p=0,021$ ). Концентрация ВМАН в этих группах женщин с АО не отличалась ( $p>0,05$ ). Было установлено, что у женщин с гипергликемией (глюкоза  $\geq 5,6$  ммоль/л) и нормальной концентрацией глюкозы плазмы крови натощак концентрация ОАН и ВМАН не отличалась (15,69 (1,60–38,92) мкг/мл и 19,25 (2,34–39,53) мкг/мл, соответственно;  $p>0,05$ ) и (2,27 (1,03–5,67) мкг/мл и 2,58 (0,82–8,81) мкг/мл, соответственно;  $p>0,05$ ). У женщин с АО и индексом инсулинорезистентности НОМА-ИР  $>2,77$  и  $\leq 2,77$  концентрация ОАН в сыворотке крови не отличалась ( $p>0,05$ ). Вместе с тем, концентрация ВМАН у женщин с индексом инсулинорезистентности НОМА-ИР  $>2,77$  была ниже, чем у женщин со значением этого показателя  $\leq 2,77$  (2,08 (0,82–5,61) мкг/мл и 2,73 (1,12–8,81) мкг/мл, соответственно;  $p=0,004$ ).

У женщин с АО, имеющих сниженную концентрацию ХСЛПВП, гипертриглицердемию и нарушения обмена глюкозы, порогового значения концентрации ОАН и ВМАН, при которых увеличивается риск МС и его компонентов, не выявлено.

В группе женщин с АО нами были проанализированы корреляционные связи между концентрацией ОАН и ВМАН в сыворотке крови и исследуемыми антропометрическими, лабораторными показателями. Представленные ранее результаты в целом подтверждаются данными корреляционного анализа. Были выявлены положительные корреляционные связи между концентрацией ОАН и ХСЛПВП ( $r=0,237$ ;  $p=0,021$ ). Отрицательные корреляционные связи были установлены между концентрацией ОАН и величиной ОТ ( $r= -0,219$ ;  $p=0,044$ ), инсулином ( $r= -0,194$ ;  $p=0,003$ ), индексом НОМА-ИР ( $r= -0,191$ ;  $p=0,025$ ), ТГ ( $r= -0,191$ ;  $p=0,044$ ).

Установлено, что концентрация ВМАН была связана с большинством исследуемых антропометрических и лабораторных показателей крови: отрицательные корреляционные связи были выявлены между концентрацией ВМАН и величиной ОТ ( $r= -0,219$ ;  $p=0,01$ ), ИМТ ( $r= -0,161$ ;  $p=0,044$ ), уровнями САД ( $r= -0,235$ ;  $p=0,006$ ) и ДАД ( $r= -0,273$ ;  $p=0,002$ ), ХСЛПНП ( $r= -0,119$ ;  $p=0,044$ ), инсулином ( $r= -0,194$ ;  $p=0,021$ ), показателем НОМА-ИР ( $r= -0,191$ ;  $p=0,025$ ) и вч-СРБ ( $r= -0,251$ ;  $p=0,007$ ). Положительные корреляционные связи были установлены между концентрацией ВМАН и ХСЛПВП ( $r= 0,237$ ;  $p=0,006$ ), ОАН ( $r= 0,207$ ;  $p=0,039$ ).

### **3.2 Результаты проспективного наблюдения за женщинами с абдоминальным ожирением без артериальной гипертензии и различной концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови (3 года)**

Ранее, с помощью метода построения классификационных деревьев было установлено пороговое значение уровня ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО, при котором повышен риск АГ (IDF, 2005) —  $<4,6$  мкг/мл (ОШ 5,9; ДИ 95% 0,779–32,10;  $p<0,05$ ) (страница 67). Было проведено проспективное наблюдение

за женщинами с АО без АГ, имеющими разную концентрацию ВМАН в сыворотке крови для оценки работы данного алгоритма.

Из 46 пациенток с АО без АГ, у которых была определена концентрация ВМАН в сыворотке крови в начале исследования, 34 женщин 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 (низкий комплаинс, развившийся сахарный диабет 2 типа). Таким образом, завершили исследование 26 женщины с АО. 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. Дополнительно пациенткам были даны рекомендации по самоконтролю АД: 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.

Таким образом, в проспективном наблюдении участвовало 10 женщин с АО и концентрацией ВМАН $\geq$ 4,6 мкг/мл в сыворотке крови и 16 женщин с АО и концентрацией ВМАН $<$ 4,6 мкг/мл в сыворотке крови. 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) ( $p>0,05$ ). Характеристика женщин с АО без АГ и концентрацией ВМАН $<$ 4,6 мкг/мл и  $\geq$ 4,6 мкг/мл в начале исследования и через 3 года представлена в таблицах 6, 7.

Таблица 6 — Лабораторные и антропометрические показатели у женщин с абдоминальным ожирением и концентрацией высокомолекулярного адипонектина <4,6 мкг/мл в начале исследования и через 3 года

Показатель	Исходно	Через 3 года	р
ОТ, см	91,00 (80,0–138,0)	100,0 (85,0–112,0)	р=0,034
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,62 (24,09–37,95)	31,00 (23,11–37,91)	Н.Д.
САД, мм рт.ст.	111 (100–126)	130 (110–140)	р<0,05
ДАД, мм рт.ст.	77 (70–80)	85 (70–90)	р<0,05
ОХС, ммоль/л	5,14 (3,46–8,21)	5,15 (3,21–6,79)	Н.Д.
ХСЛПНП, ммоль/л	3,96 (2,12–5,70)	3,06 (1,99–4,78)	Н.Д.
ХСЛПВП, ммоль/л	1,12 (0,82–2,28)	1,32 (0,76–2,66)	Н.Д.
ТГ, ммоль/л	1,26 (0,68–2,67)	1,23 (0,44–2,67)	Н.Д.
Глюкоза, ммоль/л	5,25 (4,77–6,10)	5,25 (4,11–5,91)	Н.Д.
Инсулин, мкЕД/мл	14,55 (6,30–43,56)	15,07 (3,32–35,12)	Н.Д.
НОМА-ИР	3,23 (0,79–8,34)	3,37 (0,46–12,31)	Н.Д.

Таблица 7 — Лабораторные и антропометрические показатели у женщин с абдоминальным ожирением и концентрацией высокомолекулярного адипонектина ≥4,6 мкг/мл в начале исследования и через 3 года

Показатель	Исходно	Через 3 года	р
ОТ, см	85,00 (80,0–125,0)	89,0 (80,0–108,00)	Н.Д.
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,96 (21,63–38,20)	26,95 (21,63–37,54)	Н.Д.
САД, мм рт.ст.	116 (107–126)	118 (110–145)	Н.Д.
ДАД, мм рт.ст.	77 (60–80)	80 (70–90)	Н.Д.
ОХС, ммоль/л	5,51 (2,91–6,76)	5,27 (3,56–7,90)	Н.Д.
ХСЛПНП, ммоль/л	3,26 (1,40–4,27)	3,03 (1,99–5,21)	Н.Д.
ХСЛПВП, ммоль/л	1,70 (0,64–2,00)	1,67 (0,77–1,90)	Н.Д.

Продолжение таблицы 7

Показатель	Исходно	Через 3 года	p
ТГ, ммоль/л	1,52 (0,72–2,77)	1,73 (0,77–2,11)	Н.Д.
Глюкоза, ммоль/л	5,15 (3,80–6,01)	5,08 (4,11–6,23)	Н.Д.
Инсулин, мкЕД/мл	14,87 (4,10–27,76)	14,16 (3,32–35,12)	Н.Д.
НОМА-ИР	2,59 (1,75–6,01)	3,35 (1,02–6,78)	Н.Д.

Через 3 года у 62,5% (n=10) женщин с АО и концентрацией ВМАН менее 4,6 мкг/мл увеличился уровень САД и ДАД и развилась артериальная гипертензия (таблица 8).

Таблица 8 — Результаты проспективного наблюдения за женщинами с абдоминальным ожирением, у которых развилась артериальная гипертензия через 3 года наблюдения в зависимости от исходной концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови

Группы обследованных (через 3 года)	Концентрация ВМАН	
	<4,6 мкг/мл	≥4,6 мкг/мл
Пациентки с АО и АГ	62,5% (n=10)	10,0% (n=1)
Пациентки с АО без АГ	37,5% (n=6)	90,0% (n=9)
p	p=0,014	

Также через 3 года у женщин с АО и концентрацией ВМАН менее 4,6 мкг/мл увеличилась ОТ (таблица 6). Среди женщин с АО и концентрацией ВМАН более или равной 4,6 мкг/мл через 3 года уровень САД и ДАД не изменился, а артериальная гипертензия была выявлена только у 1 пациентки (таблица 8). Остальные исследуемые показатели у женщин с АО и концентрацией ВМАН ≥4,6 мкг/мл и ВМАН <4,6 мкг/мл в сыворотке крови исходно и через 3 года не отличались по (p>0,05).

Таким образом, было установлено, что у женщин с АО при наличии сниженной концентрации ВМАН менее 4,6 мкг/мл риск развития артериальной гипертензии увеличен. Ниже приведены два клинических примера, которые подтверждают способ работы данного алгоритма, предлагающего оценивать концентрацию ВМАН < 4,6 мкг/мл как фактор риска артериальной гипертензии у пациенток с АО.

**Пример 1.** Пациентка Г., 43 года. Диагноз исходно: абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия отсутствует. Концентрация ВМАН в сыворотке крови исходно составила 8,01 мкг/мл (то есть  $\geq 4,6$  мкг/мл). Диагноз через 3 года наблюдения: абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия отсутствует (диагноз тот же). Таким образом, с помощью предлагаемого способа было установлено, что у этой пациентки низкий риск развития артериальной гипертензии, и, действительно, АГ через 3 года наблюдения у этой больной не развилась.

**Пример 2.** Пациентка К., 44 года. Диагноз исходно: абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия отсутствует. Концентрация ВМАН в сыворотке крови в начале исследования составила 1,23 мкг/мл (то есть < 4,6 мкг/мл). Диагноз через 3 года наблюдения: абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия 1 ст. Таким образом, с помощью предлагаемого способа было установлено, что у этой пациентки высокий риск развития артериальной гипертензии, и, действительно, через 3 года наблюдения у этой больной развилась АГ.

Оформлен патент на изобретение: «Способ определения фактора риска артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением» (Пат. 2549462 от 30.03.2015. Заявка № 2014121907. Опубл. 27.04.2015 г. БИ № 12)).



### **3.3 Концентрация общего, высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением с метаболическим синдромом, без метаболического синдрома и у метаболически здоровых лиц с ожирением**

Концентрация ОАН и ВМАН в сыворотке крови была оценена у 71 женщины с абдоминальным ожирением и МС и у 43 женщин без МС. Было установлено, что концентрация ОАН и ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО и МС ниже, чем у женщин без метаболического синдрома (15,52 (1,60–38,92) мкг/мл и 19,78 (6,05–39,53) мкг/мл, соответственно;  $p=0,004$ ) и (2,21 (0,82–6,90) мкг/мл и (2,94 (1,12–8,81) мкг/мл, соответственно;  $p<0,0001$ ).

При анализе концентрации ОАН и ВМАН у женщин с АО и различным числом компонентов МС было установлено следующее: концентрация ОАН у женщин с АО и различным числом компонентов МС не отличалась ( $p>0,05$ ). Вместе с тем, концентрация ВМАН у женщин с пятикомпонентным МС была ниже, чем у пациенток с 3 и 4 компонентным МС (1,70 (1,03–2,42) мкг/мл; 2,21 (0,93–8,81) мкг/мл; 2,45 (0,82–4,48) мкг/мл, соответственно;  $p_1=0,03$ ,  $p_2=0,04$ ).

У 15 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 различалась ( $p>0,05$ ) (таблица 9).

Концентрация ВМАН в сыворотке крови у МЗЛО и у женщин с АО без МС (с метаболическими нарушениями) была выше, чем у пациенток с МС (таблица 9).

При проведении корреляционного анализа у больных АО и МС были установлены корреляционные связи между концентрацией ВМАН в сыворотке крови и следующими показателями: инсулином ( $r= -0,266$ ;  $p=0,026$ ), НОМА-ИР ( $r= -0,306$ ;  $p=0,012$ ).

Для выявления пороговых значений концентрации ВМАН, при которых увеличивается риск МС (IDF, 2005), был использован метод построения классификационных деревьев. Установлено, что при концентрации ВМАН ниже

1,96 мкг/мл риск МС у женщин с абдоминальным ожирением повышен в 3,9 раза (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,53–9,97;  $p < 0,01$ ).

Таблица 9 — Концентрация общего, высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением без метаболических нарушений (метаболически здоровые лица с ожирением), без МС (с метаболическими нарушениями) и с метаболическим синдромом

Показатель	МЗЛО	Женщины	Женщины	p
	(1)	с АО с МН (2)	с МС (3)	
	n=15	n=28	n=71	
ОАН, мкг/мл	19,26 (8,87–36,35)	21,17 (9,44–39,53)	15,52 (1,60–38,92)	$p_{1,2}; p_{1,3}$ — Н.Д. $p_{2,3} = 0,04$
ВМАН, мкг/мл	3,30 (1,12–8,50)	2,68 (1,55–8,81)	2,21 (0,82–6,90)	$p_{1,2}$ — Н.Д. $p_{1,3} = 0,012$ $p_{2,3} = 0,018$

### **Заключение:**

У женщин с абдоминальным ожирением концентрация общего адипонектина и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови ниже, чем у обследованных без абдоминального ожирения.

Установлена связь высокомолекулярного адипонектина с таким антропометрическим показателем, как окружность талии: более низкая концентрация высокомолекулярного адипонектина соответствовала более высоким показателям окружности талии у женщин с абдоминальным ожирением. Показано, что более низкая концентрация высокомолекулярного адипонектина соответствует более высокому уровню систолического и диастолического артериального давления, вч-С-реактивного белка и более низкой концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности. Аналогичных закономерностей для общего адипонектина не выявлено.

Показано, что концентрация общего адипонектина у больных с абдоминальным ожирением с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии не отличалась. При этом у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией концентрация высокомолекулярного адипонектина была ниже, чем у женщин с абдоминальным ожирением без артериальной гипертензии. Установлено и доказано при проспективном наблюдении (3 года), что у женщин с абдоминальным ожирением при концентрации высокомолекулярного адипонектина менее 4,6 мкг/мл увеличен риск артериальной гипертензии в 5,9 раз (ОШ 5,9; ДИ 95% 0,779–32,10;  $p < 0,05$ ).

Установлено, что концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности  $< 1,3$  ммоль/л была ниже, чем у женщин без этих нарушений. У женщин с абдоминальным ожирением и уровнем триглицеридов в крови  $\geq 1,7$  ммоль/л, концентрация общего адипонектина в сыворотке крови ниже, чем у женщин без этих нарушений, а концентрация высокомолекулярного адипонектина не различалась. У женщин с гипергликемией (глюкоза крови  $\geq 5,6$  ммоль/л) и нормальной концентрацией глюкозы плазмы крови натошак концентрация общего адипонектина и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови не различалась.

Концентрация общего адипонектина и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у пациенток с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом ниже, чем у пациенток с абдоминальным ожирением без метаболического синдрома. В исследовании было установлено, что при снижении концентрации высокомолекулярного адипонектина менее 1,96 мкг/мл риск метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением выше в 3,9 раза (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,53–9,97;  $p < 0,01$ ).

У женщин с абдоминальным ожирением без метаболических нарушений (МЗЛО) концентрация общего адипонектина и высокомолекулярного адипонектина выше, чем у пациенток с метаболическим синдромом.

## Глава 4

# МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НИХ, У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И У МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ

### 4.1 Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин без абдоминального ожирения, с абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и у метаболически здоровых лиц с ожирением

Для оценки ранних признаков атеросклеротического поражения артерий у 94 женщин с АО была оценена толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ ОСА). Было установлено, что толщина КИМ ОСА у больных АО была больше, чем у обследованных женщин без АО (0,93 (0,53–1,70) мм и 0,60 (0,40–0,95) мм, соответственно,  $p < 0,0001$ ).

Толщина КИМ ОСА у женщин с АО с ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> и у пациенток с ИМТ  $< 30,0$  кг/м<sup>2</sup> не различалась ( $p > 0,05$ ). Толщина КИМ ОСА у женщин с АО и ожирением 3 степени была выше, чем у пациенток с АО с ИМТ и ожирением 1 степени (таблица 10).

У женщин с АО, которые курили и не курили толщина КИМ ОСА не различалась ( $p > 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа в группе женщин с АО выявлены отрицательные корреляционные связи между толщиной КИМ ОСА и концентрацией ВМАН ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,011$ ), ХСЛПВП ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,004$ ), а также положительные корреляционные связи с возрастом ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,003$ ), ОТ ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,001$ ), ИМТ ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,002$ ), ДАД ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,027$ ), САД ( $r = 0,171$ ;  $p = 0,031$ ), вч-СРБ ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,002$ ), ХСЛПНП ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,002$ ), концентрацией инсулина ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,021$ ), НОМА-ИР ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,001$ ). Вместе с тем корреляционных

связей между толщиной КИМ ОСА и концентрацией ОАН не установлено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 10 — Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин с абдоминальным ожирением и различным индексом массы тела

№	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	n	Толщина КИМ ОСА, мм
1	Нормальный индекс массы тела	4	0,63 (0,53–1,20)
2	Избыточная масса тела	29	0,88 (0,57–1,43)
3	Ожирение 1 степени	38	0,84 (0,63–1,33)
4	Ожирение 2 степени	17	0,84 (0,62–1,60)
5	Ожирение 3 степени	6	1,12 (0,82–1,70)
p	$p_{1,2}=0,030$ $p_{2,5}=0,02$ $p_{3,5}=0,003$		

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 была ниже, чем у женщин без этих нарушений (таблица 11).

Таблица 11 — Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин с отдельными компонентами метаболического синдрома

№	Женщины с абдоминальным ожирением	n	Толщина КИМ ОСА, мм
1	АГ (+)	62	0,87 (0,57–1,70)
	АГ (-)	32	0,74 (0,53–1,43)
	p		p=0,004

Продолжение таблицы 11

№	Женщины с абдоминальным ожирением	n	Толщина КИМ ОСА, мм
2	Концентрация ХСЛПВП < 1,3 ммоль/л	56	0,87 (0,57–1,70)
	Концентрация ХСЛПВП ≥ 1,3 ммоль/л	38	0,8 (0,53–1,60)
	p		p=0,003
3	Концентрация ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	28	0,85 (0,53–1,70)
	Концентрация ТГ < 1,7 ммоль/л	66	0,85 (0,57–1,40)
	p		Н.Д.
4	Концентрация глюкозы ≥ 5,6 ммоль/л	28	0,87 (0,53–1,70)
	Концентрация глюкозы < 5,6 ммоль/л	66	0,83 (0,57–1,60)
	p		Н.Д.
5	НОМА-ИР > 2,77	25	0,86 (0,57–1,70)
	НОМА-ИР ≤ 2,77	69	0,82 (0,53–1,40)
	p		p=0,027

Толщина КИМ ОСА у женщин с АО с НОМА-ИР > 2,77 была ниже, чем у женщин с АО и НОМА-ИР ≤ 2,77 (таблица 11). Вместе с тем толщина КИМ ОСА у женщин с АО и гипертриглицеридемией, с гипергликемией натощак и без этих нарушений не различалась ( $p > 0,05$ ) (таблица 11).

При анализе толщины КИМ ОСА у женщин с МС и без МС было выявлено, что толщина КИМ ОСА у женщин с АО и МС выше, чем у пациенток 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 женщин с различным числом компонентов МС не различалась ( $p > 0,05$ ).

Толщина КИМ ОСА у метаболически здоровых лиц с ожирением и у женщин с АО без МС (с метаболическими нарушениями) была меньше, 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;  $p_1 = 0,044$ ,  $p_2 = 0,001$ ).

При проведении корреляционного анализа в группе женщин с АО и МС установлены положительные корреляционные связи между толщиной КИМ ОСА и возрастом ( $r=0,307$ ;  $p=0,008$ ), ОТ ( $r=0,236$ ;  $p=0,043$ ), вч-СРБ ( $r=0,311$ ;  $p=0,044$ ), и отрицательная корреляционная связь с концентрацией ВМАН ( $r= -0,484$ ;  $p=0,001$ ).

Среди больных АО у 59,6 % ( $n=56$ ) было диагностировано утолщение КИМ ОСА  $>0,9$  мм. Женщины с АО с толщиной КИМ ОСА  $>0,9$  мм были старше, имели большую величину ИМТ, ОТ, повышенные уровни САД и ДАД, чем пациентки с АО и толщиной КИМ ОСА  $\leq 0,9$  мм (таблица 12).

Таблица 12 — Антропометрические и лабораторные показатели у женщин с абдоминальным ожирением с толщиной комплекса интима-медиа общих сонных артерий  $\leq 0,9$  мм и  $>0,9$  мм

Показатель	Женщины с абдоминальным ожирением		p
	толщина КИМ ОСА $\leq 0,9$ мм ( $n=38$ )	толщина КИМ ОСА $>0,9$ мм ( $n=56$ )	
Возраст, годы	44 (30–55)	48 (30–55)	0,017
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,86 (23,44–39,26)	32,13 (20,58–44,98)	0,037
ОТ, см	94,0 (80,0–122,0)	100,0 (80,0–129,0)	0,012
САД, мм рт.ст.	130 (100–170)	138 (100–180)	0,001
ДАД, мм рт.ст.	80 (60–110)	90 (70–115)	0,0002
ОХС, ммоль/л	5,36 (2,91–8,10)	6,08 (1,30–9,20)	0,002
ХСЛПНП, ммоль/л	3,28 (1,34–6,71)	4,12 (1,89–7,30)	0,0004
ХСЛПВП, ммоль/л	1,30 (0,62–3,27)	1,08 (0,60–2,04)	0,038
ТГ, ммоль/л	1,38 (0,62–4,67)	1,47 (0,55–3,96)	Н.Д.
Глюкоза, ммоль/л	5,25 (4,00–6,60)	5,26 (3,80–6,90)	Н.Д.
Инсулин, мкЕд/мл	13,76 (1,90–63,99)	15,98 (3,10–62,65)	0,025

## Продолжение таблицы 12

Показатель	Женщины с абдоминальным ожирением		p
	толщина КИМ ОСА $\leq$ 0,9 мм (n=38)	толщина КИМ ОСА $>$ 0,9 мм (n=56)	
НОМА-ИР	2,75 (0,06–8,39)	3,79 (0,72–11,13)	0,027
вч-СРБ, мг/л	3,66 (0,41–9,00)	4,84 (1,04–9,92)	0,002
ОАН, мкг/мл	23,32 (2,55–39,53)	18,09 (1,60–38,92)	0,003
ВМАН, мкг/мл	2,88 (1,29–8,81)	2,21 (0,82–6,85)	0,009

Концентрация ХСЛПНП у женщин с АО с толщиной КИМ ОСА $>$ 0,9 мм была выше, а концентрация ХСЛПВП ниже, чем у женщин с толщиной КИМ ОСА $\leq$ 0,9 мм (таблица 12). Также у женщин с АО и толщиной КИМ ОСА $>$ 0,9 мм была выше концентрация глюкозы плазмы крови натощак, вч-СРБ, выше индекс НОМА-ИР, чем у женщин с толщиной КИМ ОСА $\leq$ 0,9 мм (таблица 12). Концентрация ОАН и ВМАН, у женщин с АО и толщиной КИМ ОСА $\leq$  0,9 мм была выше, чем у женщин с толщиной КИМ ОСА $>$ 0,9 мм (таблица 12).

У 52,13% (n=49) женщин с АО были выявлены атеросклеротические бляшки в ОСА (АСБ), из них у 80% больных — в области бифуркации ОСА. У женщин с АО и атеросклеротическими бляшками в ОСА были выше ОТ, концентрация инсулина, индекс НОМА-ИР и вч-СРБ, а также ниже концентрация ХСЛПВП, чем у женщин без атеросклеротических бляшек в ОСА (таблица 13).

У женщин с абдоминальным ожирением без АСБ в общих сонных артериях концентрация ОАН и ВМАН была выше, чем у женщин с АО и АСБ в общих сонных артериях (таблица 13). У женщин с АО и МС чаще встречались атеросклеротические бляшки в ОСА, чем у пациенток без МС (таблица 13).



Таблица 13 — Антропометрические и лабораторные показатели у женщин с абдоминальным ожирением и атеросклеротическим бляшками, без атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях

Показатель	Женщины с абдоминальным ожирением		p
	с АСБ в ОСА (n=49)	без АСБ в ОСА (n=45)	
Возраст, годы	46 (30–55)	45 (30–55)	Н.Д.
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,04 (20,58–44,98)	31,07 (23,44–39,76)	Н.Д.
ОТ, см	101,0 (80,0–129,0)	96,0 (80,0–125,0)	0,017
САД, мм рт.ст.	130 (100–180)	130 (100–180)	Н.Д.
ДАД, мм рт.ст.	85 (60–105)	80 (60–115)	Н.Д.
ОХС, ммоль/л	5,95 (1,30–9,20)	5,47 (2,91–8,15)	Н.Д.
ХСЛПНП, ммоль/л	4,04 (1,34–7,30)	3,78 (1,34–6,71)	Н.Д.
ХСЛПВП, ммоль/л	1,04 (0,60–2,04)	1,29 (0,62–3,27)	0,004
ТГ, ммоль/л	1,43 (0,59–3,96)	1,50 (0,55–4,67)	Н.Д.
Глюкоза, ммоль/л	5,20 (4,07–6,90)	5,26 (3,80–6,70)	Н.Д.
Инсулин, мкЕд/мл	16,08 (3,10–63,99)	13,98 (1,90–62,65)	0,04
НОМА-ИР	4,02 (0,72–19,12)	3,25 (0,47–11,19)	0,04
вч-СРБ, мг/л	5,84 (1,40–9,92)	3,48 (0,41–9,91)	<0,0001
ОАН, мкг/мл	13,39 (1,60–30,50)	18,69 (6,05–39,53)	0,03
ВМАН, мкг/мл	2,18 (1,03–5,56)	2,88 (0,82–8,81)	0,002

У женщин с АО и МС чаще выявлялось утолщение КИМ ОСА > 0,9 мм и АСБ в общих сонных артериях, чем у женщин с АО без МС (таблица 14). У МЗЛО атеросклеротических бляшек в ОСА не выявлено.

Концентрация ОАН, ВМАН у женщин с метаболическим синдромом с АСБ и без АСБ в ОСА не различалась (p > 0,05). Было установлено, что у женщин с АО и МС с наличием АСБ в ОСА концентрация вч-СРБ была выше, чем у женщин

АО и МС без АСБ в общих сонных артериях (5,00 (1,43–9,92) мг/л и 4,05 (0,45–9,91) мг/л, соответственно;  $p=0,033$ ).

Таблица 14 — Частота утолщения комплекса интима-медиа и атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, без метаболического синдрома

Показатель	Женщины с АО и МС (n=60)	Женщины с АО без МС (n=34)
АСБ в ОСА (+)	68,34% (n=41)	23,53% (n=8)
АСБ в ОСА (-)	31,66% (n=19)	76,47% (n=26)
$p=0,001$		
Толщина КИМ ОСА >0,9 мм	78,34% (n=47)	26,47% (n=9)
Толщина КИМ ОСА ≤0,9 мм	21,66% (n=13)	73,53% (n=25)
$p=0,001$		

#### **4.2 Факторы, влияющие на морфометрические изменения в общих сонных артериях у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом**

С целью изучения влияния исследуемых показателей на риск утолщения КИМ ОСА у женщин с АО был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ. Основными факторами, включёнными в модель риска утолщения КИМ ОСА у женщин с АО, были ОТ, концентрация вч-СРБ и уровень ДАД (таблица 15).

Таблица 15 — Основные показатели, влияющие на риск утолщения комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин с абдоминальным ожирением (пошаговый логистический регрессионный анализ)

Фактор	B	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	OШ	95% ДИ	p
вч-СРБ	0,241	0,096	5,59	1,255	1,040-1,515	0,018
ДАД	0,073	0,026	10,512	1,087	1,034-1,144	0,001
ОТ	0,049	0,025	3,897	1,050	1,000- 1,103	0,048
Константа	-8,010	2,264	12,522	0,001	—	0,001

По данным ROC-анализа чувствительность и специфичность данной модели составляет 78,0 % и 73,0%, соответственно (рисунок 9).

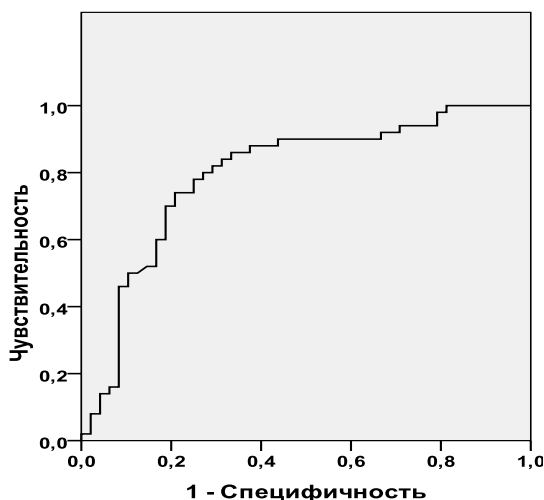


Рисунок 9 — Чувствительность и специфичность модели для прогнозирования риска утолщения комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин с абдоминальным ожирением (результаты ROC-анализа: AUC=0,797; 95% ДИ 0,705–0,889;  $p < 0,001$ )

Основными факторами, включёнными в модель риска утолщения КИМ ОСА у женщин с АО и МС, была концентрация ВМАН (таблица 16).

Таблица 16 — Основные показатели, влияющие на риск утолщения комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом (пошаговый логистический регрессионный анализ)

Фактор	B	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	ОШ	95% ДИ	p
ВМАН	-0,633	0,307	4,256	0,531	0,201–0,969	0,039
Константа	2,188	0,862	6,448	8,919	—	0,011

По данным ROC-анализа чувствительность данной модели составляет 64,7%, а специфичность 63,3% (рисунок 10).

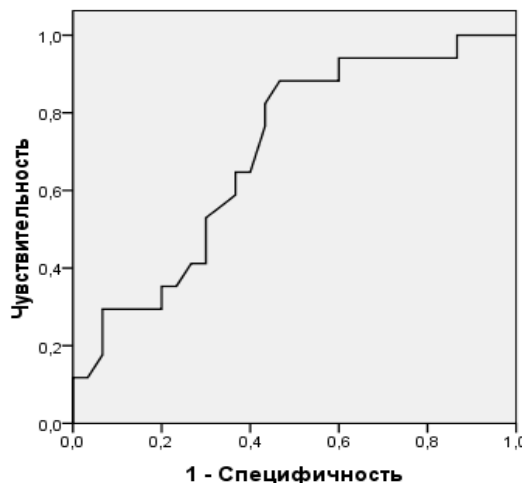


Рисунок 10 — Чувствительность и специфичность модели для прогнозирования риска утолщения комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом (результаты ROC-анализа: AUC=0,699, 95% ДИ 0,547–0,851;  $p < 0,05$ )

С целью изучения влияния исследуемых показателей на риск атеросклеротических бляшек в ОСА у женщин с АО был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ. Были установлены основные факторы, включённые в модель риска АСБ в ОСА у женщин с АО: концентрация вч-СРБ и ВМАН в сыворотке крови (таблица 17).

Таблица 17 — Основные показатели, влияющие на риск атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях у женщин с абдоминальным ожирением (пошаговый логистический регрессионный анализ)

Фактор	B	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	ОШ	95% ДИ	p
вч-СРБ	-0,590	0,107	7,516	1,342	1,087–1,658	0,006
ВМАН	0,294	0,244	5,838	0,554	0,343– 0,895	0,016

По данным ROC-анализа было установлено, что чувствительность данной модели составляет 70,0%, а специфичность 70,9% (рисунок 11).

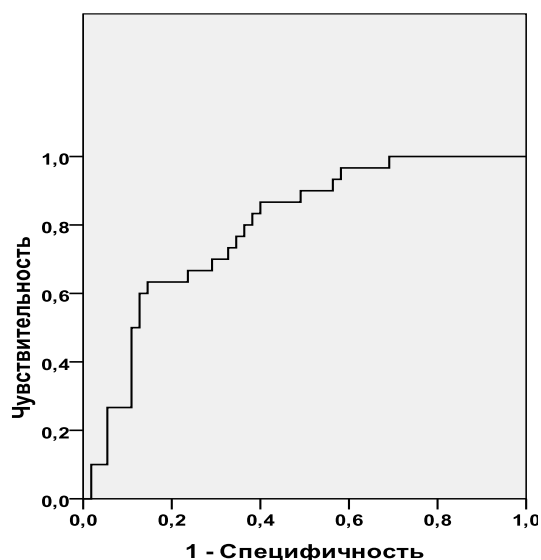


Рисунок 11 — Чувствительность и специфичность модели прогнозирования риска атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях у женщин с абдоминальным ожирением

(результаты ROC-анализа: AUC=0,790; 95% ДИ 0,694–0,887;  $p < 0,001$ )

При проведении пошагового логистического регрессионного анализа был установлен основной фактор, включённый в модель риска АСБ в ОСА у женщин с АО и МС: концентрация вч-СРБ в сыворотке крови (таблица 18).

Таблица 18 — Основные показатели, влияющие на риск атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом (пошаговый логистический регрессионный анализ)

Фактор	B	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	ОШ	95% ДИ	p
вч-СРБ	0,314	0,147	4,581	1,368	1,027–1,824	0,032
константа	-1,564	0,714	4,792	—	—	0,029

По данным ROC-анализа было установлено, что чувствительность и специфичность данной модели составляет 65,2 % и 63,2%, соответственно (рисунок 12).

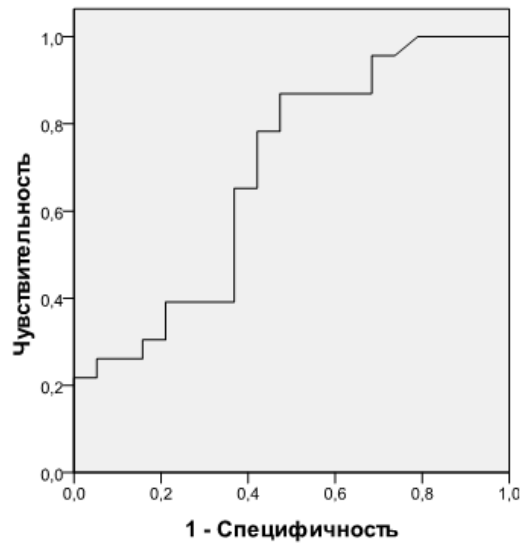


Рисунок 12 — Чувствительность и специфичность модели прогнозирования риска атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом (результаты ROC- анализа: AUC=0,688; 95% ДИ 0,523–0,853; p<0,05)

### Заключение

Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ ОСА) у больных абдоминальным ожирением выше, чем у обследованных

без абдоминального ожирения. У пациенток с абдоминальным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией и у пациенток с абдоминальным ожирением в сочетании с концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови  $<1,3$  ммоль/л, толщина КИМ ОСА больше, чем у нормотензивных больных и у пациенток с концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности  $\geq 1,3$  ммоль/л в сыворотке крови.

Среди больных абдоминальным ожирением у 59,6% было диагностировано утолщение КИМ ОСА  $>0,9$  мм. Установлено, что у женщин с толщиной КИМ ОСА  $\leq 0,9$  мм концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина выше, чем у женщин с толщиной КИМ ОСА  $>0,9$  мм. У пациенток с утолщением комплекса интима–медиа общих сонных артерий и наличием атеросклеротических бляшек концентрация общего адипонектина, высокомолекулярного адипонектина была ниже, а концентрация С–реактивного белка выше, чем у пациенток с нормальной толщиной комплекса интима-медиа общих сонных артерий и у пациенток без атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях, соответственно.

Толщина КИМ ОСА у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом больше, чем у женщин без метаболического синдрома. Среди женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом чаще, чем среди женщин с абдоминальным ожирением без метаболического синдрома встречались пациентки с утолщением комплекса интима-медиа общих сонных артерий и атеросклеротическими бляшками в общих сонных артериях

Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у метаболически здоровых лиц с ожирением и у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическими нарушениями была меньше, чем у пациенток с метаболическим синдромом.

По данным пошагового логистического регрессионного анализа установлено, что на риск утолщения комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин с абдоминальным ожирением влияли такие показатели,

как окружность талии, повышенная концентрация вч-С-реактивного белка и повышенный уровень диастолического артериального давления. Наиболее значимыми факторами, влияющими на риск утолщения комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, была концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови.

У 52,13% женщин с абдоминальным ожирением были выявлены атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях, из них у 80% больных — в области бифуркации общих сонных артерий у обследованных с нормальной окружностью талии атеросклеротических бляшек не выявлено. Более того, у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом чаще встречались атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях — 68,34%, чем у пациенток без метаболического синдрома. У женщин с абдоминальным ожирением и наличием атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях были больше окружность талии, концентрация инсулина сыворотки крови, индекс НОМА-ИР и концентрация вч-СРБ, а также ниже концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности, чем у женщин без атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. У женщин с абдоминальным ожирением без атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина была выше, чем у женщин с атеросклеротическими бляшками.

Повышенный риск атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях у женщин с абдоминальным ожирением обусловлен повышенной концентрацией вч-С-реактивного белка и сниженной концентраций высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови. Вместе с тем, показателем, влияющим на риск атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, была концентрация вч-С-реактивного белка в сыворотке крови.



## Глава 5

**ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *ADIPOQ* В ПОДКОЖНОЙ И ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И У МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ. rs2241766 (+45T>G) И rs266729 (-11377C>G) ВАРИАНТЫ ГЕНА *ADIPOQ*, rs11646213 (T>A) ВАРИАНТ ГЕНА *CDH13*, КОНЦЕНТРАЦИЯ ОБЩЕГО, ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, УРОВЕНЬ мРНК ГЕНА *ADIPOQ* В ПОДКОЖНОЙ И ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, У МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РИСК МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЕГО ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ (результаты пошагового логистического регрессионного анализа)**

### **5.1 Экспрессия гена *ADIPOQ* в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом и у метаболически здоровых лиц с ожирением**

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 концентрацией ОАН в сыворотке крови. Было установлено, что у женщин без АО относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ выше, чем у женщин с АО, в то время как относительный уровень мРНК в ВЖТ у женщин с АО и у обследуемых с нормальной ОТ не различался ( $p > 0,05$ ) (таблица 19). При этом у женщин с АО относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ был выше в 1,88 раз, чем в ВЖТ. Аналогичная закономерность выявлялась и у обследуемых без АО ( $p < 0,05$ ) (таблица 19).

Таблица 19 — 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	<0,0001	0,959	

При оценке относительного уровня мРНК гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением с различным ИМТ достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа у женщин с АО корреляционных связей между относительным уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ, ВЖТ и концентрацией ОАН в сыворотке крови не выявлено ( $p > 0,05$ ). Не было выявлено корреляционных связей между относительным уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в ВЖТ, ПЖТ и антропометрические и лабораторными показателями у женщин с АО. Вместе с тем, у женщин без АО была выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией ОАН в сыворотке крови и относительным уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,04$ ).

При оценке относительного уровня мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ и ВЖТ между группами женщин с АО и МС/или отдельными компонентами МС было установлено следующее: у женщин с АГ, сниженной концентрацией ХСЛПВП, гипертриглицеридемией, гипергликемией натощак, метаболическим синдромом и без этих нарушений относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ и ВЖТ не различался ( $p > 0,05$ ) (таблица 20).

У женщин с АО и  $\text{НОМА-ИР} \leq 2,77$  относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ВЖТ был ниже, чем у женщин с АО и  $\text{НОМА-ИР} > 2,77$  (таблица 20).

Таблица 20 — Уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ и ВЖТ у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией, сниженной концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности, гипертриглицеридемией, гипергликемией натощак, инсулинорезистентностью и без этих нарушений

Группы обследованных женщин с АО	n	Уровень экспрессии гена <i>ADIPOQ</i> в ПЖТ	Уровень экспрессии гена <i>ADIPOQ</i> в ВЖТ
АГ (-)	17	1,11 (0,25–4,34)	0,47 (0,01–2,03)
АГ (+)	24	1,28 (0,01–2,78)	0,82 (0,01–2,93)
p		Н.Д.	Н.Д.
Концентрация ХСЛПВП $\geq$ 1,3 ммоль/л	14	1,16 (0,25–3,71)	0,44 (0,01–1,28)
Концентрация ХСЛПВП $<$ 1,3 ммоль/л	27	1,05 (0,36–4,34)	0,78 (0,01–2,93)
p		Н.Д.	Н.Д.
Концентрация ТГ $<$ 1,7 ммоль/л	23	1,15 (0,25–3,71)	0,53 (0,01–1,28)
Концентрация ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л	18	1,16 (0,53–4,34)	0,78 (0,01–2,93)
p		Н.Д.	Н.Д.
Концентрация глюкозы $<$ 5,6 ммоль/л	25	1,24 (0,25–4,34)	0,44 (0,01–1,28)
Концентрация глюкозы $\geq$ 5,6 ммоль/л	16	1,28 (0,36–2,29)	0,81 (0,01–2,93)
p		Н.Д.	Н.Д.
НОМА-ИР $\leq$ 2,77	25	1,16 (0,25–3,71)	0,44 (0,01–1,55)
НОМА-ИР $>$ 2,77	16	2,01 (0,85–4,34)	1,64 (0,50–2,93)
p		Н.Д.	p $<$ 0,01

Продолжение таблицы 20

Группы обследованных женщин с АО	n	Уровень экспрессии гена <i>ADIPOQ</i> в ПЖТ	Уровень экспрессии гена <i>ADIPOQ</i> в ВЖТ
МС (-)	17	1,11 (0,25–3,71)	0,53 (0,01–1,28)
МС (+)	24	1,22 (0,36–4,34)	0,74 (0,01–2,93)
p		Н.Д.	Н.Д.

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;  $p_1=0,002$ ,  $p_2=0,005$ ).

При проведении корреляционного анализа в группе женщин с АО и МС корреляционных связей относительного уровня мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ и ВЖТ с антропометрическими и лабораторными показателями не выявлено ( $p>0,05$ ). У женщин с АО без МС были выявлены положительные корреляционные связи между уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ с концентрацией ОАН в сыворотке крови ( $r=0,718$ ;  $p=0,001$ ) и отрицательные корреляционные связи с возрастом ( $r=-0,456$ ;  $p=0,044$ ), ОТ ( $r=-0,499$ ;  $p=0,029$ ).

Достоверных различий уровня экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ и ВЖТ между МЗЛО, пациентками с АО и метаболическими нарушениями и женщинами с МС не выявлено ( $p>0,05$ ).

При анализе относительных уровней мРНК гена *ADIPOQ* в образцах ПЖТ и ВЖТ у женщин с АО — носителей различных вариантов rs2241766 (+45T>G) и rs266729 (-11377C>G) гена *ADIPOQ*, достоверных различий получено не было ( $p>0,05$ ).

**5.2 rs2241766 (+45T>G) и rs266729 (-11377C>G) варианты гена *ADIPOQ*, rs11646213(T>A) вариант гена *CDH13*, концентрация общего, высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, уровень мРНК гена *ADIPOQ* в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, у метаболически здоровых лиц с ожирением. Факторы, влияющие на риск метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин с абдоминальным ожирением (результаты пошагового логистического регрессионного анализа)**

**5.2.1 Частоты вариантов rs2241766 (+45T>G) и rs266729 (-11377C>G) гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением и у женщин без абдоминального ожирения**

463 обследуемым женщинам проводилось определение вариантов rs2241766(+45T>G) и rs266729(-11377C>G) гена *ADIPOQ*. Среди 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).

Частоты наблюдаемых вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* у женщин с АО и без АО соответствовали теоретически ожидаемым по закону Харди-Вайнберга ( $p>0,05$ ). 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 (TG, TT, GG, G, T) у женщин с АО и у обследованных с нормальной ОТ выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Сравнительный анализ частот различных вариантов rs266729(-11377C>G) гена *ADIPOQ* между группами обследованных без АО и женщинами с АО не выявил статистически значимых различий (таблица 21).

Таблица 21 — Частоты вариантов rs2241766(+45T>G) и rs266729(-11377C>G) гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением и у женщин без абдоминального ожирения

Варианты rs2241766 (+45T>G) гена <i>ADIPOQ</i>	Группы обследованных женщин		p
	женщины без АО n=161	женщины с АО n=302	
GG	0,6% n=1	0	Н.Д.
TG	18,7% n=30	15,0% n=46	
TT	80,7% n=130	85,0% n=256	
G аллель	0,08	0,10	Н.Д.
T аллель	0,92	0,90	
Варианты rs266729 (-11377C>G) гена <i>ADIPOQ</i>	Группы обследованных		
	женщины без АО n=161	женщины с АО n=302	
GG	8,7% n=14	5,0% n=15	Н.Д.
CG	42,2% n=68	39,4% n=119	
CC	49,1% n=79	55,6% n=168	
G аллель	0,30	0,25	Н.Д.
C аллель	0,70	0,75	

У женщин с АО носителей различных вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* — возраст, ИМТ, ОТ, уровни САД, ДАД и другие исследуемые показатели, уровни мРНК в ПЖТ и ВЖТ не различались (таблица 22).

Таблица 22 — Антропометрические и лабораторные показатели, уровни систолического и диастолического артериального давления, толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин с абдоминальным ожирением — носителей вариантов rs2241766(+45T>G) и rs266729(-11377C>G) гена *ADIPOQ*

Показатели	Женщины с АО — носители вариантов rs2241766 (+45T>G) гена <i>ADIPOQ</i>		p	Женщины с АО — носители вариантов rs266729 (-11377C>G) гена <i>ADIPOQ</i>			p
	TG n=46	TT n=256		GG n=15	CG n=119	CC n=168	
Возраст, год	46 (30–55)	46 (30–55)	Н.Д.	43 (30–55)	46 (30–55)	47 (30–55)	Н.Д.
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,35 (24,09– 50,32)	30,85 (20,58– 61,70)	Н.Д.	30,12 (21,63– 37,92)	30,86 (23,00– 61,70)	30,76 (20,58– 50,32)	Н.Д.
ОТ, см	96,00 (80,0– 132,0)	96,9 (80– 139)	Н.Д.	91,00 (81,0– 114,0)	97,0 (80– 138)	96,0 (80– 139)	Н.Д.
САД, мм рт.ст.	126 (100– 180)	130 (100– 180)	Н.Д.	116 (100– 154)	130 (100– 180)	130 (100– 180)	Н.Д.
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (60–100)	84,0 (70–115)	Н.Д.	75,0 (60–110)	80,0 (60–110)	84,0 (60–115)	Н.Д.
ОХС, ммоль/л	5,45 (3,37– 9,20)	5,51 (1,30– 9,60)	Н.Д.	5,08 (3,63– 8,15)	5,39 (3,14– 9,60)	5,62 (1,30– 9,20)	Н.Д.
ХСЛПНП, ммоль/л	3,6 (1,89– 7,30)	3,7 (1,18– 7,27)	Н.Д.	2,97 (1,40– 4,33)	3,63 (1,54– 7,27)	3,81 (1,18– 7,30)	Н.Д.

Продолжение таблицы 22

Показатели	Женщины с АО — носители вариантов rs2241766 (+45T>G) гена <i>ADIPOQ</i>		p	Женщины с АО — носители вариантов rs266729 (-11377C>G) гена <i>ADIPOQ</i>			p
	TG n=46	ТТ n=256		GG n=15	CG n=119	CC n=168	
ХСЛПВП, ммоль/л	1,35 (0,64– 3,27)	1,22 (0,49– 2,43)	Н.Д.	1,28 (0,70– 1,95)	1,26 (0,6– 3,27)	1,23 (0,49– 2,38)	Н.Д.
ТГ, ммоль/л	1,5 (0,55– 3,96)	1,38 (0,35– 4,74)	Н.Д.	1,65 (0,61– 2,84)	1,36 (0,53– 4,74)	1,37 (0,35– 4,67)	Н.Д.
Глюкоза, ммоль/л	5,14 (3,53– 6,60)	5,3 (3,50– 6,90)	Н.Д.	4,85 (4,10– 6,60)	5,3 (3,50– 6,80)	5,28 (3,80– 6,90)	Н.Д.
Инсулин, мкЕД/мл	15,19 (4,30– 53,76)	10,07 (1,00– 93,35)	Н.Д.	12,76 (2,5– 44,02)	14,58 (1,10– 62,65)	14,08 (1,00– 93,35)	Н.Д.
НОМА-ИР	3,58 (1,16– 12,19)	3,44 (0,23– 24,59)	Н.Д.	3,00 (0,74– 9,00)	3,56 (0,28– 24,59)	3,41 (0,23– 23,93)	Н.Д.
Толщина КИМ ОСА, мм	0,80 (0,57– 1,60)	0,85 (0,53– 1,70)	Н.Д.	0,82 (0,58– 1,07)	0,85 (0,62– 1,70)	0,84 (0,53– 1,60)	Н.Д.
вч-СРБ, мг/л	3,70 (0,45– 9,80)	3,41 (0,41– 9,92)	Н.Д.	4,29 (0,41– 9,91)	5,00 (0,88– 9,92)	2,53 (1,18– 9,58)	Н.Д.



## Продолжение таблицы 22

Показатели	Женщины с АО — носители вариантов rs2241766 (+45T>G) гена <i>ADIPOQ</i>		p	Женщины с АО — носители вариантов rs266729 (-11377C>G) гена <i>ADIPOQ</i>			p
	TG n=46	ТТ n=256		GG n=15	CG n=119	CC n=168	
Уровень мРНК в ПЖТ	1,05 (0,25–4 ,34)	1,16 (0,40– 2,03)	Н.Д.	1,01 (0,25– 4,34)	1,24 (0,34– 4,30)	1,52 (0,85– 3,71)	Н.Д.
Уровень мРНК в ВЖТ	0,72 (0,01– 2,93)	0,50 (0,44– 0,97)	Н.Д.	0,50 (0,01– 1,98)	0,70 (0,01– 2,93)	0,76 (0,15– 0,92)	Н.Д.

При анализе концентрации ОАН, ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО — носителей вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ*, было установлено следующее. Концентрация ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО, носителей аллеля G была выше, чем у носителей варианта ТТ rs2241766 гена *ADIPOQ* (таблица 23). Концентрация ОАН в сыворотке крови в исследуемых группах не различалась ( $p>0,05$ ). Концентрация ОАН, ВМАН в сыворотке крови у женщин с АО, носителей вариантов rs266729 гена *ADIPOQ*, не различалась (таблица 23).

Частоты вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* у женщин с АО со сниженной концентрацией ХСЛПВП, гипертриглицеридемией, гипергликемией натощак, инсулинорезистентностью и без этих нарушений не различались ( $p>0,05$ ). У женщин с АО и АГ реже встречалось носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* ( $p<0,05$ ) (таблица 24).

Таблица 23 — Концентрация общего, высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением – носителей вариантов rs2241766(+45T>G) и rs266729(-11377C>G) гена *ADIPOQ*

Показатели	Варианта rs2241766(+45T>G) гена <i>ADIPOQ</i>		p	Варианты rs266729(-11377C>G) гена <i>ADIPOQ</i>			p
	TG n=19	TT n=95		GG n=6	CG n=41	CC n=67	
ОАН, мкг/мл	17,21 (6,05– 38,92)	19,09 (1,60– 39,53)	Н.Д.	17,10 (6,55– 39,53)	19,12 (3,32– 36,98)	18,38 (1,60– 38,92)	Н.Д.
ВМАН, мкг/мл	3,30 (1,24– 8,50)	2,32 (0,82– 8,81)	p=0,012	3,94 (1,8– 8,81)	2,21 (0,93– 8,50)	2,58 (0,82– 7,57)	Н.Д.

Таблица 24 — Частоты вариантов rs2241766 гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии

Варианты rs2241766(+45T>G) гена <i>ADIPOQ</i>	Группы обследованных женщин с АО				p
	без АГ n=106		с АГ n=196		
GG	0,0% n=0	n=27	0,0% n=0	n=19	p=0,0002
TG	25,5% n=27		9,7% n=19		
TT	74,5% n=79		90,3% n=177		
G аллель	0,13		0,05		p=0,0002
T аллель	0,87		0,95		

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,  $p=0,0002$ ). Частоты различных вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* у женщин, больных АО с АГ и без АГ не различались ( $p>0,05$ ).

Частоты вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* у женщин с АО и МС, и без МС соответствовала теоретически ожидаемому по закону Харди–Вайнебрга ( $p>0,05$ ). Сравнительный анализ частот различных 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 25).

Таблица 25 — Частоты вариантов rs2241766(+45T>G) гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, без метаболического синдрома и у женщин без абдоминального ожирения

Варианты rs2241766(+45T>G) гена <i>ADIPOQ</i>	Группы обследованных женщин						p
	без АО n=161 (1)		с АО без МС n=117 (2)		АО и МС n=185 (3)		
GG	0,6%	n=31	0,0%	n=25	0,0%	n=21	$p_{1,3}=0,04$ $p_{2,3}=0,036$
	n=1		n=0		n=0		
TG	18,7%		21,4%		11,4%		
	n=30		n=25		n=21		
ТТ	80,7%		78,6%		88,6%		
	n=130		n=92		n=164		
G аллель	0,1		0,1		0,06	$p_{1,3}=0,04$	
T аллель	0,9		0,9		0,94	$p_{2,3}=0,036$	

Сравнительный анализ частот вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* между группами обследованных без АО, с АО без МС и пациентками с абдоминальным ожирением и 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 различалась ( $p>0,05$ ). В группе женщин с АО без МС и в группе женщин с АО и МС сравнительный анализ частот вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* у женщин с концентрацией ХСЛПВП  $<1,3$  ммоль/л и  $\geq 1,3$  ммоль/л, а также с концентрацией ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л и  $<1,7$  ммоль/л, уровнем НОМА-ИР  $>2,77$  и  $\leq 2,77$  не показал статистически значимых различий ( $p>0,05$ ).

У женщин с АО и МС, и у женщин с АО без МС (с метаболическими нарушениями) частоты различных вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* не различались ( $p>0,05$ ).

При анализе встречаемости различных вариантов rs2241766 гена *ADIPOQ* у метаболически здоровых женщин с абдоминальным ожирением, у женщин с АО без МС (с метаболическими нарушениями) и у женщин с МС установлено, что у МЗЛО чаще встречалось носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*, чем у пациенток с МС (ОШ 2,68; 95% ДИ 1,20–5,97,  $p=0,02$ ) (таблица 26). Частоты вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* в этих же группах не различались ( $p>0,05$ ).

В исследовании было оценено неравновесное сцепление изучаемых полиморфных вариантов гена *ADIPOQ* в группе женщин с АО с использованием программы HaploView 4.2. Показано неравновесное сцепление для rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* ( $r^2=0,003$ ;  $D'=0,32$ ,  $LOD=0,33$ ). При анализе гаплотипов изучаемых вариантов гена *ADIPOQ* среди женщин без АО, с абдоминальным ожирением с МС и без МС достоверных различий выявлено не было (таблица 27).

Таблица 26 — Частоты вариантов rs2241766(+45T>G) гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, без метаболического синдрома (с метаболическими нарушениями) и у метаболически здоровых лиц с ожирением

Варианты rs2241766(+45T>G) гена <i>ADIPOQ</i>	Группы обследованных женщин						p
	МЗЛО n=36 (1)		АО и МН n=81 (2)		АО и МС n=185 (3)		
GG	0,0%	n=10	0,0%	n=16	0,0%	n=21	p <sub>1,3</sub> =0,02 p <sub>1,2</sub> =0,34
	n=0		n=0		n=0		
TG	27,8%		19,8%		11,4%		
	n=10		n=16		n=21		
TT	72,2% n=26		80,2% n=65		88,6% n=164		
G аллель	0,14		0,1		0,06		p <sub>1,3</sub> =0,02
T аллель	0,86		0,9		0,94		p <sub>1,2</sub> =0,34

Таблица 27 — Гаплотипы гена *ADIPOQ* у обследованных без абдоминального ожирения, женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, без метаболического синдрома

Гаплотипы гена <i>ADIPOQ</i>	Женщины с АО без МС n=117	n	Женщины с АО с МС n=185	n	Женщины без АО n=161	n	p
TTCC	41%	48	48,1%	89	40,4%	65	Н.Д.
TT(X)G	37,6%	44	40,5%	75	40,4%	65	
TGC(X)	21,4%	25	11,4%	21	16,7%	27	
TGGG	0%	0	0%	0	1,9%	3	
GGGG	0%	0	0%	0	0,6%	1	

Примечание — X — аллель С или G rs266729(-11377C>G) гена *ADIPOQ*.

При анализе концентрации ОАН и ВМАН у женщин с АО, носителей различных гаплотипов гена *ADIPOQ* установлено, что у женщин с АО, носителей гаплотипа TGC(X), где X — аллель С или G rs266729 гена *ADIPOQ*, концентрация ВМАН была выше, чем у женщин с АО, носителей других исследуемых гаплотипов (таблица 28).

Таблица 28 — Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением — носителей различных гаплотипов rs2241766(+45T>G) и rs266729(-11377C>G) гена *ADIPOQ*

Гаплотипы гена <i>ADIPOQ</i>	n	Концентрация ОАН, мкг/мл n=114	Концентрация ВМАН, мкг/мл n=114
TTCC (1)	53	18,38 (1,6–38,23)	2,47 (0,82–5,67)
TT(X)G (2)	20	19,25 (3,32–39,53)	2,23 (0,93–8,81)
TGC(X) (3)	41	14,90 (2,34–38,92)	3,30 (1,24–8,50)
p		Н.Д.	p <sub>1,2</sub> — Н.Д., p <sub>1,3</sub> =0,04, p <sub>2,3</sub> =0,04
Примечание — X — аллель С или G варианта C(-11377)G гена <i>ADIPOQ</i> .			

Концентрация ОАН у женщин с АО — носителей различных гаплотипов вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* не различалась (p>0,05). Концентрация ОАН и ВМАН у женщин с АО и МС, носителей различных гаплотипов гена *ADIPOQ*, не различалась (p>0,05). При анализе встречаемости гаплотипов вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* у МЗЛО, у женщин с АО без МС (с метаболическими нарушениями) и у женщин с МС установлено, что у МЗЛО чаще встречался гаплотип TGC(X) гена *ADIPOQ*, где X — аллель С или G rs266729 гена *ADIPOQ*, чем у женщин с АО и МС (ОШ 2,68; 95% ДИ 1,20–5,97, p=0,02) (таблица 29).

Таблица 29 — Гаплотипы гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, без метаболического синдрома (с метаболическими нарушениями) и у метаболически здоровых лиц с ожирением

Гаплотипы гена <i>ADIPOQ</i>	МЗЛО n=36 (1)	Женщины с АО и МН n=81 (2)	Женщины с АО и МС n=185 (3)	p
TT(XX)	72,2% n=26	80,2% n=65	88,6% n=164	p <sub>1,3</sub> =0,02 p <sub>1,2</sub> =0,34
TGC(X)	27,8% n=10	19,8% n=16	11,4% n=21	
Примечания — X — аллель С или G варианта C(-11377)G гена <i>ADIPOQ</i> .				

### 5.2.2 Частота вариантов *rs11646213(T>A)* гена *CDH13* у женщин с абдоминальным ожирением и у женщин без абдоминального ожирения

357 обследуемым женщинам проводилось определение вариантов *rs11646213* гена *CDH13*. Среди обследованных были 224 пациентки с АО, в том числе 84 женщин с АО без МС (с метаболическими нарушениями) и 140 пациенток с МС. Группу сравнения составили практически здоровые женщины без АО (n=133). Частоты наблюдаемых вариантов *rs11646213* гена *CDH13* у женщин с АО и без АО соответствовала теоретически ожидаемым по закону Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Сравнительный анализ частот различных вариантов *rs11646213* гена *CDH13* между группами обследованных без АО и женщинами с АО не выявил статистически значимых различий (таблица 30).

Таблица 30 — Частоты вариантов rs11646213 (Т>А) гена *CDH13* у женщин с абдоминальным ожирением и обследованных без абдоминального ожирения

Варианты rs11646213 (Т>А) гена <i>CDH13</i>	Группы обследованных женщин		р
	без АО n=133	с АО n=224	
АА	9,0% n=12	13,8% n=31	Н.Д.
АТ	53,4% n=71	55,8% n=125	
ТТ	37,6% n=50	30,4% n=68	
А аллель	0,36	0,42	Н.Д.
Т аллель	0,64	0,58	

У женщин с АО, носителей различных вариантов rs11646213 гена *CDH13*, — возраст, ИМТ, ОТ, уровни САД, ДАД, уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ и ВЖТ и другие исследуемые показатели — не различались (таблица 31).

Таблица 31 — Антропометрические и лабораторные показатели, уровни систолического и диастолического артериального давления, толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий у женщин с абдоминальным ожирением — носителей вариантов rs11646213(Т>А) гена *CDH13*

Показатели	Женщины с АО — носители вариантов rs11646213 (Т>А) гена <i>CDH13</i>			р
	АА n=31	АТ n=125	ТТ n=68	
Возраст, год	47 (30–55)	45 (30–55)	46 (30–55)	Н.Д.
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,48 (20,58–44,58)	30,80 (23,00–50,32)	31,65 (21,63–61,70)	Н.Д.



Продолжение таблицы 31

Показатели	Женщины с АО — носители вариантов rs11646213 (T>A) гена <i>CDH13</i>			p
	AA n=31	AT n=125	TT n=68	
ОТ, см	98,60 (80,0–129,0)	94,00 (80,0–139,0)	98,00 (81,00–138,0)	Н.Д.
САД, мм рт.ст.	134 (100–180)	130 (100–180)	130 (100–190)	Н.Д.
ДАД, мм рт.ст.	86 (75–110)	82 (70–115)	80,00 (70–115)	Н.Д.
ОХС, ммоль/л	5,78 (3,00–8,60)	5,33 (3,68–8,68)	5,49 (1,30–8,12)	Н.Д.
ХСЛПНП, ммоль/л	3,80 (1,18–5,81)	3,27 (1,34–6,84)	3,80 (1,40–6,00)	Н.Д.
ХСЛПВП, ммоль/л	1,26 (0,60–2,43)	1,25 (0,49–3,27)	1,17 (0,68–2,11)	Н.Д.
ТГ, ммоль/л	1,5 (0,55–3,96)	1,38 (0,61–4,74)	1,26 (0,35–3,96)	Н.Д.
Глюкоза, ммоль/л	5,11 (3,80–6,40)	5,21 (4,00–6,90)	5,39 (3,53–6,70)	Н.Д.
Инсулин, мкЕД/мл	13,11 (3,10–44,02)	14,17 (2,10–80,56)	14,70 (1,00–63,99)	Н.Д.
НОМА-ИР	3,54 (0,86–10,82)	3,35 (0,50–20,41)	3,66 (0,23–17,63)	Н.Д.
Толщина КИМ ОСА, мм	0,86 (0,57–1,70)	0,87 (0,57–1,70)	0,84 (0,63–1,60)	Н.Д.
вЧ-СРБ, мг/л	8,40 (2,57–9,91)	4,83 (0,74–9,92)	4,29 (1,65–9,91)	Н.Д.

Продолжение таблицы 31

Показатели	Женщины с АО — носители вариантов rs11646213 (T>A) гена <i>CDH13</i>			p
	AA n=31	AT n=125	TT n=68	
ОАН, мкг/мл	8,69 (6,84–24,24)	15,97 (2,34–30,50)	20,37 (1,60–39,53)	Н.Д.
ВМАН, мкг/мл	2,88 (1,03–6,85)	2,18 (0,82–8,50)	2,32 (1,13–8,81)	Н.Д.
вч–СРБ, мг/л	8,30 (2,57–9,91)	4,83 (0,74–9,92)	4,29 (1,65–9,91)	Н.Д.
Уровень мРНК в ПЖТ	0,72 (0,34–2,78)	1,05 (0,40–4,34)	1,23 (0,25–2,29)	Н.Д.
Уровень мРНК в ВЖТ	0,53 (0,01–1,44)	0,62 (0,01–1,98)	1,17 (0,07–2,93)	Н.Д.

Концентрация ОАН, ВМАН у женщин с АО, носителей различных вариантов rs11646213 гена *CDH13* не различалась ( $p>0,05$ ) (таблица 31).

Концентрация ОАН у женщин с АО и МС — носителей варианта TT была 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 АО и МС, носителей различных варианта rs11646213 гена *CDH13*, не различалась.

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 различались ( $p>0,05$ ).

Частоты вариантов rs11646213 гена *CDH13* у женщин с АО и МС, у женщин с АО без МС соответствовала теоретически ожидаемому по закону Харди-Вайнебрга ( $p > 0,05$ ).

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 ( $p > 0,05$ ) (таблица 32).

Таблица 32 — Частоты вариантов rs11646213(T>A) гена *CDH13* у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, без метаболического синдрома и у обследованных без абдоминального ожирения

Варианты rs11646213(T>A) гена <i>CDH13</i>	Группы обследованных			p
	женщины без АО n=133	женщины с АО без МС n=84	женщины с АО и МС n=140	
AA	9,0% n=12	9,5% n=8	16,4% n=23	Н.Д.
AT	53,4% n=71	60,7% n=51	52,9% n=74	
TT	37,6% n=50	29,8% n=25	30,7% n=43	
А аллель	0,36	0,40	0,43	Н.Д.
Т аллель	0,64	0,60	0,57	

Установлено, что у женщин с АО без МС (с метаболическими нарушениями) — носителей варианта TT rs11646213 гена *CDH13* снижен риск АГ (ОШ 0,33; 95% 0,11–0,93,  $p = 0,03$ ) (таблица 33).

В группе женщин с АО без МС сравнительный анализ частот различных вариантов rs11646213 гена *CDH13* у женщин с концентрацией

ХСЛПВП <1,3 ммоль/л и  $\geq 1,3$  ммоль/л, а также с концентрацией ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л и <1,7 ммоль/л, с уровнем НОМА-ИР >2,77 и  $\leq 2,77$  не показал статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Таблица 33 — Частоты вариантов rs11646213(T>A) гена *CDH13* у женщин с абдоминальным ожирением без метаболического синдрома с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии

Варианты rs11646213(T>A) гена <i>CDH13</i>	Женщины с АО без МС и АГ n=49		Женщины с АО без МС с АГ n=35		p
AA	14,3% n=7	61,2% n=30	2,9% n=1	82,9% n=29	p=0,03
AT	46,9% n=23		80,0% n=28		
TT	38,8% n=19		17,1% n=6		
А аллель	0,38		0,43		Н.Д.
Т аллель	0,62		0,57		Н.Д.

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

**5.2.3 Факторы, влияющие на риск метаболического синдрома  
и его отдельных компонентов  
(пошаговый логистический регрессионный анализ)**

Для определения основных показателей, влияющих на риск МС, отдельных компонентов МС у женщин с АО, был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ с включением в качестве ковариант показателей, которые различались у женщин с МС, АГ, сниженной концентрация ХСЛПВП, гипертриглицеридемией и без этих нарушений (главы 3, 4, 5).

Основные факторы, влияющие на риск АГ у женщин с АО — возраст, ИМТ и концентрация ВМАН в сыворотке крови (таблица 34).

Таблица 34 — Факторы, влияющие на риск артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением (пошаговый логистический регрессионный анализ)

Фактор	В	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	ОШ	ДИ	р
ИМТ	0,174	0,055	10,138	1,190	1,069–1,324	0,001
Возраст	0,084	0,033	6,366	1,087	1,019–1,161	0,012
ВМАН	–0,466	0,160	8,472	0,628	0,459–0,859	0,004
константа	–7,412	2,219	11,159	0,001	—	0,001

По данным ROC-анализа чувствительность и специфичность данной модели составляет 70,6 % и 68,9%, соответственно (рисунок 13).

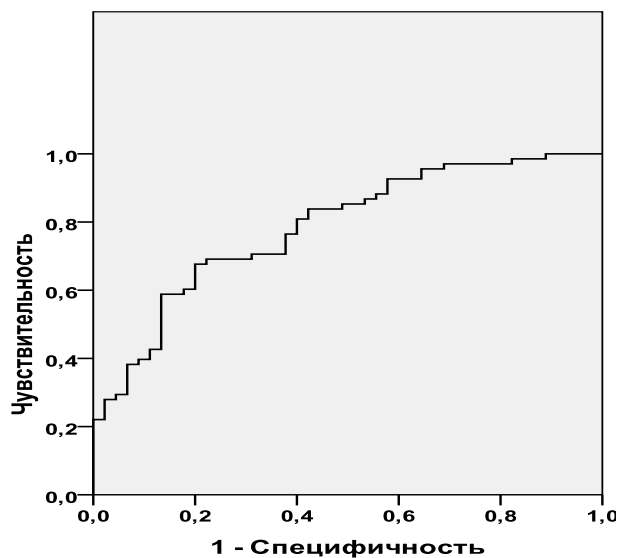


Рисунок 13 — Чувствительность и специфичность модели для прогнозирования риска артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением (результаты ROC-анализа: AUC=0,786; ДИ 0,701–0,870;  $p < 0,001$ )

Основные факторы, влияющие на риск сниженной концентрации ХСЛПВП — концентрация ВМАН и инсулина в сыворотке крови (таблица 35).

Таблица 35 — Факторы, влияющие на риск сниженной концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности у женщин с абдоминальным ожирением (пошаговый логистический регрессионный анализ)

Фактор	B	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	ОШ	ДИ	p
Инсулин	0,074	0,020	13,486	1,077	1,035–1,120	0,001
ВМАН	–0,323	0,104	9,613	0,724	0,590–0,888	0,002

По данным ROC – анализа чувствительность и специфичность данной модели составили 65,1% и 64,6%, соответственно (рисунок 14).

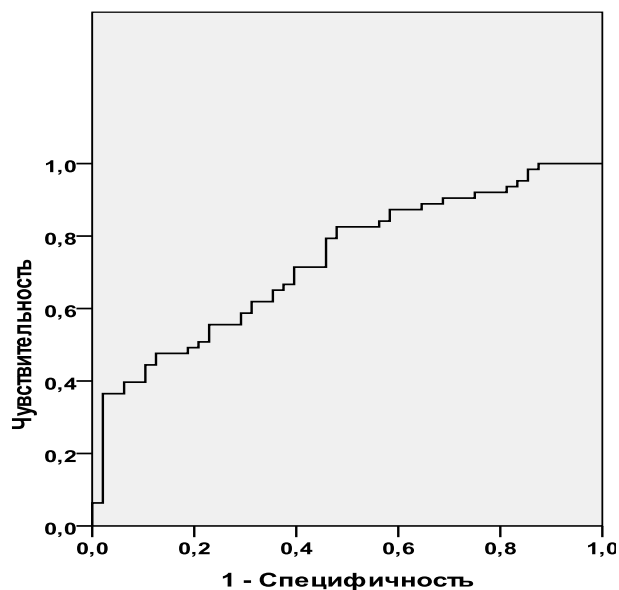


Рисунок 14 — Чувствительность и специфичность модели для прогнозирования риска сниженной концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности у женщин с абдоминальным ожирением (результаты ROC-анализа: AUC=0,731; 95% ДИ 0,639–0,823;  $p < 0,001$ )

Основным показателем, влияющим на риск гипертриглицеридемии у женщин с АО, была концентрация ОАН в сыворотке крови (таблица 36).

Таблица 36 — Факторы, влияющие на риск гипертриглицеридемии у женщин с абдоминальным ожирением (пошаговый логистический регрессионный анализ)

Фактор	B	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	ОШ	ДИ	p
ОАН	-0,046	0,012	13,985	0,955	0,932–0,978	0,001

По данным ROC-анализа чувствительность и специфичность данной модели составили 62,2% и 61,3% (рисунок 15).

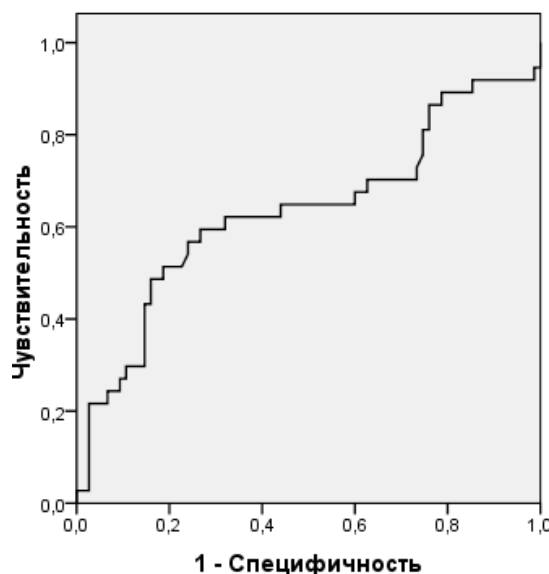


Рисунок 15 — Чувствительность и специфичность модели для прогнозирования риска гипертриглицеридемии у женщин с абдоминальным ожирением (результаты ROC-анализа: AUC=0,634; 95% ДИ 0,515–0,745;  $p < 0,001$ )

Было установлено, что у женщин с АО, основными факторами, влияющими на риск МС, являлись сниженная концентрация ВМАН, ИМТ и возраст (таблица 37).

Таблица 37 — Факторы, влияющие на риск метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением (пошаговый логистический регрессионный анализ)

Фактор	B	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	ОШ	ДИ	p
ИМТ	0,144	0,061	5,544	1,155	1,025–1,303	0,019
Возраст	0,112	0,041	7,512	1,119	1,032–1,212	0,006
ВМАН	–0,670	0,207	10,528	0,512	0,341–0,767	0,001
Константа	–4,813	2,401	4,019	0,008	—	0,045

При проведении ROC-анализа установлено, что чувствительность и специфичность данной модели составляют 75,8% и 73,0%, соответственно (рисунок 16).



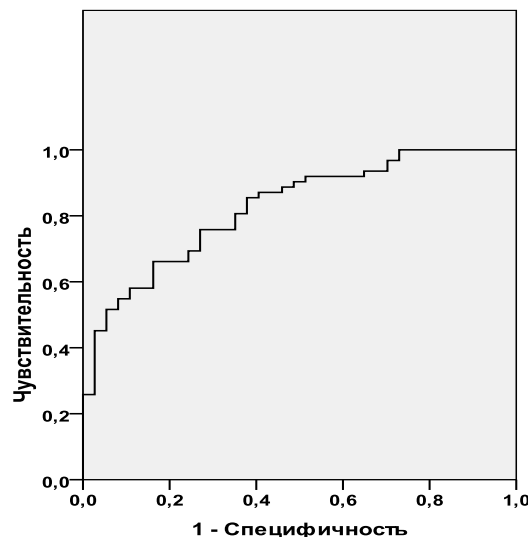


Рисунок 16 — Чувствительность и специфичность модели для прогнозирования риска метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением (результаты ROC-анализа: AUC=0,825; 95% ДИ 0,744–0,906;  $p < 0,001$ )

Установлено, что к основным факторам, определяющим благоприятный метаболический профиль у женщин с АО, относятся повышенная концентрация ВМАН в крови и сниженный уровень ИМТ (таблица 38).

Таблица 38 — Факторы, определяющие благоприятный метаболический профиль у женщин с абдоминальным ожирением (метаболически здоровые лица с ожирением) (пошаговый логистический регрессионный анализ)

Фактор	В	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	ОШ	ДИ	р
ИМТ	-0,115	0,024	23,766	0,891	0,851–0,933	0,001
ВМАН	0,626	0,187	11,157	1,870	1,295–2,699	0,001

При проведении ROC-анализа установлено, что чувствительность и специфичность данной модели составляют 68,6% и 66,7 % (рисунок 17).

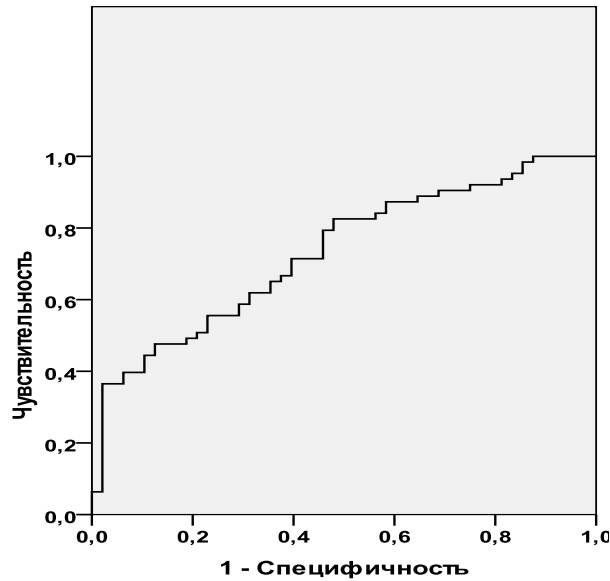


Рисунок 17 — Чувствительность и специфичность модели для прогнозирования благоприятного метаболического профиля у женщин с абдоминальным ожирением (результаты ROC-анализа:  $AUC=0,715$  95% ДИ  $0,706-0,887$ ;  $p<0,001$ )

### **Заключение:**

Относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани был ниже у женщин с абдоминальным ожирением, чем у женщин без абдоминального ожирения. При этом у женщин с абдоминальным ожирением, как с метаболическим синдромом, так и без него, относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* был выше в подкожной жировой ткани, чем в висцеральной жировой ткани. Аналогичная закономерность выявлялась и у обследуемых женщин без абдоминального ожирения. Относительный уровень мРНК в висцеральной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением и без абдоминального ожирения не различался.

У женщин без абдоминального ожирения и у больных абдоминальным ожирением без метаболического синдрома выявлена положительная корреляционная связь между относительным уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани и концентрацией общего адипонектина в сыворотке крови. Кроме этого, у женщин с абдоминальным ожирением без метаболического

синдрома были выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани с возрастом и окружностью талии.

У женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом не выявлена связь между относительным уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в висцеральной жировой ткани и концентрацией общего адипонектина в сыворотке крови.

Не выявлено связи между относительным уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в висцеральной и подкожной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением и различными компонентами метаболического синдрома и без этих нарушений. При этом у женщин с абдоминальным ожирением и индексом инсулинорезистентности НОМА-ИР $\leq 2,77$  относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в висцеральной жировой ткани был ниже, чем у женщин с абдоминальным ожирением и НОМА-ИР $> 2,77$ . Относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в образцах висцеральной и подкожной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением — носителей вариантов rs2241766(+45T>G) и rs266729(-11377C>G) гена *ADIPOQ* не различался.

Между группами обследованных женщин: метаболически здоровых лиц с ожирением, с метаболическими нарушениями, с метаболическим синдромом уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в висцеральной и подкожной жировой ткани не различался.

Частоты вариантов rs2241766(+45T>G) и rs266729(-11377C>G) гена *ADIPOQ* у женщин с абдоминальным ожирением и у обследованных с нормальной окружностью талии не различались.

У женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом реже, чем у женщин без метаболического синдрома (с метаболическими нарушениями) встречалось носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* и его носительство является протективным фактором, снижающим риск метаболического синдрома (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,25–0,89; p=0,02).

У женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией

реже встречалось носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*, таким образом, носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* снижает риск артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,19–0,64,  $p=0,0002$ ).

У женщин с абдоминальным ожирением, носителей аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови было выше, чем у носителей варианта ТТ. Вместе с тем, концентрация общего адипонектина в сыворотке крови и уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением, носителей различных вариантов rs2241766 гена *ADIPOQ*, не различались. Не выявлено ассоциации полиморфных вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* с метаболическим синдромом и концентрацией общего адипонектина, высокомолекулярного адипонектина, в сыворотке крови, уровнем экспрессии гена *ADIPOQ* в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом — носителей вариантов rs266729 гена *ADIPOQ*.

Частоты различных вариантов rs11646213(T>A) гена *CDH13* между группами обследованных без абдоминального ожирения и женщинами с абдоминальным ожирением не различались. Не выявлено ассоциации полиморфных вариантов rs11646213 гена *CDH13* с метаболическим синдромом, концентрацией общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением. У женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, носителей варианта ТТ rs11646213 гена *CDH13* концентрация общего адипонектина была выше, чем у носителей аллеля А. У женщин с абдоминальным ожирением без метаболического синдрома (с метаболическими нарушениями) — носителей варианта ТТ rs11646213 гена *CDH13*, риск артериальной гипертензии ниже, чем у женщин с абдоминальным ожирением без метаболического синдрома — носителей аллеля А (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,11–0,93,  $p=0,03$ ).

Благоприятный метаболический профиль у метаболически здоровых лиц с

ожирением определялся такими факторами, как концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови и индекс массы тела. При проведении пошагового логистического регрессионного анализа установлены основные показатели, влияющие на риск метаболического синдрома и его отдельных компонентов. Было установлено, что на риск артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением влияли такие факторы, как концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, а также индекс массы тела, возраст пациента. У женщин с абдоминальным ожирением основными факторами, влияющими на риск сниженной концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, была концентрация высокомолекулярного адипонектина и инсулина в сыворотке крови. На риск гипертриглицеридемии у женщин с абдоминальным ожирением влияла концентрация общего адипонектина в сыворотке крови. Риск метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением определяется, помимо индекса массы тела, такими исследуемыми факторами, как возраст и концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### **Метаболические нарушения и метаболический синдром у женщин с абдоминальным ожирением**

Результаты крупных эпидемиологических исследований, проведенных в России и других странах мира, свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости ожирением среди людей трудоспособного возраста, что является серьезной медицинской и социальной проблемой [285]. Установлено, что ожирение в том числе, АО — это фактор риска развития различных заболеваний, включая ССЗ и оно является важным компонентом МС [90, 191, 265]. Помимо АО, метаболический синдром, также включает в себя артериальную гипертензию, дислипидемию и нарушения обмена глюкозы. Клиническая значимость нарушений, составляющих МС, по мнению многих исследователей, заключается в том, что их сочетание ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые занимают первое место среди причин смерти населения в различных странах мира [245].

Механизм формирования МС и его составляющих при АО представляется многокомпонентным и сложным. В результате исследований, выполненных в последние годы, большинство исследователей считают, что развитие МС при АО связано с повышением провоспалительных (лептина, TNF $\alpha$ , СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6 и других) и снижением протективных (адипонектин, оментин-1 и других) адипоцитокинов — биологически активных молекул, вырабатываемых жировой тканью, то есть с развитием дисбаланса адипоцитокинов [318].

В данной работе были проанализированы факторы, которые могут влиять на развитие МС у женщин с абдоминальным ожирением.

В проведенном исследовании было установлено, что у женщин с АО, были выше уровни САД и ДАД, концентрация ХСЛПНП, глюкозы плазмы крови, снижена концентрация ХСЛПВП, по сравнению со значением этих показателей у

женщин без АО. Также, у женщин с АО отмечалась гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, определяемая по индексу НОМА-ИР, были выше концентрация вч-СРБ, ТГ, ОХС в сыворотке крови, выше ИМТ. Более того, у пациенток с АО и метаболическим синдромом были больше ОТ, ИМТ, выше уровни САД, ДАД, чем у женщин с абдоминальным ожирением без МС. В итоге, у 61,3% (n=185) женщин с АО был диагностирован МС, в соответствии с критериями IDF (2005), которые являются наиболее «жесткими» из используемых в настоящее время критериев. Эти результаты совпадают с данными о встречаемости МС у женщин с ожирением в других странах мира [246, 254, 283]. Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о вкладе АО в формирование факторов риска ССЗ у женщин — жительниц Санкт-Петербурга.

В проведенном исследовании было установлено, что самой распространенной составляющей МС у женщин с АО, была АГ (64,9%). Результаты работы согласуются с результатами крупных эпидемиологических исследований. Так, в исследовании PAMELA, проведенном в Италии, G. Mancía и соавторы (2007) выявили, что АГ составляет 95,4% в структуре разных компонентов МС [250]. В исследовании НИКА, проведенном в Санкт-Петербурге, установлено, что сочетание АО и АГ было самым частым, и составило 24,2% [16]. По данным других исследований АГ, так же является одной из самых частых составляющих МС [53, 88]. Можно предположить, что у больных АО с АГ, в первую очередь, манифестирует МС. Это дает возможность согласиться с идеей, выдвинутой Е.В. Шляхто и соавторами (2009), о том, что основными критериями МС можно считать АО и АГ.

Формирование АГ при ожирении может быть обусловлено различными патогенетическими механизмами: повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатической нервной системы, потерей способности сосудов к вазодилатации, а также избыточной задержкой натрия и жидкости в организме [188, 302]. В проведенном исследовании было установлено, что пациенток с АО и АГ отличали более высокие показатели ОТ и ИМТ, по сравнению со значением этих показателей у обследованных с АО и нормальным

уровнем АД, что может подтверждать патогенетическую связь между ожирением и формированием АГ у женщин с АО. Кроме этого, многие исследователи связывают развитие АГ при АО с дисбалансом в системе адипоцитокинов. Так, например, установлено, что повышенная концентрации лептина в крови может способствовать формированию АГ. В частности, лептин, влияя на симпатическую нервную систему, может способствовать повышению АД [49]. Вклад других адипоцитокинов в риск АГ уточняется. Так в исследовании D. Kim и соавторов в метаанализе с включением 17,598 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет, было установлено, что снижение концентрации АН в крови может ассоциироваться с повышенным риском АГ. Исследователи установили, что повышение ОАН в крови на 1 мк/мл ассоциируется со снижением риска АГ на 6 % [76]. В 2007 г. W.S. Chow и соавторы установили, что риск АГ у пациентов без ожирения ассоциирован с концентрацией ОАН, СРБ и уровнем ИМТ. Исследователи продемонстрировали, что снижение концентрации ОАН в крови менее 5,01 мкг/мл, ассоциируется с повышением риска АГ в 2,76 раз [227]. Что касается других изоформ АН, то роль их в возникновении и развитии АГ до конца не ясна. В проведенном исследовании у женщин с сочетанием АО и АГ была более низкая концентрация ВМАН в сыворотке крови, чем у пациенток с АО без АГ. Вместе с тем концентрация ОАН в этих обследуемых группах женщин не различалась. Эти данные согласуются с результатами проведенного корреляционного анализа у женщин с АО, в ходе которого выявлены отрицательные корреляционные связи между концентрацией ВМАН в сыворотке крови и уровнями САД и ДАД. Корреляционных связей между уровнями САД, ДАД и ОАН у пациенток с АО не установлено. Кроме этого, результаты проведенного пошагового логистического регрессионного анализа подтвердили, что к факторам, влияющим на риск АГ у женщин с АО, помимо ИМТ и возраста, относится концентрация ВМАН в сыворотке крови. Эти результаты совпадают с данными, полученными в исследовании M. Baumann и соавторов (2008). Авторами было установлено, что у женщин без ожирения с АГ и без АГ концентрация ОАН в крови не различалась, а концентрация ВМАН и НМАН в крови у женщин с АГ была ниже, чем у женщин без АГ [92]. Таким образом,



полученные данные свидетельствуют о вкладе сниженной концентрации именно ВМАН в формирование артериальной гипертензии у женщин с АО. Методом построения классификационных деревьев было установлено, что у женщин с АО при концентрации ВМАН в сыворотке крови ниже 4,6 мкг/мл риск АГ повышается в 5,9 раз. Эти данные были подтверждены результатами 3-х летнего проспективного наблюдения за пациентками с АО без АГ.

В экспериментальных исследованиях было показано, что развитие АГ на фоне сниженной концентрации АН возможно связано с его влиянием на центральную нервную систему и эндотелий сосудов [164]. К патогенетическим механизмам, приводящим к развитию АГ при сниженной концентрации ВМАН, можно отнести тот факт, что в сравнении с другими фракциями, ВМАН обладает большим сродством с коллагеном сосудистой стенки, оказывая, тем самым, на нее репаративное действие. Кроме того, ВМАН препятствует апоптозу эндотелия сосудов [81].

Вторым по частоте компонентом МС в нашем исследовании была сниженная концентрация ХСЛПВП (55,6%), а гипертриглицеридемия встречалась у 29,5% обследованных. По данным исследования ЭССЕ-РФ среди женщин в соответствии с критериями IDF (2005) встречаемость сниженной концентрацией ХСЛПВП в различных регионах России колеблется от 33,7% до 67,7%, а гипертриглицеридемии — от 29,4% до 34,9% , что совпадает с результатами выполненного исследования [36]. Антиатерогенные свойства АН подтверждены экспериментальными работами [82, 159]. В многочисленных исследованиях была показана ассоциация уровня АН в крови с концентрацией ХСЛПВП и ТГ [78, 203]. В нашем исследовании была также установлена ассоциация между ОАН и ВМАН и концентрацией ХСЛПВП, а также ОАН и концентрацией ТГ. Помимо этого, в результате пошагового логистического регрессионного анализа было установлено, что концентрация только ВМАН в сыворотке крови являлась фактором, который влиял на риск сниженной концентрации ХСЛПВП. Вместе с тем, риск гипертриглицеридемии в нашем исследовании был ассоциирован с концентрацией ОАН в крови. Наиболее вероятно, что на риск

гипертриглицеридемии могут оказывать влияние другие изоформы адипонектина. Так, в работе L. Foucan и соавторов (2014) было установлено, что на формирование дислипидемии, гипертриглицеридемии могут оказывать влияние такие формы АН, как НМАН и ММАН [70].

Помимо антигипертензивного и антиатерогенного влияния, низкий уровень АН может являться одной из причин развития ИР и СД 2 типа [329]. В исследовании D. Horáková и соавторов, проведенном у пациентов с СД 2 типа и без СД 2 типа было установлено, что на риск ИР влияет концентрация ОАН и ВМАН в крови [342, 344]. В проведенном исследовании так же были выявлены отрицательные корреляционные связи между концентрацией ОАН, ВМАН в сыворотке крови и индексом инсулинорезистентности НОМА-ИР.

Некоторые исследователи считают, что сниженная концентрация АН в крови может являться независимым фактором риска МС [187]. В проведенной работе концентрация, как ОАН, так и ВМАН различалась у женщин с МС и без МС. В исследовании, проведенном в японской популяции установлено, что среди мужчин и женщин ВМАН является лучшим маркером риска МС, чем ОАН [279], а в работе E. Falahi и соавторов (2015) концентрация ВМАН и отношение лептин/ВМАН являлись лучшими маркерами риска МС [173]. Результаты этих исследований согласуются с данными нашей работы, так как было установлено, что основным фактором, влияющим на риск МС, помимо ИМТ и возраста, была концентрация ВМАН. Выявленные в нашем исследовании связи ВМАН с наиболее частыми компонентами МС (АГ и сниженной концентрацией ХСЛПВП), также свидетельствуют в пользу влияния именно этой формы АН на риск МС. Вместе с тем, в исследовании Д. Тянянского и соавторов (2013), риск МС был ассоциирован со сниженной концентрацией не только ВМАН, но и ОАН [45]. Наиболее вероятно, что данные различия результатов исследований обусловлены тем, что использовались разные выборки обследуемых больных.

В настоящее время остается открытым вопрос, при какой пороговой концентрации ВМАН повышается риск МС. По данным метаанализа, проведенного E. Falahi и соавторами (2015), такая пороговая концентрация ВМАН

в крови была определен как 2,5 мкг/мл и ниже [173]. В выполненном исследовании для женщин с АО была установлена пороговая концентрация ВМАН — 1,96 мкг/мл. Ранее было определено, что при снижении концентрации ВМАН в сыворотке крови ниже 4,6 мкг/мл повышается вероятность АГ у женщин с АО. Более низкая концентрация ВМАН, которая ассоциируется с риском МС, чем с риском АГ, наиболее вероятно обусловлена тем, что МС — многокомпонентный синдром, включающий АГ, дислипидемию и другие составляющие. В связи с этим пороговая концентрация ВМАН при МС, может быть ниже той, при которой повышается риск АГ. Результаты нашего исследования также согласуются с данными работы G. Yuan и соавторов (2016), в которой было установлено, что при концентрации ВМАН менее 1,55 мкг/мл и окситоцина 8,78 пг/л в сыворотке крови риск МС повышен [292].

Еще один механизм, который может способствовать формированию МС — хронический воспалительный процесс, одним из маркеров которого является концентрация СРБ в крови [143]. Результаты исследований свидетельствуют, что его повышенная концентрация является независимым фактором риска ИР, МС и СД 2 типа [298]. Более того, в настоящее время существует точка зрения, что концентрация СРБ может быть рассмотрена в качестве дополнительного компонента МС [195]. В проведенном исследовании у женщин с АО у женщин, больных АО и МС концентрация вч-СРБ была выше, чем у женщин без МС, что также может свидетельствовать о вкладе повышенной концентрации вч-СРБ в формирование МС.

**Абдоминальное ожирение, метаболический синдром:  
ассоциация с толщиной комплекса интима-медиа  
и атеросклеротическими бляшками в общих сонных артериях**

Установлено, что увеличение толщины КИМ ОСА является ранним маркером атеросклероза, а наличие АСБ в ОСА ассоциируется с атеросклеротическим поражением коронарного русла, развитием инфаркта миокарда и смертью от ССЗ [262, 264].

При АО и МС увеличение толщины КИМ ОСА может быть обусловлено целым рядом факторов. Среди них дислипидемия, нарушения гемодинамики, воспалительный процесс, ИР и дисбаланс адипоцитокинов [46, 210]. В проведенном исследовании было установлено, что толщина КИМ ОСА у женщин без АО была меньше, чем у больных АО. Эти результаты согласуются с данными R. Chenxi и соавторов (2014), которые установили, что именно накопление висцеральной жировой ткани является независимым предиктором прогрессии атеросклеротического поражения сонных артерий [100]. Известно, что для больных АО характерны гиперинсулинемия и ИР. Установлено, что инсулин, стимулируя пролиферацию гладких мышечных клеток сосудистой стенки, приводит к сужению артериол и увеличению сосудистого сопротивления, а также стимулирует активность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что приводит к повышению АД и еще большему поражению сосудистой стенки артерии [219]. В выполненном исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между толщиной КИМ ОСА и индексом инсулинорезистентности НОМА-ИР, концентрацией инсулина в сыворотке крови. Кроме этого, у больных АО и толщиной КИМ ОСА > 0,9 мм концентрация инсулина в сыворотке крови была выше, чем у пациенток с АО и нормальной толщиной КИМ ОСА. Данные результаты подтверждают влияние гиперинсулинемии на формирование атеросклероза сонных артерий у больных АО.

Значительный вклад в формирование атеросклероза и ремоделирование артерий вносят нарушения липидного обмена, характерные для больных АО. У женщин с АО и толщиной КИМ ОСА > 0,9 мм концентрация ХСЛПВП в сыворотке крови была ниже, а концентрация ХСЛПНП — выше, чем у больных АО с нормальной толщиной КИМ ОСА. Так же были выявлены отрицательные корреляционные связи между толщиной КИМ ОСА и концентрацией ХСЛПВП в крови, а также положительные — с концентрацией ХСЛПНП. Еще одной из причин атеросклеротического поражения сонных артерий при АО является снижение концентрации протективных адипоцитокинов, в первую очередь — АН. Установлено, что АН способствует обратному транспорту холестерина

посредством повышения концентрации ХСЛПВП в крови через повышение экспрессии и секреции аполипопротеина А1 [276]. В проведенном исследовании была выявлена связь между концентрацией АН и нарушениями липидного обмена. Так, у женщин с АО и сниженной концентрацией ХСЛПВП концентрация ОАН и ВМАН была ниже, чем у пациенток с нормальным уровнем ХСЛПВП. В ряде работ установлено, что по сравнению с ОАН, высокомолекулярная форма обладает большей метаболической активностью: стимулирует выработку оксида азота II эндотелиоцитами, а также участвует в подавлении процессов воспаления и окислительного стресса, вызванных повышенной концентрацией глюкозы в крови [71, 85, 306]. Некоторыми исследователями показано, что сниженный уровень именно ВМАН может ассоциироваться с увеличением толщины КИМ ОСА и развитием ССЗ [308]. В проведенном исследовании у женщин с АО выявлена отрицательная корреляция между толщиной КИМ ОСА и концентрацией ВМАН в сыворотке крови. Более того, у женщин с АО и толщиной КИМ ОСА > 0,9 мм концентрация ВМАН была ниже, чем у женщин, больных АО с нормальной толщиной КИМ ОСА ≤ 0,9 мм. Связи между толщиной КИМ ОСА и концентрацией ОАН в сыворотке крови у женщин с АО не выявлено.

Гемодинамическим фактором, влияющим на развитие атеросклероза сонных артерий, является АГ. В крупных эпидемиологических исследованиях выявлена связь между повышенными уровнями САД и ДАД и увеличением КИМ ОСА у женщин и у мужчин, что согласуется с результатами нашего исследования [184]. Так, по данным пошагового логистического регрессионного анализа, фактором, в наибольшей степени влияющим на риск утолщения КИМ ОСА > 0,9 мм у женщин с АО, помимо величины ОТ, и концентрации вч-СРБ в сыворотке крови, был уровень ДАД.

Следующим фактором, влияющим на толщину КИМ ОСА, является концентрация СРБ в сыворотке крови. Его повышенная концентрация в крови может быть не только фактором риска МС, но и ССЗ [194]. Так, по данным крупного метаанализа было установлено, что повышение СРБ на 1 стандартную единицу измерения ассоциировалось с увеличением сосудистого риска на 60%

[123]. В нашем исследовании у пациенток с АО и КИМ ОСА  $>0,9$  мм и у пациенток с АСБ в ОСА концентрация вч-СРБ была выше, чем у пациенток с АО и нормальной толщиной КИМ ОСА и у пациенток без АСБ в ОСА. Установлено, что АН в культуре эндотелиальных клеток аорты человека подавляет фосфорилирование цитозольного ингибиторного белка – IκB, индуцируемое высокими уровнями глюкозы, и ядерным фактором κB (NF-κB), приводя к уменьшению экспрессии СРБ [68]. СРБ посредством уменьшения образования оксида азота II, увеличения окислительного стресса, формирования эндотелиальной дисфункции, ускоряет образование АСБ в сонных артериях [205].

Связь между возрастом и толщиной КИМ ОСА, была доказана в крупных эпидемиологических исследованиях, что подтверждается и в нашем исследовании [129]. Данная закономерность, по мнению некоторых авторов, может быть обусловлена снижением уровня андрогенсвязывающего глобулина [166].

Увеличение толщины КИМ ОСА отражает главным образом гипертрофию клеток меди, ассоциированную с возрастом и с АГ, в то время как формирование АСБ — отражение патологического процесса в интиме [312]. АСБ — более поздняя стадия атеросклероза, связанная с воспалением, нарушением функции эндотелия, окислительным стрессом и пролиферацией эндотелиоцитов [192]. В выполненном исследовании у 52,13% женщин с АО были выявлены АСБ в ОСА, что выше, чем в исследовании Н. Шенковой и соавторов (32,6%) [33]. После проведения пошагового логистического регрессионного анализа, было установлено, что у женщин с АО основными факторами, влияющими на процесс формирования АСБ, являются повышенная концентрация вч-СРБ и сниженная концентрация ВМАН в сыворотке крови. В исследовании Н. Шенковой и соавторов (2017) установлено, что риск АСБ в сонных артериях у женщин с АО в возрасте от 25-59 лет определялся такими показателями как, повышенная концентрация лептина, грелина в крови, а также повышенный уровень СРБ [33]. В исследовании Н. Шенковой и соавторов (2017) концентрация ОАН не влияла на формирование АСБ в ОСА, что согласуется с результатами выполненной работы. В исследовании Р.Н. Desein и соавторов (2014) было установлено, что сниженная

концентрация ВМАН в крови у женщин с АО и ревматоидным артритом оказывает влияние на риск АСБ в сонных артериях, что также согласуется с результатами нашего исследования [66].

Установлено, что МС может быть независимым предиктором формирования АСБ в сонных артериях [132, 248]. По данным метаанализа, проведенного С. Cuspidi и соавторами (2018) у пациентов с МС встречаемость АСБ в сонных артериях составляет от 9,5% до 59,0%, что согласуется с результатами нашего исследования [112]. В нашем исследовании частота АСБ в ОСА у женщин с АО и МС составила 68,34%, что выше, чем у женщин без МС. Большая частота АСБ в ОСА при МС может быть обусловлена наличием более выраженной эндотелиальной дисфункции у пациенток с МС, что подтверждается результатами исследования А.Н. Шишкина и соавторов (2014) [19]. Было установлено, что наиболее значимым фактором влияющими на риск АСБ в ОСА у женщин с МС является концентрация вч-СРБ, что связано с активным воспалительным процессом при МС [263]. Ранее, в исследовании Р.С. Chen и соавторов (2008), было установлено, что концентрация вч-СРБ в крови у пациентов с МС ассоциирована с толщиной КИМ ОСА и АСБ в сонных артериях [126].

**rs2241766 (+45T>G) и rs266729 (-11377C>G) варианты гена *ADIPOQ*,  
rs11646213 (T>A) вариант гена *CDH13*: ассоциации с концентрацией общего  
и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови,  
метаболическим синдромом и его компонентами**

Хорошо известно, что МС — полигенное заболевание [168]. Всё большее внимание исследователи уделяют изучению молекулярно-генетических факторов развития МС. Среди генов-кандидатов АО и МС большой интерес представляет изучение гена *ADIPOQ* и гена *CDH13*, в частности, вариантов rs2241766 и rs266729 и rs11646213.

В ряде исследований было установлено, что некоторые варианты rs2241766 гена *ADIPOQ* могут ассоциироваться с риском ожирения, МС и концентрацией адипонектина в крови [102, 104, 113]. В нашей работе частота аллеля G rs2241766

гена *ADIPOQ* у женщин с АО и МС составила 0,06, а в группе женщин без АО — 0,1, что согласуется с данными литературы. Так, частота аллеля G в общеевропейской, арабской и китайской популяциях составила 0,05–0,36 [99, 114, 171, 350], а для больных с МС — 0,06–0,38. В европейских странах у пациентов с ожирением встречаемость аллеля G от 0,07 до 0,11 [102]. Эти данные сопоставимы с результатами исследований, проведенных в России. Так, по данным Д.С. Ходырева и соавторов (2015) частота аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* у пациентов с СД 2 типа и без СД 2 типа составляет 0,05–0,08 и 0,06–0,08, соответственно [3]. В исследовании Л.Л. Алексеевой и соавторов, частота аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* у женщин Якутии составляет 0,098, что согласуется с результатами настоящего исследования [2]. В проведенной нами работе не были выявлены ассоциации вариантов rs2241766 гена *ADIPOQ* с абдоминальным ожирением, что совпадает с результатами метаанализа с включением 2819 пациентов с ожирением, в котором также не было установлено ассоциации данного варианта гена *ADIPOQ* в европейской популяции с риском ожирения [102]. Также О.Е. Ogundele и соавторы в работе, результаты которой были опубликованном в 2018 году, не выявили ассоциации различных вариантов 2241766 гена *ADIPOQ* с риском ожирения и величиной ОТ как у мужчин, так и у женщин [101].

Результаты исследований, касающихся изучения ассоциации аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* с риском МС и возникновением его отдельных компонентов, противоречивы. Так, в работе М. Гао и соавторов (2013) было установлено, что носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциировалось с повышенным риском МС [110], вне зависимости от концентрации ОАН в сыворотке крови. W. Fan и соавторы (2017) на основании мета – анализа показали, что носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциируется с повышением риска АГ на 16% в азиатской популяции [99, 116]. Однако имеется ряд исследований, в которых не выявлена связь T(+45)G полиморфизма гена *ADIPOQ* с риском возникновения МС и его отдельных компонентов [99, 215, 316]. В данном нами исследовании было установлено, что у женщин с АО —



носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциировалось со снижением риска АГ.

В проведенной нами работе было установлено, что среди женщин с АО и МС реже встречались женщины с аллелем G rs2241766 гена *ADIPOQ*, чем среди женщин с АО без МС, что может свидетельствовать о протективной роли аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* в отношении риска возникновения МС. Результаты нашей работы согласуются с данными других исследований. Так, С. Menzaghi и соавторы в 2002 году показали, что носительство варианта ТТ rs2241766 гена *ADIPOQ* у пациентов с СД 2 типа ассоциируется с риском отдельных компонентов МС [55]. А. Berezina и соавторы в 2015 году установили, что у больных АО в популяции мужчин и женщин в г. Санкт-Петербурге носительство варианта ТТ rs2241766 гена *ADIPOQ* было ассоциировано с повышенным риском МС [287]. Кроме того, было показано, что у женщин, проживающих в Якутии — носительство вариант ТТ rs2241766 гена *ADIPOQ*, ассоциируется с повышенным риском диабетической ретинопатии [2]. В исследованиях, проведенных в русской популяции женщин с ожирением, проживающих в Тюмени, было продемонстрировано, что носительство варианта ТТ, и аллеля Т rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциируется с повышенным риском ИР [29, 43].

В ряде исследований была выявлена связь различных вариантов гена *ADIPOQ* с концентрацией ОАН в крови, однако эти результаты носят противоречивый характер. Так в популяции пациентов с СД 2 типа в Финляндии установлено, что носительство варианта ТТ rs2241766 гена *ADIPOQ* может ассоциироваться со сниженным уровнем ОАН [106]. Аналогичные результаты были получены в европейской популяции — аллель Т rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциировался со сниженным уровнем ОАН в крови у пациентов без СД 2 типа [328]. В исследовании Н. Плотникова (2013) у женщин с ожирением репродуктивного возраста носительство варианта ТТ rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциировалось с низкой концентрацией ОАН в сыворотке крови [29]. Однако José L. González-Sánchez и соавторы у пациентов с ожирением, проживающих в Испании, не выявили ассоциации различных вариантов rs2241766 гена *ADIPOQ* с

концентрацией ОАН [94]. Вместе с тем, Z.L. Wang и соавторы (2008) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в азиатской популяции с установили, что носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциировалось со сниженным уровнем ОАН [150]. Однако F. Vasseur и соавторы (2002) установили, что носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциировалось с повышенным уровнем ОАН в крови [310]. В одном из исследований, проведенном в России было установлено, что у женщин в русской популяции репродуктивного возраста вариант ТТ, и аллель Т rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциировался с риском ИР [29, 43]. В некоторых исследованиях было показано, что носительство аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* ассоциировался с более высокой концентрацией ОАН в сыворотке крови [103, 106, 109]. Однако в исследованиях, проведенных у больных СД 2 типа и гестационным сахарным диабетом в Китае, у носителей аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*, выявлялась более низкая концентрация ОАН в сыворотке крови, чем у носителей варианта Т rs2241766 данного гена [104, 118].

В проведенном исследовании не было выявлено ассоциаций между различными вариантами rs2241766 гена *ADIPOQ* и концентрацией ОАН в сыворотке крови.

Результаты исследований, касающиеся изучения связи варианта rs2241766 гена *ADIPOQ* с концентрацией ВМАН в сыворотке крови, немногочисленны и зависят от популяции, в которой проводилось исследование [79, 107, 108]. Нами было установлено, что у женщин с АО — носителей аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*, концентрация ВМАН была выше, чем у женщин с АО, носителей варианта ТТ. Эти результаты согласуются с данными исследования C.S. Oliveira и соавторов, проведенного среди женщин с СД 2 типа [108]. Таким образом, выявленная нами протективная роль аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* в отношении риска МС у женщин с АО, подтверждается полученными данными об ассоциации данного варианта rs2241766 гена *ADIPOQ* с более высокой концентрацией ВМАН в группе женщин с АО.

Распределение вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* в азиатской и европейской популяции у здоровых людей одинаковы: в китайской популяции частота аллеля

G составляет 0,22–0,26 [134, 295], в европейской популяции частота аллеля G rs266729 колеблется от 0,24 до 0,27 [134]. Эти данные также совпадают с частотой вариантов в белорусской популяции у детей и подростков, где встречаемость аллеля G rs266729 гена *ADIPOQ* составляет — 0,24 [44]. У пациентов с МС частота аллеля G rs266729 гена *ADIPOQ* в азиатской и европейской популяциях также совпадает: в китайской популяции пациентов с МС встречаемость аллеля G rs266729 гена *ADIPOQ* — от 0,20 до 0,26 [114], в европейской популяции встречаемость аллеля G rs266729 составляет от 0,21 до 0,27 [87].

В ряде проведенных исследований была выявлена ассоциация различных вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* с риском ожирения, ИР, МС, СД 2 типа и ССЗ. Так, в 2006 г. N. Bouatia–Naji и соавторы установили, что носительство аллеля C rs266729 гена *ADIPOQ* у жителей Франции ассоциировалось с риском морбидного ожирения [61]. У пациентов с СД 2 типа, проживающих в Швеции было установлено, что носительство аллеля C rs266729 гена *ADIPOQ* ассоциируется с более высоким уровнем ИМТ, чем носительство варианта GG [311]. В азиатской популяции у пациентов с СД 2 типа, носительство аллеля C rs266729 гена *ADIPOQ* ассоциировалось с высоким уровнем гликемии натощак [198], и риском МС [316]. С другой стороны, F. Vasseur и соавторы в 2005 году на популяции европейцев с ожирением показали, что носительство аллеля G rs266729 гена *ADIPOQ* может быть ассоциировано с риском ИР и СД 2 типа [217, 310], а в арабской популяции — с повышенным ИМТ и более высокими значениями ОТ [105]. Кроме этого, в китайской и европейской популяциях выявлена ассоциация аллеля G rs266729 гена *ADIPOQ* с повышенными уровнями САД и отношением ОТ к окружности бедер [146]. Chih–Hsueh Lin и соавторы (2013) установили, что в тайванской популяции носительство варианта GG rs266729 гена *ADIPOQ* ассоциируется с повышенным риском МС, с повышенным уровнем индекса инсулинорезистентности НОМА-ИР и глюкозы в крови [208]. Хотя в другом исследовании, проведенном в Китае, выявлена слабая ассоциация различных вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* с риском МС [110]. Более того, в крупном

метаанализе, включавшего 14 544 пациента так же не была установлена ассоциация данного полиморфизма гена *ADIPOQ* с уровнем САД и ДАД [354].

В проведенном исследовании частота аллеля G rs266729 гена *ADIPOQ* у женщин с АО и МС составила 0,2 и в группе сравнения 0,3, что согласуется с данными других исследований. В проведенном исследовании не было установлено ассоциации различных вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* с риском АО и МС, а также с концентрацией как ОАН, так и ВМАН в сыворотке крови. Эти результаты согласуется с данными других исследований. Так J. Du и соавторы (2012) не выявили связи различных вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* с риском МС [180]. Также в исследовании, проведенном М. Roszkowska–Gancarz и соавторами в 2012 году, не было установлено ассоциации между вариантами СС, СG и CG rs266729 гена *ADIPOQ* и концентрацией ОАН и ВМАН в сыворотке крови [341].

При анализе гаплотипов гена *ADIPOQ* в данном исследовании, не установлена связь какого–либо гаплотипа с риском АО и/или МС у обследованных женщин. Результаты этой работы согласуются с данными, которые были получены при изучении популяции детей с ожирением в Мексике [301]. Отсутствие связи исследуемых нами гаплотипов с риском АО и МС может быть обусловлено влиянием других факторов. Так, на риск МС и ожирения могут оказывать влияние другие варианты гена *ADIPOQ*, ген–генные ассоциации [228], варианты генов других адипоцитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 и др.), гена *FTO*, а также эпигенетические факторы [31, 63, 119]. В исследовании I. Karmelić и соавторов (2012), гаплотип –11377G –11391A был ассоциирован с повышенным риском МС и повышенной концентрацией ТГ сыворотки крови у женщин европеоидной расы [75]. Имеются данные о связи различных гаплотипов гена *ADIPOQ* с концентрацией АН в крови. J. Prakash и соавторы установили, что гаплотип T-G вариантов rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* ассоциируется со сниженной концентрацией ОАН в сыворотке крови и повышенным риском МС у северных индейцев [103]. В нашем исследовании было

установлено, что носительство гаплотипа ассоциировано с более высокой концентрацией ВМАН в сыворотке крови.

По данным исследований GWAS, проведенных на различных популяциях установлено, что помимо гена *ADIPOQ*, на концентрацию АН в крови оказывают влияние различные варианты гена *CDH13*, в частности локализованный в промоторе этого гена [63]. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что некоторые варианты rs11646213 гена *CDH13*, локализованные в промоторе, могут ассоциироваться с риском МС и его отдельных компонентов [54, 137, 339, 349]. В выполненном нами исследовании встречаемость аллеля А rs11646213 гена *CDH13* среди женщин без АО составила — 0,36, а среди пациенток с МС — 0,43, что согласуется с данным других исследований. Так, встречаемость аллеля А rs11646213 гена *CDH13* у здоровых женщин в европейской популяции составляет 0,34–0,48, а встречаемость аллеля А rs11646213 гена *CDH13* у женщин с МС в шведской популяции — 0,4. Частота аллеля А rs11646213 гена *CDH13* среди пациенток с АГ в нашем исследовании составила 0,44. что также согласуется с данным работы, выполненной на европейской популяции пациентов (0,38–0,40) [182].

В данном исследовании было установлено, что у женщин с АО без МС, вариант ТТ rs11646213 гена *CDH13* ассоциировался со сниженным риском АГ. Эти результаты согласуются с данными исследования, проведенного в шведской популяции женщин, в котором было установлено, что носительство варианта АА rs11646213 гена *CDH13* ассоциируется с повышенным риском МС у женщин [349]. Кроме того в нашем исследовании было установлено, что у женщин с АО и МС носительство варианта ТТ rs11646213 гена *CDH13* ассоциировано с повышенной концентрацией ОАН в сыворотке крови, что согласуется с данными в китайской популяции пациентов с СД 2 типа [156], и французской популяции пациентов с ИР [322]. Концентрация ВМАН в крови у женщин с АО и МС — носителей варианта ТТ гена *CDH13* и варианта АА rs11646213 гена *CDH13* не различалась. Это, может быть, обусловлено влиянием других вариантов гена *CDH13*, в частности rs4783244 и rs12596316 [135, 179]. Механизмы, посредством

которых различные варианты гена, локализованные в промоторе *CDH13*, могут ассоциироваться с риском АГ и МС и с концентрацией АН в крови не установлены. М. Putku и соавторы, полагают, что различные генетические варианты, локализованные в сайтах CpG промотора *CDH13*, были связаны с aberrантным метилированием *CDH13* и, тем самым, могут влиять на формирование МС и его отдельных компонентов [138].

### **Экспрессия гена *ADIPOQ* в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с абдоминальным ожирением**

В многочисленных исследованиях было установлено, что имеются функциональные различия подкожной и висцеральной жировой ткани. Причины этих различий связаны с множеством факторов: различный набор рецепторов на поверхности адипоцитов, различный липидный метаболизм, различные компенсаторно-приспособительные реакции жировой ткани в ответ на усиленное накопление жира, а также различный спектр секретируемых адипоцитокинов [80, 207]. В проведенном нами исследовании наблюдался повышенный уровень мРНК *ADIPOQ* в ПЖТ по сравнению с ВЖТ у женщин с АО и без АО. Данные результаты совпадают с результатами других исследований, проведенных у мужчин и женщин с ожирением [84, 155, 234].

В настоящее время среди исследователей нет единого мнения о том, жировая ткань, какой локализации принимает большее участие в синтезе АН и развитии МС, а результаты проведенных исследований противоречивы. Так в исследовании М. Joosten и соавторов было установлено, что концентрация ОАН, а не ВМАН, прямо коррелировала с уровнем экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ у женщин в постменопаузе без ожирения [260]. В исследовании Е. Carmina и соавторов (2008) у женщин в мексиканской популяции с синдромом поликистозных яичников и ожирением была выявлена положительная корреляционная связь между экспрессией гена *ADIPOQ* в ВЖТ и концентрацией ОАН в крови [315]. С другой стороны, в исследовании М.І. Jonas и соавторов (2017) у женщин с ожирением 3 степени выявлена положительная

корреляционная связь между концентрацией ОАН в крови и уровнем мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ и отрицательная корреляционная связь с уровнем экспрессии гена *ADIPOQ* в ВЖТ. У пациенток без ожирения корреляционных связей между концентрацией ОАН и уровнем экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ и ВЖТ не выявлено [84].

В нашем исследовании было установлено, что уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ был выше, чем в ВЖТ, как у женщин с АО, так и у пациенток без АО. Схожие результаты были получены в исследовании M. Jonas и соавторов на примере женщин с ожирением 3 степени, в исследовании E. Carmina и соавторов и P.F. Svendsen и соавторов на примере женщин с ожирением и синдромом поликистозных яичников, а также в исследовании A. Philip и соавторов у женщин ожирения [69].

На основании этих данных можно предположить, что именно ПЖТ более активна в отношении синтеза и секреции АН. Также было установлено, что относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ у женщин без АО был выше, чем у женщин с АО без МС и у женщин с АО с МС, причем экспрессия гена *ADIPOQ* у женщин с АО с МС и без МС не различалась. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что на начальных этапах развития МС у женщин с АО может принимать участие ПЖТ, однако в дальнейшем по мере увеличения висцерального жира и формирования МС включаются в работу гены в ВЖТ различной локализации. Так в исследовании L. Litvinova и соавторов у женщин с ожирением 2–3 степени и МС экспрессия гена *ADIPOQ* в большом сальнике была ниже, а экспрессия генов *IL-6*, *TNF $\alpha$*  выше, чем у женщин без ожирения. В проведенном исследовании экспрессия гена *ADIPOQ* в ВЖТ у женщин с АО и МС и без МС, и у женщин без АО не различалась. Эти результаты согласуются с данными исследования M.I. Jonas и соавторов [84].

Снижение экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ при ожирении может объясняться его метилированием. В исследовании F. Guénard и соавторов в 2014 г. и ряде других исследований было показано, что уровень глобального метилирования гена *ADIPOQ* в ПЖТ ассоциирован с ИМТ, ОТ и концентрацией

ХЛСПВП [157, 230]. Показано, что происходящее при ожирении метилирование промоторной области гена *ADIPOQ* вносит вклад в развитие СД 2 типа [269]. Кроме этого, снижение экспрессии гена *ADIPOQ* в жировой ткани также может быть связано со снижением экспрессии гена *PPAR $\gamma$* , как значимого регулятора экспрессии гена *ADIPOQ* [231].

Уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в жировой ткани может регулироваться различными вариантами гена *ADIPOQ*. Так в исследовании L. Kedenko и соавторов (2010) было установлено, что на экспрессию гена *ADIPOQ* в большей степени оказывают влияние варианты rs2241766 и rs182052 этого гена [300]. В нашем исследовании не было выявлено ассоциации вариантов rs266729 гена *ADIPOQ* с относительным уровнем мРНК этого гена в ПЖТ и ВЖТ, что согласуется с результатами исследования J. Cieslak и соавторов (2012), в котором у детей с ожирением не выявлено связи варианта rs266729 гена *ADIPOQ* с уровнем экспрессии этого гена в ПЖТ [163]. В исследовании W.S. Yang и соавторов (2003) была выявлена ассоциация аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ* с более высоким относительным уровнем мРНК в ВЖТ у здоровых пациентов [91]. В выполненном исследовании у женщин с АО, носителей аллеля G, уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ВЖТ был выше, чем у носителей варианта TT, однако различия были не достоверными, что может быть обусловлено небольшим количеством обследованных женщин.

### **Метаболически здоровые лица с ожирением**

В результате ряда эпидемиологических исследований среди пациентов с ожирением была выделена группа лиц, обладающая благоприятным метаболическим профилем (без метаболических нарушений). Таковую субпопуляцию пациентов именуют метаболически здоровые лица с ожирением — МЗЛО. Встречаемость МЗЛО колеблется от 2% до 50%, что в большей степени связано с отсутствием единых критериев диагностики МЗЛО [147, 253, 337]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что встречаемость МЗЛО среди женщин выше, чем у мужчин и составляет от 7% до 28% [284, 337]. Данные о



распространенности МЗЛО у женщин согласуются с результатами, полученными в проведенной нами работе, где встречаемость МЗЛО составила 11,9%.

Несмотря на то, что концепция МЗЛО была сформулирована в 1982 г. E. Smims и соавторами, в последние годы исследователями проводится подробная детализация данного фенотипа, устанавливаются молекулярно–генетические особенности этой группы пациентов.

Несмотря на то, что МЗЛО имеют избыточное содержание жира в организме, от больных с МС и метаболическими нарушениями их отличает благоприятный метаболический профиль, характеризующийся более высокой чувствительностью тканей к инсулину, нормальными уровнями липидов в крови и артериального давления, меньшим количеством висцерального и большим количеством подкожного жира, а также меньшим количеством иммунных клеток в жировой ткани. Кроме этого МЗЛО имеют большую физическую активность, чем пациенты с метаболическими нарушениями [287, 307, 336]. В проведенном нами исследовании, было установлено, что МЗЛО моложе, имеют более низкие уровни ИМТ, ОТ, САД, ДАД, более благоприятный липидный и углеводный профиль.

Некоторые исследователи высказывают предположение, что благоприятный метаболический профиль у пациентов с ожирением может быть связан с концентрацией различных адипоцитокинов в крови. Так в исследованиях A. Catoi и соавторов было показано, что МЗЛО отличались от пациентов с ожирением и МН более благоприятным профилем маркеров воспаления, то есть более низкими концентрациями вч-СРБ, TNF- $\alpha$  [258].

Считается, что МЗЛО — гетерогенная группа по молекулярным факторам, в частности по адипоцитокиновому профилю [307]. Так, например, в исследовании С.Н. Jung и соавторов было установлено (2015), что повышенный риск СД 2 типа у МЗЛО с повышенной концентрацией вч-СРБ в крови был выше, чем у МЗЛО с более низкой концентрацией вч-СРБ [338]. Кроме того было показано, что у МЗЛО имеется более высокая концентрация ОАН в крови [77]. Наряду с перечисленными адипоцитокинами, концентрация ВМАН может быть также

учтена при определении МЗЛО. В проведенном нами исследовании было установлено, что повышенная концентрация ВМАН ассоциировалась с благоприятным метаболическим профилем у женщин с АО, что, скорее всего, обусловлено большей метаболической активностью ВМАН.

В процессе поиска факторов, способствующих формированию МЗЛО, основное внимание уделяется изучению не только характера питания, физической активности, структуры и функции жировой ткани, но и генетическим особенностям. Так, нами было установлено, что благоприятный метаболический профиль у женщин с АО был обусловлен носительством аллеля G rs2241766 гена *ADIPOQ*. Результаты проведенной работы, согласуются с данными других исследователей, которые установили ассоциацию между носительством варианта TT rs2241766 гена *ADIPOQ* и риском ИР и МС у пациентов с ожирением [29, 43], а также с результатами исследования А. Verezhina и соавторов (2015), в котором было показано, что у лиц с ожирением неблагоприятный метаболический профиль ассоциировался с вариантом TT rs2241766 гена *ADIPOQ* [287].

В ряде исследований у МЗЛО и у лиц с АО и метаболическими нарушениями без МС в жировой ткани была изучена экспрессия генов матричной протеиназы 9 (*MMP9*), фактора транскрипции человека (*SPP1*), некоторых генов адипоцитокинов, в том числе гена *ADIPOQ*, и других генов [59, 84, 152], однако эти исследования немногочисленны и проводились на различных популяционных группах. В нашем исследовании уровень экспрессии гена *ADIPOQ* у женщин с АО в ПЖТ и ВЖТ, а также у МЗЛО и больных МС не различался. Результаты выполненной работы согласуются с данным исследования М.І. Jonas и соавторов [84].

Ряд исследователей считает, что у МЗЛО риск ССЗ ниже, чем у пациентов с метаболическими нарушениями, и сопоставим с риском ССЗ у пациентов без ожирения [122, 252, 274, 313]. Другие же исследователи полагают, что метаболическое здоровье у лиц с ожирением может ассоциироваться с повышенным риском АГ, СД 2 типа, атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий [121, 125, 270]. Однако результаты выполненной работы

свидетельствуют о том, что благоприятный метаболический профиль у женщин с АО ассоциировался с меньшей толщиной КИМ ОСА и отсутствием АСБ в ОСА. Таким образом, требуется проведение дальнейших эпидемиологических и клинических исследований для уточнения причин и механизмов формирования метаболического здоровья у лиц с ожирением.

## 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: на риск сниженной концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности — концентрация инсулина и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, на риск гипертриглицеридемии — концентрация общего адипонектина.

Установлено, что абдоминальное ожирение и метаболический синдром у женщин характеризуется увеличением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и формированием атеросклеротических бляшек, то есть ранними признаками атеросклероза, в механизмах формирования которого, играет большое значение снижение концентрации высокомолекулярного адипонектина и повышение вч-С-реактивного белка в крови.

Абдоминальное ожирение и метаболический синдром у женщин ассоциируется со сниженной экспрессией гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани. Оценка уровня экспрессии гена *ADIPOQ* в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани позволяет сделать вывод о том, что относительный уровень мРНК гена *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани был выше, чем в висцеральной жировой ткани, как у женщин без абдоминального ожирения, так и с абдоминальным ожирением, включая пациенток с МС и без МС. Относительный уровень мРНК в подкожной жировой ткани ассоциировался с концентрацией общего адипонектина в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением без метаболического синдрома и у женщин без абдоминального ожирения.

К генетическим предикторам, которые ассоциируются с уменьшением риска артериальной гипертензии и метаболического синдрома и артериальной

гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением, относится аллель G rs2241766 гена *ADIPOQ*.

Особую группу составляют больные абдоминальным ожирением без метаболических нарушений — МЗЛО. Благоприятный метаболический профиль этих женщин с абдоминальным ожирением, определяется высокой концентрацией высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, 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 них своевременную профилактику этих состояний.

## 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 СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	— артериальная гипертензия
АН	— адипонектин
АО	— абдоминальное ожирение
АСБ	— атеросклеротические 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
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
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
МН	— метаболические нарушения
МС	— метаболический синдром
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
РФ	— Российская Федерация
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-кадгерина
GWAS	— полногеномный ассоциативный анализ
НОМА-ИР	— индекс инсулинорезистентности НОМА
IDF	— International Diabetes Federation — Международная федерация диабета
PPAR- $\gamma$	— активируемый пероксисомами рецептор гамма
TNF- $\alpha$	— фактор некроза опухоли альфа

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ ассоциации полиморфизма генов метаболизма липидов с индексом массы тела, обхватом талии и параметрами липидограммы крови у женщин / И.В. Тарковская [и др.] // Экологическая генетика. — 2012. — Т. 10, № 4. — С. 66–76.
2. Анализ ассоциации полиморфного варианта гена адипонектина (ADIPOQ) с риском развития диабетической ретинопатии у якуток, больных сахарным диабетом типа 2 / Л.Л. Алексеева [и др.] // Вестн. Северо–Восточного Федерального университета им. М.К. Аммосова. — 2011. — Т. 8, № 3. — С. 27-31.
3. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2 с сахарным диабетом 2 типа / Д.С. Ходырев [и др.] // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18, № 2. — С. 5–11.
4. Ассоциация вариантов нуклеотидной последовательности гена ADIPOQ с плазменным уровнем адипонектина, степенью выраженности коронарного атеросклероза и частотой сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Сметнев [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2018. — № 8. — С. 25–31.
5. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга / М.А. Бояринова [и др.] // Доктор.Ру. — 2018. — Т. 152, № 8. — С. 20–24.
6. Берштейн, Л.М. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? / Л.М. Берштейн, И.Г. Коваленко // Проблемы эндокринологии. — 2010. — № 3. — С. 47-51.
7. Бирюкова, Е.В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.03 / Бирюкова Е.В. — М., 2009. — 49 с.

8. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена fto с метаболическим синдромом и его компонентами в российской популяции / Н.В. Хромова [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т. 19, № 4. — С. 311–319.
9. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции / И.В. Кологривова [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14, № 3. — С. 3-10.
10. Волеводз, Н.Н. Ранняя диагностика синдрома Барде–Бидля, ассоциированного с ожирением / Н.Н. Волеводз, И.А. Ерёмкина, Т.В. Семичева // Ожирение и метаболизм. — 2008. — № 1. — С. 39-42.
11. Генетические аспекты формирования артериальной гипертензии у детей / Г.И. Образцова [и др.] // Молекулярная медицина. — 2013. — № 3. — С. 32–35.
12. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов [и др.]; под ред. В.С. Баранова. — СПб., 2009. — 528 с.
13. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // Рос. кардиол. журн. — 2012. — Т. 4, № 96, прил. 2. — С. 1-84.
14. Избыточная масса тела и ожирение среди пришлого населения Якутии / Е.С. Кылбанова [и др.] // Материалы Рос. нац. конгр. кардиологов. — М., 2005. — С. 184.
15. Исследование генетической предрасположенности к развитию артериальной гипертензии у детей северо-западного региона России / М.Д. Канаева [и др.] // Экологическая генетика человека. — 2013. — Т. 11, № 2. — С. 34-40.
16. К вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критерия для оценки распространенности / Е.В. Шляхто [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 4. — С. 409-412.
17. Карапетьян, О.Ш. Учебно-методическое пособие к проведению лабораторных работ и контроля самостоятельной работы студентов по молекулярной биологии Академии биологии и биотехнологии ЮФУ /

- О.Ш. Карапетьян, Е.М. Вечканов, И.А. Сорокина. — Ростов-на-Дону: Изд-во ЮФУ, 2015. — 100 с.
18. Кошурникова, А.С. Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения / А.С. Кошурникова, Е.В. Лукина // Лечащий врач. — 2017. — № 10. — С. 66-69.
  19. Лындина, М.Л. Особенности ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом / М.Л. Лындина, А.Н. Шишкин, О.В. Тесля // Вестн. СПб ун-та «Медицина». — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 56–64.
  20. Мальцева, Л.М. Влияние компонентов метаболического синдрома на ремоделирование миокарда левого желудочка / Л.М. Мальцева, А.Н. Шишкин, И.Ю. Пчелин // Вестн. СПб ун-та «Медицина». — 2014. — Т. 11, № 4. — С. 44–49.
  21. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2018. — № 12. — С. 131–142.
  22. Меньшикова, Л.В. Половозрастная эпидемиология ожирения / Л.В. Меньшикова, Е.Б. Бабанская // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15, № 2. — С. 17–22.
  23. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г.А. Чумакова [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2014. — № 3. — С. 63–71.
  24. Метаболический синдром у жителей Горной Шории: распространенность, варианты проявлений и этнические особенности / Д.П. Цыганкова [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14, № 3. — С. 26–31.
  25. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к артериальной гипертензии / А.С. Глотов [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. — 2008. — Т. 23, № 4. — С. 46–50.
  26. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний /

- Ю.А. Баланова [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2018. — Т. 23, № 6. — С. 123-130.
27. Особенности кардиоренального континуума у пациентов с метаболическим синдромом / А.Ш. Румянцев [и др.] // Нефрология. — 2016. — Т. 20, № 5. — С. 75–83.
28. Особенности ожирения и метаболических нарушений при синдроме Прадера–Вилли у детей / Н.Н. Волеводз [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 60, № 1. — С. 81-84.
29. Плотников, Н.В. Клинические и молекулярно-генетические особенности инсулинорезистентности у женщин репродуктивного возраста при ожирении и метаболическом синдроме : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Плотников Н.В. — М., 2013. — 24 с.
30. Полиморфизм гена Т-кадгерина (CDH13) ассоциирован с характером манифестации ишемической болезни сердца / А.В. Балацкий [и др.] // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. — 2016. — № 1. — С. 23–29.
31. Полиморфизм rs9939609 гена, ассоциированного с количеством жировой массы и склонностью к ожирению (FTO), и метаболические нарушения у жителей Санкт-Петербурга / Н.А. Корельская [и др.] // Вестн. образования и развития науки РАЕН. — 2015. — № 1. — С. 93–97.
32. Последовательности праймеров и зондов для ПЦР в режиме реального времени [Электронный ресурс]. — Режим доступа: Primer3Plus <https://primer3plus.com>.
33. Прогнозирование риска субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий у женщин с ожирением / Н.Н. Шенкова [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2017. — № 4. — С. 54–60.
34. Профиль адипоцитокинов и эффективность снижения массы тела у пациентов с метаболически здоровым ожирением / Т.И. Романцова [и др.] // Альманах клинической медицины. — 2018. — Т. 46, № 3. — С. 212–221.
35. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты

- эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Ю.В. Жернакова [и др.] // Терапевт. архив. — 2018. — № 10. — С. 14–22.
36. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О.П. Ротарь [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2012. — № 2. — С. 55–62.
37. Распространённость метаболического синдрома и его компонентов среди жителей кыргызской республики трудоспособного возраста / А.Г. Полупанов [и др.] // Казанский мед. журн. — 2016. — Т. 97, № 4. — С. 618–624
38. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О.Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
39. Регуляция экспрессии генов транспортеров ABCA1 и ABCG1 в интраабдоминальной жировой ткани / В.В. Мирошникова [и др.] // Биомедицинская химия. — 2016. — Т. 62, вып. 3. — С. 283–289.
40. Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома ВНОК [Электронный ресурс] / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — Т. 6, № 6, прил. 2. — Режим доступа: [http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye\\_rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_metabolicheskogo\\_sindroma.pdf](http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf).
41. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 / G. Mancia [et al.] // Рос. кардиол. журн. — 2014. — № 1. — Р. 7–94.
42. Романова, А.Н. Генетические маркеры метаболического синдрома и коронарного атеросклероза у жителей якутии / А.Н. Романова, М.И. Воевода, В.Н. Максимов // Рос. кардиол. журн. — 2017. — № 10. — С. 66–75.
43. Сметанина, С.А. Роль молекулярно-генетических и гормонально-метаболических факторов в формировании метаболического синдрома у женщин с ожирением : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.02 / Сметанина С.А. — М., 2015. — 38 с.
44. Солнцева, А.В. Однонуклеотидные полиморфизмы гена адипонектина и их связь с показателями адипонектинемии у детей с разными формами

- ожирения / А. В. Солнцева // Український журнал дитячої ендокринології. — 2014. — № 2. — С. 7–13.
45. Танянский, Д.А. Адипонектин в генезе атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04 / Танянский Д.А. — М., 2009. — 21 с.
46. Толщина комплекса интима–медиа как ранний маркер атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением / О.Д. Беляева [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 1. — С. 71–76.
47. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением / О.Д. Беляева [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 309–313.
48. Церебровисцеральные нарушения у больных в остром периоде ИИ на фоне метаболического синдрома / Л.М. Тибекина [и др.] // Вестн. СПб ун-та «Медицина». — 2017. — Т. 12, № 3. — С. 289–301.
49. Чубенко, Е.А. Уровень лептина, структурно-функциональные параметры сердца и сосудов у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Чубенко Е.А. — СПб., 2009. — 16 с.
50. Шишкин, А.Н. Влияние метаболического синдрома на течение ишемической болезни сердца / А.Н. Шишкин, А.С. Дроганова // Вестн. СПб ун-та «Медицина». — 2014. — № 4. — С. 19–25.
51. Шляхто, Е.В. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний [Электронный ресурс] / Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.О. Конради // Национальные клинические рекомендации. — 2017. — Режим доступа: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie\\_klin\\_rek\\_proekt.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf).
52. Экспрессия гена адипонектина (ADIPOQ) в подкожной и висцеральной жировой ткани и уровень адипонектина в сыворотке крови у детей / А.В. Косыгина [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 56, № 6. — С. 3–8.



53. Эпидемиологические предпосылки контроля нарушений углеводного обмена / Г.И. Симонова [и др.] // *Болезни сердца и сосудов*. — 2009. — № 2. — С. 18–23.
54. A genome — wide association study reveals a quantitative trait locus of adiponectin on CDH13 that predicts cardiometabolic outcomes / C.M. Chung [et al.] // *Diabetes*. — 2011. — Vol. 60. — P. 2417–2423.
55. A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome / C. Menzaghi [et al.] // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51, № 7. — P. 2306–2312.
56. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes / P.E. Scherer [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, № 45. — P. 26746–26749.
57. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men / M.C. Vohl [et al.] // *Obes Res.* — 2004. — Vol. 12, № 8. — P. 1217–1222.
58. Abdella, N.A. Clinical Applications of Adiponectin Measurements in Type 2 Diabetes Mellitus: Screening, Diagnosis, and Marker of Diabetes Control / N.A. Abdella, O.A. Mojiminiyi // *Disease Markers*. — 2018. — Vol. 2018. — 6 p.
59. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors / T. You [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005 — Vol. 288. — P. 741–747.
60. Abdominal obesity is strongly associated with Cardiovascular Disease and its Risk Factors in Elderly and very Elderly Community-dwelling Chinese / H. Fan [et al.] // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 21521.
61. ACDC/adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity / N. Bouatia-Naji [et al.] // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55, № 2. — P. 545–550.
62. Achari, A.E. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction / A.E. Achari, S.K. Jain // *Int. J. Mol. Sci.* — 2017. — Vol. 18, № 6. — P. 1321.

63. Adiponectin, Adiponectin Receptors, and Epigenetic Regulation of Adipogenesis / T. Kadowaki [et al.] // *Cold Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* — 2011. — Vol. 76. — P. 257–265.
64. Adiponectin and Adiponectin Receptor Gene Variants in Relation to Type 2 Diabetes and Insulin Resistance-Related Phenotypes / V.A. Potapov [et al.] // *Rev. Diabet Stud.* — 2008. — Vol. 5, № 1. — P. 28–37.
65. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / T. Kadowaki [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116, № 7. — P. 1784–1792.
66. Adiponectin and Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis / H. Patrick [et al.] // *Mediators Inflammation.* — 2014. — Vol. 2014. — 10 p.
67. Adiponectin concentrations: a genome-wide association study / S.H. Jee [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2010. — Vol. 87, № 4. — P. 545–552.
68. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis and secretion from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-vascular loop / S. Devaraj [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — Vol. 28, № 7. — P. 1368–1374.
69. Adiponectin Expression From Human Adipose Tissue / P.A. Kern [et al.] // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, № 7. — P. 1779–1785.
70. Adiponectin gene variants, adiponectin isoforms and cardiometabolic risk in type 2 diabetic patients / L. Foucan [et al.] // *J. Diabetes Invest* — 2014. — Vol. 5. — P. 192–198.
71. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization – dependent manner / Y. Wang [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280. — P. 18341–18347.
72. Adiponectin, insulin resistance, and left ventricular structure in dipper and nondipper essential hypertensive patients / P. Della Mea [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18. — P. 30–35.
73. Adiponectin is related to carotid artery plaque and a predictor of cardiovascular outcome in a cohort of non-diabetic peritoneal dialysis patients / Z.Z. Yu [et al.] // *Blood Purif.* — 2008. — Vol. 26, № 4. — P. 386–393.

74. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk / G. Frühbeck [et al.] // *Adipocyte*. — 2018. — Vol. 7, № 1. — P. 57–62.
75. Adiponectin Level and Gene Variability Are Obesity and Metabolic Syndrome Markers in a Young Population / I. Karmelić [et al.] // *Arch. Med. Res.* — 2012. — Vol. 43, № 2. — P. 145–153.
76. Adiponectin levels and the risk of hypertension: A systematic review and meta-analysis / D.H. Kim [et al.] // *Hypertension*. — 2013. — Vol. 62, № 1. — P. 27–32.
77. Adiponectin Levels Differentiate Metabolically Healthy vs Unhealthy Among Obese and Nonobese White Individuals / S. Ahl [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 100, № 11. — P. 4172–4180.
78. Adiponectin, lipids and atherosclerosis / M. Matsuda [et al.] // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2017. — Vol. 28, № 4. — P. 347–354.
79. Adiponectin multimers and ADIPOQ T45G in coronary artery disease in Caribbean type 2 diabetic subjects of African descent / L. Foucan [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. — 2010. — Vol. 18, № 7. — P. 1466–1468.
80. Adiponectin oligomers as potential indicators of adipose tissue improvement in obese subjects / A. De Rosa [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 169, № 1. — P. 37–43.
81. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein K-deficient mice / Y. Okamoto [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, № 22. — P. 2767–2770.
82. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism / L. Qiao [et al.] // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57, № 7. — P. 1824–1833.
83. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases / A. Shehzad [et al.] // *Hormones (Athens)*. — 2012. — Vol. 11, № 1. — P. 8–20.
84. Adiponectin/resistin interplay in serum and in adipose tissue of obese and normal-weight individuals / M.I. Jonas [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2017. — Vol. 9. — P. 95.

85. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells / N. Ouchi [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 1304–1309.
86. ADIPOQ Gene [Electronic resource]. — Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ADIPOQ>.
87. ADIPOQ rs266729 G/C gene polymorphism and plasmatic adipocytokines connect metabolic syndrome to colorectal cancer / R. Divella [et al.] // *J. Cancer.* — 2017. — Vol. 8, № 6. — P. 1000–1008.
88. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study / B. Hildrum [et al.] // *BMC Public. Health.* — 2007. — Vol. 7, № 1. — P. 220.
89. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females / M. Adamczak [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2005. — Vol. 62, № 1. — P. 114–118.
90. Alberti, K.G. The metabolic syndrome — a new worldwide definition IDF Epidemiology Task Force Consensus Group / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, № 9491. — P. 1059–1062.
91. Allele-specific differential expression of a common adiponectin gene polymorphism related to obesity / W.S. Yang [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl).* — 2003. — Vol. 81, № 7. — P. 428–434.
92. Altered Molecular Weight Forms of Adiponectin in Hypertension / M. Baumann [et al.] // *JCH.* — 2009. — Vol. 11, № 1. — P. 11–16.
93. Ambroziak, M. Adiponectin gene variants and decreased adiponectin plasma levels are associated with the risk of myocardial infarction in young age / M. Ambroziak, M. Kolanowska, Z. Bartoszewicz // *Gene.* — 2018. — Vol. 642. — P. 498–504.
94. An SNP in the Adiponectin Gene Is Associated with Decreased Serum Adiponectin Levels and Risk for Impaired Glucose Tolerance / L. José [et al.] // *Obesity Res.* — 2005. — Vol. 13, № 5. — P. 807–812.

95. Anatomical variations of the common carotid artery bifurcation / A. Lo [et al.] // ANZ J. Surg. — 2006. — Vol. 76, № 11. — P. 970–972.
96. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein / H. Nishizawa [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, № 9. — P. 2734–2741.
97. Association analysis of the Cadherin13 gene with schizophrenia in the Japanese population / I. Otsuka [et al.] // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2015. — Vol. 11. — P. 1381–1393.
98. Association between Adiponectin, Serum Lipids and Obesity in a University Setting in Nigeria / F.L. Ciroma [et al.] // Niger J. Physiol. Sci. — 2017. — Vol. 32, № 1. — P. 69–74.
99. Association between ADIPOQ +45T>G Polymorphism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Fan [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2015. — Vol. 16, № 1. — P. 704–723.
100. Association between carotid intima-media thickness and index of central fat distribution in middle-aged and elderly Chinese / C. Ren [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. — 2014. — Vol. 13. — P. 139.
101. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphisms with measures of obesity in Nigerian young adults / O.E. Ogundele [et al.] // Egyptian J. Med. Human Genetics. — 2018. — Vol. 19, № 2. — P. 123–127.
102. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) rs2241766 polymorphism with obesity in adults: a meta-analysis / J. Wu [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, № 4. — P. e95270.
103. Association of Adiponectin Gene Polymorphism with Adiponectin Levels And Risk for Insulin Resistance Syndrome / J. Prakash [et al.] // Int. J. Prev. Med. — 2015. — Vol. 6. — P. 31.
104. Association of adiponectin gene polymorphism 45TG with gestational diabetes mellitus diagnosed on the new IADPSG criteria, plasma adiponectin levels and adverse pregnancy outcomes / Y. Han [et al.] // Clin. Exp. Med. — 2015. — Vol. 15, № 1. — P. 47–53.

105. Association of adiponectin promoter variants with traits and clusters of metabolic syndrome in Arabs: family-based study / F. Zadjali [et al.] // *Gene*. — 2013. — Vol. 527, № 2. — P. 663–669.
106. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study / N. Siitonen [et al.] // *BMC Med. Genet.* — 2011. — Vol. 12. — P. 5.
107. Association of ADIPOQ genetic variants and plasma adiponectin isoforms with the risk of incident renal events in type 2 diabetes / R. Jaziri [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — Vol. 25, № 7. — P. 2231–2237.
108. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects / C.S. Oliveira [et al.] // *J. Diabetes Complications.* — 2012. — Vol. 26, № 2. — P. 94–98.
109. Association of ADIPOQ +45T>G polymorphism with body fat mass and blood levels of soluble adiponectin and inflammation markers in a Mexican-Mestizo population / Milton-Omar Guzman-Ornelas [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* — 2012. — Vol. 5. — P. 369–378.
110. Association of genetic variants in the adiponectin gene with metabolic syndrome: a case-control study and a systematic meta-analysis in the Chinese population / M. Gao [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 4. — P. e58412.
111. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity / N. Ouchi [et al.] // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 42. — P. 231–234.
112. Association of metabolic syndrome with carotid thickening and plaque in the general population: A meta-analysis / C. Cuspidi [et al.] // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. — 2018. — Vol. 20, № 1. — P. 4–10.
113. Association of the adiponectin gene (ADIPOQ) +45 T > G polymorphism with the metabolic syndrome among Han Chinese in Sichuan province of China / X. Li [et al.] // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* — 2012. — Vol. 21, № 2. — P. 296–301.

114. Association of the ADIPOQ Rs2241766 and Rs266729 Polymorphisms with Metabolic Syndrome in the Chinese Population: A Meta-analysis / J.M. Zhou [et al.] // *Biomed. Environ Sci.* — 2016. — Vol. 29, № 7. — P. 505–515.
115. Association of 10 Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score with Carotid Intima-Media Thickness and Plaque / D.G. Lee [et al.] // *J. Fam. Med.* — 2015. — Vol. 36, № 6. — P. 310–315.
116. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and meta-analysis / W. Fan [et al.] // *Sci Rep.* — 2017. — Vol. 7. — P. 41683.
117. Associations between three common single nucleotide polymorphisms (rs266729, rs2241766, and rs1501299) of *ADIPOQ* and cardiovascular disease: a meta-analysis / J.S. Kanu [et al.] // *Lipids Health Dis.* — 2018. — Vol. 17. — P. 126.
118. Associations between 45T/G polymorphism of the adiponectin gene and plasma adiponectin levels with type 2 diabetes / L.L. Li [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2007. — Vol. 34, № 12. — P. 1287–1290.
119. Associations of the TNF-alpha -308 G/A, IL6 -174 G/C and AdipoQ 45 T/G polymorphisms with inflammatory and metabolic responses to lifestyle intervention in Brazilians at high cardiometabolic risk / M.L. Curti [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2012. — Vol. 4, № 1. — P. 49.
120. Associations of Total and High-Molecular-Weight Adiponectin With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Older Persons The Cardiovascular Health Study / J.R. Kizer [et al.] // *Circulation.* — 2012. — Vol. 126. — P. 2951–2961.
121. Bell, J.A. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies / J.A. Bell, M. Kivimaki, M. Hamer // *Obes Rev.* — 2014. — Vol. 15. — P. 504–515.
122. Bluher, M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? / M. Bluher // *Eur. J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 171. — P. R209–R219.
123. Brooks, G.C. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity / G.C. Brooks, M.J. Blaha, R.S. Blumenthal // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 106, № 1. — P. 56–61.

124. Brown, A.E. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome / A.E. Brown, M. Walke // *Curr. Cardiol.* — 2016. — Vol. 18. — P. 75.
125. Burden of subclinical cardiovascular disease in «metabolically benign» and «at – risk» overweight and obese women: the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN) / U.I. Khan [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2011. — Vol. 217. — P. 179–180.
126. C-reactive protein and the metabolic syndrome correlate differently with carotid atherosclerosis between men and women in a Taiwanese community / P.C. Chen [et al.] // *Metabolism.* — 2008. — Vol. 57, № 8. — P. 1023.
127. Cadherins and cardiovascular disease / T.J. Resink [et al.] // *Swiss. Med. Wkly.* — 2009. — Vol. 139, № 9–10. — P. 122–134.
128. Cao, H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease / H. Cao // *J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 220, № 2. — P. 47–59.
129. Carotid artery intimalmedial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound / G. Howard [et al.] // *ARIC Investigators. Stroke.* — 1993. — Vol. 24, № 9. — P. 1297–1304.
130. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Characteristics as a Risk Factor for Stroke in Japanese Elderly Men / A. Kitamura [et al.] // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35, № 12. — P. 2788–2794.
131. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis / S.C. van den Oord [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2013. — Vol. 228, № 1. — P. 1–11.
132. Carotid Plaque Morphology in Asymptomatic Patients with and without Metabolic Syndrome / M.V. Cury [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* — 2017. — Vol. 39. — P. 173–181.
133. Cartegni, L. Listening to silent and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing / L. Cartegni, S.L. Chew, A.R. Krainer // *Nat. Rev. Genet.* — 2002. — Vol. 3, № 4. — P. 285–298.



134. Causal relationship between adiponectin and metabolic traits: a mendelian randomization study in a multiethnic population / A. Mente [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8. — P. 1-8.
135. CDH13 gene coding T-cadherin influences variations in plasma adiponectin levels in the Japanese population / H. Morisaki [et al.] // *Hum. Mutat.* — 2012. — Vol. 33, № 2. — P. 402–410.
136. CDH13 Gene [Electronic resource]. — Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CDH13>.
137. CDH13 Polymorphisms are Associated with Adiponectin Levels and Metabolic Syndrome Traits Independently of Visceral Fat Mass / A. Kitamoto [et al.] // *J. Atheroscler Thromb.* — 2016. — Vol. 23, № 3. — P. 309–319.
138. CDH13 promoter SNPs with pleiotropic effect on cardiometabolic parameters represent methylation QTLs / M. Putku [et al.] // *Hum. Genet.* — 2015. — Vol. 134. — P. 291–303.
139. Cellularity and adipogenic profile of the abdominal subcutaneous adipose tissue from obese adolescents: association with insulin resistance and hepatic steatosis / R. Kursawe [et al.] // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59, № 9. — P. 2288–2296.
140. Central for Disease Control and Prevention [Electronic resource]. — Available at: <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action>.
141. Choquet, H. Genetics of Obesity: What have we Learned? / H. Choquet, D. Meyre // *Curr. Genomics*. — 2011. — Vol. 12, № 3. — P. 169–179.
142. Circulating adiponectin levels in relation to carotid atherosclerotic plaque presence, ischemic stroke risk, and mortality: A systematic review and meta-analyses / J. Gorgui [et al.] // *Metabolism*. — 2017. — Vol. 69. — P. 51–66.
143. Clinical association of metabolic syndrome, C-reactive protein and testosterone levels with clinically significant prostate cancer / E. Gómez-Gómez [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* — 2019. — Vol. 23, № 2. — P. 934–942.
144. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects / T. Yamauchi [et al.] // *Nature*. — 2003. — Vol. 423, № 6941. — P. 762-769.

145. Cloning of five human cadherins clarifies characteristic features of cadherin extracellular domain and provides further evidence for two structurally different types of cadherin / H. Tanihara [et al.] // *Cell. Adhes Commun.* — 1994. — Vol. 2, № 1. — P. 15–26.
146. Common variation in the adiponectin gene has an effect on systolic blood pressure / P.J. Avery [et al.] // *J. Human Hypertension.* — 2011. — Vol. 25. — P. 719–724.
147. Comparison of Metabolic Characteristics of Metabolically Healthy but Obese (MHO) Middle – Aged Men According to Different Criteria / H.K. Yoo [et al.] // *Korean J. Fam. Med.* — 2013. — Vol. 34. — P. 19–26.
148. Comparison of the prevalence of the metabolic syndrome by WHO, AHA/NHLBI, and IDF definitions in a German population with type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) Study / C. Koehler [et al.] // *Horm. Metab. Res.* — 2007. — Vol. 39, № 9. — P. 632–635.
149. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedionemediated improvement in insulin sensitivity / U.B. Pajvani [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 12152–12162.
150. Correlation between adiponectin polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease with or without metabolic syndrome in Chinese population / Z.L. Wang [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* — 2008. — Vol. 31, № 12. — P. 1086–1091.
151. Correction to: Soluble CD163, adiponectin, C-reactive protein and progression of dysglycaemia in individuals at high risk of type 2 diabetes mellitus: the ADDITION-PRO cohort / P. Deichgräber [et al.] // *Diabetologia.* — 2017. — Vol. 61. — P. 498–503.
152. Das, S.K. Adipose tissue gene expression and metabolic health of obese adults / S.K. Das, L. Ma, N.K. Sharma // *International J. Obesity.* — 2014. — Vol. 39, № 5. — P. 869–873.
153. Desai, M. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome / M. Desai, J.K. Jellyman, M.G. Ross // *Int. J. Obes. (Lond).* — 2015. — Vol. 39, № 4. — P. 633–641.

154. Difference in the ratio of high-molecular weight (HMW) to total adiponectin and HMW adiponectinin late post-menopausal women / S. Matsui [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* — 2013. — Vol. 36, № 11. — P. 982–985.
155. Differences in adiponectin gene expressions / M. Moghadasi [et al.] // *AJMS.* — 2014. — Vol. 5, № 1. — P. 34–38.
156. Differential Associations between CDH13 Genotypes, Adiponectin Levels, and Circulating Levels of Cellular Adhesive Molecules / M.-S. Teng [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 635751.
157. Differential methylation in visceral adipose tissue of obese men discordant for metabolic disturbances / F. Guénard [et al.] // *Physiol. Genomics.* — 2014. — Vol. 46, № 6. — P. 216–222.
158. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone / H. Motoshima [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, № 12. — P. 5662–5667.
159. Disruption of adiponectin causes insulinresistance and neointimal formation / N. Kubota [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 29. — P. 25863–25866.
160. Dual regulation of Rho and Rac by p120 catenin controls adipocyte plasma membrane trafficking / J.C. Hou [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 281, № 33. — P. 23307–23312.
161. Dubern, B. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity / B. Dubern, K. Clement // *Biochimie.* — 2012. — Vol. 94, № 10. — P. 2111–2115.
162. Effect of adiponectin gene polymorphisms on circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome / N. Xita [et al.] // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51, № 2. — P. 416–423.
163. Effect of three common SNPs in 5'-flanking region of LEP and ADIPOQ genes on their expression in Polish obese children and adolescents / J. Cieslak [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* — 2012. — Vol. 39, № 4. — P. 3951–3955.

164. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and bloodpressure in rats / M. Tanida [et al.] // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). — 2007. — Vol. 232. — P. 390–397.
165. Regulation of contractile signaling and matrix remodeling by T-cadherin in vascular smooth muscle cells: constitutive and insulin-dependent effects / A. Frismantiene [et al.] // *Cell. Signal.* — 2014. — Vol. 26, № 9. — P. 1897–1908.
166. Endogenous sex hormones impact the progression of subclinical atherosclerosis in women during the menopausal transition / S.R. Khoudary [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2012. — Vol. 225, № 1. — P. 180–186.
167. Engin, A. Adiponectin-Resistance in Obesity / A. Engin // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2017. — Vol. 960. — P. 415–441.
168. Enns, J.E. Variations in Adipokine Genes AdipoQ, Lep, and LepR are Associated with Risk for Obesity–Related Metabolic Disease: The Modulatory Role of Gene–Nutrient Interactions / J.E. Enns, C.G. Taylor, P. Zahradka // *J. Obesity.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 17.
169. Epidemiology of General Obesity and Abdominal Obesity among People in Hilly Areas of North India: A Hospital Based Study / A. Gupta [et al.] // *Natl. J. Community Med.* — 2017. — Vol. 8, № 5. — P. 230–235.
170. Epigenetics and a new look on metabolic syndrome / J. Kuneš [et al.] // *Physiol. Res.* — 2015. — Vol. 64, № 5. — P. 611–620.
171. Evaluation of serum adiponectin and adipoq +45 t>g polymorphism with metabolic syndrome in tunisian population / S. Sahli [et al.] // *IJPSR.* — 2017. — Vol. 8, № 3. — P. 1294–1300.
172. Fain, J.N. Release of Inflammatory Mediators by Human Adipose Tissue Is Enhanced in Obesity and Primarily by the Nonfat Cells: A Review / J.N. Fain // *Mediators Inflamm.* — 2010. — Vol. 2010. — P. 513948.
173. Falahi, E. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? / E. Falahi, A.H. Khalkhali Rad, S. Roosta // *Diabetes Metab. Syndr.* — 2015. — Vol. 9, № 4. — P. 366–372.

174. FDR online calculator [Electronic resource]. — Available at: <https://www.sdmproject.com/utilities/?show=FDR>.
175. Functional characterization of promoter variants of the adiponectin gene complemented by epidemiological data / H. Laumen [et al.] // *Diabetes*. — 2009. — Vol. 58, № 4. — P. 984–991.
176. Gaston, A.R.G. Abdominal Obesity as a Risk Predictor Closer Than Body Mass Index But Not Close Enough / A.R.G. Gaston, P. Carrascosa // *JCCC*. — 2018. — Vol. 71. — P. 12.
177. Gender differences in serum high-molecular-weight adiponectin levels in metabolic syndrome / T. Eglit [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 168. — P. 385–391.
178. Gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissue in overweight women / M. Korsic [et al.] // *Front Biosci (Elite Ed)*. — 2012. — Vol. 4. — P. 2734–2744.
179. Genetic Variation in CDH13Is Associated With Lower Plasma Adiponectin Levels but Greater Adiponectin Sensitivity in East Asian Populations / He Gao [et al.] // *Diabetes*. — 2013. — Vol. 62, № 12. — P. 4277–4283.
180. Genetic variants in the ADIPOQ gene and the risk of metabolic syndrome: a case–control study of a Chinese Han population / J. Du [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* — 2012. — Vol. 76, № 2. — P. 101–109.
181. Genome-wide association study for adiponectin levels in Filipino women identifies CDH13 and a novel uncommon haplotype at KNG1-ADIPOQ / Y. Wu [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2010. — Vol. 19, № 24. — P. 4955–4964.
182. Genome-wide scan identifies *CDH13* as a novel susceptibility locus contributing to blood pressure determination in two European populations / E. Org [et al.] // *Human Molecular Genetics*. — 2009. — Vol. 18, Iss. 12. — P. 2288–2296.
183. Ghoshal, K. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity / K. Ghoshal, M. Bhattacharyya // *World J. Diabetes*. — 2015. — Vol. 6, № 1. — P. 151–166.
184. Gutenberg-Heart Study / C. Sinning [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2015. — Vol. 107, № 12. — P. 1841–1847.

185. GWAS Catalog Metabolic syndrome [Electronic resource]. — Available at: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>.
186. GWAS Catalog Obesity [Electronic resource]. — Available at: <http://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=obesity>.
187. Gyaneshwar Singh Plasma Adiponectin Is An Independent Predictor Of Metabolic Syndrome / Y. Premchandra [et al.] // JDMS. — 2012. — Vol. 2, Iss. 4. — P. 34–43.
188. Hall, J.E. The kidney, hypertension and obesity / J.E. Hall // Hypertension. — 2003. — Vol. 41, № 3. — P. 625–633.
189. Han, T.S. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease / T.S. Han, M.E. Lean // JRSM Cardiovasc Dis. — 2016. — Vol. 25, № 5. — P. 2048004016633371.
190. Hari Kumar, K.V.S. Visceral Adipose Tissue as a Risk Factor for Diabetes Mellitus in Patients with Chronic Pancreatitis: A Cross-sectional, Observational Study / K.V.S. Hari Kumar // Diabetes Ther. — 2017. — Vol. 8, № 5. — P. 1057–1064.
191. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K.G. Alberti [et al.] // Circulation. — 2009. — Vol. 120, № 16. — P. 1640–1645.
192. Hegele, R.A. The pathogenesis of atherosclerosis / R.A. Hegele // Clin. Chim. Acta. — 1996. — Vol. 246. — P. 21–38.
193. Heritability of determinants of the metabolic syndrome among healthy Arabs of the Oman family study / A. Riad [et al.] // Obesity. — Vol. 15, № 3. — P. 551–556.
194. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? / O. Yousuf [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2013. — Vol. 62, № 5. — P. 397–408.

195. Highly sensitive C-reactive protein in metabolic syndrome / S. Vidyasagar [et al.] // *J. Indian Academy Clin. Med.* — 2013. — Vol. 14, № 3–4. — P. 230–234.
196. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews [et al.] // *Diabetologia.* — 1985. — Vol. 28, № 7. — P. 412–419.
197. Ibrahim, M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences / M.M. Ibrahim // *Obesity reviews.* — 2010. — Vol. 11. — P. 11–18.
198. Identification of a regulatory single nucleotide polymorphism in the adiponectin (APM1) gene associated with type 2 diabetes in Han nationality / M. Yang [et al.] // *Biomed. Environmental Sciences.* — 2008. — Vol. 21, № 6. — P. 454–459.
199. Identification of atypical lipoprotein-binding protein from human aortic smooth muscle as T-cadherin / V. Tkachuk [et al.] // *FEBS Lett.* — 1998. — Vol. 421. — P. 208–212.
200. Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study / L. Li [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol. 101, № 4. — P. 1816–1825.
201. Identification of stable normalization genes for quantitative realtime PCR in porcine articular cartilage / R.S. McCulloch [et al.] // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* — 2012. — Vol. 3, № 1. — P. 36.
202. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: the suita study / Y. Kokubo [et al.] // *Hypertens Res.* — 2008. — Vol. 31, № 11. — P. 2027–2035.
203. Impact of triglycerides, high-density lipoprotein, adiponectin, and anti-diabetes medications on oxidized low-density lipoprotein levels in statin-treated diabetes patients / C.-Y. Chang [et al.] // *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 51. — P. 583e590.
204. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin / H. Waki [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, № 41. — P. 40352–40363.

205. Increased Hs-CRP/adiponectin ratio is associated with increase carotid intima-media thickness / H. Liao [et al.] // *Lipids Health Dis.* — 2014. — Vol. 13. — P. 120.
206. Increasing trend in the prevalence of abdominal obesity in the united states during 2001–2016 / D. Shin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2018. — Vol. 71, № 11. — P. 1737.
207. Inflammation — and lipid metabolism-related gene network expression in visceral and subcutaneous adipose depots of Holstein cows / P. Ji [et al.] // *J. Dairy Sci.* — 2014. — Vol. 97, № 6. — P. 3441–3448.
208. Influence of adiponectin gene polymorphisms on adiponectin serum level and insulin resistance index in taiwanese metabolic syndrome patients / C.H. Lin [et al.] // *Chin. J. Physiol.* — 2012. — Vol. 55, № 6. — P. 405–411.
209. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / E. Ferrannini [et al.] // *Diabetes.* — 1996. — Vol. 45, № 7. — P. 947–953.
210. Insulin resistance and carotid intima-media thickness mediate the association between resting-state heart rate variability and executive function: A path modelling study / A.H. Kemp [et al.] // *Biol. Psychol.* — 2016. — Vol. 117. — P. 216–224.
211. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients / Y. Nishizawa [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41, № 3, Suppl. 1. — P. S76–79.
212. Investigation of association rs266729 G/C *ADIPOQ* gene polymorphism with type two diabetes mellitus risk in Turkish population / R. Ulu [et al.] // *Progress in Nutrition.* — 2018. — Vol. 20, № 4. — P. 624–628.
213. Iwata, M. Ratio of low molecular weight serum adiponectin to the total adiponectin value is associated with type 2 diabetes through its relation to increasing insulin resistance / M. Iwata // *PLoS One.* — 2018. — Vol. 13, № 3. — P. e0192609.
214. Jayanthi, R. Gene Polymorphism of Adiponectin SNP +45 with Reference to Thyroid Status — A Comparative Study among Non-Obese, Overweight and



- Obese Type 2 Diabetics / R. Jayanthi, A.R. Srinivasan, G. Niranjana // *J. Obes. Weight-Loss Medic.* — 2018. — Vol. 4. — P. 020.
215. Kacso, I.M. Adiponectin gene 45T>G polymorphism is not associated to plasma adiponectin in a cohort of patients with type 2 diabetes from Romania / I.M. Kacso, A.P. Trifa, R.A. Popp // *Rev. Română Med. Laborator.* — 2012. — Vol. 20. — P. 73–79.
216. Kadowaki, T. Adiponectin and adiponectin receptors / T. Kadowaki, T. Yamauchi // *Endocrine Rev.* — 2005. — Vol. 26, № 3. — P. 439–451.
217. Kaftan, A.N. Association of adiponectin gene polymorphism rs266729 with type two diabetes mellitus in Iraqi population. A pilot study / A.N. Kaftan, M.K. Hussain // *Gene.* — 2015. — Vol. 570, № 1. — P. 95–99.
218. Karelis, A.D. Metabolically healthy but obese individuals / A.D. Karelis // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372, № 9646. — P. 1281–1283.
219. Kaski, J.C. Microvascular angina in patients with syndrome X / J.C. Kaski, G. Russo // *Z. Kardiol.* — 2000. — Vol. 89, Suppl. 9. — P. IX/121–125.
220. Katakami, N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus / N. Katakami // *J. Atheroscler Thromb.* — 2018. — Vol. 25, № 1. — P. 27–39.
221. Kiefer, F.W. The significance of beige and brown fat in humans / F.W. Kiefer // *Endocr Connect.* — 2017. — Vol. 6, № 5. — P. 70–79.
222. Kim, H.J. Association between gene polymorphisms and obesity and physical fitness in Korean children / H.J. Kim, S.Y. Lee, C.M. Kim // *Biol. Sport.* — 2018. — Vol. 35, № 1. — P. 21–27.
223. Kim, J. Screening methods for AMP-activated protein kinase modulators: a patent review / J. Kim, J. Shin, J. Ha // *Expert Opin. Ther. Pat.* — 2015. — Vol. 25, № 3. — P. 261–277.
224. 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.

225. Kuryszko, J. Secretory function of adipose tissue / J. Kuryszko, P. Sławuta, G. Sapikowski // *Pol. J. Vet. Sci.* — 2016. — Vol. 19, № 2. — P. 441–446.
226. Kwon, H. Body Fat Distribution and the Risk of Incident Metabolic Syndrome: A Longitudinal Cohort Study / H. Kwon, D. Kim, J.S. Kim // *Sci. Rep.* — 2017. | — Vol. 7. — P. 10955.
227. Lam Hypoadiponectinemia as a Predictor for the Development of Hypertension A 5-Year Prospective Study / W.-S. Chow [et al.] // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49. — P. 1455–1461.
228. Larifla, L. Gene Polymorphisms of FABP2, ADIPOQ and ANP and Risk of Hypertriglyceridemia and Metabolic Syndrome in Afro-Caribbeans / L. Larifla, C. Rambhojan, M.O. Joannes // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, № 9. — P. e0163421.
229. Lee, S.W. H-cadherin, a novel cadherin with growth inhibitory functions and diminished expression in human breast cancer / S.W. Lee // *Nat. Med.* — 1996. — Vol. 2, № 7. — P. 776–782.
230. Leptin and adiponectin DNA methylation levels in adipose tissues and blood cells are associated with BMI, waist girth and LDL-cholesterol levels in severely obese men and women / A.A. Houde [et al.] // *BMC Med. Genet.* — 2015. — Vol. 16. — P. 29.
231. Liu, M. Up- and down-regulation of adiponectin expression and multimerization: mechanisms and therapeutic implication / M. Liu, F. Liu // *Biochimie.* — 2012. — Vol. 94, № 10. — P. 2126–2130.
232. Loos, R.J.F. Predicting Polygenic Obesity Using Genetic Information / R.J.F. Loos, A.C.J.W. Janssens // *Cell. Metab.* — 2017. — Vol. 25, № 3. — P. 535–543.
233. Loos, R.J. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene / R.J. Loos, G.S. Yeo // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 10, № 1. — P. 51–61.
234. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects / A.S. Lihn [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 219, № 1–2. — P. 9–15.

235. Lower plasma adiponectin is a marker of increased intima-media thickness associated with type 2 diabetes mellitus and with male gender / R.P. Dullaart [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 156, № 3. — P. 387–394.
236. Macheret, F. Higher Circulating Adiponectin Levels Are Associated with Increased Risk of Atrial Fibrillation in Older Adults / F. Macheret // *Heart.* — 2015. — Vol. 101, № 17. — P. 1368–1374.
237. Major components of metabolic syndrome and adiponectin levels: a cross-sectional study / L.E. Gatelli [et al.] // *Diabet. Metabol. Syndrome.* — 2014. — Vol. 6. — P. 26.
238. Matsuzawa, Y. Adipocytokines and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa // *Semin Vasc Med.* — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 34–39.
239. Mattu, H.S. Role of adipokines in cardiovascular disease / H.S. Mattu, H.S. Randeve // *J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 216. — P. T17–36.
240. McCracken, E. Pathophysiology of the metabolic syndrome / E. McCracken, M. Monaghan, S. Sreenivasan // *Clin. Dermatol.* — 2018. — Vol. 36, № 1. — P. 14–20.
241. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis / E. de Groot [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109, № 23, Suppl. 1. — P. III33–38.
242. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome / K. Hara [et al.] // *Diabetes care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1357–1362.
243. Mehrad-Majd, Y. Effect of two common variants in PPAR- $\gamma$ 2 gene on susceptibility to obesity / H. Mehrad-Majd, M. Ghayour-Mobarhan, M.-R. Zali // *Biomedical Research.* — 2017. — Vol. 28, Iss. 13. — P. 5671–5677.
244. Menzaghi, C. The Adiponectin Paradox for All-Cause and Cardiovascular Mortality / C. Menzaghi, V. Trischitta // *Diabetes.* — 2018. — Vol. 67, № 1. — P. 12–22.
245. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors / A. Scuteri [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* — 2014. — Vol. 22, № 4. — P. 486–491.

246. Metabolic syndrome among overweight and obese adults in Palestinian refugee camps / B. Damiri [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2018. — Vol. 10. — P. 34.
247. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links / U. Zafar [et al.] // *Hormones (Athens)*. — 2018. — Vol. 17, № 3. — P. 299–313.
248. Metabolic syndrome and early carotid atherosclerosis in the elderly / J.M. Jung [et al.] // *J. Atheroscler Thromb.* — 2014. — Vol. 21, № 5. — P. 435–444.
249. Metabolic syndrome [Electronic resource]. — Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
250. Metabolic Syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study: Daily Life Blood Pressure, Cardiac Damage, and Prognosis / G. Mancia [et al.] // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49 — P. 40–47.
251. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults / K. Gundogan [et al.] // *Arch. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 9, № 2. — P. 243–253.
252. Metabolically healthy and unhealthy obese: the 2013 Stock Conference report / D. Samocha-Bonet [et al.] // *Obes Rev.* — 2014. — Vol. 15, № 9. — P. 697–708.
253. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey / P. Pajunen [et al.] // *BMC Public. Health*. — 2011. — Vol. 11. — P. 754.
254. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / N. Eckel [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* — 2016. — Vol. 23, № 9. — P. 956–966.
255. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population / K. Dhana [et al.] // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11, № 4. — P. e0154273.
256. «Metabolically Healthy» Obesity: Fact or Threat? / A. De Lorenzo [et al.] // *Curr. Diabetes Rev.* — 2018. — Vol. 14, № 5. — P. 405–410.

257. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk / M. Mongraw-Chaffin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2018. — Vol. 71, № 17. — P. 1857–1865.
258. Metabolically Healthy versus Unhealthy Morbidly Obese: Chronic Inflammation, Nitro-Oxidative Stress, and Insulin Resistance / A.F. Cătoi [et al.] // *Nutrients.* — 2018. — Vol. 10, № 9. — P. 1199.
259. Mitra, S. From a glucocentric to a lipocentric approach towards metabolic syndrome / S. Mitra, V.S. Bansal, P.K. Bhatnagar // *Drug. Discov. Today.* — 2008. — Vol. 13, № 5–6. — P. 211–218.
260. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial / M.M. Joosten [et al.] // *Diabetologia.* — 2008. — Vol. 51, № 8. — P. 1375–1381.
261. Mohammadzadeh, G. Hypoadiponectinemia in obese subjects with type II diabetes: A close association with central obesity indices / G. Mohammadzadeh, N. Zarghami // *J. Res. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 16, № 6. — P. 713–723.
262. Moller, M.J. Tissue markers in human atherosclerotic carotid artery plaque / M.J. Moller, Z. Qin, B. Toursarkissian // *Ann. Vasc. Surg.* — 2012. — Vol. 26, № 8. — P. 1160–1165.
263. Monteiro, R. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome / R. Monteiro, I. Azevedo // *Mediators Inflamm.* — 2010. — Vol. 2010. — P. 289645.
264. Naqvi, T.Z. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment / T.Z. Naqvi, M.S. Lee // *JACC: Cardiovascular Imaging.* — 2014. — Vol. 7, № 10. — P. 1025–1038.
265. New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases / E. Nigro [et al.] // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 658913.
266. Novel adiponectin variants identified in type 2 diabetic patients reveal multimerization and secretion defects / P. Jungtrakoon [et al.] // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, № 10. — P. e26792.

267. Novel mechanism regulating endothelial permeability via T-cadherin-dependent VE-cadherin phosphorylation and clathrin-mediated endocytosis / E.V. Semina [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* — 2014. — Vol. 387, № 1–2. — P. 39–53.
268. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein / N. Ouchi [et al.] // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 2473–2476.
269. Obesity-induced DNA hypermethylation of the adiponectin gene mediates insulin resistance / A.Y. Kim [et al.] // *Nature Communications.* — 2015. — Vol. 6. — P. 7585.
270. Obesity phenotype and incident hypertension: a prospective community — based cohort study / S.K. Lee [et al.] // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31. — P. 145–151.
271. Overweight and Obesity in the Russian Population: Prevalence in Adults and Association with Socioeconomic Parameters and Cardiovascular Risk Factors / A. Kontsevayam [et al.] // *Obes. Facts.* — 2019. — Vol. 12. — P. 103–114.
272. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Y. Arita [et al.] // *Biochem. Biophys Res. Commun.* — 1999. — Vol. 257, № 1. — P. 79–83.
273. Patel, P. Body Fat Distribution and Insulin Resistance / P. Patel, N. Abate // *Nutrients.* — 2013. — Vol. 5, № 6. — P. 2019–2027.
274. Phillips, C.M. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications / C.M. Phillips // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2013. — Vol. 14, № 3. — P. 219–227.
275. Plasma adiponectin for prediction of cardiovascular events and mortality in high-risk patients / G. Maiolino [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 9. — P. 3333–3340.
276. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women / T. Pischon [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2011. — Vol. 219. — P. 322–329.
277. Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents / H. Mangge [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* — 2008. — Vol. 16, № 12. — P. 2578–2584.

278. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M.W. Lorenz [et al.] // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115, № 4. — P. 459–467.
279. Predictive value of high-molecular weight adiponectin in subjects with a higher risk of the development of metabolic syndrome: From a population based 5-year follow-up data / N. Kotooka [et al.] // *International J. Cardiology*. — 2013. — Vol. 167, № 3. — P. 1068–1070.
280. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999–2010 / H. Beltrán-Sánchez [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol*. — 2013. — Vol. 62, № 8. — P. 697–703.
281. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25–64 Years) 2014–2015: The ENPE Study / Javier Aranceta-Bartrina [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol*. — 2016. — Vol. 69. — P. 579–587.
282. Prevalence of metabolic syndrome: association with risk factors and cardiovascular complications in an urban population / G.C. Moreira [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, № 9. — P. e105056.
283. Prevalence of Metabolic Syndrome in Obese Saudi Population / S.A. Khalid [et al.] // *Interventions Obes Diabetes*. — 2018. — Vol. 18, № 16. — P. 1–9.
284. Prevalence of metabolically healthy obesity and its impacts on incidences of hypertension, diabetes and the metabolic syndrome in Taiwan / C.H. Lee [et al.] // *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. — 2012. — Vol. 21, № 2. — P. 227–233.
285. Prevalence of overweight and obesity [Electronic resource]. — Available at: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight\\_obesity/obesity\\_adults/en](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en).
286. Prevalence of overweight, obesity, abdominal obesity and obesity-related risk factors in southern China / L. Hu [et al.] // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12, № 9. — P. e0183934.
287. Prevalence, Risk Factors, and Genetic Traits in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals / A. Berezina [et al.] // *BioMed Research International*. — 2015. — Vol. 2015. — P. 1–9.

288. Proteolytic cleavage product of 30-Da adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice / J. Fruebis [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98. — P. 2005–2010.
289. Radjainia, M. Structural polymorphism of oligomeric adiponectin visualized by electron microscopy / M. Radjainia, Y. Wang, A.K. Mitra // *J. Mol. Biol.* — 2008. — Vol. 381, № 2. — P. 419–430.
290. Ramos-Molina, B. PCSK1 Variants and Human Obesity / B. Ramos-Molina, M.G. Martin, I. Lindberg // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* — 2016. — Vol. 140. — P. 47–74.
291. Ranscht, B. T-cadherin, a novel cadherin cell adhesion molecule in the nervous system lacks the conserved cytoplasmic region / B. Ranscht, M.T. Dours-Zimmermann // *Neuron.* — 1991. — Vol. 7, № 3. — P. 391–402.
292. Reduced circulating oxytocin and High-Molecular-Weight adiponectin are risk factors for metabolic syndrome / G. Yuan [et al.] // *Endocr. J.* — 2016. — Vol. 63, № 7. — P. 655–662.
293. Relation of Adiponectin to All-Cause Mortality, Cardiovascular Mortality, and Major Adverse Cardiovascular Events (from the Dallas Heart Study) / G. Witberg [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 117, № 4. — P. 574–579.
294. Relation of Body Mass Index With Adverse Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review / W. Zhu [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* — 2016. — Vol. 5, № 9. — P. e004006.
295. Relationship between Adiponectin Gene Polymorphisms and Late-Onset Alzheimer's Disease / Z. Yu [et al.] // *PLoS ONE.* — 2015. — Vol. 10, № 4. — P. e0125186.
296. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: a case control study / S.-H. Kim [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2016. — Vol. 8. — P. 10.
297. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution / K.G. Park [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2004. — Vol. 63. — P. 135–142.



298. Ridker, P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection / P.M. Ridker // *Circ. Res.* — 2016. — Vol. 118, № 1. — P. 145–156.
299. Role of adiponectin and proinflammatory gene expression in adipose tissue chronic inflammation in women with metabolic syndrome / L. Litvinova [et al.] // *Diabet. Metab. Syndrome.* — 2014. — Vol. 6. — P. 137.
300. Role of genetic polymorphisms at the adiponectin gene in regulation of adiponectin gene expression and circulating adiponectin levels / L. Kedenko [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 252. — P. e81.
301. Romeroa, J. ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: Association with overweight/obesity in Mexican children / J. Romeroa, R. Araujoc, A. García // *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* — 2015. — Vol. 72, № 1. — P. 26–33.
302. Rocchini, A.P. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance / A.P. Rocchini // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2000. — Vol. 10, № 5. — P. 287–294.
303. Schaffler Identification of regulatory elements in the human adipose most abundant gene transcript-1 (apM-1) promoter: role of SP1/SP3 and TNF-alpha as regulatory pathways / N. Barth [et al.] // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45, № 10. — P. 1425–1433.
304. Scherer Secretion of the adipocyte-specific secretory protein adiponectin critically depends on thiol-mediated protein retention / Z.V. Wang [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* — 2007. — Vol. 27, № 10. — P. 3716–3731.
305. Secular trends in the prevalence of general and abdominal obesity among Chinese adults, 1993–2009 / B. Xi [et al.] // *Obes Rev.* — 2012. — Vol. 13, № 3. — P. 287–296.
306. Selective suppression of endothelial cells apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin / H. Kobayashi [et al.] // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94. — P. 27–31.

307. Seo, M.H. Metabolic and cardiovascular implications of a metabolically healthy obesity phenotype / M.H. Seo, E.J. Rhee // *Endocrinol. Metab.* (Seoul). — 2014. — Vol. 29, № 4. — P. 427–434.
308. Sex-Specific Effects of Adiponectin on Carotid Intima-Media Thickness and Incident Cardiovascular Disease / J. Persson [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* — 2015. — Vol. 14. — P. 4–8.
309. Shah, R.V. Visceral Adiposity and the Risk of Metabolic Syndrome Across Body Mass Index The MESA Study 2014 / R.V. Shah // *Diabetes Ther.* — 2017. — Vol. 8, № 5. — P. 1057–1064.
310. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians / F. Vasseur [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11, № 21. — P. 2607–2614.
311. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians / H.F. Gu [et al.] // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53, Suppl. 1. — P. S31–35.
312. Spence, J.D. Measurement of intima-media thickness vs. Carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies / J.D. Spence // *International J. Stroke.* — 2006. — Vol. 1. — P. 216–221.
313. Stefan, N. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? / N. Stefan, H.U. Häring, M.B. Schulze // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2018. — Vol. 6, № 3. — P. 249–258.
314. Stepaniak, U. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland Results of the WOBASZ II study (2013–2014) and comparison with the WOBASZ study (2003–2005) / U. Stepaniak, A. Micek, A. Waśkiewicz // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* — 2016. — Vol. 126, № 9. — P. 662–671.

315. Subcutaneous and omental fat expression of adiponectin and leptin in women with polycystic ovary syndrome / E. Carmina [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 89, № 3. — P. 642–648.
316. Suriyaprom, K. Association of adiponectin gene –11377C>G polymorphism with adiponectin levels and the metabolic syndrome in Thais / K. Suriyaprom, B. Phonrat, R. Tungtrongchitr // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* — 2014. — Vol. 23, № 1. — P. 167–173.
317. Suzuki, S.T. *The Cadherin Superfamily: Key Regulators of Animal Development and Physiology* / S.T. Suzuki, S. Hirano. — Springer, Japan, 2016. — 421 p.
318. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population / K. Srikanthan [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* — 2016. — Vol. 13, № 1. — P. 25–38.
319. T-Cadherin Activates Rac1 and Cdc42 and Changes Endothelial Permeability / E.V. Semina [et al.] // *Biokhimiya.* — 2009. — Vol. 74, № 4. — P. 448–458.
320. T-cadherin as a novel receptor regulating metabolism in the blood vessel and heart cells: from structure to function / M.N. Balatskaya [et al.] // *J. Evolutionary Biochem. Physiol.* — 2016. — Vol. 52, № 2. — P. 103–118.
321. T-cadherin attenuates insulin-dependent signalling, eNOS activation, and angiogenesis in vascular endothelial cells / M. Philippova [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2012. — Vol. 93, № 3. — P. 498–407.
322. T-cadherin gene variants are associated with type 2 diabetes and the Fatty Liver Index in the French population / A. Nicolas [et al.] // *Diabetes Metab.* — 2017. — Vol. 43. — P. 33–39.
323. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin / C. Hug [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U SA.* — 2004. — Vol. 101, № 28. — P. 10308–10313.
324. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice / M.S. Denzel [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120, № 12. — P. 4342–4352.

325. Takhshid, M.A. The association of circulating adiponectin and +45 T/G polymorphism of adiponectin gene with gestational diabetes mellitus in Iranian population / M.A. Takhshid, Z. Haem, F. Aboualizadeh // *J. Diabetes Metab. Disord.* — 2015. — Vol. 14. — P. 30.
326. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions / T. Yamauchi [et al.] // *Nat. Med.* — 2007. — Vol. 13. — P. 332–339.
327. The adipokine profile of metabolically benign obese and at-risk normal weight postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study / U.I. Khan [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. — 2014. — Vol. 22, № 3. — P. 786–794.
328. The adiponectin gene is associated with adiponectin levels but not with characteristics of the insulin resistance syndrome in healthy Caucasians / V. Mackevics [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2006. — Vol. 14, № 3. — P. 349–56.
329. The Association of Adiponectin and Visceral Fat with Insulin Resistance and  $\beta$ -Cell Dysfunction / H.U. Moon [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* — 2019. — Vol. 34, № 1. — P. e7.
330. The association of carotid intima media thickness with retinol binding protein-4 and total and high molecular weight adiponectin in type 2 diabetic patients / M. Mansouri [et al.] // *J. Diabetes Metab. Disord.* — 2012. — Vol. 11, № 1. — P. 2.
331. The association of six single nucleotide polymorphisms and their haplotypes in CDH13 with T2DM in a Han Chinese population / Y. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2017. — Vol. 96, № 22. — P. e7063.
332. The common variant rs11646213 is associated with preeclampsia in Han Chinese women / J.P. Wan [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 8. — P. e71202.
333. The functional roles of T-cadherin in mammalian biology / J. Sternberg [et al.] // *AIMS Molecular Science*. — 2017. — Vol. 4, № 1. — P. 62–81.

334. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis / D.P. Guh [et al.] // *BMC Public Health*. — 2009. — Vol. 9. — P. 88.
335. The metabolic syndrome is associated with carotid atherosclerosis and arterial stiffness in asymptomatic, nondiabetic postmenopausal women / I. Lambrinouadaki [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* — 2018. — Vol. 34, № 1. — P. 78–82.
336. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile / A.D. Karelis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, № 7. — P. 4145–4150.
337. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies / J.V. van Vliet-Ostapchouk [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* — 2014. — Vol. 14. — P. 9.
338. The risk of incident type 2 diabetes in a Korean metabolically healthy obese population: the role of systemic inflammation / C.H. Jung [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 100. — P. 934–941.
339. The T>A (rs11646213) gene polymorphism of cadherin-13 (CDH13) gene is associated with decreased risk of developing hypertension in Mexican population / G. Vargas-Alarcon [et al.] // *Immunobiology*. — 2017. — Vol. 222, № 10. — P. 973–978.
340. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, № 25. — P. 3143–3421.
341. Total and high molecular weight adiponectin and level-modifying polymorphisms of ADIPOQ in centenarians / M. Roszkowska-Gancarz [et al.] // *Endokrynol. Pol.* — 2012. — Vol. 63, № 6. — P. 439–446.

342. Total and high-molecular-weight adiponectin levels and prediction of insulin resistance / D. Horakova [et al.] // *Endokrynol. Pol.* — 2018. — Vol. 69, № 4. — P. 375–380.
343. Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels / I. Saito [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2013. — Vol. 229, № 1. — P. 222–227.
344. Total and high-molecular-weight adiponectin levels in relation to insulin resistance among overweight/obese adults / S.D. Acharya [et al.] // *Cent. Asian J. Glob. Health.* — 2013. — Vol. 2, № 2. — P. 55.
345. 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 [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2018. — Vol. 6, № 9. — P. 714–724.
346. Turer, A.T. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications / A.T. Turer, P.E. Scherer // *Diabetologia.* — 2012. — Vol. 55. — P. 2319–2326.
347. Ultrasonographic evaluation of intra-abdominal fat distribution and study of its influence on subclinical atherosclerosis in women with polycystic ovarian syndrome / P. Tripathy [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2017. — Vol. 217. — P. 18–22.
348. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine / J.H. Stein [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2008. — Vol. 21, № 2. — P. 93–111.
349. Variant upstream of the CDH13 adiponectin receptor gene and metabolic syndrome in Swedes / C. Fava [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 108, № 10. — P. 1432–1437.
350. Variation in the ADIPOQ gene promoter is associated with carotid intima media thickness independent of plasma adiponectin levels in healthy subjects / S. Patel [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 3. — P. 386–393.

351. Vishram, J.K. Prognostic interactions between cardiovascular risk factors / J.K. Vishram // *Dan. Med. J.* — 2014. — Vol. 61, № 7. — P. B4892.
352. Xu, W. The relationship between insulin resistance, adiponectin and C-reactive protein and vascular endothelial injury in diabetic patients with coronary heart disease / W. Xu, M. Tian, Y. Zhou // *Exp. Ther. Med.* — 2018. — Vol. 16, № 3. — P. 2022–2026.
353. Zarubin, T. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway / T. Zarubin, J. Han // *Cell. Res.* — 2005. — Vol. 15, № 1. — P. 11–18.
354. Zhao, T. Genetic effects of adiponectin on blood lipids and blood pressure / T. Zhao, J. Zhao // *Clin. Endocrinol (Oxf)*. — 2011. — Vol. 74, № 2. — P. 214–222.
355. 1000 Genomes. rs11646213 CDH13 [Electronic resource]. — Available at: [http://asia.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=16:82608546-82609546;v=rs11646213;vdb=variation;vf=107813875](http://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=16:82608546-82609546;v=rs11646213;vdb=variation;vf=107813875).
356. 1000 Genomes. rs2241766 ADIPOQ [Electronic resource]. — Available at: [http://grch37.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?r=3:186570392-86571392;v=rs2241766;vdb=variation;vf=323197662](http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?r=3:186570392-86571392;v=rs2241766;vdb=variation;vf=323197662).
357. 1000 Genomes. rs266729 ADIPOQ [Electronic resource]. — Available at: [http://grch37.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?r=3:186558974-186559974;v=rs266729;vdb=variation;vf=323097035](http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?r=3:186558974-186559974;v=rs266729;vdb=variation;vf=323097035).

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

(справочное)

*Патент на изобретение № 2549462*

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2549462

**СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРА РИСКА  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН С  
АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**

Патентообладатель(и): *государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU), федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014121907

Приоритет изобретения 29 мая 2014 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 30 марта 2015 г.

Срок действия патента истекает 29 мая 2034 г.

*Врио руководителя Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

*Л.Л. Курий*





РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 549 462** (13) **C1**  
(51) МПК  
*G01N 33/53* (2006.01)

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21) (22) Заявка: 2014121907/15, 29.05.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
29.05.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.05.2014

(45) Опубликовано: 27.04.2015 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: *Shiming Zhu et al. Association of urinary albumin and serum high molecular weight-adiponectin with metabolic syndrome in patients with essential hypertension. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Volume 50, Issue 11, Pages 2045-2047. UA 51388 U, 12.07.2010 . RU 2471193 C2, 27.12.2012 .*  
Беляева Л.М. и др. Современный подход к диагностике (см. прод.)

Адрес для переписки:

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, отд. правовой охраны объектов интеллектуальной собственности Г.Б. Сахновской

(72) Автор(ы):

Беляева Ольга Дмитриевна (RU),  
Бровин Дмитрий Львович (RU),  
Чубенко Екатерина Анатольевна (RU),  
Березина Аэлита Валерьевна (RU),  
Листопад Ольга Викторовна (RU),  
Беркович Ольга Александровна (RU),  
Каронова Татьяна Леонидовна (RU),  
Баранова Елена Ивановна (RU),  
Шляхто Евгений Владимирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU),  
федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

(54) СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРА РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

(57) Формула изобретения

Способ определения фактора риска артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением, включающий определение уровня адипонектина сыворотки крови, отличающийся тем, что определяют уровень высокомолекулярного адипонектина и значения уровня высокомолекулярного адипонектина менее 4,6 мкг/мл считают фактором риска артериальной гипертензии.

(56) (продолжение):

метаболического синдрома у детей. Опубликовано в материалах областной научно-практической конференции, посвященной 35-летию УЗ. Минская областная детская клиническая больница. Актуальные вопросы педиатрии и хирургии. Минск, 2010. Eglit T et al. Obesity, high-molecular-weight (HMW) adiponectin, and metabolic risk factors: prevalence and gender-specific associations in Estonia. *PLoS One*. 2013 Sep 9;8(9):e73273. doi: 10.1371/journal.pone.0073273. eCollection 2013