

УДК 617.55-056.257-008.6-008.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-116-123>

Ассоциации адипокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении

Тузовская О.В., Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

РЕЗЮМЕ

Цель: выявить ассоциации между адипокинами висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 101 человек в возрасте 25–65 лет. Проводилось анкетирование, антропометрия, измерение артериального давления, а также забор крови натощак и биоптатов висцеральной жировой ткани во время плановой операции. Энзиматическими методами в крови были определены показатели липидного профиля и глюкозы. Из биоптатов висцеральной жировой ткани были приготовлены гомогенаты, в которых методом мультиплексного анализа определялся уровень адипонектина, адипсина, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), резистина. У всех пациентов с помощью наборов enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) проведено измерение в крови уровня половых гормонов (у женщин – эстрадиола, у мужчин – тестостерона).

Результаты. Были выявлены связи между уровнями адипсина в сыворотке крови и жировой ткани, адипсина в жировой ткани и PAI-1 в сыворотке крови. Обнаружена слабая отрицательная связь между уровнем адипонектина и показателями окружности талии, индекса массы тела и индексами инсулинорезистентности (индекс триглицериды-глюкоза (TyG), индекс lipid accumulation product (LAP), visceral adiposity index (VAI)). Уровень адипонектина в висцеральной жировой ткани обратно ассоциирован с избыточной массой тела среди лиц мужского пола и в возрастной группе 45–65 лет. Уровень резистина в висцеральной жировой ткани демонстрировал обратную зависимость от диастолического артериального давления, что сохранялось для возрастной группы 25–44 лет.

Заключение. Из изученных нами адипокинов связь с кардиометаболическими параметрами была показана для адипонектина и резистина. При этом адипонектин обратно ассоциирован с избыточной массой тела в группе мужчин и возрасте 45–65 лет, а резистин – с диастолическим артериальным давлением в возрастной группе 25–44 лет.

Ключевые слова: адипокин, висцеральная жировая ткань, адипонектин, адипсин, липокалин-2, PAI-1, резистин

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы по государственному заданию № FWNР-2024-0004 и при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00022.

Соответствие принципам этики. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 66 от 24.10.2023).

Для цитирования: Тузовская О.В., Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И. Ассоциации адипокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):116–123. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-116-123>.

Associations of visceral adipose tissue adipokines with metabolic disorders in abdominal obesity

Tuzovskaia O.V., Polonskaya Ya.V., Garbuzova E.V., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I.

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of IC&G SB RAS)
175/1 B. Bogatkova St., 630089 Novosibirsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To identify associations of visceral adipose tissue adipokines with metabolic disorders in abdominal obesity.

Materials and methods. The study included 101 individuals aged 25–65 years (51 men). For all patients, questionnaires were completed, anthropometric measurements and 3 measurements of blood pressure were performed, fasting blood was sampled, and biopsies of visceral adipose tissue were collected during elective surgery. The parameters of the lipid profile and glucose levels were determined in the blood by enzymatic methods. Homogenates from biopsies of visceral adipose tissue were prepared. The blood levels of adiponectin, adipsin, lipocalin-2, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), and resistin were measured, and homogenates of adipose tissue were obtained by the multiplex analysis. Sex hormone levels in the blood of all patients (estradiol in women, testosterone in men) were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits.

Results. We identified correlations between serum levels of adipsin and adipose tissue and between adipsin from adipose tissue and PAI-1 in the blood serum. A weak negative relationship was found between the level of adiponectin and waist circumference, body mass index, and insulin resistance indices: triglyceride glucose index (TyG), lipid accumulation product (LAP), and visceral adiposity index (VAI). The level of adiponectin in visceral adipose tissue was inversely correlated with overweight in males and in the 45–65 age group. The level of resistin in visceral adipose tissue showed an inverse correlation with diastolic blood pressure, which persisted in the age group of 25–44 years.

Conclusion. Of the studied adipokines, a relationship with cardiometabolic parameters was shown for adiponectin and resistin. At the same time, adiponectin was inversely correlated with overweight in the group of men and in the age group of 45–65 years, while resistin was inversely correlated with diastolic blood pressure in the age group of 25–44 years.

Keywords: adipokine, visceral adipose tissue, adiponectin, adipsin, lipocalin-2, PAI-1, resistin

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was conducted within the budgetary topic of the state assignment No. FWNR-2024-0004 and funded by the RSF grant No. 21-15-00022.

Conformity with the principles of ethics. All study participants signed an informed consent. The study was approved by the Ethics Committee at IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Minutes No. 66 dated October 24, 2023).

For citation: Tuzovskaia O.V., Polonskaya Ya.V., Garbuzova E.V., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I. Associations of visceral adipose tissue adipokines with metabolic disorders in abdominal obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):116–123. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-116-123>.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение вносит значительный вклад в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений, таких как сахарный диабет 2-го типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия [1]. Распределение жировой ткани играет при этом ключевую роль – именно абдоминальное ожирение (АО), предполагающее скопление жира вблизи внутренних органов, ассоциировано с наиболее высоким риском развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [1, 2]. О том, что жировая ткань служит не только источником энергии, но и эндокринным органом, стало известно относительно недавно [3]. Несмотря на это, список биомолекул, синтезируемых адипоцитами и носящих название «адипокины», продолжает активно пополняться, на сегодняшний день он насчитывает более 700 единиц [4]. Все они вовлечены в патогенез ожирения и принимают участие в формировании других компонентов метаболического синдрома. Большинство исследований ограничивается определением адипокинов в крови как наиболее доступном для изучения биоматериале. Исследование этих биомолекул непосредственно в жировой ткани, в частности в висцеральном депо, сопряжено с рядом ограничений, поэтому количество работ по данной теме невелико [5–8]. Между тем данный вопрос представляет определенный фундаментальный и клинический интерес.

Цель данного исследования – выявление ассоциации между адипокинами висцеральной жировой ткани и метаболическими нарушениями, наблюдающимися при АО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 101 человек в возрасте 25–65 лет, госпитализированный в хирургическое отделение ГБУЗ НСО ГКБ № 2 для планового хирургического вмешательства (операции по поводу грыжи передней брюшной стенки, или холецистэктомии при желчнокаменной болезни или полипов, или дивертикулов толстой кишки).

Пациентам проводились анкетирование (включая наличие заболеваний в анамнезе), антропометрия – измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес, кг} / \text{рост, м}^2$. Обследование включало 3-кратное измерение артериального давления (АД) с интервалом 2 мин на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра OMRON (OMRON Healthcare Co. Ltd., Япония) с регистрацией среднего значения трех измерений.

Перед операцией (при поступлении в отделение плановой хирургии) у пациентов были взяты образцы сыворотки крови натощак после 12-часового ночного периода голодания. Энзиматическими методами с использованием реактивов ThermoFisher (Thermo Fisher Scientific Inc., США) на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Thermo Fisher Scientific Inc., Финляндия) в крови были определены показатели липидного профиля: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и глюкозы. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) рассчитан при помощи формулы Фридвальда [9]. Количество холестерина липопротеинов невысокой плотностности (ХС-нЛВП) – по формуле $\text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП}$. Определяли соотношение $\text{ТГ} / \text{ХС-ЛВП}$, индекс инсулинорезистентности TyG (по формуле $\text{Ln (ТГ, мг/дл} \times \text{глюкоза, мг/дл)} / 2$). Индекс LAP (lipid accumulation product) рассчитывали по следующим формулам: для мужчин $(\text{ОТ, см} - 65) \times \text{ТГ, ммоль/л}$; для женщин $(\text{ОТ, см} - 58) \times \text{ТГ, ммоль/л}$. Измеряли индекс VAI (visceral obesity index) по формуле $\text{ОТ} / (39,68 + 1,88 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ} / 1,03) \times (1,31 / \text{ХС-ЛВП})$ для мужчин; $\text{ОТ} / (36,58 + 1,89 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ} / 0,81) \times (1,52 / \text{ХС-ЛВП})$ для женщин, где значения ТГ и ХС-ЛВП указаны в ммоль/л [10]. Кроме того, в крови методом мультиплексного анализа при помощи набора для определения адипокинов человека MILLIPLEX MAP Human Adipokine Panel 1 (Merck Millipore, Германия) определяли уровень следующих адипокинов: адипонектин, адипсин, липокалин-2, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), резистин.

Во время операции был произведен забор биоптатов висцеральной жировой ткани по 3–5 г. Из биоптатов были приготовлены гомогенаты, в которых методом мультиплексного анализа при помощи набора для определения адипокинов человека MILLIPLEX MAP Human Adipokine Panel 1 определялся уровень адипонектина, адипсина, липокалина-2, резистина.

У всех пациентов с помощью наборов ELISA (Abcam Ltd., США) проведено измерение в крови уровня половых гормонов (у женщин – эстрадиола, у мужчин – тестостерона) для последующей стандартизации по этому показателю при статистическом анализе.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 20.0). Характер распределения данных оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. При сравнении групп использовали непараметрический U -критерий Манна – Уитни для непрерывных данных, χ^2 Пирсона – для дискрет-

ных данных. Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Для поиска ассоциаций с кардиометаболическими нарушениями проведен линейный регрессионный анализ с включением адипокинов в качестве зависимых переменных. Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных значений n (%), непрерывные – в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Критический уровень значимости нулевой гипотезы считали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия абдоминального ожирения согласно критериям ВНОК (2009): ОТ > 80 см у женщин и ОТ > 94 см у мужчин. Основная группа включала 74 человека с АО (44 мужчины, 30 женщин), группа контроля – 27 человек (7 мужчин, 20 женщин) ($p = 0,033$) (табл. 1). Группы не отличались по возрасту: медиана составила 52,50 [41,00; 61,00] лет и 51,00 [41,00; 63,00] лет соответственно. Были выявлены значимые различия в ИМТ: в основной группе

ИМТ составил 31,62 [27,66; 35,51] кг/м², в группе контроля – 23,63 [20,31; 29,00] кг/м² ($p < 0,001$). Не получено значимых различий для показателей систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), а также в наличии артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта, СД2, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и курения.

Среди пациентов из основной группы уровень ТГ был в 1,3 раза выше ($p = 0,002$), а ХС-ЛВП в 1,3 раза ниже ($p = 0,002$), чем у пациентов из группы контроля. В основной группе индексы инсулинорезистентности ТГ/ХС-ЛВП в 1,6 раза ($p < 0,001$), TyG в 1,04 раза ($p = 0,002$), LAP в 2,6 раза ($p < 0,001$), VAI в 1,4 раза ($p = 0,001$) превышали показатели пациентов из контрольной группы.

Таким образом, среди пациентов с АО в сравнении с лицами без АО были выявлены следующие метаболические нарушения: ожидаемо более высокий ИМТ и уровень ТГ, более низкий уровень ХС-ЛВП, а также более высокие индексы инсулинорезистентности.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия абдоминального ожирения, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$			
Показатель	Группа без АО, $n = 27$	Группа с АО, $n = 74$	p
Мужчины, n (%)	7 (26%)	44 (60%)	0,033
Возраст	51,00 [41,00; 63,00]	52,50 [41,00; 61,00]	0,923
ИМТ	23,63 [20,31; 29,00]	31,62 [27,66; 35,51]	0,0001
САД	126,50 [113,50; 138,00]	129,75 [120,50; 143,00]	0,171
ДАД	82,00 [75,00; 87,00]	82,25 [77,50; 91,13]	0,473
Курение, n (%)	6 (22%)	27 (36%)	0,178
АГ в анамнезе, n (%)	9 (33%)	41 (55%)	0,051
ИБС в анамнезе, n (%)	0 (0%)	6 (8%)	0,129
Ишемический инсульт в анамнезе	0 (0%)	3 (4%)	0,291
СД2 в анамнезе, n (%)	1 (4%)	10 (14%)	0,163
НАЖБП в анамнезе, n (%)	1 (4%)	12 (16%)	0,098
ОХС	5,35 [4,41; 5,87]	5,01 [4,04; 5,71]	0,313
ХС-ЛВП	1,69 [1,21; 2,00]	1,30 [0,98; 1,55]	0,002
ХС-ЛНП	3,18 [2,10; 3,71]	2,96 [2,07; 3,56]	0,602
ТГ	1,18 [0,90; 1,69]	1,50 [1,20; 2,01]	0,002
ХС-нелВП	3,67 [2,72; 4,44]	3,76 [2,78; 4,51]	0,724
Глюкоза	5,60 [5,40; 6,40]	6,05 [5,50; 6,70]	0,159
Индекс ТГ/ХС-ЛВП	0,78 [0,56; 0,94]	1,23 [0,89; 1,73]	0,0001
Индекс TyG	4,20 [4,12; 4,34]	4,38 [4,23; 4,56]	0,002
Индекс LAP	24,32 [13,84; 45,90]	64,40 [37,00; 96,06]	0,0001
Индекс VAI	1,32 [0,72; 1,71]	1,80 [1,25; 2,96]	0,001

Примечание. LAP – lipid accumulation product, VAI – visceral obesity index.

Следующим шагом стало определение уровней изучаемых адипокинов в висцеральной жировой ткани в зависимости от наличия АО, избыточной массы тела и ожирения.

Адипонектин, адипсин, липокалин-2, PAI-1, резистин не продемонстрировали значимых различий в концентрации белка в висцеральной жировой ткани между пациентами из основной и контрольной групп.

Таблица 2

Уровень адипокинов жировой ткани в зависимости от наличия избыточной массы тела и ожирения, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$						
Показатель	ИМТ < 25 кг/м ²	ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²	p_1	ИМТ < 30,0 кг/м ²	ИМТ ≥ 30,0 кг/м ²	p_2
Адипонектин, мкг/мг ткани	10,15 [6,24; 11,99]	6,76 [4,95; 8,56]	0,015	7,25 [5,77; 10,78]	5,84 [4,19; 8,38]	0,030
Адипсин, мкг/ мг ткани	1,22 [0,90; 2,11]	1,92 [1,21; 2,82]	0,067	1,62 [1,05; 2,26]	1,76 [1,09; 3,17]	0,273
Липокалин-2, мкг/ мг ткани	0,12 [0,06; 0,23]	0,08 [0,05; 0,21]	0,378	0,09 [0,05; 0,21]	0,15 [0,06; 0,39]	0,041
РАI-1, нг/ мг ткани	0,89 [0,44; 1,17]	0,84 [0,51; 1,55]	0,715	0,85 [0,50; 1,18]	1,05 [0,53; 2,65]	0,144
Резистин, нг/ мг ткани	23,86 [3,74; 61,96]	13,45 [4,72; 25,13]	0,413	17,81 [4,46; 37,34]	17,85 [7,05; 65,37]	0,277

Примечание. Значимость различий между группами пациентов с нормальной и избыточной массой тела – p_1 , без ожирения и с ожирением – p_2 .

При изучении указанных адипокинов в висцеральной жировой ткани в зависимости от наличия избыточной массы тела (ИМТ < 25 кг/м² против ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) уровень адипонектина у пациентов с нормальной массой тела был выше в 1,5 раза, чем у пациентов с избыточной массой тела ($p < 0,05$).

Пациенты с ожирением (ИМТ ≥ 30,0 кг/м²) имели более низкие показатели адипонектина в висцеральной жировой ткани по сравнению с пациентами без ожирения (ИМТ < 30,0 кг/м²). Он был снижен в 1,24 раза ($p < 0,05$). Липокалин-2, напротив, отличался более высокими значениями – в 1,67 раза ($p < 0,05$) у лиц с ИМТ ≥ 30,0 кг/м² (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа для оценки связи изучаемых биомаркеров в сыворотке крови и висцеральной жировой ткани была выявлена связь между уровнями адипсина ($r = 0,316$; $p = 0,007$), а также адипсина в жировой ткани и РАI-1 в сыворотке крови ($r = 0,278$; $p = 0,019$) (табл. 3).

Корреляционный анализ адипокинов висцеральной жировой ткани и клинических характеристик пациентов продемонстрировал слабую отрицательную связь между уровнем адипонектина и показателями окружности талии ($r = -0,210$; $p = 0,044$) и индекса массы тела ($r = -0,263$; $p = 0,011$). Обратная корреляция прослеживалась для адипонектина и индексов TyG ($r = -0,268$; $p = 0,009$), LAP ($r = 0,284$; $p = 0,006$), VAI ($r = -0,205$; $p = 0,049$) (табл. 4).

Таблица 3

Корреляционный анализ адипокинов в сыворотке крови и висцеральной жировой ткани по Спирмену					
Адипокины в крови	Адипокины в висцеральной жировой ткани				
	Адипонектин, мкг/мг ткани	Адипсин, мкг/ мг ткани	Липокалин-2, мкг/мг ткани	РАI-1, нг/мг ткани	Резистин, нг/мг ткани
Адипонектин, мкг/мл	0,125 $p = 0,340$	0,160 $p = 0,211$	–0,044 $p = 0,732$	–0,220 $p = 0,091$	–0,015 $p = 0,906$
Адипсин, мкг/мл	0,123 $p = 0,326$	0,316 $p = 0,007$	–0,063 $p = 0,605$	–0,221 $p = 0,075$	–0,188 $p = 0,122$
Липокалин, мкг/мл	0,192 $p = 0,122$	0,013 $p = 0,916$	–0,067 $p = 0,579$	0,056 $p = 0,655$	–0,016 $p = 0,898$
РАI-1, нг/мл	0,125 $p = 0,317$	0,278 $p = 0,019$	0,064 $p = 0,600$	0,011 $p = 0,928$	–0,017 $p = 0,892$
Резистин, нг/мл	0,035 $p = 0,784$	–0,059 $p = 0,628$	–0,080 $p = 0,518$	0,162 $p = 0,201$	0,057 $p = 0,647$

Таблица 4

Корреляционный анализ адипокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими параметрами по Спирмену					
Показатель	Адипокины висцеральной жировой ткани				
	Адипонектин, мкг/мг ткани	Адипсин, мкг/мг ткани	Липокалин-2, мкг/мг ткани	РАI-1, нг/мг ткани	Резистин, нг/мг ткани
ОТ, см	–0,210 $p = 0,044$	0,133 $p = 0,202$	0,143 $p = 0,161$	0,166 $p = 0,139$	0,038 $p = 0,714$
ИМТ, кг/м ²	–0,263 $p = 0,011$	0,132 $p = 0,203$	0,162 $p = 0,113$	0,167 $p = 0,137$	0,066 $p = 0,524$
САД, мм рт. ст.	–0,082 $p = 0,433$	0,116 $p = 0,265$	0,015 $p = 0,883$	–0,069 $p = 0,539$	–0,090 $p = 0,388$

Окончание табл. 4

Показатель	Адипокины висцеральной жировой ткани				
	Адипонектин, мкг/мг ткани	Адипсин, мкг/мг ткани	Липокалин-2, мкг/мг ткани	РАI-1, нг/мг ткани	Резистин, нг/мг ткани
ДАД, мм рт. ст.	-0,168 $p = 0,109$	0,013 $p = 0,901$	0,055 $p = 0,594$	-0,037 $p = 0,743$	-0,077 $p = 0,456$
Индекс ТГ/ХС-ЛВП	-0,164 $p = 0,117$	0,065 $p = 0,532$	0,149 $p = 0,146$	0,231 $p = 0,038$	0,110 $p = 0,290$
Индекс TyG	-0,268 $p = 0,009$	-0,011 $p = 0,920$	0,170 $p = 0,095$	0,161 $p = 0,150$	0,194 $p = 0,060$
Индекс LAP	-0,284 $p = 0,006$	0,058 $p = 0,576$	0,169 $p = 0,098$	0,198 $p = 0,077$	0,124 $p = 0,233$
Индекс VAI	-0,205 $p = 0,049$	0,023 $p = 0,823$	0,169 $p = 0,098$	0,215 $p = 0,054$	0,118 $p = 0,254$

Следующим этапом исследования было включение изучаемых адипокинов висцеральной жировой ткани в линейный регрессионный анализ. В качестве независимых переменных выступили кардиометаболические параметры (ОТ, ИМТ, САД, ДАД, а также наличие ожирения, избыточной массы тела, АО, АГ, глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л, ХС-ЛВП < 1 для мужчин, $< 1,2$ ммоль/л для женщин, ХС-ЛНП ≥ 3 ммоль/л, ТГ $\geq 1,7$ ммоль) и индексы инсулинорезистентности (ТГ/ХС-ЛВП, TyG, LAP, VAI) со стандартизацией по возрасту, полу и уровню половых гормонов. В результате данного анализа было получено, что уровень адипонектина в висцеральной жировой ткани обратно ассоциирован с избыточной массой тела в общей группе ($-3,542$ [$-5,318$; $-1,766$], $p = 0,0001$), и, как было показано в дальнейшем, эта ассоциация сохранялась для мужчин ($-4,303$ [$-6,842$; $-1,764$], $p = 0,0001$) и в возрастной группе 45–65 лет ($-4,662$ [$-7,105$; $-2,219$], $p = 0,001$).

Уровень резистина в висцеральной жировой ткани при включении в модель показателей возраста, пола, АО, ДАД, глюкозы и ТГ зависел от ДАД в общей группе ($-3,891$ [$-6,979$; $-0,803$], $p = 0,014$) и возрастной группе 25–45 года ($-7,496$ [$-13,182$; $-1,810$], $p = 0,012$).

Значимых ассоциаций уровней адипсина, липокалина-2, РАI-1 в висцеральной жировой ткани с изучаемыми параметрами не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адипонектин представляет собой белок со сложной третичной структурой, синтезируемый адипоцитами. Воздействие адипонектина на организм становится возможным благодаря рецепторам AdipoR1 и AdipoR2. Один из важнейших эффектов адипонектина заключается в преодолении инсулинорезистентности – он повышает чувствительность к инсулину органов-мишеней (печень и скелетные мышцы) за счет усиления окисления жирных кислот и стимуля-

ции утилизации глюкозы через активацию сигнального пути АМРК. Уровень адипонектина в сыворотке крови обратно пропорционален ИМТ, уровню триглицеридов и резистентности к инсулину [11].

Кроме того, адипонектин подавляет воспалительный процесс и, возможно, атерогенез за счет подавления миграции моноцитов и макрофагов и их превращения в пенные клетки [12]. Исследования адипонектина в жировой ткани немногочисленны и противоречивы. Изучение адипонектина проводилось в висцеральной жировой ткани иной локализации – эпикардальном и периваскулярном жировом депо у пациентов с ИБС. Исследование О.В. Груздевой и соавт. демонстрирует снижение концентрации мРНК адипонектина у пациентов с ИБС, причем чем более выражено атеросклеротическое поражение коронарного русла, тем ниже уровень экспрессии гена адипонектина [5].

В исследовании А.Е. Sirbu и соавт. не получено связи между уровнем мРНК адипонектина висцеральной жировой ткани и ИМТ или ОТ, а также адипонектином сыворотки. Однако участники с ожирением и инсулинорезистентностью, оцениваемой при помощи индекса HOMA-IR, имели более низкие уровни экспрессии адипонектина, чем участники без инсулинорезистентности [13]. Снижение уровня адипонектина в висцеральной и подкожной жировой ткани у лиц с ожирением было продемонстрировано в исследованиях Т. Hörbelt и соавт. [14] и М.І. Jonas и соавт. [15]. Наши данные также демонстрируют обратную зависимость адипонектина в висцеральной жировой ткани от избыточной массы тела, причем эта зависимость сохраняется у мужчин и в более старшей возрастной группе.

Одной из первых открытых функций резистина стало формирование резистентности к инсулину, что легло в основу его названия. Позднее было показано, что резистин обладает широким рядом эффектов: оказывает влияние на липидный обмен, способствует

синтезу и секреции провоспалительных цитокинов и дифференциации моноцитов в макрофаги. Кроме того, влияет на сократимость сердца, активность гладкомышечных клеток, ангиогенез, проницаемость эндотелия, функцию почек [16]. Впервые резистин был обнаружен в адипоцитах грызунов и считался белком, синтезируемым исключительно в жировой ткани, однако у человека наиболее высокие уровни его экспрессии были зарегистрированы в клетках костного мозга [17]. Высокие уровни мРНК и белка резистина при одновременном снижении адипонектина в подкожной жировой ткани были характерны для лиц с ожирением. При этом в висцеральной жировой ткани значимых различий не получено [15].

В другом исследовании был сделан вывод о связи между резистином жировой ткани и нарушенной гликемией натощак у женщин Южной Азии [18]. Наши данные свидетельствуют о наличии связи между резистином и уровнем ДАД, что впервые показано для жировой ткани. Примечательно, это зависимость носит обратный характер, т. е. при увеличении ДАД концентрация резистина снижается. Однако связь между АД, высоким нормальным АД и уровнем резистина ранее уже была описана для его циркулирующей формы [19–21]. Механизм, лежащий в основе действия резистина при возникновении АД, остается неизвестным.

Исследование, проведенное на мышах, позволяет выдвинуть предположение, что в основе данного эффекта лежит активация резистином ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) через путь TLR4/P65/Agt, в результате чего увеличивается экспрессия ангиотензиногена, предшественника ангиотензина II, основного эффектора РААС. В пользу данной теории свидетельствует также отсутствие повышения АД после введения резистина мышам на фоне предварительного лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [22]. Другой потенциальный механизм основан на снижении экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), снижении биодоступности NO, что в свою очередь ведет к нарушению эндотелий-зависимой вазорелаксации [23]. Сделанные нами открытия требуют дальнейшего уточнения и объяснения обратной зависимости между уровнем резистина и ДАД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования адипокинов в жировой ткани, особенно их связи с кардиометаболическими параметрами, немногочисленны. В ходе нашего исследования удалось установить связь между адипонектином и резистином висцеральной жировой ткани и кардиометаболическими параметрами. При этом адипонек-

тин обратно ассоциирован с избыточной массой тела в группе мужчин и возрастной группы 45–65 лет, а резистин обратно ассоциирован с диастолическим артериальным давлением в группе 25–44 лет.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., Després J.P., Gordon-Larsen P., Lavie C.J. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973/
2. Lee J.J., Pedley A., Hoffmann U., Massaro J.M., Levy D., Long M.T. Visceral and Intrahepatic Fat Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Depots: The Framingham Heart Study. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(6):684–692.e12. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.02.002/
3. Ahima R.S., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2000;11(8):327–332. DOI: 10.1016/s1043-2760(00)00301-5
4. Zhang Y., Yu M., Dong J., Wu Y., Tian W. Identification of novel adipokines through proteomic profiling of small extracellular vesicles derived from adipose tissue. *J. Proteome Res*. 2020;19(8):3130–3142. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00131.
5. Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Бородин Д.А., Синицкий М.Ю. и др. Экспрессия адипоцитокинов в жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вестник РАМН*. 2021;76(2):159–168.
6. Полякова Е.А., Колодина Д.А., Мирошникова В.В., Разгильдина Н.Д., Богданова Е.О., Ляпина Е.Н. и др. Экспрессия гена лептина в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца. *Трансляционная медицина*. 2019;6(3):25–35. DOI: 10.18705/2311-4495-2019-6-3-25-35.
7. Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Бычкова Е.Е., Кузьмина А.А., Иванов С.В. и др. Особенности продукции ингибитора активатора плазминогена-1 локальными жировыми депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4866. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4866.
8. Побожьева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Пантелеева А.А., Беляева О.Д., Нифонтов С.Е. и др. Экспрессия гена адипонектина в эпикардальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(4):62–69. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n517.
9. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*. 1972;18(6):499–502.
10. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):27–32. DOI: 10.14341/omet10082.
11. Taylor E.B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2021;135(6):731–752. DOI: 10.1042/CS20200895.

12. Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S. Adipocytokines and insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(2):447–452. DOI:10.1210/jc.2003-031005
13. Sirbu A.E., Buburuzan L., Kevorkian S., Martin S., Barbu C., Copăescu C. et al. Adiponectin expression in visceral adiposity is an important determinant of insulin resistance in morbid obesity. *Endokrynologia Polska*. 2018;69(3):252–258. DOI: 10.5603/EP.a2018.0026.
14. Hörbelt T., Tacke C., Markova M., Herzfeld de Wiza D., Van de Velde F., Bekaert M. et al. The novel adipokine WISP1 associates with insulin resistance and impairs insulin action in human myotubes and mouse hepatocytes. *Diabetologia*. 2018;61(9):2054–2065. DOI: 10.1007/s00125-018-4636-9.
15. Jonas M.I., Kurylowicz A., Bartoszewicz Z., Lisik W., Jonas M., Domienik-Karłowicz J. et al. Adiponectin/resistin interplay in serum and in adipose tissue of obese and normal-weight individuals. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;9:95. DOI: 10.1186/s13098-017-0293-2.
16. Acquarone E., Monacelli F., Borghi R., Nencioni A., Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2019;178:46–63. DOI: 10.1016/j.mad.2019.01.004.
17. Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J., Murdock P.R., Holbrook J.D., Plumpton C. et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003;300(2):472–476. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)02841-3.
18. Wijetunge S., Ratnayake R.M.C.J., Kotakadeniya H.M.S.R.B., Rosairo S., Albracht-Schulte K., Ramalingam L. et al. Association between serum and adipose tissue resistin with dysglycemia in South Asian women. *Nutrition & Diabetes*. 2019;9(1):5. DOI: 10.1038/s41387-019-0071-3.
19. Papadopoulos D.P., Makris T.K., Krespi P.G., Poulakou M., Stavroulakis G., Hatzizacharias A.N. et al. Adiponectin and resistin plasma levels in healthy individuals with prehypertension. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2005;7(12):729–733. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2005.04888.x.
20. Zhang L., Curhan G.C., Forman J.P. Plasma resistin levels associate with risk for hypertension among nondiabetic women. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2010;21(7):1185–1191. DOI: 10.1681/ASN.2009101053.
21. Zhang Y., Li Y., Yu L., Zhou L. Association between serum resistin concentration and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(25):41529–41537. DOI: 10.18632/oncotarget.17561.
22. Jiang Y., Lu L., Hu Y., Li Q., An C., Yu X. et al. Resistin induces hypertension and insulin resistance in mice via a TLR4-dependent pathway. *Scientific Reports*. 2016;6:22193. DOI: 10.1038/srep22193.
23. Chen C., Jiang J., Lü J.M., Chai H., Wang X., Lin P.H. et al. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2010;299(1):H193–H201. DOI: 10.1152/ajpheart.00431.2009.

Вклад авторов

Тузовская О.В. – формирование базы данных, статистическая обработка данных, написание статьи. Полонская Я.В. – выполнение клинических и биохимических исследований, формирование базы данных. Гарбузова Е.В. – статистическая обработка данных, внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи. Каштанова Е.В. – выполнение клинических и биохимических исследований. Рагино Ю.И. – разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Информация об авторах

Тузовская Ольга Викторовна – мл. науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, o-nazarenko@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

Полонская Яна Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, yana-polonskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

Гарбузова Евгения Витальевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stryukova.j@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, elekastanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

(✉) Тузовская Ольга Викторовна, o-nazarenko@list.ru

Поступила в редакцию 26.08.2024;
одобрена после рецензирования 03.03.2024;
принята к публикации 11.03.2025