

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И.  
ЧАЗОВА  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
На правах рукописи**

Курочкина Наталья Сергеевна

ИЗУЧЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ БЕЛОЙ И БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ЕЁ  
СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

3.1.20 - кардиология

3.1.25 - лучевая диагностика

**ДИССЕРТАЦИЯ**

На соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,  
Игорь Владимирович Сергиенко

Доктор медицинских наук,  
Мераб Арчилевич Шария

МОСКВА - 2023

## Оглавление

Введение .....	7
Глава 1. Обзор литературы .....	15
1.1. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания .....	15
1.2. Белая и бурая жировая ткань .....	16
1.3. Основные понятия о жировой ткани.....	18
1.4. Адипокины.....	23
1.4.1. Лептин .....	24
1.4.2. Адипонектин.....	25
1.4.3. Резистин.....	27
1.5. Ожирение и ишемическая болезнь сердца .....	28
1.6. Дисфункция жировой ткани и атеросклероз .....	29
1.7. Визуализация жировой ткани .....	30
1.8. Магнитно-резонансная спектроскопия.....	32
1.9. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа.....	34
Глава 2. Материалы и методы.....	37
2.1. Дизайн исследования .....	37
2.2. Объект исследования .....	40
2.3. Методы исследования.....	42
2.3.1 Антропометрические измерения.....	42
2.3.2 Лабораторные методы исследования.....	43
2.3.3 Инструментальные методы исследования.....	44
2.4. Статистический анализ.....	53
Глава 3. Результаты исследования.....	54
3.1. Общая характеристика пациентов .....	54
3.2. Сравнительная характеристика пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа .....	59
3.3. Сравнительная характеристика пациентов с ожирением в зависимости от степени ожирения .....	62
3.4. Сравнительная характеристика пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия ИБС .....	69
3.5. Взаимосвязь выраженности атеросклероза с объемом белой жировой ткани.....	74
3.6. Оценка показателей МРС у пациентов с АССЗ без ожирения и здоровых добровольцев .....	78

<b>3.7. Оценка уровня адипокинов у пациентов с ожирением, с АССЗ без ожирения и здоровых добровольцев .....</b>	<b>80</b>
<b>3.8. Оценка влияния семаглутида и лираглутида на соотношение белой и бурой жировой ткани.....</b>	<b>81</b>
<b>3.9. Влияние терапии агонистами рецепторов ГПП-1 на антропометрические показатели, лабораторные данные и соотношение белой и бурой жировой ткани .....</b>	<b>84</b>
<b>3.10. Клинический случай.....</b>	<b>89</b>
<b>Глава 4. Обсуждение результатов.....</b>	<b>94</b>
<b>Заключение.....</b>	<b>101</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>103</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>104</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>105</b>

**Список сокращений.**

АГ – артериальная гипертония

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

АТФ – аденозинтрифосфат

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИФА – иммуноферментный анализ

кДа – килодальтон

КТ – компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

МРС – магнитно-резонансная спектроскопия

ОКС – острый коронарный синдром

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

ПЭТ - Позитронно-эмиссионная томография

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ФК – функциональный класс

ХС ЛВП – липопротеиды высокой плотности

ХС ЛНП – липопротеиды низкой плотности

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли

ЭССЕ-РФ – Многоцентровое наблюдательное исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации»

ЭхоКГ – эхокардиография

5-АМФ – 5-циклический аденозинмонофосфат

18F-ФДГ - 2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза

САР1 - ассоциированный с аденилциклазой белок 1

CEUS - ультразвуковая диагностика с контрастным усилением

CRH - кортикотропин-рилизинг-гормон

IL-6 – интерлейкин-6

FGF21 – фактор роста фибробластов 21

НОМА-IR – индекс инсулин-резистентности

HU – единицы Хаунсфилда

МСП-1- моноцитарный хемотаксический протеин 1 типа

NF $\kappa$ B – фактор транскрипции

NPY – нейропептид у

NO – оксид азота

NYHA – Нью-Йоркская классификация сердечной недостаточности

PGC-1b - коактиватор 1a рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом типа b

PPAR- $\gamma$  – рецепторы пролиферации пероксисом  $\gamma$  подтипа

POMC - проопиомеланокортин

ROS – активные формы кислорода

SGLT-2 – натрий глюкозный ко-транспортер 2 типа

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

TLR4 - толл-подобный рецептор 4

VSMCs - клетка гладкой мускулатуры сосудов

UCP – разобщающий белок

## Введение

### Актуальность темы исследования

Ожирение является хроническим заболеванием и глобальной проблемой общественного здравоохранения. В мире не менее 30% мужчин и 35% женщин страдают ожирением [1]. Ожирение приводит к развитию инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, сердечно-сосудистым заболеваниям, что сопряжено с сокращением продолжительности жизни. Эпидемиологические и экспериментальные исследования продемонстрировали четкую патофизиологическую взаимосвязь между ожирением и атеросклерозом [2-5]. Формирование атеросклеротической бляшки начинается с повреждения эндотелия. Жировая ткань продуцирует ряд факторов, способствующих адгезии циркулирующих иммунных клеток, которые инициируют прогрессирование атеросклероза. Существует два основных типа жировой ткани: белая жировая ткань и бурая жировая ткань. Также выделяют отдельный тип – периваскулярная жировая ткань. Периваскулярная жировая ткань - это тип жировой ткани, которая окружает кровеносные сосуды. По своим характеристикам, периваскулярная жировая ткань, напоминает как бурую, так и белую жировую ткань, она рассматривается как активный компонент стенок кровеносных сосудов и вовлечена в сосудистый гомеостаз.

Избыточное накопление липидов в белой жировой ткани вызывает гипертрофию и дисфункцию адипоцитов, в результате чего повышается секреция проатерогенных адипокинов и воспалительных цитокинов, что в последствии нарушает функцию эндотелия в кровеносных сосудах. В отличие от белой жировой ткани, бурая жировая ткань использует липиды для получения тепла путем окисления на митохондриальные цепи транспортировки электронов, которая способствует клиренсу липидов плазмы и предотвращает накопление липидов в белой жировой ткани и других органах [28]. Дисфункциональная белая жировая

ткань может быть связана с развитием атеросклероза, тогда как активация бурой жировой ткани может обуславливать антиатерогенный эффект.

Прогрессирование атеросклероза тесно связано с эндотелиальной функцией, транспортом холестерина, воспалением и иммунным ответом. Адипонектин защищает от развития атеросклероза. В отличие от адипонектина, вредные адипокины, такие как лептин и резистин, связаны с пролиферацией эндотелиальных клеток, ангиогенезом, образованием ROS и экспрессией молекул адгезии. Лептин способствует инфильтрации макрофагов, пролиферации VSMCs и высвобождению TNF- $\alpha$  и IL-6 [49]. Резистин способствует рекрутированию макрофагов в жировой ткани и атеросклеротической бляшке. Клинические данные, указывающие на несбалансированный профиль адипокинов (снижение уровня адипонектина в сыворотке крови и повышение концентрации лептина, резистина в сыворотке крови) у пациентов с атеросклерозом, дополнительно подчеркивают важность адипокинов как биомаркеров атеросклероза [180].

Для визуализации жировой ткани магнитно-резонансная спектроскопия (MPC) является оптимальным методом [138]. В настоящее время возможно проведение MPC с получением отдельных и множественных срезов через определенные анатомические уровни с последующей мультипланарной реконструкцией и определением количества жировой ткани. MPC успешно используется для определения содержания уровня жировой ткани в печени. Отношения пиков воды к пикам липидов коррелирует с содержанием триглицеридов в печени. Отличительной особенностью белой жировой ткани при MPC является минимальное количество воды, преобладание липидов, тогда как в бурой жировой ткани количество воды значительно выше, а количество липидов значительно ниже [181].

Поскольку в настоящее время не разработана тактика обследования и лечения пациентов с ожирением, направленная на улучшение прогноза у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, представляется актуальным изучить структуру жировой ткани, а также оценить ее



основные секреторные параметры в аспекте взаимосвязи с атеросклерозом. Также важной задачей является изучение механизмов воздействия агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) на жировую ткань. До сих пор не было изучено действие данной группы препаратов для объективизации эффективности терапии на соотношение белой и бурой жировой ткани методом МРС, а также на показатели секреторной активности жировой ткани (адипонектин, резистин, лептин) у пациентов с атеросклерозом.

### **Степень разработанности темы исследования**

Магнитно-резонансная спектроскопия для изучения количественных компонентов жировой ткани изучается относительно недавно. Ранее метод МРС использовался для оценки выраженности жирового гепатоза печени [174] и оценки соотношения белой и бурой жировой ткани в надключичной области [175]. В настоящее время разрабатываются новые схемы лечения ожирения и в многочисленных исследованиях оценивается эффективность терапии агонистами рецепторов ГПП-1 [120, 121, 169, 170]. Учитывая наличие кардиопротективного эффекта данной группы препаратов их назначение рекомендуется для пациентов с ожирением и АССЗ.

До сих пор не было изучено действие агонистов рецепторов ГПП-1 для объективизации эффективности терапии на соотношение белой и бурой жировой ткани методом МРС, таким образом необходимо дальнейшее изучение эффективности этой группы препаратов у кардиологических пациентов.

## **Цель исследования**

Изучение структуры и секреторной активности жировой ткани по данным магнитно-резонансной спектроскопии и результатам лабораторной диагностики у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом.

## **Задачи исследования**

1. Оценить соотношение белой и бурой жировой ткани у пациентов с ожирением и без по данным МР-спектроскопии.
2. Сопоставить соотношение белой и бурой жировой ткани методом МР-спектроскопии у пациентов с различной тяжестью атеросклеротического поражения (наличие и отсутствие ИБС, максимальный и суммарный проценты стеноза по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий).
3. Сопоставить секреторную активность жировой ткани, определенную по данным лабораторного обследования (адипонектин, лептин, резистин) методом ИФА и НОМА-IR с выраженностью атеросклероза и метаболическими нарушениями.
4. Изучить влияние терапии агонистами рецепторов ГПП-1 на секреторную активность жировой ткани на основании динамики лабораторных показателей (адипонектин, лептин, резистин).
5. Изучить влияние терапии агонистами рецепторов ГПП-1 на соотношение белой и бурой жировой ткани, измеренное методом МР-спектроскопии.

## **Научная новизна**

В работе продемонстрированы возможности МРС в оценке соотношения белой и бурой жировой ткани, что открывает перспективы изучения проблемы ожирения у пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза. Данный метод позволяет неинвазивно оценить соотношение триглицеридов и воды в жировой ткани, что делает его уникальным для решения данной задачи. Появилась возможность дифференциации белой и бурой жировой ткани методом МРС. В том числе впервые продемонстрировано изменение соотношения белой и бурой жировой ткани методом МРС на фоне терапии агонистами рецепторов ГПП-1. Лечение данной группой препаратов у пациентов с ожирением вне зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа ведет к перераспределению белой и бурой жировой ткани в сторону увеличения бурой жировой ткани и изменению уровня адипокинов в сторону уменьшения уровня лептина.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Продemonстрировано уменьшение количества белой жировой ткани и увеличение количества бурой жировой ткани на фоне терапии агонистами рецепторов ГПП-1 у пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза вне зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа, что позволяет рассмотреть возможность расширения показаний к назначению агонистов рецепторов ГПП-1 у пациентов с ожирением без сахарного диабета 2 типа, учитывая доказанные кардиопротективный и антиатерогенный эффекты.

## **Методология и методы исследования**

Данное исследование состояло из двух этапов, на первом этапе исследования были включены пациенты с АССЗ с ожирением и без ожирения, а также здоровые добровольцы. Пациентам проведена МРС надключичной области, ПЖК шеи и печени для оценки соотношения белой и бурой жировой ткани, которое выражается в процентах триглицеридов и определен уровень адипокинов (адипонектина, лептина, резистина). Далее группе пациентов с ожирением назначена терапия агонистами рецепторов ГПП-1 и в динамике проведена МРС надключичной области, ПЖК шеи, печени и определен уровень адипокинов. Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования кардиологических пациентов. Методы статистической обработки данных являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с ожирением выявлено изменение соотношения белой и бурой жировой ткани в пользу увеличения белой по сравнению со здоровыми лицами.
2. Соотношение белой и бурой жировой ткани не коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения.
3. У пациентов с ожирением повышен уровень лептина, понижен адипонектина, уровень резистина повышен у больных с ИБС, у пациентов с СД 2 типа снижен уровень адипонектина.
4. Основным положением данной работы является то, что удалось доказать количественное уменьшение объема белой жировой ткани на фоне терапии агонистами рецепторов ГПП-1.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов определяется достаточным количеством исследуемого материала, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований. Материалы диссертации были доложены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 16 мая 2023 года, протокол №2. Материалы работы представлены на: 91-м конгрессе Европейского общества атеросклероза (21-24 мая 2023, Мангейм, Германия), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции и 63-ей сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Кардиология на марше 2023 (6-8 июня 2023 года, Москва).

### **Личный вклад автора**

Автор проводила отбор пациентов согласно критериям включения и исключения, опрос и анализ медицинской документации, создание и заполнение базы данных. Выполняла статистическую обработку материала, анализ и оформление результатов в виде публикаций и научных докладов на международных и российских конференциях. Обработку результатов магнитно-резонансной спектроскопии с подсчетом процента триглицеридов.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых медицинских журналах, рекомендованных в ВАК Минобрнауки РФ, 5 тезисов, 1 доклад на международном конгрессе, 1 на российском конгрессе.

## **Структура и объем диссертации**

Материал диссертации изложен на 124 страницах машинописного текста на русском языке. Состоит из списка сокращений, введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включившего в себя 182 источника. Материал иллюстрирован 20 таблицами и 25 рисунками.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания

За последние несколько десятилетий распространенность ожирения увеличилась во всем мире, что является растущей проблемой здравоохранения. Ожирение – это хроническое метаболическое заболевание, вызванное генетическими, экологическими, психологическими и социальными факторами, которое характеризуется дисбалансом белой и бурой жировой ткани. Уровень ожирения в мире продолжает расти, что является результатом длительного дисбаланса между потреблением и расходом энергии. В настоящее время в мире около 2,2 млрд человек имеют избыточный вес, что составляет около одной трети населения земного шара, из которых около 712 млн человек (10 % населения мира) страдают ожирением [2]. Многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь между ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца). Также было показано, что связь между ожирением и гипертонической болезнью, сахарным диабетом, дислипидемией и синдромом обструктивного апноэ сна увеличивает частоту сердечно-сосудистых заболеваний [177]. ИМТ используется для измерения степени ожирения; однако, он не дает информации о распределении жира, что имеет большое значение для сердечно-сосудистого риска. Поэтому были введены новые клинические измерения (например, окружность талии и расчет соотношения талия/бедр) с целью характеристики центрального или абдоминального ожирения. Окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин квалифицируется как центральное ожирение и сопряжена с повышенным сердечно-сосудистым риском. Соотношение талия/бедр выше 0,9 у мужчин и выше 0,85 у женщин указывает на центральное ожирение [178].

За последние три десятилетия выявлено много деталей патофизиологических процессов ожирения и атеросклероза. Ранее оба заболевания расценивали как нарушения накопления триглицеридов в жировой ткани и эфиров холестерина в атеросклеротических бляшках. В настоящее время и ожирение, и атеросклероз считаются хроническими воспалительными состояниями, при которых значительную роль отводят активации как неспецифических, так и адаптивных иммунных процессов [3,4].

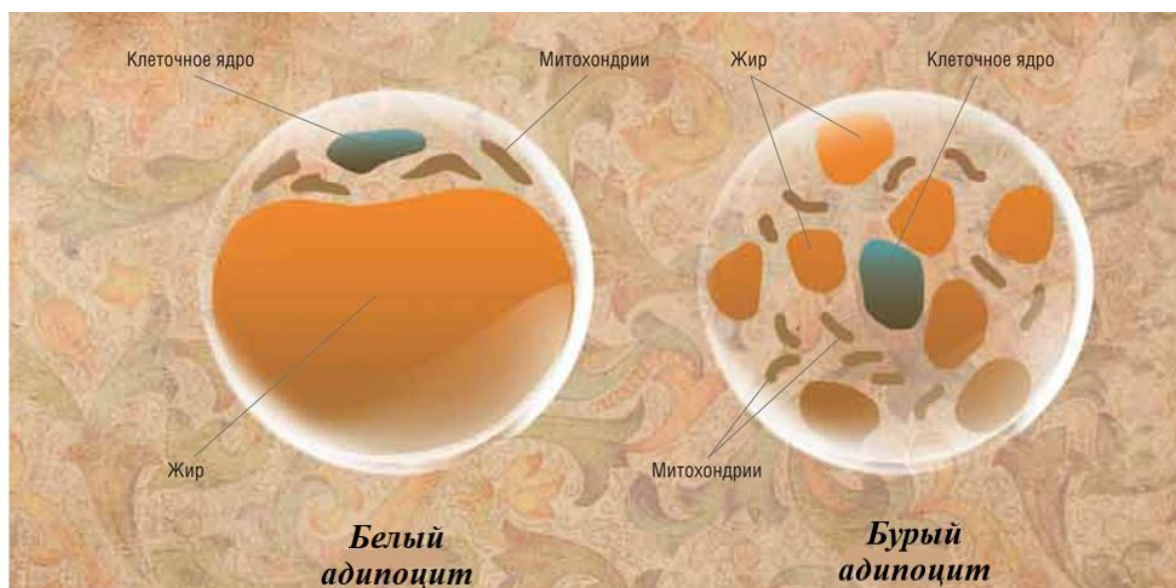
Патогенез ожирения и атеросклероза имеет несколько общих факторов. В обоих случаях липиды, окисленные частицы ЛНП и свободные жирные кислоты активируют воспалительный процесс и запускают заболевание. Воспаление ответственно за все шаги на пути к атеросклерозу, от ранней эндотелиальной дисфункции до атеросклеротических бляшек. Жировая ткань высвобождает адипоцитокينات, которые вызывают резистентность к инсулину эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию и системное воспаление, тем самым усугубляя прогрессирование атеросклероза. При висцеральном ожирении воспалительные адипоцитокينات (например, TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, лептин и резистин) повышаются до более высоких уровней. Более того, повышенный уровень С-реактивного белка связан с повышенным риском инфаркта миокарда, заболеваний периферических сосудов и сахарного диабета [5-7]. Клиническое исследование, проведенное на женщинах с ожирением, подтвердило, что снижение массы тела, достигнутое за счет изменения образа жизни, снижает уровень биомаркеров [177] воспаления и резистентность к инсулину. В ходе процесса похудения высвобождается адипонектин — противовоспалительный и инсулинсенбилизирующий адипоцитокин [8].

## **1.2. Белая и бурая жировая ткань**

Клеточный состав жировой ткани гетерогенен – представлен собственно жировой тканью, состоящей из адипоцитов, и стромально-сосудистой фракции,



включающую преадипоциты, фибробласты, клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, макрофаги и лимфоциты. В соответствии с метаболическими и функциональными особенностями адипоцитов в жировой фракции выделяют белую и бурую жировые ткани. Белая преимущественно запасает энергию в виде триглицеридов, а бурая жировая ткань [179] (рисунок 1) использует жирные кислоты, высвобождаемые белой жировой тканью для адаптивного термогенеза. У человека белой жировой ткани гораздо больше, чем бурой. В организме здорового взрослого на нее приходится около 15% общей массы тела. Клетка бурой жировой ткани имеет по всей цитоплазме много мелких жировых капель, окружающих большое количество митохондрий, обильно снабжена окончаниями симпатических нервов и кровеносными сосудами.



**Рисунок 1.** Клетки белой и бурой жировой ткани

Белая жировая ткань является основным местом хранения энергии и высвобождения гормонов и цитокинов, которые модулируют метаболизм всего организма и инсулинорезистентность [9-12]. В свою очередь, бурая жировая ткань представляет собой ткань, предназначенную для поддержания температуры тела, значительно превышающей температуру окружающей среды, за счет выработки тепла, в основном по средству термогенеза. Опосредованная экспрессия UCP1 в митохондриях облегчает адаптивный термогенез или разобщение продукции АТФ

и окисления субстрата. Таким образом, бурые адипоциты способны быстро окислять собственные запасы жира и циркулирующие субстраты, производя тем самым тепло и увеличивая скорость метаболизма [13, 14]. Однако, точный объем активной бурой жировой ткани у взрослых людей остается весьма изменчивым.

### **1.3. Основные понятия о жировой ткани**

Жировая ткань составляет от 20 до 28% массы тела здоровых людей, этот процент варьируется в зависимости от пола и энергетических затрат, у людей с ожирением жировая масса может составлять до 80% массы тела. Распределение и локализация жировой ткани определяют ее функцию. Подкожная жировая ткань представляет наибольшую долю жировой ткани [15]. Висцеральная жировая ткань окружает органы (почки, кишечник, гонады, сосудистую сеть (периваскулярная или периадвентициальная жировая ткань) и сердце (эпикардальная и перикардальная жировая ткань) [16].

Жировая ткань обладает защитными свойствами, [17] регулирует энергетический баланс, а также является эндокринным органом, способным секретировать гормоны. Другие функции жировой ткани относятся к регуляции физиологических процессов, таких как половой диморфизм, иммунитет, репродукция, адипогенез, ангиогенез, реструктуризация внеклеточного матрикса, метаболизм стероидов, гемостаз и поддержание температуры тела [18,19].

Выполнение этих функций обеспечивается различными типами клеток, составляющих жировую ткань: адипоцитами, преадипоцитами, фибробластами, макрофагами, моноцитами, клетками сосудистой стромы и клетками иннервации [20].

Различают три типа жировой ткани в зависимости от их функций, окраски, васкуляризации и строения: белая жировая ткань, бурая жировая ткань, бежевая жировая ткань.

## Белая жировая ткань

Белая жировая ткань характеризуется тем, что она представляет собой белую или желтую ткань с меньшей васкуляризацией и иннервацией, чем бурая жировая ткань. Жировые клетки белой жировой ткани имеют размер от 20 до 200 мкм и являются одногнездными, то есть содержат одну липидную вакуоль. В указанной вакуоли липиды хранятся до тех пор, пока не появится потребность в энергии. От 90 до 99% всех липидов, входящих в липидную вакуоль белых адипоцитов, составляют триацилглицеролы [17]. Триацилглицеролы, отложившиеся в липидных вакуолях, содержат достаточно энергии для энергетических потребностей здорового взрослого человека в течение как минимум двух месяцев.

Объем жировой ткани может увеличиваться за счет гиперплазии и гипертрофии адипоцитов [21]. Гиперплазия — это увеличение количества адипоцитов, а гипертрофия — это увеличение размера адипоцитов. В физиологических состояниях роста, таких как подростковый возраст и беременность, жировая ткань увеличивается, в основном, за счет гиперплазии. Во взрослом возрасте способность преадипоцитов к созреванию снижается [22]. Было показано, что экспрессия рецептора  $\gamma$ -2, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- $\gamma$ ), одного из ключевых регуляторов адипогенеза, выше у молодых людей, чем у пожилых людей [23]. Жировая ткань увеличивается путем гипертрофии в результате неспособности к созреванию преадипоцитов. Гипертрофические адипоциты могут высвобождать более высокие концентрации свободных жирных кислот и большую долю провоспалительных адипокинов [24]. Это сопровождается изменением тканевого кровотока и усилением фиброзного процесса, что вызывает гибель клеток.

## Бурая жировая ткань

Бурая окраска жировой ткани обусловлена тем, что она более васкуляризирована и имеет высокое содержание митохондрий, которые, в свою очередь, имеют цитохромы, отвечающие за придание окраски. Жировые клетки, составляющие бурую жировую ткань, многокамерны и имеют несколько липидных вакуолей. Эти клетки имеют многоугольную форму и размеры от 15 до 50 мкм [22]. Бурая жировая ткань имеет клетки-предшественники общие со скелетными мышцами; [25] т.е. бурые адипоциты происходят не из белых адипоцитов, а из клеток-предшественников мышечной ткани.

В отличие от белой, бурая жировая ткань не имеет функции накопления энергии, а расходует энергию посредством термогенеза. Для регуляции температуры тела бурая жировая ткань локализуется в поверхностных и глубоких участках тела. В поверхностных участках располагается в межлопаточной, шейной, надключичной и подмышечной областях, тогда как в глубоких участках содержится околопочечная, периаортальная, паховая и перикардальная бурая жировая ткань [21].

Наличие бурой жировой ткани особенно выражено в неонатальном периоде. На самом деле, долгое время считалось, что бурая жировая ткань сильно ограничена в массе после рождения. Однако несколько недавних исследований показали, что бурая жировая ткань у человека представлена несколькими метаболически активными тканевыми структурами [26-28]. Снижение температуры окружающей среды увеличивает активность и объем бурой жировой ткани, тогда как с возрастом они уменьшаются [29]. С другой стороны, у мышей бурая жировая ткань сохраняется на протяжении всей жизни и в значительной степени способствует расходу энергии за счет термогенеза [30].

Активация  $\beta$ -адренорецепторов в бурой жировой ткани способствует стимуляции разобщающих белков (UCP), которые используют поток протонов окислительного фосфорилирования и, таким образом, производят тепло вместо

АТФ. К настоящему времени идентифицированы три изоформы UCP: UCP1 и UCP2, которые экспрессируются в белой жировой ткани, UCP3 в основном экспрессируется в бурой жировой ткани и скелетных мышцах [31]. Именно в митохондриях бурой жировой ткани происходит выработка тепла в результате функционирования UCP и, как следствие, увеличивается расход энергии. При недостаточном питании, сигналы голода от гипоталамуса активируют габаминаэргические нейроны, которые блокируют активацию симпатической системы для уменьшения термогенеза в бурой жировой ткани и уменьшения расхода энергии [32].

Имеются данные о том, что бурая жировая ткань, как и белая жировая ткань, регулирует энергетический гомеостаз в ответ на общий метаболический статус. В связи с этим описание процесса трансдифференцировки или взаимопревращения дало ключ к пониманию возможности превращения белой жировой ткани в бурую.

Существуют условия, такие как более высокая концентрация гормонов щитовидной железы, желчных кислот, натрийуретических пептидов и ретиноидов, которые увеличивают количество бурых адипоцитов в белой жировой ткани [33]. Развитие бурых адипоцитов в белой жировой ткани было связано с более низким риском развития ожирения и диабета [34-37], и это достигается при воздействии холода и при лечении агонистами  $\beta$ -адренергических рецепторов [38]. Напротив, превращение бурых адипоцитов в белые было продемонстрировано в моделях ожирения у животных, вызванных высококалорийной диетой [39].

### **Бежевая жировая ткань**

Жировые клетки, похожие на бурые адипоциты, с бежевой окраской и положительной экспрессией UCP1, вероятно, появляются в ответ на физические упражнения, воздействие холода или некоторых гормонов [40]. Они могут

накапливаться в типичных локализациях белой жировой ткани и были названы бежевыми адипоцитами.

Хотя бежевые адипоциты имеют сходные с бурыми адипоцитами характеристики, такие как морфология (они содержат несколько липидных вакуолей), они имеют различную анатомическую локализацию. В то время как бежевые адипоциты погружены в подкожные области белой жировой ткани, бурые адипоциты в основном находятся в поверхностных областях.

Физические упражнения являются стимулом, способствующим трансдифференцировке белой жировой ткани в бежевую жировую ткань. В 2012 году было обнаружено, что пептид, высвобождаемый скелетными мышцами, подвергнутыми физической нагрузке у грызунов, способен влиять на трансдифференцировку белой жировой ткани в бежевую. В культурах белых адипоцитов мышцей этот пептид превращал клетки в UCP1-положительные с бежевым фенотипом; этот пептид был назван иризином [41]; он присутствует в сыворотке крови, и его концентрация увеличивается после кратковременной тренировки. Увеличение циркулирующего иризина приводило к более высокой экспрессии митохондриальных генов и потреблению кислорода в белой жировой ткани. С тех пор возростал интерес к иризину, что привело к исследованию возможного влияния этого пептида на метаболизм белой жировой ткани и, следовательно, на ожирение [42].

У взрослых людей наиболее распространенными областями бурой жировой ткани являются надключичные и шейные депо [43]. Надключичная область богата бурыми и бежевыми адипоцитами, и было установлено, что ее метаболическая функция коррелирует с индивидуальным общим метаболическим профилем [44]. Клинические исследования показали, что у женщин масса бурой и бежевой жировой ткани больше, чем у мужчин, и она более активна. Также установлено, что высокая степень ожирения приводит к снижению активности и количества бурой и бежевой жировой ткани [45].

Адаптивный термогенез, развивающийся в ответ на холод сопровождается структурными изменениями в бурой жировой ткани человека, влияющими на энергетический гомеостаз. Например, изменение комнатной температуры с 24 до 19 и 17 °С увеличивает массу бурой жировой ткани, а также расход энергии за счет увеличения использования липидов и глюкозы [46]. Поскольку физическая активность и снижение температуры окружающей среды одновременно индуцируют выработку тепла и продукцию иризина в мышечной ткани, было изучено влияние этого гормона на трансдифференцировку белой жировой ткани человека. Выводы некоторых исследований показывают, что физическая тренировка у взрослых людей не приводит к значительному увеличению концентрации иризина, а также не способствует увеличению экспрессии генов, связанных с трансдифференцировкой жировой ткани, таких как UCP1, PGC-1 $\beta$  и PRDM16 [31]. Однако другие исследования показывают, что при воздействии холода секреция иризина аналогична секреции, вызываемой упражнениями с отягощениями. Francesco S. Celi отмечает, что иризин индуцирует превращение преадипоцитов человека в бежевые адипоциты, выделяя при этом больше тепла за счет термогенеза [46].

#### **1.4. Адипокины**

В конце 20 века возрос интерес к жировой ткани. Это было вызвано быстро растущим распространением ожирения во всем мире [47]. Крупным прорывом в восприятии жировой ткани как эндокринного органа стало открытие первого адипокина - лептина [48, 49]. К настоящему времени открыто и описано множество веществ, секретлируемых жировой тканью, активно изучаются их метаболические эффекты и вклад в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний [50-53]. Проведенные наблюдения позволили сделать вывод, что жировая ткань в физиологических количествах способствует поддержанию гомеостаза организма. Вещества, секретлируемые жировой тканью, контролируют энергетический,

липидный и углеводный обмен в организме и могут модулировать активность иммунной системы [54-57]. При ожирении жировая ткань перестает выполнять свои гомеостатические функции, что приводит к нарушению регуляции механизмов, поддерживающих гомеостаз и активации процессов метаболических нарушений [57-59].

#### 1.4.1. Лептин

Лептин представляет собой белок массой 16 кДа, состоящий из 167 аминокислот. Лептин - пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен, который преимущественно вырабатывается в зрелых клетках белой жировой ткани и энтероцитами в тонкой кишке. Гормон подавляет чувство голода в гипоталамусе, что приводит к уменьшению накопления жира в адипоцитах [60].

Синтез и секреция лептина зависят от объема жировой ткани [61-63]. Основные факторы, влияющие на уровень лептина в крови, включают массу жировой ткани и размер адипоцитов. Эти показатели показывают положительную корреляцию с синтезом лептина в жировой ткани и его уровнем в циркулирующей крови [64,65]. Лептин в настоящее время считается гормоном сытости [63]. Недостаток лептина приводит к повышению аппетита, увеличению массы тела и жировой ткани [77], а в свою очередь, повышение массы тела сопровождается увеличением секреции лептина [78].

По кровотоку транспортируется лептин в головной мозг и связывается с рецепторами в гипоталамусе, где вызывает репрессию генов, кодирующих нейропептид Y (NPY), и индукцию генов, кодирующих промеланокортин (POMC) и кортиколиберин (CRH) [62, 63]. Это приводит к снижению аппетита с последующим уменьшением жировой ткани и увеличением расхода энергии, что в конечном итоге приводит к снижению массы тела [63]. По мнению некоторых авторов, в ходе эволюции лептин появился как фактор защиты от голода или



ожирения в периоды избыточного поступления пищи. Лептин оказывает pleiotropic действие, влияя на многочисленные метаболические пути [66]. Исследования пациентов с ожирением показали, что уровень лептина увеличивается вместе с увеличением массы жировой ткани в организме, что подтверждает гипотезу о том, что адипоциты белой жировой ткани являются богатым источником этого гормона [67, 68]. Лептин повышает чувствительность к инсулину периферических тканей, увеличивает поглощение и окисление глюкозы в скелетных мышцах [69]. Также лептин влияет на термогенез посредством регуляции митохондриальных белков, специфичных для бурой жировой ткани. Он участвует не только в метаболизме липидов, глюкозы и иммунном ответе организма, но и в контроле артериального давления, свертывании крови и фертильности [70, 71, 72].

Лептин считается потенциальным маркером осложнений, связанных с ожирением [73, 74, 75]. Повышенные уровни лептина сопряжены с развитием атеросклероза [73, 74] и невропатии [75]. При ожирении может возникать гиперлептинемия с сопутствующей резистентностью к лептину в гипоталамических центрах [76].

#### **1.4.2. Адипонектин**

Адипонектин полипептидный гормон с антидиабетической, противовоспалительной и антиатерогенной активностью [79]. Адипонектин повышает уровень ЛВП и снижает уровень триглицеридов, этим обусловлена его защитная функция при ССЗ. При низкокалорийной диете и физических тренировках уровень циркулирующего в крови адипонектина повышается, в то время как при висцеральном ожирении - сильно снижается [80, 81]. Главной мишенью адипонектина в печени и скелетных мышцах является 5-АМФ-активируемая

протеинкиназа, которая активируется адипонектином, что приводит к увеличению расхода энергии.

Антиатеросклеротическое действие адипонектина объясняется тем, что он тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, индуцированную соматотропином [82, 83]. Кроме того, данный адипокин тормозит индуцированную ФНО $\alpha$  адгезию моноцитов к эндотелию [84], фагоцитоз, стимулированную ФНО $\alpha$  продукцию макрофагов, образование пенистых клеток в стенке артерий [85]. Наконец, адипонектин стимулирует продукцию эндотелиальных клеток [86, 87], что также объясняет его защитное действие в отношении сосудистой стенки [182].

Исследования *in vitro* показали, что адипонектин оказывает антиатерогенное действие за счет ингибирования адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам и превращения макрофагов в пенистые клетки [88, 89]. Более того, адипонектин оказывает антиатерогенное действие при активации эндотелиальных клеток за счет снижения продукции молекул адгезии и подавления TNF $\alpha$  и фактора транскрипции NF $\kappa$ B [90]. Более того, он ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, усиливает синтез оксида азота и стимулирует ангиогенез [73,91]. Многочисленные исследования представляют адипонектин как противовоспалительный цитокин [92-94]. Также было показано, что адипонектин напрямую увеличивает продукцию IL10 макрофагами и снижает продукцию провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL6 [94]. Адипонектин ингибирует экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках сосудов и продукцию цитокинов в макрофагах, тем самым подавляя воспалительные процессы, возникающие на ранних стадиях атеросклероза и микроангиопатии [95, 96]. Снижение уровня адипонектина ассоциировано с наличием ожирения, также в более низких концентрациях определяется при наличии АГ [64].

Адипонектин является единственным адипокином, который показывает отрицательную корреляцию с объемом висцеральной жировой ткани [91]. Противовоспалительные эффекты адипонектина включают как подавление продукции провоспалительных факторов (TNF $\alpha$ , IL6, CRP и др.), так и модуляцию

экспрессии противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10. С другой стороны, провоспалительные факторы подавляют выработку адипонектина и регулируют его уровень [91].

При абдоминальном ожирении и атеросклерозе наблюдается выраженное снижение уровня адипонектина в крови на фоне повышения содержания лептина [97, 98]. Установлено, что увеличение секреции адипонектина коррелирует с уменьшением риска заболеваемости СД 2 типа независимо от других факторов [99, 100].

### 1.4.3. Резистин

Резистин представляет собой адипокин, участвующий в развитии резистентности к инсулину, что отражено в названии молекулы [101, 102]. Резистин представляет собой полипептид с молекулярной массой 12 кДа, принадлежащий к уникальному семейству резистин-подобных молекул, богатых цистеином [101]. Основными источниками синтеза резистина являются воспалительные клетки периферической крови - моноциты и макрофаги. У человека резистин участвует в процессе воспаления, вызванном ожирением, а также в развитии атеросклеротических изменений в сосудах и СД 2 типа [103].

Резистин обычно присутствует в плазме в виде тримера или гексамера и нацелен на специфические рецепторы Toll Like Receptor 4 (TLR4) или белок 1, ассоциированный с аденилатциклазой (CAP1). При связывании с TLR4 и CAP1 резистин может запускать различные пути передачи внутриклеточного сигнала, вызывая воспаление сосудов, накопление липидов и развитие атеросклеротических бляшек. Проатеросклеротические эффекты резистина проявляются в различных типах клеток, воздействуют на эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов и макрофаги, которые приводят к разнообразным повреждениям ССС от

дислипидемии, образования атеросклеротических бляшек и ремоделирования левого желудочка сердца [104, 182].

Процесс регулирования углеводного и липидного обмена не ограничивается вышеперечисленными адипокинами. Следует отметить, что их количество значительно шире, например, в данных процессах принимают участие висфатин, химерин, чемерин, оментин. Однако наиболее важными являются лептин, адипонектин, резистин.

### **1.5. Ожирение и ишемическая болезнь сердца**

Ожирение тесно связано с атеросклерозом коронарных артерий. Исследование, проведенное на молодых пациентах, показало, что развитие атеросклероза начинается за несколько десятков лет до манифестации ИБС. Атеросклеротические поражения сосудов у пациентов с ожирением встречаются чаще и прогрессируют по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Согласно длительным исследованиям, которые проводились в течении двух десятилетий, ожирение может являться независимым фактором риска ишемической болезни сердца. Увеличение массы тела на 10 кг увеличивает риск ишемической болезни сердца на 12%. Кроме того, в случае ИМбпСТ, поражающего молодых людей, избыточный вес может считаться наиболее важным фактором риска в сравнении с курением. Чем выше ИМТ, тем раньше развивается ИМбпСТ. Такая же взаимосвязь может наблюдаться и в случае ИМпСТ [105]. На основании имеющихся данных ожирение является независимым фактором риска развития ИМпСТ в молодом возрасте [106], но в то же время избыточный вес может быть связан и с другими сосудистыми событиями. Увеличение ИМТ на одну единицу вызывает повышение риска ишемического инсульта на 4% [178] и геморрагического инсульта на 6% [107].

## 1.6. Дисфункция жировой ткани и атеросклероз

При ожирении дисфункция белых адипоцитов возникает, когда избыточный поток циркулирующих жирных кислот в жировую ткань превышает способность адипоцитов запасать избыточную энергию в виде триглицеридов. Дисфункциональные белые адипоциты выделяют больше жирных кислот из-за повышенного базального липолиза и резистентности к инсулину. Липолиз и последующее увеличение циркулирующих свободных жирных кислот приводят к развитию гипертриглицеридемии и резистентности к инсулину в периферических органах [108]. Кроме того, свободные жирные кислоты активно участвуют в модулировании нескольких сигнальных путей, опосредующих воспаление в клетках, участвующих в развитии атеросклероза [109]. Помимо высвобождения жирных кислот, дисфункция белых адипоцитов связана с активацией воспалительных и апоптотических сигнальных путей, стрессом эндоплазматического ретикулама, повышенным высвобождением провоспалительных адипокинов и хемокинов [110]. Напротив, некоторые адипокины, такие как адипонектин и оментин, предотвращающие развитие атеросклероза, снижаются при прогрессировании ожирения [111, 112]. Таким образом, индуцируя дислипидемию и воспаление, секретирова повышенные уровни провоспалительных адипокинов или снижая уровни противовоспалительных адипокинов, белая жировая ткань отрицательно влияет на прогрессирование развития атеросклероза при ожирении [113, 114]. Активация бурой жировой ткани снижает уровень общего холестерина [115-117]. Бурая жировая ткань все чаще признается потенциальной терапевтической мишенью в профилактике развития атеросклероза [118, 119].

## 1.7. Визуализация жировой ткани

Несмотря на то, что о наличии бурой жировой ткани у взрослых людей сообщалось еще в 1972 году [123], до 2009 года научное и медицинское сообщество в значительной степени игнорировало ее значимость для взрослых людей. *In vivo* обнаружение активности бурой жировой ткани при проведении позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-ФДГ датируется 1996 годом [124]. Однако только в 2002 г. совместно зарегистрированные изображения ПЭТ/КТ позволили обнаружить, что повышенное симметричное поглощение 18F-ФДГ, наблюдаемое в шейном и грудном отделах позвоночника у больных раком, первоначально приписываемое мышечному поглощению, было связано с активацией бурой жировой ткани [125]. Первоначально считавшееся отрицательным эффектом, обнаружение активной бурой жировой ткани у взрослых людей вызвало научный интерес только после 2009 г., когда в *New England Journal of Medicine* были опубликованы сразу три публикации [126-128] о глюкозозависимой жировой ткани, обнаруженной у взрослых людей при ПЭТ/КТ-сканировании, которая была подтверждена как бурая жировая ткань биопсией и молекулярно-биологическими анализами.

За последние 10 лет были использованы различные методы визуализации для обнаружения и понимания роли бурой жировой ткани у взрослых людей. В то время как по этическим причинам биопсия была ограничена в основном трупами или тканями, иссеченными в рамках онкологических процедур [129], методы биомедицинской визуализации позволили изучить морфологию и функцию этой ткани *in vivo*.

Методы томографической визуализации, такие как ПЭТ, КТ и МРТ, позволили обнаружить бурую жировую ткань, обеспечив при этом информацию с пространственным разрешением о ее морфологии и функциональных свойствах. Большое количество текущих исследований и недавних публикаций, касающихся биомедицинской визуализации бурой жировой ткани, говорит, как об

огромном интересе к исследованиям бурой жировой ткани, так и о важности высококачественной неинвазивной визуализации.

С 2009 года в большинстве исследований визуализации бурой жировой ткани использовался ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для выявления активной бурой жировой ткани [130], несмотря на многие известные ограничения [131]: во-первых, воздействие ионизирующего излучения является серьезной проблемой при применении ПЭТ для изучения бурой жировой ткани, особенно для лонгитюдных исследований на здоровых, молодых или педиатрических популяциях. Во-вторых, жирные кислоты гидролизуются из внутриклеточных триглицеридов, а не глюкозы, являются основными субстратами окислительного метаболизма бурой жировой ткани [132]. Поскольку в бурой жировой ткани глюкоза участвует в процессе липогенеза *de novo*, который сильно зависит от содержания внутриклеточных липидов, поглощение глюкозы в бурой жировой ткани может не всегда отражать ее термогенную активность [133]. Таким образом, лежащее в основе предположение о том, что поглощение глюкозы отражает термогенную активность ткани было подвергнуто сомнению [134, 135].

Из-за низкого анатомического пространственного разрешения ПЭТ обычно сочетают либо с КТ (ПЭТ/КТ), либо с МРТ (ПЭТ/МРТ). При ПЭТ/КТ метаболически активная бурая жировая ткань идентифицируется как ткань с радиоплотностью от -100 до -30 единиц Хаунсфилда (HU) на КТ-изображениях [136]. Во время активации можно наблюдать дальнейшее увеличение радиоплотности ткани примерно на 10 HU в надключичных областях, которые, как известно, содержат бурую жировую ткань [137]. Однако из-за широкого перекрытия значений единиц Хаунсфилда между бурой и белой жировой тканью практически невозможно отличить бурую жировую ткань от белой, исключительно на основе одного измерения КТ. Двухэнергетическая КТ (DECT) была предложена как способ отличить бурую от менее гидратированной белой жировой ткани [138]. Однако радиационное облучение, связанное с КТ-исследованиями, делает продольные КТ-исследования у здоровых добровольцев невыполнимыми.

Небольшие исследования на мышах и людях также изучали использование ультразвука с контрастным усилением (CEUS) для обнаружения бурой жировой ткани [139, 140]. Во время адренергической стимуляции у мышей и холодовой активации у людей с помощью CEUS было обнаружено увеличение кровотока бурой жировой ткани. Низкая стоимость УЗИ привлекательна для исследования бурой жировой ткани, однако у лиц с ожирением развитие гипертрофии тканей приводит к снижению плотности сосудов тканей и к уменьшению кровотока в тканях, что приводит к ухудшению качества УЗ-изображения [141].

МРТ обеспечивает хорошее качество контрастирования тканей и пространственное разрешение по сравнению с другими методами томографической визуализации. Контраст в МР-изображениях определяется химическим составом и морфологией интересующей ткани, которые напрямую влияют на частоту, плотность, диффузию и релаксационные свойства полученных изображений. При планировании последовательности МР-импульсов, можно выделить одно свойство по сравнению с другим. Таким образом, можно использовать обнаруживаемые МРТ эндогенные различия между белой и бурой жировыми тканями для дифференциации этих двух тканей. Благодаря отсутствию излучения МРТ можно безопасно применять во всех возрастных группах, в том числе при длительном наблюдении за пациентами.

### **1.8. Магнитно-резонансная спектроскопия**

МРС позволяет получить информацию о химическом составе исследуемой ткани неинвазивным способом *in vivo*. Большим преимуществом МРС является то, что ее можно использовать для получения динамической информации, например, для определения реакции на физиологическую нагрузку. В отличие от других неинвазивных методов визуализации МРС не подвергает субъектов воздействию ионизирующего излучения. Кроме того, МРС не требует инъекции контрастного вещества (гадолиния), которое может быть ограничивающим фактором у



пациентов с почечной недостаточностью. МРС основана на тех же физических принципах, что и МРТ. С помощью МРС вместо создания изображения создается спектр, в котором можно различать различные пики и приписывать их различным химическим группам и метаболитам, что позволяет проводить неинвазивную количественную оценку метаболитов.

МРС считается золотым стандартом для неинвазивного определения уровня жировой ткани в печени. Печень является центральным органом липидного обмена. Печень может не только хранить жир, но также является органом, ответственным за синтез холестерина, липонез, производство триглицеридов и липопротеинов. При проведении МРС печени генерируется спектр, в котором доминирующие резонансы исходят от липидов (группы  $\text{CH}^2$  и  $\text{CH}^3$ ) и воды ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Как и в скелетных мышцах,  $\text{CH}^2$  резонанс обычно нормализуется по отношению к водному резонансу (выражается в процентах от водного резонанса), что позволяет проводить относительную количественную оценку внутрипеченочного содержания липидов. Эта методика прошла валидацию и показала аналогичные результаты с измерениями при биопсии ткани печени [142].

В норме содержание липидов в печени ниже 5%. Когда содержание липидов в печени превышает это значение, это описывается как гепатостеатоз или жировая дистрофия печени. Злоупотребление алкоголем ранее было одной из ведущих причин гепатостеатоза, в настоящее время с увеличением распространенности ожирения и СД 2-го типа увеличивается распространенность неалкогольной жировой болезни печени [143]. В конечном итоге жировая болезнь печени может трансформироваться в фиброз и криптогенный цирроз, что может привести к печеночной недостаточности и развитию гепатоцеллюлярной карциномы [144].

Аналогичная методика может быть использована для расчета содержания воды в жировых тканях. Наиболее значимое депо бурой жировой ткани локализовано в надключичной области [145].

### 1.9. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа

В таблице 1 приведены основные представители группы агонистов глюкагон подобного пептида 1 типа.

**Таблица 1. Основные представители агонистов рецепторов ГПП-1**

Действующее вещество	Дозировка	Кратность приема	Длительность действия	Одобрено в РФ
<b>Эксенатид (Баета)</b>	5 мкг → (через 1 месяц) 10 мкг п/к	2 раза в сутки	12 часов	2011
<b>Ликсисенатид (в РФ Соликва соло стар в комбинации с инсулином гларгин)</b>		1 раз в сутки	24 часа	2021
<b>Лираглутид (виктоза, саксенда)</b>	0,6→1,2→1,8 мг п/к	1 раз в сутки	24 часа	Виктоза – 2010, саксенда – 2016
<b>Дулаглутид (трулисити)</b>	0,75→1,5 мг п/к	1 раз в неделю	168 часов	2022
<b>Албиглутид</b>		1 раз в неделю	168 часов	-
<b>Семаглутид (оземпик)</b>	0,25→0,5→1,0 мг п/к	1 раз в неделю	168 часов	2019
<b>Семаглутид (ребелсас) для перорального приема</b>	3→ 7мг→ 14 мг per os	1 раз в сутки	24 часа	2021

Ожирение требует комплексного подхода к профилактике и лечению. Бариатрическая хирургия является наиболее эффективной медицинской терапией для снижения веса при морбидном ожирении, но необходимы менее агрессивные методы лечения, учитывая возможные интра-, послеоперационные осложнения.

Препаратами, которые исходно разрабатывались для лечения СД 2 типа, а в последующем продемонстрировали свою эффективность в лечении ожирения, являются препараты на основе инкретинов - агонисты рецепторов ГПП-1. За счет активации рецептора ГПП-1 они не только играют важную роль в стимуляции секреции инсулина после еды, но благодаря своим внепанкреатическим действиям, как периферическим, так и центральным, они также помогают снизить массу тела, способствуя насыщению и задерживая опорожнение желудка [122]. Именно эти препараты продемонстрировали влияние на твердые конечные точки у больных с сердечно-сосудистой патологией атеросклеротического генеза. Агонисты рецепторов ГПП-1 снижают вес, улучшают гликемию, уменьшают количество сердечно-сосудистых событий у людей с СД 2 типа и имеют дополнительные кардиопротективные эффекты [181].

Одной из главных целей при лечении пациентов с ожирением и СД 2 типа в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (в т.ч. атеросклеротического генеза) является снижение риска развития фатальных и нефатальных ССО. В данной когорте пациентов этого можно достичь добавлением к терапии агонистов рецепторов ГПП-1 [120, 121], имеющих доказанную в клинических исследованиях STEP, SELECT, SUSTAIN и LEADER эффективность в отношении снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, а также усиления кардиопротекции и нефропротекции.

В настоящее время препараты агонистов рецепторов ГПП-1 вводят два раза в день (экзенатид), один раз в день (ликсисенатид и лираглутид) или один раз в неделю (дулаглутид, албиглутид и семаглутид). Недавно был одобрен ежедневный пероральный препарат семаглутида, который продемонстрировал клиническую эффективность, близкую к препарату для подкожного введения один раз в неделю. Все агонисты рецепторов ГПП-1 имеют общие механизмы действия: усиление индуцированной гипергликемией секреции инсулина, подавление секреции глюкагона при гипер- или эугликемии, замедление опорожнения желудка, предотвращающее значительный прирост гликемии после еды, за счет чего

происходит снижение потребления калорий и массы тела. Семаглутид характеризуется большей эффективностью в отношении снижения уровня глюкозы в плазме, а также массы тела.

## Глава 2. Материалы и методы

### 2.1. Дизайн исследования

В исследование включено 175 пациентов, из которых:

1. 135 пациентов с ожирением (с наличием или отсутствием СД 2 типа и ИБС)
2. 20 пациентов группа сравнения (с наличием атеросклероза без ожирения и без СД 2 типа)
3. 20 здоровых добровольцев

При включении в исследование было подписано информированное согласие, проведен сбор анамнеза, произведен забор крови (всем пациентам), проведена МРС печени, ПЖК (подкожно-жировой клетчатки) шеи и надключичной ямки (части пациентов, n=115). Группе пациентов (n=44), принимающих агонисты ГПП-1 в динамике через 6 месяцев на фоне терапии агонистами рецепторов ГПП-1 была проведена контрольная МР-спектроскопия ПЖК шеи, надключичной ямки и печени, а также произведён забор крови для определения уровня адипонектина, лептина, резистина, методом ИФА и НОМА-IR.

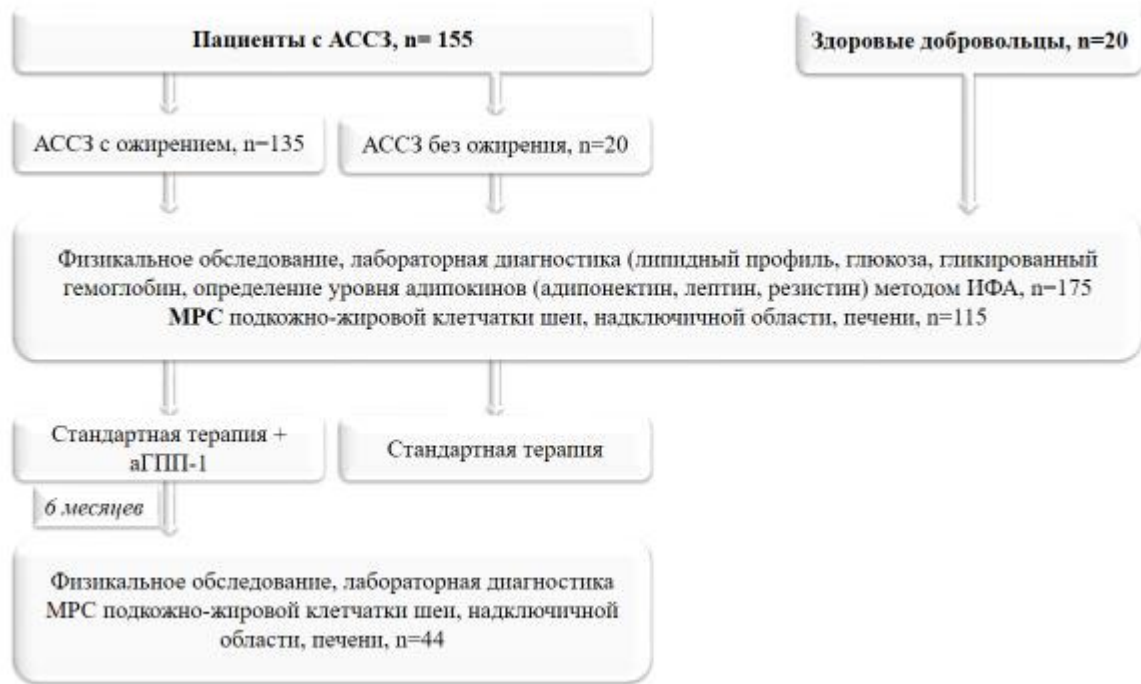
#### Критерии исключения из исследования:

- ОКС в течение последних 6 месяцев
- проведение эндоваскулярного или хирургического лечения коронарных артерий в течение последних 6 месяцев
- сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA
- декомпенсированные пороки сердца
- сахарный диабет 1 типа
- почечная (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин) и печеночная недостаточность
- гипо- или гипертиреоз
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
- инфекционные заболевания

- алкоголизм или употребление наркотических средств, психические расстройства
- беременность
- хронические заболевания в стадии обострения и онкологические заболевания с активностью процесса в течение последних 5 лет
- противопоказания к проведению МРС (наличие ЭКС, ферромагнитные или электромагнитные имплантаты среднего уха, большие металлические имплантаты, ферромагнитные осколки, кровоостанавливающие клипсы сосудов головного мозга, искусственные клапаны сердца, искусственные суставы, аппараты металлоостеосинтеза, инсулиновые помпы, кохлеарные импланты, клаустрофобия)
- приём агонистов рецепторов ГПП-1

Оценка соответствия пациента критерием включения/исключения и подписание информированного согласия на участие пациента в исследовании были выполнены на 1 визите.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе всем пациентам и здоровым лицам проводились: антропометрическое, общеклиническое обследования, определение содержания в плазме крови ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ; определение уровня адипонектина, лептина, резистина, инсулина в сыворотке крови; расчет НОМА-IR; МРС жировой ткани надключичной области, ПЖК шеи и печени.



**Рисунок 2.** Дизайн исследования

В рамках второго этапа проведена оценка влияния терапии агонистами рецепторов ГПП-1 на изменение соотношения бурой и белой жировой ткани по данным МРС, оценки плазменных уровней адипонектина, резистина, лептина, липидного профиля у пациентов с ожирением.

Для проведения терапии агонистами рецепторов ГПП-1 (семаглутидом и лираглутидом) было отобрано 70 человек. Средний возраст больных составил  $55 \pm 11$  лет. Пациентам проводилась медикаментозная терапия в течение 6 месяцев одним из агонистов рецепторов ГПП-1. Часть пациентов самостоятельно отменила препарат в виду наличия побочных эффектов в виде тошноты, а также ввиду снижения веса, которое пациенты сочли достаточным. Полностью завершили курс терапии 44 человека.

Исходно и через 6 месяцев проводилось антропометрическое, общеклиническое обследование пациентов; определение содержания в плазме крови ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ; определение уровня адипонектина, лептина, резистина, инсулина в сыворотке крови; расчет НОМА-IR; МРС жировой ткани надключичной области, ПЖК шеи и печени.

На старте лечения пациентам с ожирением, включенным в исследование, с СД 2 типа (n=27) назначался семаглутид, без СД 2 типа (n=17) лираглутид. В течение 4-х недель проводилось титрование дозы препарата. Семаглутид вводился подкожно с титрацией дозы – первые 4 недели по 0,5 мг 1 раз в неделю подкожно, с 5 недели 1,0 мг 1 раз в неделю подкожно. Лираглутид вводился с титрацией дозы – 0,6 мг п/к ежедневно 4 недели, с 5 недели 1,2 мг п/к ежедневно, с 9 недели 1,8 мг п/к ежедневно.

## 2.2. Объект исследования

В работу было включено 175 человек, из которых 135 человек с ожирением, группа сравнение – 20 пациентов без ожирения с атеросклерозом, 20 здоровых добровольцев. Всем пациентам определен уровень адипокинов (адипонектина, лептина и резистина). МРС надключичной области, ПЖК шеи и печени выполнена 75 пациентам с ожирением исходно и 44 пациентам через 6 месяцев терапии агонистами рецепторов ГПП-1, 20 пациентам без ожирения и атеросклерозом и 20 здоровым добровольцам.

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД 2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [ВОЗ].

Ожирение определялось как повышение ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>. При ИМТ - 30-34 кг/м<sup>2</sup> пациента относили к ожирению I степени, 35-39 кг/м<sup>2</sup> – II степени, 40 кг/м<sup>2</sup> и более – к III степени ожирения.

Для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения проводилось измерение окружности талии с помощью гибкого сантиметра: ОТ  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин является диагностическим критерием абдоминального ожирения.



Достоверными критериями диагностики метаболического синдрома (МС) по данным ВОЗ являются наличие 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- АГ - АД > 140/90 мм рт.ст.
- повышение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л
- снижение концентрации ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин
- повышение содержания ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л
- гипергликемия натощак — глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л
- Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — глюкоза в плазме крови через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста в пределах > 7,8 и < 11,1 ммоль/л.

Набор пациентов происходил среди лиц, проходящих амбулаторное и стационарное обследование в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Обследование пациентов проводилось на базе Отдела атеросклероза, Лаборатории фенотипов атеросклероза, Отдела томографии, Отделения клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (протокол № 261 от 26.10.2020).

## 2.3. Методы исследования

1. **Общеклинические:** осмотр, сбор анамнеза, опрос с оценкой наличия классических факторов риска атеросклероза, (данные о наличии СД 2 типа, метаболического синдрома, ИБС, реваскуляризации миокарда в анамнезе, недостаточности кровообращения, синдром перемежающейся хромоты), а также длительности и адекватности гиполипидемической, гипогликемической терапии.
2. **Инструментальные методы:** МРС надключичной ямки, ПЖК шеи и печени.
3. **Лабораторная диагностика:**

Определение уровня глюкозы, креатинина, АСТ, АЛТ, ОХС, ТГ, ХС ЛВП в сыворотке крови. Уровень ХС ЛНП рассчитан по формуле Фридвальда:  $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$  (ммоль/л). Определение адипонектина, лептина, резистина выполнено методом ИФА. Индекс НОМА-IR был рассчитан по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ . При повышении уровня глюкозы или инсулина натощак индекс НОМА-IR, соответственно, растет. В норме у здоровых людей показатель Индекса НОМА-IR находится в пределах от 0 до 2,7.

### 2.3.1 Антропометрические измерения

Антропометрические измерения проводились утром натощак, включающие измерение роста, массы тела, ОТ обследуемого. Обследуемый находился без обуви и верхней одежды. Массу тела измеряли на стандартизированных медицинских электронных весах ВЭМ-150 «Масса-К» (Россия) с точностью до 100 г. Рост измерялся без обуви при помощи стандартного ростомера с точностью до 1 см. ИМТ рассчитывался путем деления показателя массы тела (кг) на показатель роста, возведенного в квадрат ( $\text{м}^2$ ). Наличие ИМТ  $30 \text{ кг/м}^2$  и более соответствовало ожирению согласно классификации Международной группы по ожирению ВОЗ.

**Таблица 2. Классификация ожирения по ИМТ, ВОЗ, 1997 г.**

<b>Масса тела</b>	<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	<b>Риск сопутствующих заболеваний</b>
<b>Дефицит массы тела</b>	<18,5	Низкий (повышен рис других заболеваний)
<b>Нормальная масса тела</b>	18,5-24,9	Обычный
<b>Избыточная масса тела</b>	25,0-29,9	Повышенный
<b>Ожирение I степени</b>	30,0-34,9	Высокий
<b>Ожирение II степени</b>	35,0-39,9	Очень высокий
<b>Ожирение III степени</b>	≥ 40	Чрезвычайно высокий

### **2.3.2 Лабораторные методы исследования**

Лабораторные методы были выполнены в лаборатории нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Забор крови осуществлялся из вены натошак после 12 часов голодания. Проводилось биохимическое исследование венозной крови на оценку уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозы, креатинина, АСТ, АЛТ, инсулина. Рассчитывался индекс резистентности к инсулину (НОМА-IR) с помощью формулы:  $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натошак (мкЕд / мл)} \times \text{глюкоза натошак (ммоль/л)} / 22,5$ .

Всем обследуемым проводилось определение лептина, адипонектина и резистина методом ИФА на базе лаборатории нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Забор крови производился с помощью венопункции с применением вакуумных систем, пробирки с этилендиаминтетраацетатом. Полученные образцы крови центрифугировались в течение 15 мин при 3500 оборотах в минуту при температуре +8 С. Полученная сыворотка распределялась в микропробирки по 0,5 мл. В последующем образцы замораживались при температуре -70 С и хранились до одномоментного выполнения исследования. В состоянии заморозки материал хранился не более 1,5 лет.

Определение уровня адипокинов проводилось на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450нм). Обработка данных выполнялась с помощью алгоритма 4PL (Adiponectin ELISA (Mediagnost, Cat E09, Lot 260319, Exp.2021-04-25), Leptin ELISA (DBC, Cat749-2310, Lot201930, Exp2021-08), Human Resistin ELISA (Biovendor, REF RD191016100, Lot E19-088, Exp2021-04). Результат представлен в пг/мл.

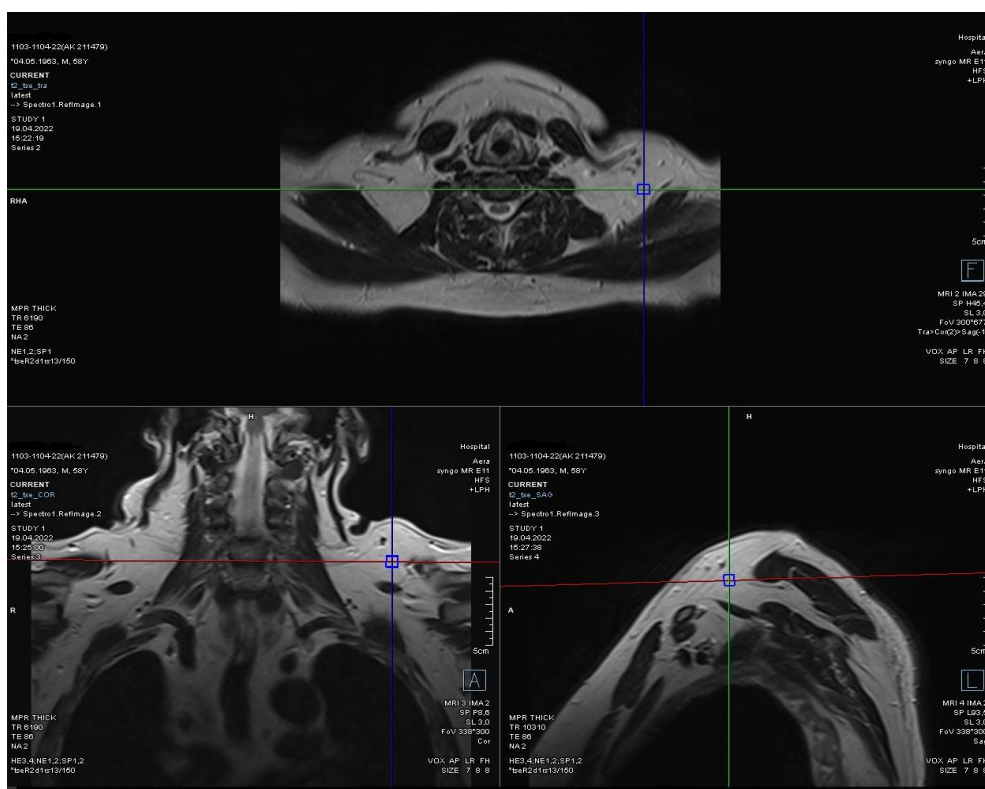
### **2.3.3 Инструментальные методы исследования**

#### **Магнитно-резонансная спектроскопия жировой ткани**

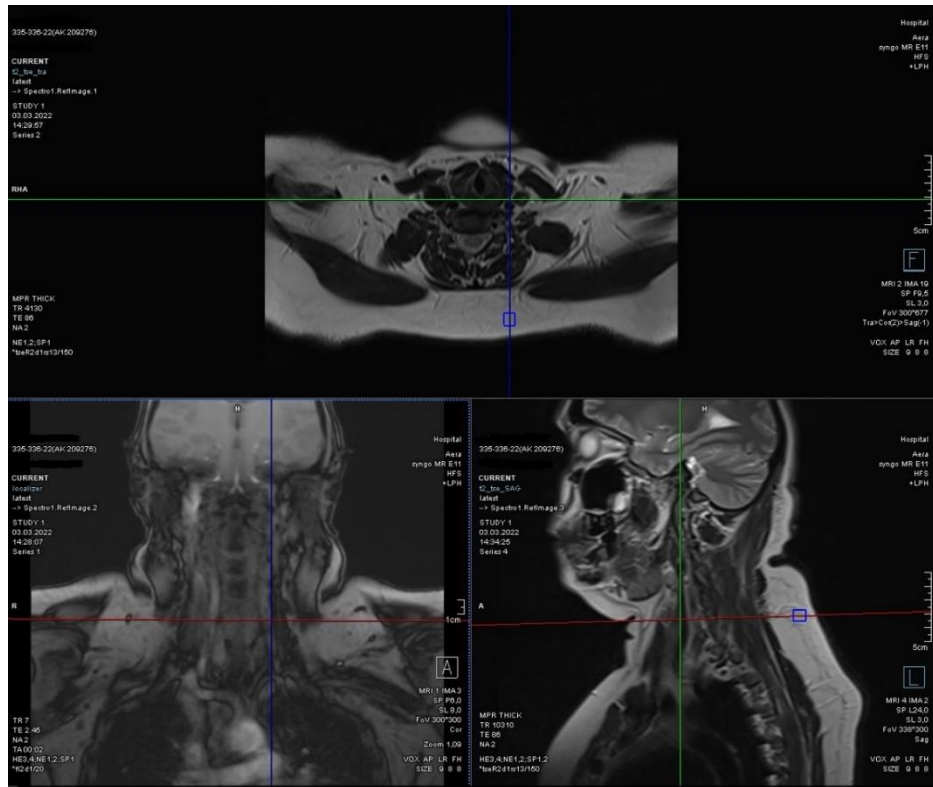
Исследование проведено по разработанному в ФГБУ НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова Минздрава России протоколу МРС, направленному на количественную оценку компонентов жировой ткани в надключичной области, ПЖК шеи и жировой ткани печени [175]. МРС проводилась на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera 1.5 T при комнатной температуре 25 С, с использованием катушек для головы, шеи и брюшной полости. После картирования поля были получены T2-взвешенные изображения области шеи и плеч в трех проекциях – сагитальной, фронтальной и поперечной, а также брюшной полости в трех проекциях. Размер вокселя был выбран 10 × 10 × 10 мм. Стандартные

спектроскопические параметры включали TR = 2000 мс, TE = 50 мс, ширину полосы = 2000 Гц/см и количество повторений = 50.

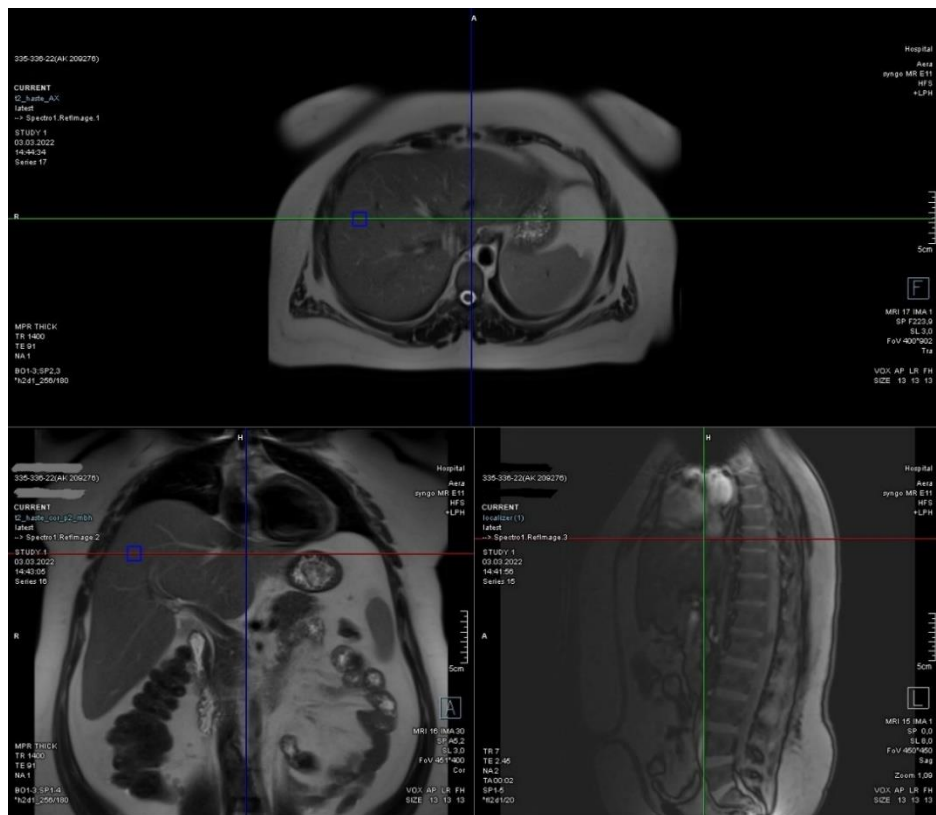
После получения срезов в трех проекция проводилась установка вокселя в жировом депо левой надключичной области (рис. 3А), ПЖК шеи (рис. 3Б) и печени (рис. 3В) для измерения содержания воды и триглицеридов. Для снижения вероятности появления артефактов на спектральной кривой было необходимо правильное позиционирование на изображениях паренхимы печени, надключичной области и ПЖК спектроскопического вокселя, избегая крупные сосуды и желчные протоки. Проведение МРС печени выполнялось с задержкой дыхания длительностью 10-15 секунд. Время сканирования занимало около 20 минут без введения контрастного усиления.



*Рисунок 3А. Позиционирование спектроскопического вокселя у пациента с ожирением в левом надключичном депо*

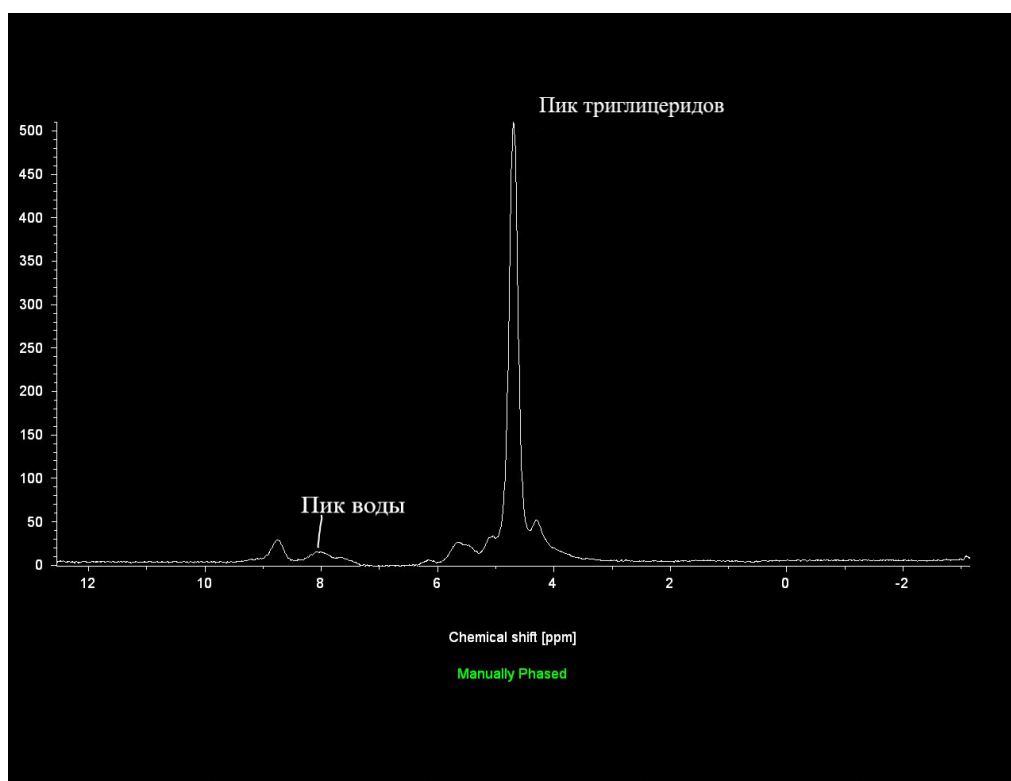


*Рисунок 3Б. Позиционирование спектроскопического вокселя у пациента с ожирением в ПЖК шеи*

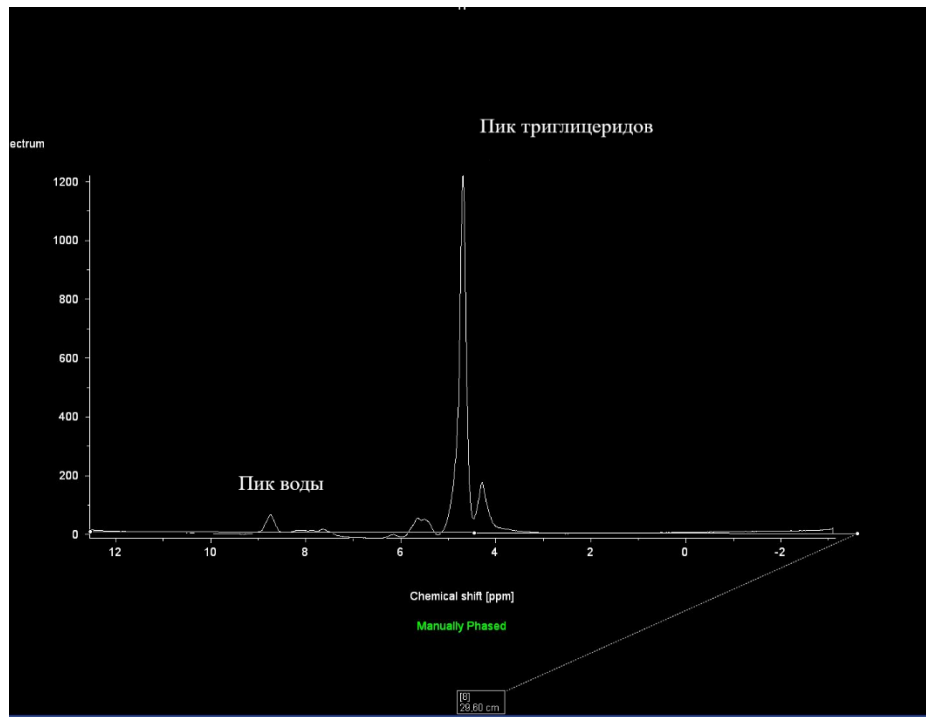


*Рисунок 3В. Позиционирование спектроскопического вокселя на печени у пациента с ожирением*

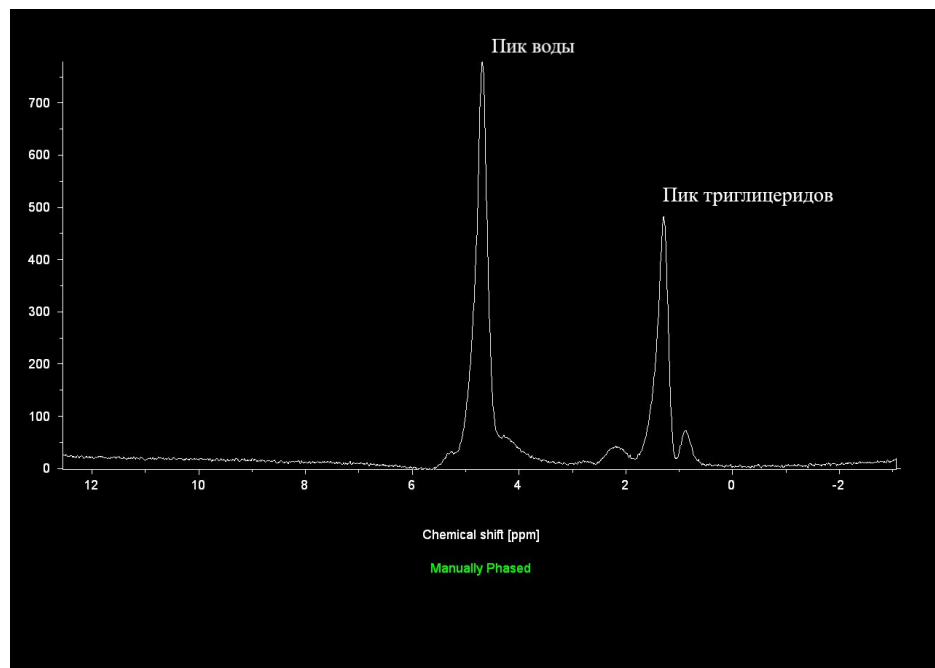
Обработка спектров (шумовую фильтрацию, коррекцию базовой фазы и подгонку пиков) проводилась с помощью программного обеспечения Syngo.via (Siemens, Healthinners, Германия). Содержание триглицеридов в надключичной области (рис. 4А), ПЖК (рис. 4Б), печени (рис. 4В) определяли путем интегрирования для каждого спектра частотной области и выражения результата в процентах от водного сигнала ( $\% \text{ триглицеридов} = \frac{S_T}{(S_B + S_T)} \times 100\%$ ), где  $S_T$  – площадь под пиком триглицеридов,  $S_B$  – площадь под пиком воды.



*Рисунок 4А. Спектр протонной МРС надключичной области пациента с ожирением*

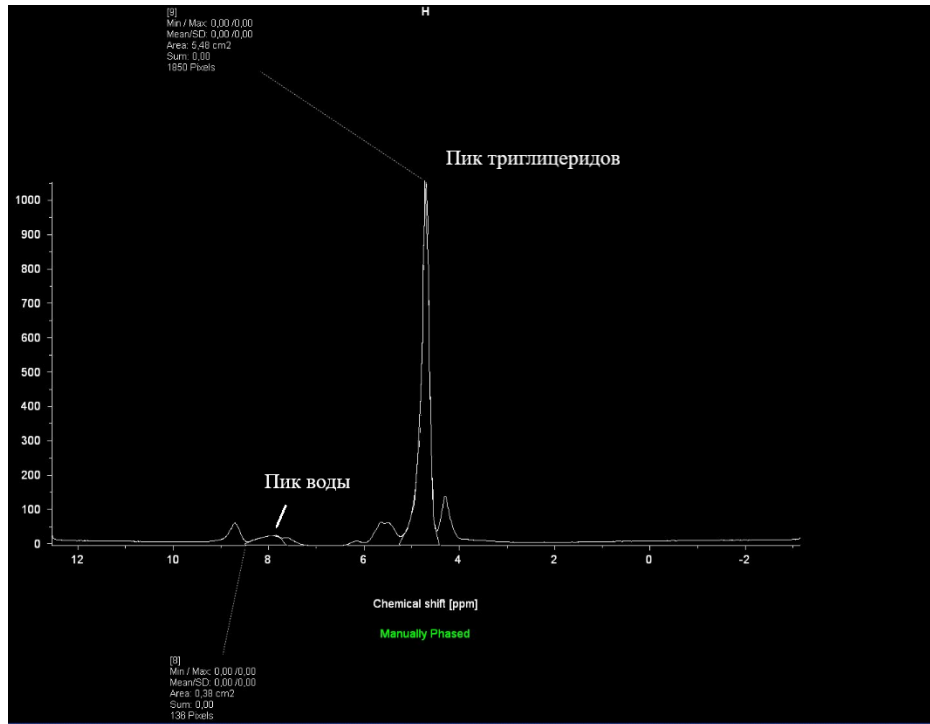


*Рисунок 4Б. Спектр протонной МРС ПЖК шеи пациента с ожирением*



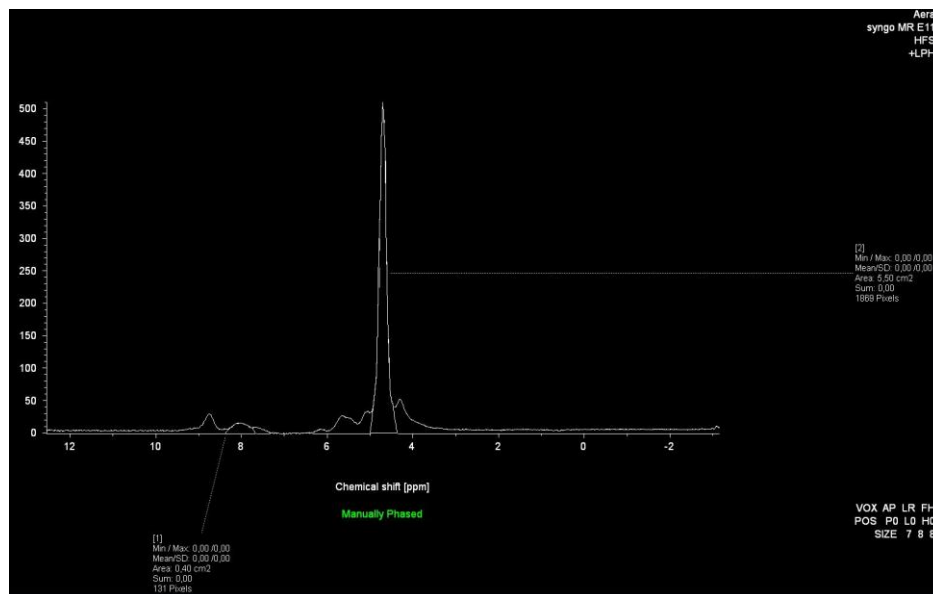
*Рисунок 4В. Спектр протонной МРС печени пациента с ожирением и выраженным жировым гепатозом*



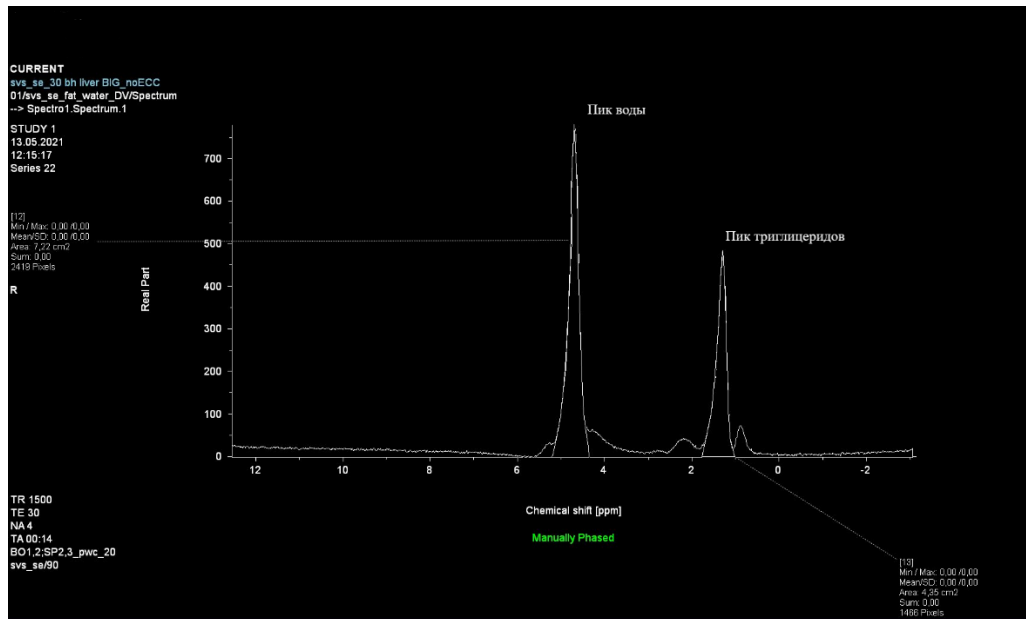


*Рисунок 5. Обработка спектров ПЖК шеи в программе SyngoVia с расчетом уровня липидов и воды (Уровень триглицеридов составил – 93,5 %)*

Была использована ручная регулировка фазы спектра для достижения интеграции линий спектра, выравнивания изолинии и обработка (рис. 5-7).

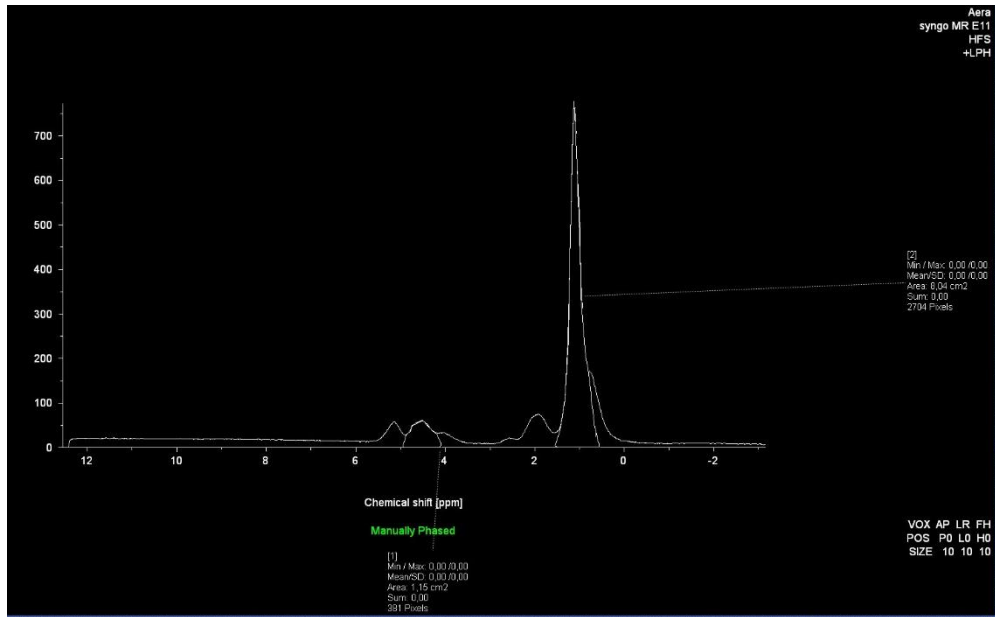


*Рисунок 6. Обработка спектров надключичной области в программе SyngoVia с расчетом уровня липидов и воды (Уровень триглицеридов составил – 93,2 %)*

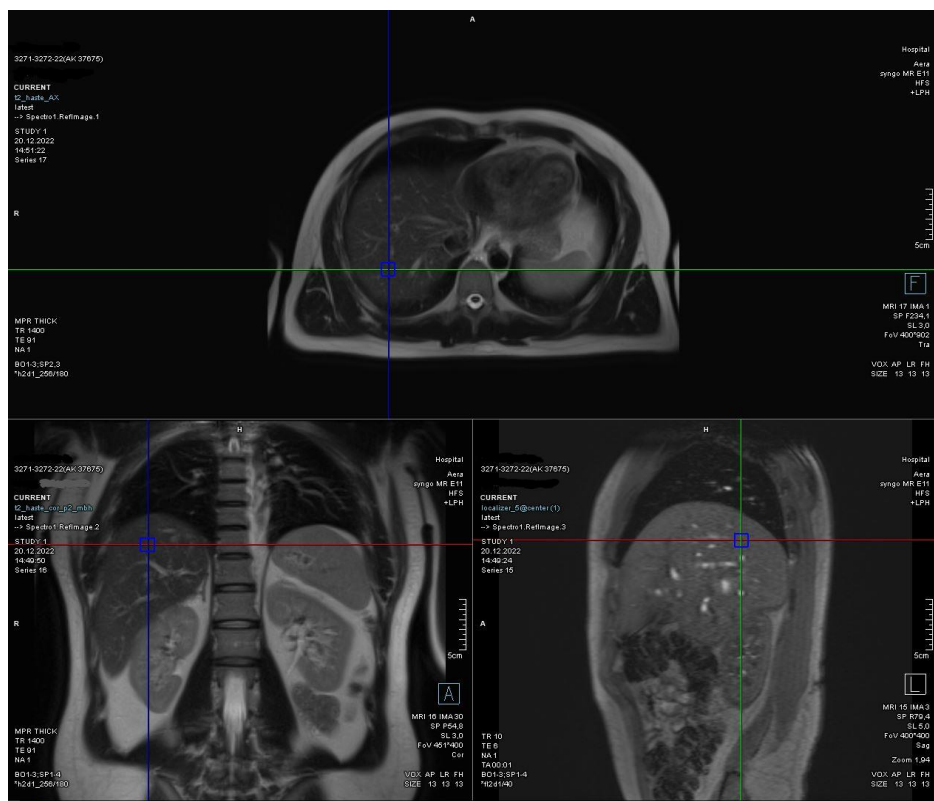


*Рисунок 7. Обработка спектра в программе SyngoVia пациента с ожирением и жировым гепатозом (уровень триглицеридов в печени – 37,6 %)*

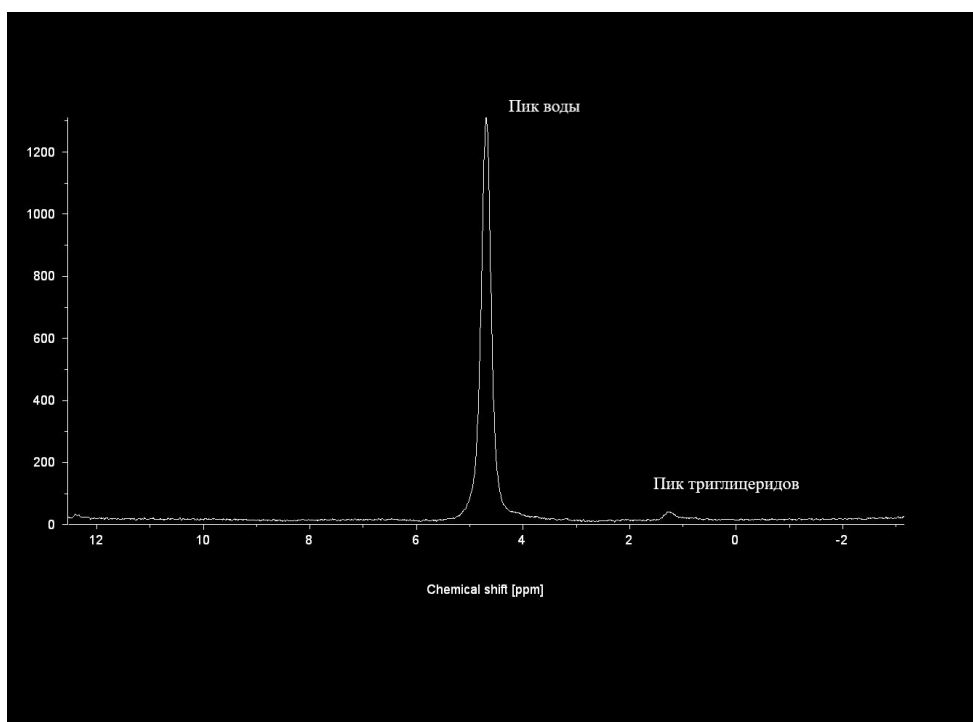
Для валидации метода проведена МРС здоровым добровольцам и пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) без ожирения, в левом надключичном депо (рис. 8) обращает на себя внимание более высокий пик воды в сравнении с пациентами с ожирением, что можно рассматривать, как увеличение объема бурой жировой ткани. По данным МРС печени у здоровых добровольцев отмечается более высокий пик воды и низкий пик липидов, что свидетельствует об отсутствии жирового гепатоза печени (рис. 10-11).



*Рисунок 8. Спектроскопия надключичной области здорового добровольца с высоким уровнем бурой жировой ткани в надключичном депо (процент триглицеридов – 87,5 %).*



*Рисунок 9. Позирование спектроскопического вокселя на печени у здорового добровольца*



*Рисунок 10. Обработка спектра в программе SyngoVia здорового добровольца с нормальным уровнем триглицеридов в печени (3,6%). Первый высокий пик отражает содержание воды в паренхиме печени, второй низкий пик – содержание триглицеридов*

## 2.4. Статистический анализ

Статистическая обработка проведена с использованием программы MedCalc® statistical software 20.218 (Остенд, Бельгия) и Microsoft Excel. Количественные данные в группах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ) для показателей с нормальным распределением и медианы с интерквартильным разбросом [25%; 75%] для показателей с ненормальным распределением. Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%). Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова.

Аналитическую статистику выполняли с использованием  $t$  критерия Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или теста Манна-Уитни для количественных данных с ненормальным распределением. Для сравнения по качественным признакам —  $\chi^2$  тест. Группы сравнивались между собой на наличие статистически значимых различий с использованием критерия Краскела-Уоллиса для непараметрического случая и с использованием однофакторного дисперсионного анализ для случая нормального распределения у показателя. При многофакторном анализе использовали метод логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Глава 3. Результаты исследования

#### 3.1. Общая характеристика пациентов

Всего в исследование включено 175 человек, из которых с ожирением – 135, группа контроля пациентов без ожирения с наличием атеросклероза – 20 человек, 20 здоровых добровольцев. Общая характеристика пациентов с ожирением представлена в таблице 3.

*Таблица 3. Общая характеристика исследуемых пациентов с ожирением*

Показатель	Основная группа, пациенты с АССЗ и ожирением (стандартная терапия и арГПП-1) n=135
Возраст, лет	54±11
Вес, кг	104,7±21,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,5±6,2
ОТ, см	110,3±15,2
Мужчины	62 (45,9%)
Курение	33 (24,4%)
Гипертоническая болезнь	108 (80%)
ИБС	49 (36,3%)
Атеросклероз БЦА	46 (34,1%)
Метаболический синдром	73 (54%)
Сахарный диабет 2 типа	54 (40%)
Ожирение 1 степени	55 (40,7%)
Ожирение 2 степени	54 (40%)
Ожирение 3 степени	26 (19,3%)
<b>Лабораторные показатели</b>	
ОХС, ммоль/л	5,4±2,3
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1±1,3
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,6
ТГ, ммоль/л	2,1±1,9
Глюкоза, ммоль/л	6,0±1,7
Гликированный гемоглобин, %	6,5±1,1
НОМА-IR	5,2±0,9
Адипонектин, нг/мл	5,4 [3,8; 10,1]
Лептин, нг/мл	29,8 [17,2; 48,0]

Показатель	Основная группа, пациенты с АССЗ и ожирением (стандартная терапия и арГПП-1) n=135
Резистин, нг/мл	5,6 [4,6; 7,3]
<b>Терапия</b>	
Статины	89 (65,9%)
Статины и эзетимиб	28 (17%)
Антиагреганты	69 (51,1%)
Метформин	52 (38,5%)
Препараты сульфонилмочевины	14(10,4%)
Ингибиторы SGLT2	24 (17,8%)
Агонисты рецепторов ГПП-1	70 (51,9%)
иАПФ/сартаны	105 (77,8%)
Бета-блокаторы	61 (45,2%)
Блокаторы кальциевых каналов	80 (59,3%)
Диуретики	30 (22,2%)
Антиаритмические препараты	23 (17%)

*Примечание: АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, БЦА – брахиоцефальные артерии, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, SGLT 2 - натрий-глюкозный контранспортера 2 типа, арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.*

Группа пациентов с ожирением состояла из 135 человек, из которых 1 степень ожирения выявлена у 55 пациентов, 2 степень – 54, 3 степень – 26. Средний возраст составил  $54 \pm 11$  лет, 45,9% из них были мужчинами, ГБ отмечалась в 80 % случаев, ИБС - 36,3 %, атеросклероз БЦА – 34,1 %, СД 2 типа – 40 %, метаболический синдром в 54 % случаев. В данной группе пациентов 65,9 % пациентов принимали статины, 51,9 % - агонисты рецепторов ГПП-1 с целью достижения целевого уровня гликемии при наличии СД 2 типа и так же с целью снижения веса при отсутствии СД 2 типа.

Группа пациентов с атеросклерозом и без ожирения состояла из 20 человек. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 4.

**Таблица 4. Общая характеристика пациентов с наличием АССЗ без ожирения**

<b>Показатель</b>	<b>Пациенты с АССЗ, без ожирения (стандартная терапия) n=20</b>
<b>Возраст, лет</b>	57±9
<b>Вес, кг</b>	74,0±7,1
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	24,6±1,4
<b>ОТ, см</b>	83,0±4,7
<b>Мужчины</b>	12 (60%)
<b>Курение</b>	9 (45%)
<b>Гипертоническая болезнь</b>	14 (70%)
<b>ИБС</b>	15 (75%)
<b>Атеросклероз БЦА</b>	9 (45%)
<b>Атеросклероз артерий нижних конечностей</b>	6 (30%)
<b>Сахарный диабет 2 типа</b>	2 (10%)
<b>Лабораторные показатели</b>	
<b>ОХС, ммоль/л</b>	4,6±2,0
<b>ХС ЛНП, ммоль/л</b>	2,7±1,6
<b>ХС ЛВП, ммоль/л</b>	1,2±0,4
<b>ТГ, ммоль/л</b>	1,4±0,6
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>	4,9±0,8
<b>Гликированный гемоглобин, %</b>	4,8±0,6
<b>НОМА-IR</b>	2,5±0,3
<b>Адипонектин, нг/мл</b>	9,2 [3,6; 15,6]
<b>Лептин, нг/мл</b>	9,1 [5,6; 20,7]
<b>Резистин, нг/мл</b>	8,5 [6,4; 12,4]
<b>Терапия</b>	
<b>Статины</b>	18 (90%)
<b>Статины и эзетимиб</b>	7 (35%)
<b>Антиагреганты</b>	18 (90%)
<b>Метформин</b>	0 (0%)
<b>Препараты сульфонилмочевины</b>	0 (0%)
<b>Ингибиторы SGLT2</b>	2 (10%)
<b>Агонисты рецепторов ГПП-1</b>	0 (0%)
<b>иАПФ/сартаны</b>	15 (75%)
<b>Бета-блокаторы</b>	15 (75%)
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>	10 (50%)
<b>Диуретики</b>	3 (15%)
<b>Антиаритмические препараты</b>	2 (10%)



*Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, БЦА – брахиоцефальные артерии, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, SGLT 2 - натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.*

В группе пациентов без ожирения с АССЗ средний возраст пациентов составлял  $57 \pm 9$  лет, 12 мужчин и 8 женщин. В 70 % случаев отмечалось наличие гипертонической болезни, ИБС в 75 % случаев, атеросклероз БЦА в 45 %, атеросклероз артерий нижних конечностей в 30 %. В данной группе пациентов 90 % принимали статины.

Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний в данной группе исключалось путем сбора анамнеза, оценки факторов риска, физикальным осмотром, лабораторными данными и проведением дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий. Средний возраст лиц данной группы составил  $42 \pm 7$  лет, 6 мужчин, 14 женщин. Средний ИМТ  $22,2 \pm 2,4$  кг/м<sup>2</sup>, окружность талии  $78,9 \pm 7,9$  см (таблица 5).

**Таблица 5. Общая характеристика здоровых добровольцев**

<b>Показатель</b>	<b>Группа контроля, пациенты без АССЗ, без ожирения n=20</b>
<b>Возраст, лет</b>	42±7
<b>Вес, кг</b>	63,6±13,6
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	22,2±2,4
<b>ОТ, см</b>	78,9±7,9
<b>Мужчины</b>	6 (30%)
<b>Курение</b>	4 (20%)
<b>Гипертоническая болезнь</b>	0 (0%)
<b>ИБС</b>	0 (0%)
<b>Атеросклероз БЦА</b>	0 (0%)
<b>Атеросклероз артерий нижних конечностей</b>	0 (0%)
<b>Сахарный диабет 2 типа</b>	0 (0%)

Показатель	Группа контроля, пациенты без АССЗ, без ожирения n=20
<b>Лабораторные показатели</b>	
<b>ОХС, ммоль/л</b>	4,9±1,0
<b>ХС ЛНП, ммоль/л</b>	3,0±1,0
<b>ХС ЛВП, ммоль/л</b>	1,5±0,3
<b>ТГ, ммоль/л</b>	0,9±0,4
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>	5,1±0,5
<b>Гликированный гемоглобин, %</b>	5,0±0,4
<b>НОМА-IR</b>	2,3±0,2
<b>Адипонектин, нг/мл</b>	8,4 [4,9; 13,2]
<b>Лептин, нг/мл</b>	7,2 [4,0; 15,8]
<b>Резистин, нг/мл</b>	4,8 [4,6; 5,8]
<b>Терапия</b>	
<b>Статины</b>	0 (0%)
<b>Статины и эзетимиб</b>	0 (0%)
<b>Антиагреганты</b>	0 (0%)
<b>Метформин</b>	0 (0%)
<b>Препараты сульфонилмочевины</b>	0 (0%)
<b>Ингибиторы SGLT2</b>	0 (0%)
<b>Агонисты рецепторов ГПП-1 иАПФ/сартаны</b>	0 (0%)
<b>Бета-блокаторы</b>	0 (0%)
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>	0 (0%)
<b>Диуретики</b>	0 (0%)
<b>Антиаритмические препараты</b>	0 (0%)

*Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, БЦА – брахиоцефальные артерии, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, SGLT 2 - натрий-глюкозный контранспортер 2 типа, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.*

### 3.2. Сравнительная характеристика пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа

Пациенты с наличием ожирения были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа (54 человека с СД 2 типа и 81 человек без СД 2 типа). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Достоверной разницы в ИМТ и ОТ не отмечалось. В группе пациентов с СД 2 типа чаще встречался метаболический синдром ( $p=0,006$ ), ИБС ( $p=0,02$ ) и стентирование коронарных артерий ( $p=0,01$ ). На момент включения разницы в приеме гиполипидемической терапии не отмечалось, но в группе пациентов с СД отмечается достоверно более низкий уровень показателей липидного профиля (ОХС - 4,9 [3,7; 5,7] против 5,6 [4,3; 6,6],  $p=0,04$ , ХС ЛНП - 2,9 [1,6; 3,5] против 3,6 [2,3;4,4],  $p=0,006$ ) в сравнении с группой без СД 2 типа. Несмотря на прием гипогликемической терапии (метформин 63 %, препараты сульфонилмочевины 14 %, ингибиторы SGLT2 33,3 %) в группе СД 2 типа отмечался значимо повышенный уровень глюкозы и гликированного гемоглобина ( $p<0,001$ ), что свидетельствует о недостижении целевых значений гликированного гемоглобина [146].

У пациентов без СД 2 типа уровень адипонектина крови был достоверно выше по сравнению с больными, имеющими СД 2 типа (6,4 [4,1; 11,1] нг/мл против 4,9 [3,5; 7,5] нг/мл,  $p=0,04$ ). Уровни лептина и резистина в исследуемых группах не различались. Результаты представлены в таблице 6.

*Таблица 6. Сравнение групп пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа*

Показатель	Сахарный диабет 2 + n=54	Сахарный диабет 2 - n=81	p
Возраст, лет	57±11	52±12	0,42
Вес, кг	108,3±22,6	102,5±20,6	0,46
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,6±6,8	34,8±5,8	0,25
ОТ, см	114,0±15,0	108,2±15,0	0,97
Мужчины	29 (53,7 %)	39 (48,1 %)	0,76
Курение	10 (18,5 %)	23 (28,4 %)	0,33
Гипертоническая болезнь	47 (87 %)	65 (80,2 %)	0,8
ИБС	31 (57,4 %)	22 (27,2 %)	<b>0,02</b>
Инфаркт миокарда	10 (18,5 %)	8 (9,9 %)	0,22
Коронарное шунтирование	8 (14,8 %)	4 (4,9 %)	0,12
Стентирование КА	19 (35,2 %)	10 (12,3 %)	<b>0,01</b>
Атеросклероз БЦА	18 (33,3 %)	18 (22,2 %)	0,34
Метаболический синдром	45 (83,3 %)	30 (37 %)	<b>0,006</b>
<b>Терапия</b>			
Статины	37 (68,5 %)	52 (64,2 %)	0,9
Статины и эзетимиб	11 (20,4 %)	17 (21 %)	1,0
Антиагреганты	40 (74,1 %)	45 (55,6 %)	0,3
Метформин	34 (63 %)	18 (22,2 %)	<b>0,003</b>
Препараты сульфонилмочевины	14 (26 %)	0 (0 %)	<b>&lt;0,001</b>
Ингибиторы SGLT2	18 (33,3 %)	6 (7,4 %)	<b>0,002</b>
Агонисты рецепторов ГПП-1	29 (53,7 %)	41 (50,6 %)	0,9
иАПФ/сартаны	50 (92,6 %)	55 (67,9 %)	0,2
Бета-блокаторы	21 (38,9 %)	40 (49,4 %)	0,5
Блокаторы кальциевых каналов	38 (70,4 %)	42 (52 %)	0,3
Диуретики	15 (27,8 %)	15 (18,5 %)	0,4
Антиаритмические препараты	15 (27,8 %)	35 (43,2 %)	0,2

Показатель	Сахарный диабет 2 + n=54	Сахарный диабет 2 - n=81	p
<b>Лабораторные показатели</b>			
<b>ОХС, ммоль/л</b>	4,9 [3,7;5,7]	5,6 [4,3;6,6]	<b>0,04</b>
<b>ХС ЛНП, ммоль/л</b>	2,9 [1,6;3,5]	3,6 [2,3;4,4]	<b>0,006</b>
<b>ХС ЛВП, ммоль/л</b>	1,1 [0,9;1,4]	1,2 [1,1;1,5]	0,09
<b>ТГ, ммоль/л</b>	1,9 [1,3;2,5]	1,5 [1,2;2,2]	0,14
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>	6,9 [5,4;7,8]	5,2 [4,7;5,5]	<b>&lt;0,001</b>
<b>АСТ, ммоль/л</b>	23 [17,8;34,1]	20 [17;26]	0,07
<b>АЛТ, ммоль/л</b>	26 [17,8;45,5]	21,5 [17;31]	0,2
<b>Гликированный гемоглобин, %</b>	6,9±1,8	4,6±0,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>НОМА-IR</b>	3,9±1,8	1,2±0,4	<b>&lt;0,001</b>
<b>Адипонектин, нг/мл</b>	4,9 [3,5;7,5]	6,4 [4,1;11,1]	<b>0,04</b>
<b>Лептин, нг/мл</b>	30,9 [18,2;45,6]	30,9 [15,4;55,1]	0,72
<b>Резистин, нг/мл</b>	6,2 [4,8;8,2]	5,4 [4,5;6,7]	0,07

*Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА- коронарные артерии, БЦА – брахиоцефальные артерии, SGLT 2 - натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.*

*Данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для показателей с ненормальным распределением или  $n$  (%)*

75 пациентам с ожирением выполнена МРС жировой ткани надключичной области, ПЖК шеи и печени, из которых у 29 пациентов был СД 2 типа и у 46 отсутствовал (таблица 7). По данным МРС достоверной разницы в уровнях триглицеридов не отмечалось. Жировой гепатоз (уровень триглицеридов печени более 5,6 % по данным МРС) встречался у 67 % пациентов с СД 2 типа и у 56,5 % без СД.

**Таблица 7. Показатели МРС пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа**

<b>Показатели МР-спектроскопии</b>			
<b>Процент триглицеридов</b>	<b>Сахарный диабет 2 + n=29</b>	<b>Сахарный диабет 2 - n=46</b>	<b>p</b>
<b>Надключичная область, процент триглицеридов</b>	0,95±0,01	0,94±0,02	0,08
<b>Подкожно-жировая клетчатка шеи, процент триглицеридов</b>	0,98 [0,97; 0,99]	0,98 [0,97;0,98]	0,17
<b>Печень, процент триглицеридов</b>	0,12 [0,05; 0,21]	0,07 [0,04;0,12]	0,11
<b>Наличие жирового гепатоза по данным МРС</b>			
<b>Жировой гепатоз</b>	20 (67 %)	26 (56,5 %)	0,7

*Примечание: Для удобства статистической обработки процент триглицеридов представлен как доля от целого. МРС – магнитно-резонансная спектроскопия, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа*

### **3.3. Сравнительная характеристика пациентов с ожирением в зависимости от степени ожирения**

Пациенты с ожирением были разделены на 3 группы в зависимости от степени ожирения – ожирение 1 степени было у 55 человек, 2 степени у 54 и 3 степени у 26. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. В группе пациентов с 3 степенью ожирения закономерно отмечается более высокий вес, ИМТ и ОТ

(<0,001). По результатам лабораторных анализов отмечается более высокий уровень глюкозы в группе пациентов с 3 степенью ожирения ( $p=0,02$ ), что обусловлено наличием более частого развития СД 2 типа в данной группе у 53,8 % пациентов, показатели липидного профиля не различались в данных группах. При увеличении степени ожирения отмечается увеличение уровня лептина – при 1 степени ожирения 20,4 [12,8; 34,9] нг/мл в сравнении со второй степенью 30,4 [22,1; 60,9] нг/мл  $p=0,002$ , при 3 степени - 52,4 [43,4; 67,1] нг/мл  $p=0,01$  [147], что обусловлено большим объемом жировой ткани у этих пациентов, значимой разницы в уровнях резистина и адипонектина не отмечалось (таблица 8).

*Таблица 8. Сравнение групп пациентов в зависимости от степени ожирения*

Показатель	Ожирение 1 степени n=55	Ожирение 2 степени n=54	Ожирение 3 степени n=26	Р
Возраст, лет	54±10	54±13	52±10	p1- 0,15 p2 – 0,31 p3-0,57
Вес, кг	91,5±11,8	111,1±14,3	131,6±17,5	p1- 0,20 p2 – 0,26 <b>p3 - 0,01</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,0±2,1	37,2±1,5	45,1±4,0	<b>p1- 0,04</b> <b>p2 &lt;0,001</b> <b>p3 &lt;0,001</b>
ОТ, см	102,0±10,8	115,1±9,3	127,0±13,3	p1- 0,36 <b>p2 - 0,05</b> <b>p3 &lt;0,001</b>
Мужчины	32 (58,2%)	18 (33,3%)	10 (38,5%)	p1- 0,13 p2 - 0,82 p3 - 0,68
Курение	18 (32,7%)	9 (16,6%)	5 (19,2%)	p1- 0,14 p2 - 0,77 p3 - 0,44
Гипертоническая болезнь	43 (78,2%)	40 (74,1%)	25 (96,2%)	p1- 0,88 p2 - 0,49 p3 - 0,60

Показатель	Ожирение 1 степени n=55	Ожирение 2 степени n=54	Ожирение 3 степени n=26	Р
<b>ИБС</b>	24 (43,6%)	16 (29,6%)	9 (34,6%)	p1- 0,36 p2 - 0,81 p3 - 0,66
<b>Инфаркт миокарда</b>	11 (20%)	6 (11,1%)	1 (3,8%)	p1- 0,31 p2 - 0,43 p3 - 0,17
<b>Коронарное шунтирование</b>	6 (11,1%)	2 (3,7%)	1 (3,8%)	p1- 0,28 p2 – 1,0 p3 - 0,43
<b>Стентирование КА</b>	16 (29,1%)	10 (18,5%)	3 (11,5%)	p1- 0,38 p2 – 0,75 p3 - 0,26
<b>Атеросклероз БЦА</b>	16 (29,1%)	14 (25,9%)	6 (23,1%)	p1- 0,84 p2 – 1,0 p3 - 0,80
<b>Реваскуляризация БЦА</b>	3 (5,5%)	1 (1,9%)	1 (3,8%)	p1- 0,62 p2 – 1,0 p3 – 1,0
<b>Атеросклероз артерий нижних конечностей</b>	7 (12,7%)	3 (5,5%)	3 (11,5%)	p1- 0,33 p2 – 0,40 p3 – 1,0
<b>Метаболический синдром</b>	33 (60%)	24 (44,4%)	16 (61,5%)	p1- 0,41 p2 – 0,43 p3 – 0,41
<b>Сахарный диабет 2 типа</b>	23 (41,8%)	17 (31,5%)	14 ( 53,8%)	p1- 0,47 p2 – 0,27 p3 – 0,54
<b>Терапия</b>				
<b>Статины</b>	46 (83,6%)	29 (53,7%)	14 (53,8%)	p1- 0,18 p2 – 1,0 p3 – 0,27
<b>Статины и эзетимиб</b>	16 (29,6%)	8 (14,8%)	4 (15,4%)	p1- 0,18 p2 – 1,0 p3 – 0,41
<b>Антиагреганты</b>	31 (56,4%)	27 (50%)	11 (42,3%)	p1- 0,75 p2 – 0,83 p3 – 0,54



<b>Показатель</b>	<b>Ожирение 1 степени n=55</b>	<b>Ожирение 2 степени n=54</b>	<b>Ожирение 3 степени n=26</b>	<b>Р</b>
<b>Метформин</b>	22 (40%)	17 (31,5%)	13 (50%)	p1- 0,58 p2 – 0,37 p3 – 0,67
<b>Препараты сульфонилмочевины</b>	4 (7,3%)	8 (14,8%)	2 (7,7%)	p1- 0,36 p2 – 0,72 p3 – 1,0
<b>Ингибиторы SGLT2</b>	10 (18,2%)	9 (16,6%)	5 (19,2%)	p1- 0,36 p2 – 0,72 p3 – 1,0
<b>Агонисты рецепторов ГПП-1</b>	32 (58,2%)	19 (35,2%)	19 (73,1%)	p1- 0,17 p2 – 0,07 p3 – 0,58
<b>иАПФ/сартаны</b>	49 (89,1%)	31 (57,4%)	25 (96,2%)	p1- 0,18 p2 – 0,16 p3 – 0,87
<b>Бета-блокаторы</b>	28 (50,9%)	22 (40,7%)	11 (42,3%)	p1- 0,83 p2 – 1,0 p3 – 0,87
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>	35 (63,6%)	27 (50%)	18 (69,2%)	p1- 0,52 p2 – 0,44 p3 – 0,85
<b>Диуретики</b>	10 (18,2%)	13 (24,1%)	7 (26,9%)	p1- 0,65 p2 – 1,0 p3 – 0,57
<b>Антиаритмические препараты</b>	8 (14,5%)	10 (18,5%)	5 (19,2%)	p1- 0,80 p2 – 1,0 p3 – 0,75
<b>Лабораторные показатели</b>				
<b>ОХС, ммоль/л</b>	5,4 [3,8;6,4]	5,3 [3,7;6,2]	5,2[4,5;6,4]	p1- 0,62 p2 – 0,63 p3 – 0,99
<b>ХС ЛНП, ммоль/л</b>	3,3 [1,8;4,0]	3,2 [1,9;4,0]	3,2 [2,7;4,4]	p1- 0,96 p2 – 0,40 p3 – 0,44
<b>ХС ЛВП, ммоль/л</b>	1,1 [1,0;1,5]	1,2 [1,0;1,4]	1,2 [1,0;1,4]	p1- 0,93 p2 – 0,82 p3 – 0,69
<b>ТГ, ммоль/л</b>	1,7 [1,2;2,4]	1,6 [1,2;2,1]	1,6 [1,1;2,3]	p1- 0,50 p2 – 0,96 p3 – 0,51

Показатель	Ожирение 1 степени n=55	Ожирение 2 степени n=54	Ожирение 3 степени n=26	P
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [4,7;6,3]	5,4 [5,0;6,1]	5,8 [5,2;7,8]	p1- 0,55 p2 – 0,06 p3 – <b>0,02</b>
АСТ, ммоль/л	20,0 [17,0;28,8]	23,0 [17,0;27,8]	21 [17,2;45,0]	p1- 0,43 p2 – 0,65 p3 – 0,29
АЛТ, ммоль/л	23,0 [16,3;32,0]	21,0 [17,0;33,0]	24,8 [20,3;55,5]	p1- 0,69 p2 – 0,19 p3 – 0,08
Гликированный гемоглобин, %	5,1±1,1	5,4±1,0	5,9±1,5	p1- 0,54 p2 – 0,21 p3 – 0,38
Адипонектин, нг/мл	5,7 [4,1;9,3]	4,3 [3,1;10,0]	5,6 [3,9;10,9]	p1- 0,23 p2 – 0,22 p3 – 0,91
Лептин, нг/мл	20,4 [12,8;34,9]	30,4 [22,1;60,9]	52,4 [43,4;67,1]	<b>p1- 0,002</b> <b>p2 – 0,01</b> <b>p3 &lt;0,001</b>
Резистин, нг/мл	5,9 [5,0;7,5]	4,7 [4,3;6,9]	5,7 [4,8;6,8]	p1- 0,06 p2 – 0,20 p3 – 0,81

Примечание:  $p_1$  – значимость различий между 1 и 2 степенями ожирения;  $p_2$  – значимость различий между 2 и 3 степенями ожирения;  $p_3$  – значимость различий между 1 и 3 степенью ожирения.

ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА- коронарные артерии, БЦА – брахиоцефальные артерии, SGLT 2 - натрий-глюкозный контранспортер 2 типа, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

Данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для показателей с ненормальным распределением или  $n$  (%)

В данной группе МРС проведена 75 пациентам, из которых 32 с 1 степенью ожирения, 25 с 2 степенью и 18 с 3 степенью ожирения. По данным МРС значимой

разницы в уровнях триглицеридов надключичной области не отмечается. Уровень триглицеридов в ПЖК шеи достоверно выше у пациентов с 3 степенью ожирения в сравнении с пациентами с 1 степенью ожирения (0,99 [0,98; 0,99] против 0,97 [0,97; 0,98],  $p=0,007$ ). Отмечается нарастание процентного содержания триглицеридов в печени в зависимости от увеличения степени ожирения, достоверно более высокий уровень триглицеридов в печени у пациентов с третьей степенью ожирения, в сравнении с группами 1 и 2 степени (0,11 [0,07; 0,22] против 0,06 [0,04; 0,15],  $p=0,04$  и 0,11 [0,07; 0,22] против 0,07 [0,04; 0,13],  $p=0,03$  соответственно). Достоверной разницы в наличии жирового гепатоза в зависимости от степени ожирения не отмечается, но обращает на себя внимание большее количество пациентов с жировым гепатозом в зависимости от увеличения степени ожирения (таблица 9).

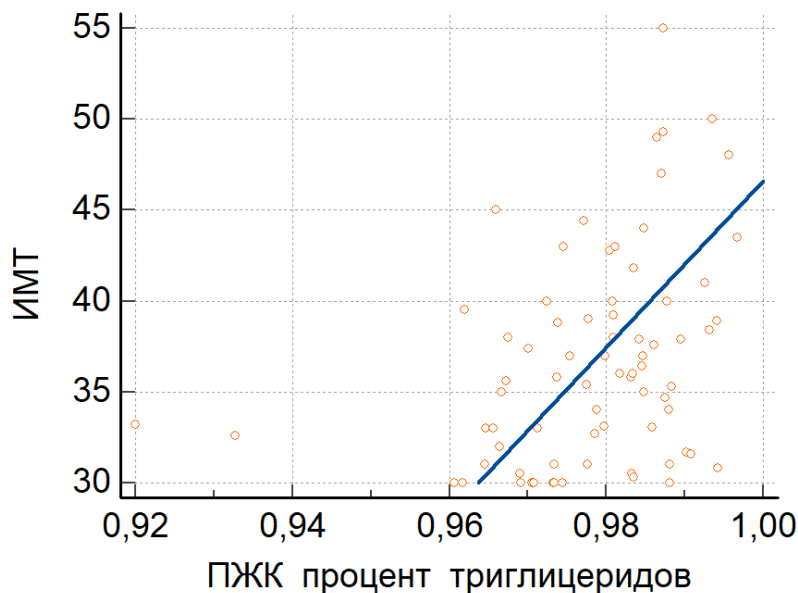
**Таблица 9. Показатели МРС у пациентов в зависимости от степени ожирения**

Показатели МР-спектроскопии				
Процент триглицеридов	Ожирение 1 степени (n=32)	Ожирение 2 степени (n=25)	Ожирение 3 степени (n=18)	p
Надключичная область, процент триглицеридов	0,94±0,02	0,95±0,02	0,95±0,02	p1- 0,92 p2 – 0,58 p3 – 0,63
Подкожно-жировая клетчатка шеи, процент триглицеридов	0,97 [0,97;0,98]	0,98 [0,97;0,98]	0,99 [0,98;0,99]	p1- 0,10 p2 – 0,09 <b>p3 – 0,007</b>
Печень, процент триглицеридов	0,06 [0,04;0,15]	0,07 [0,04;0,13]	0,11 [0,07;0,22]	p1- 0,94 <b>p2 – 0,03</b> <b>p3 – 0,04</b>
Наличие жирового гепатоза по данным МР-спектроскопии				
Жировой гепатоз	17 (53,1 %)	15 (60 %)	15 (79 %)	p1- 0,83 p2 – 0,63 p3 – 0,36

*Примечание:  $p_1$  – значимость различий между 1 и 2 степенями ожирения;  $p_2$  – значимость различий между 2 и 3 степенями ожирения;  $p_3$  – значимость различий между 1 и 3 степенью ожирения.*

*Для удобства статистической обработки процент триглицеридов представлен как доля от целого.*

У пациентов с ожирением отмечается положительная корреляция уровней триглицеридов в ПЖК шеи с увеличением ИМТ ( $p=0,003$ , 95 % ДИ 0,12-0,53) (рисунок 11). ПЖК шеи отличается от жировой ткани в надключичной области другим типом жировой ткани, преимущественно в надключичной области преобладает периваскулярная жировая ткань, таким образом в надключичной области не было отмечено корреляции с увеличением ИМТ.



**Рисунок 11.** Корреляция уровня триглицеридов ПЖК (подкожно-жировой клетчатки) шеи с ИМТ по данным МРС

### **3.4. Сравнительная характеристика пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия ИБС**

Группа пациентов с ожирением и ИБС состояла из 49 человек. Пациенты с ИБС отличались по ряду показателей, включающих мужской пол ( $p=0,02$ ) и курение ( $p=0,003$ ). По результатам лабораторных анализов в показателях липидного профиля у больных без ИБС уровень ОХС и ХС ЛНП был достоверно выше ( $p < 0,001$ ), что обусловлено приемом статинов в группе пациентов с ИБС. На момент включения в исследование 100 % пациентов с ИБС принимали статины, а в группе пациентов без ИБС – 46,5 % ( $p=0,006$ ). Не было различий в количестве пациентов, принимающих комбинированную гиполипидемическую терапию. У пациентов с ИБС значительно чаще встречался СД 2 типа ( $p=0,005$ ), в связи с этим отмечается более высокий уровень глюкозы ( $p < 0,001$ ) и гликированного гемоглобина ( $p=0,02$ ).

При оценке уровней адипокинов в исследуемых группах у пациентов, имеющих ИБС уровень резистина выше (6,6 [5,6; 8,5] нг/мл против 5,2 [4,5; 6,2] нг/мл,  $p=0,002$ ), уровень лептина ниже (23,4 [13,3; 43,3] нг/мл против 32,7 [20,4; 54,6] нг/мл,  $p=0,03$ ) и ниже уровень адипонектина (4,8 [3,5; 7,2] нг/мл против 6,3 [3,9; 11,7] нг/мл,  $p=0,04$ ). Сравнительная характеристика пациентов приведена в таблице 10.

*Таблица 10. Сравнительная характеристика пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия ИБС*

Показатель	ИБС+ n=49	ИБС- n=86	p
Возраст, лет	59±9	52±11	0,25
Вес, кг	106,6±20,2	104,2±20,6	0,91
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,5±5,7	35,6±5,9	0,78
ОТ, см	113,8±14,1	109,2±14,1	0,96
Мужчины	34 (69,4 %)	28 (32,5 %)	<b>0,02</b>
Курение	22 (44,9 %)	11 (12,8 %)	<b>0,003</b>
Гипертоническая болезнь	44 (89,8 %)	64 (74,4 %)	0,51
Атеросклероз БЦА	20 (40,8 %)	18 (20,9 %)	0,09
Реваскуляризация БЦА	6 (12,2 %)	0 (0 %)	<b>0,003</b>
Атеросклероз артерий нижних конечностей	8 (16,3 %)	6 (7,0 %)	0,15
Метаболический синдром	33 (67,3 %)	40 (46,5 %)	0,24
Сахарный диабет 2 типа	32 (65,3 %)	22 (25,6 %)	<b>0,005</b>
Ожирение 1 степени	20 (40,8 %)	35 (40,7 %)	1,0
Ожирение 2 степени	20 (40,8 %)	34 (39,5 %)	1,0
Ожирение 3 степени	9 (18,4 %)	17 (19,8 %)	1,0
<b>Терапия</b>			
Статины	49 (100 %)	40 (46,5 %)	<b>0,006</b>
Статины и эзетимиб	11 (22,4 %)	17 (19,8 %)	0,83
Антиагреганты	49 (100 %)	36 (41,9 %)	<b>0,002</b>
Метформин	30 (61,2 %)	22 (25,6 %)	<b>0,01</b>
Препараты сульфонилмочевины	6 (12,2 %)	8 (9,3 %)	0,77
Ингибиторы SGLT2	14 (28,6 %)	10 (11,6 %)	0,07
Агонисты рецепторов ГПП-1	20 (40,8 %)	50 (58,1 %)	0,28
иАПФ/сартаны	46 (93,9 %)	59 (68,6 %)	0,29
Бета-блокаторы	47 (95,9 %)	14 (16,3 %)	<b>&lt; 0,001</b>

Показатель	ИБС+ n=49	ИБС- n=86	p
Блокаторы кальциевых каналов	35 (71,4 %)	45 (52,3 %)	0,31
Диуретики	11 (22,4 %)	19 (22,1 %)	1,0
Антиаритмические препараты	20 (40,8 %)	30 (34,9 %)	0,73
<b>Лабораторные показатели</b>			
ОХС, ммоль/л	4,3±1,3	6,1±2,6	<b>&lt;0,001</b>
ХС ЛНП, ммоль/л	1,9 [1,5;3,1]	3,5 [3,0;4,5]	<b>&lt;0,001</b>
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9;1,2]	1,3 [1,1;1,6]	<b>&lt;0,001</b>
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,1;2,2]	1,7 [1,3;2,4]	0,24
Глюкоза, ммоль/л	6,5±2,1	5,7±1,2	<b>&lt;0,001</b>
АСТ, ммоль/л	22,0 [18,3;28,0]	20,0 [16,0;29,3]	0,15
АЛТ, ммоль/л	24,0 [20,3;39,8]	21,0 [16,8;33,5]	0,12
Гликированный гемоглобин, %	6,3±1,5	5,1±0,6	<b>0,02</b>
Адипонектин, нг/мл	4,8 [3,5;7,2]	6,3 [3,9;11,7]	<b>0,04</b>
Лептин, нг/мл	23,4 [13,3;43,3]	32,7 [20,4;54,6]	<b>0,03</b>
Резистин, нг/мл	6,6 [5,6;8,5]	5,2 [4,5;6,2]	<b>0,002</b>

*Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА- коронарные артерии, БЦА – брахиоцефальные артерии, SGLT 2 - натрий-глюкозный контранспортер 2 типа, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.*

*Данные представлены как M±SD, где M – среднее, SD – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для показателей с ненормальным распределением или n (%)*

75 пациентам с ожирением выполнена МРС надключичной области, ПЖК шеи и печени, в данной группе с ИБС было 25 человек, без ИБС 50. По данным МРС достоверной разницы в уровнях триглицеридов не отмечалось. Жировой

гепатоз (уровень триглицеридов печени более 5,6 % по данным МРС) встречался у 64% пациентов с ИБС и у 62% без ИБС (таблица 11).

**Таблица 11. Показатели МРС пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия ИБС**

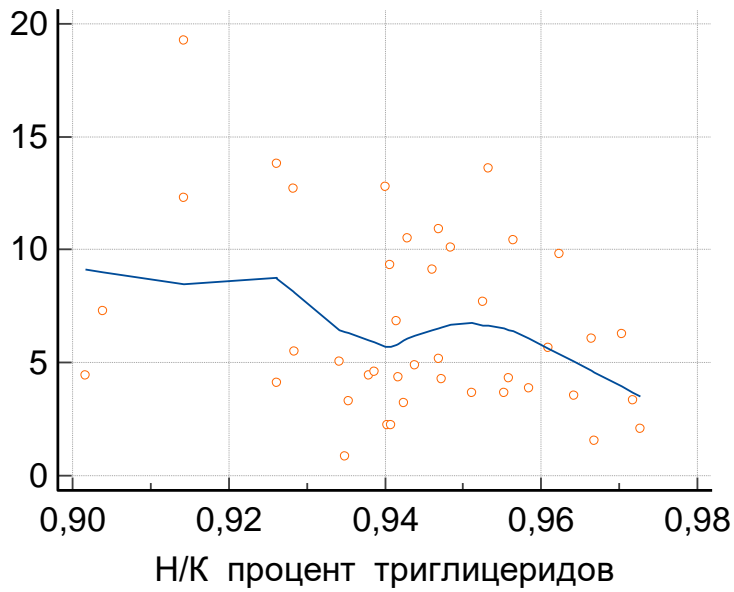
<b>Показатели МР-спектроскопии</b>			
<b>Уровень триглицеридов</b>	<b>ИБС + n=25</b>	<b>ИБС – n=50</b>	<b>p</b>
<b>Надключичная область, процент триглицеридов</b>	0,95±0,02	0,94±0,02	0,74
<b>Подкожно-жировая клетчатка шеи, процент триглицеридов</b>	0,98 [0,97;0,99]	0,98 [0,97;0,99]	0,25
<b>Печень, процент триглицеридов</b>	0,07 [0,05;0,13]	0,09 [0,04;0,20]	0,58
<b>Наличие жирового гепатоза по данным МРС</b>			
<b>Жировой гепатоз</b>	16 (64 %)	31 (62 %)	1,0

*Примечание: Для удобства статистической обработки процент триглицеридов представлен как доля от целого. ИБС – ишемическая болезнь сердца. МРС – магнитно-резонансная спектроскопия.*

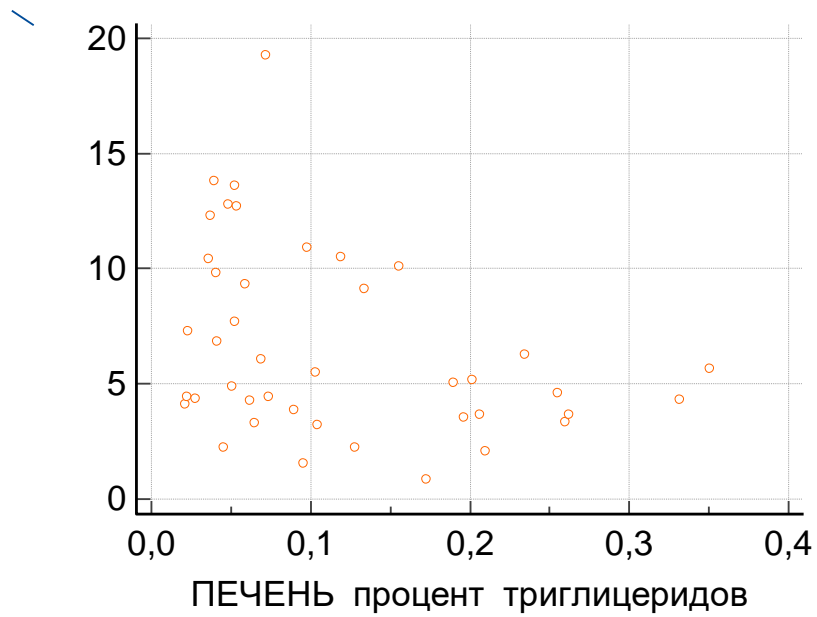
Адипонектин отрицательно коррелирует с уровнем триглицеридов в надключичной области ( $p=0,05$ , 95 % ДИ -0,559 - -0,003) (рисунок 12) и уровнем триглицеридов в печени ( $p=0,02$ , 95 % ДИ -0,597 - -0,059) (рисунок 13), а лептин в свою очередь положительно коррелирует с уровнем триглицеридов в ПЖК шеи ( $p=0,05$ , 95 % ДИ -0,003 - 0,429).

Наличие метаболического синдрома положительно коррелирует с выраженностью жирового гепатоза ( $p=0,05$ , 95 % ДИ 0,006 - 0,436) и уровнем триглицеридов в надключичной области ( $p=0,02$ , 95 % ДИ 0,062 - 0,481).

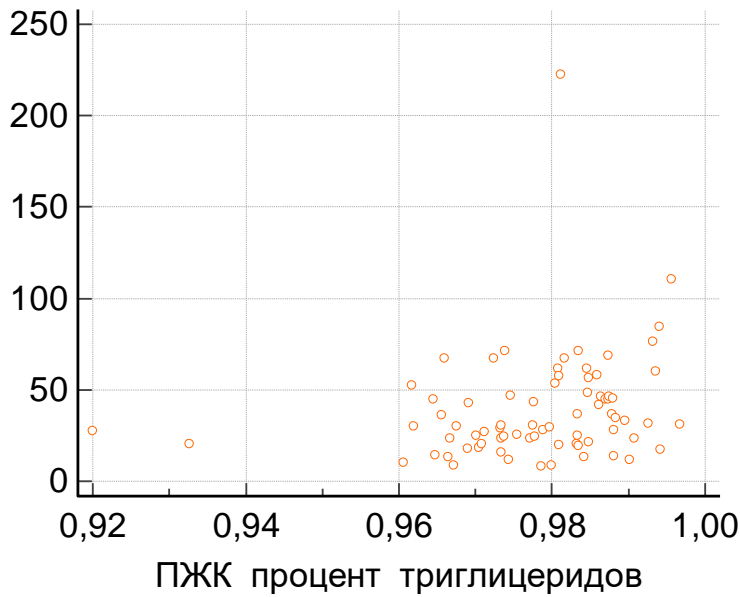




**Рисунок 12.** Корреляция уровня адипонектина с уровнем триглицеридов в надключичной области



**Рисунок 13.** Корреляция уровня адипонектина с уровнем триглицеридов в печени



*Рисунок 14. Корреляция уровня лептина с уровнем триглицеридов в ПЖК шеи*

### **3.5. Взаимосвязь выраженности атеросклероза с объемом белой жировой ткани**

Группа пациентов с АССЗ (n=63) состояла из 43 пациентов с ожирением и 20 без ожирения. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. В группе пациентов с ожирением закономерно был выше уровень веса ( $p=0,006$ ), ИТМ ( $p<0,001$ ) и ОТ ( $p=0,002$ ). У пациентов с ожирением чаще встречался метаболический синдром ( $p<0,001$ ) и СД 2 типа ( $p=0,02$ ). По результатам лабораторных анализов отмечается более высокий уровень глюкозы ( $p<0,001$ ), гликированного гемоглобина ( $p<0,001$ ) и лептина ( $p=0,003$ ) у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения (таблица 12).

**Таблица 12. Сравнительная характеристика пациентов с АССЗ с ожирением и без ожирения**

Показатель	АССЗ с ожирением (n=43)	АССЗ без ожирения (n=20)	p
Возраст, лет	59±9	57±9	0,57
Вес, кг	107,5±20,8	73,9±8,3	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,7±5,5	24,0±1,1	<b>&lt;0,001</b>
ОТ, см	114,7±14,2	82,1±4,8	<b>0,002</b>
Мужчины	22 (51,2 %)	12 (60 %)	0,82
Курение	9 (20,9 %)	9 (45%)	0,17
Гипертоническая болезнь	40 (93,0 %)	14 (70 %)	0,54
ИБС	24 (55,8 %)	15 (75 %)	0,52
Инфаркт миокарда	8 (18,6 %)	10 (50 %)	0,1
Коронарное шунтирование	2 (4,7 %)	0 (0 %)	1,0
Стентирование КА	16 (37,2 %)	10 (50 %)	0,62
Атеросклероз БЦА	41 (95,3 %)	9 (45 %)	0,13
Реваскуляризация БЦА	2 (4,7 %)	0 (0 %)	1,0
Атеросклероз артерий нижних конечностей	9 (20,9 %)	6 (30 %)	0,6
Метаболический синдром	27 (62,8 %)	0 (0 %)	<b>&lt;0,001</b>
Сахарный диабет 2 типа	22 (51,2 %)	2 (10 %)	<b>0,03</b>
<b>Лабораторные показатели</b>			
ОХС, ммоль/л	4,9 [3,9;6,2]	3,8 [3,2;5,4]	0,09
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8±1,2	2,3±1,0	0,66
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9;1,3]	1,2 [1,0;1,3]	0,52
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,3;2,3]	1,4 [0,8;2,2]	0,16
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,0;7,7]	4,6 [4,5;5,1]	<b>0,003</b>
АСТ, ммоль/л	21,0 [15,3;27,0]	21,5 [17,0;27,0]	0,73
АЛТ, ммоль/л	23,0 [17,0;35,0]	27,5 [22,0;38,0]	0,18
Гликированный гемоглобин, %	6,7±1,7	5,1±1,1	<b>&lt;0,001</b>

Показатель	АССЗ с ожирением (n=43)	АССЗ без ожирения (n=20)	P
Адипонектин, нг/мл	5,3 [3,9;7,5]	6,5 [2,7;12,9]	0,63
Лептин, нг/мл	25,4 [19,4;55,9]	9,1 [4,1;22,3]	<b>0,003</b>
Резистин, нг/мл	7,0±3,4	7,4±5,2	0,11
<b>Терапия</b>			
Статины	41 (95,3 %)	18 (90 %)	1,0
Статины и эзетимиб	20 (46,5 %)	7 (35 %)	0,63
Антиагреганты	39 (90,7 %)	18 (90 %)	1,0
Метформин	22 (51,2 %)	0 (0 %)	<b>0,001</b>
Препараты сульфонилмочевины	4 (9,3 %)	0 (0 %)	0,31
Ингибиторы SGLT2	9 (20,9 %)	2 (10 %)	0,49
Агонисты рецепторов ГПП-1	32 (74,4 %)	0 (0 %)	<b>&lt;0,001</b>
иАПФ/сартаны	40 (93,0 %)	15 (75 %)	0,69
Бета-блокаторы	32 (74,4 %)	15 (75 %)	1,0
Блокаторы кальциевых каналов	34 (79,1 %)	10 (50 %)	0,38
Диуретики	21 (48,8 %)	3 (15 %)	0,10
Антиаритмические препараты	7 (16,3 %)	2 (10 %)	0,71

*Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА- коронарные артерии, БЦА – брахиоцефальные артерии, SGLT 2 - натрий-глюкозный контранспортер 2 типа, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.*

*Данные представлены как M±SD, где M – среднее, SD – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для показателей с ненормальным распределением или n (%)*

По данным МРС выше содержание триглицеридов в надпочечной области и содержание белой жировой ткани у пациентов с ожирением (0,95 [0,93;0,96]

против 0,88 [0,83;0,90],  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о более высоком уровне бурой жировой ткани в данной области у пациентов без ожирения. В ПЖК шеи закономерно выше уровень белой жировой ткани у пациентов с ожирением (0,98 [0,97;0,99] против 0,90 [0,86;0,92],  $p < 0,001$ ). В том числе у 52,9 % пациентов с ожирением отмечается наличие жирового гепатоза по данным МРС ( $p = 0,03$ ), уровень триглицеридов печени значительно выше, чем у пациентов без ожирения (0,07 [0,05;0,13] против 0,04 [0,03;0,06],  $p = 0,02$ ). Результаты представлены в таблице 13.

**Таблица 13. Показатели МРС у пациентов с АССЗ с ожирением и без**

<b>Показатели МР-спектроскопии</b>			
	<b>АССЗ с ожирением (n=43)</b>	<b>АССЗ без ожирения (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>Надключичная область, процент триглицеридов</b>	0,95 [0,93;0,96]	0,88 [0,83;0,90]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Подкожно-жировая клетчатка шеи, процент триглицеридов</b>	0,98 [0,97;0,99]	0,90 [0,86;0,92]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Печень, процент триглицеридов</b>	0,07 [0,05;0,13]	0,04 [0,03;0,06]	<b>0,02</b>
<b>Наличие жирового гепатоза по данным МРС</b>			
<b>Жировой гепатоз</b>	18 (52,9 %)	2 (10 %)	<b>0,03</b>

*Примечание: Для удобства статистической обработки процент триглицеридов представлен как доля от целого. АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, МРС – магнитно-резонансная спектроскопия.*

У 55,8 % пациентов с ожирением в данной группе имелась ИБС, в 95,3 % случаях атеросклероз БЦА и в 20,9 % атеросклероз артерий нижних конечностей. В группе пациентов без ожирения ИБС встречалась в 75 % случаев, атеросклероз БЦА в 45 % и атеросклероз артерий нижних конечностей в 30 %. Мультифокальный атеросклероз был у 51,2 % пациентов с ожирением и у 10 % без ожирения.

При логистическом регрессионном анализе у пациентов с ожирением наличие ИБС, атеросклероза БЦА и артерий нижних конечностей не ассоциировалось с содержанием триглицеридов в жировой ткани.

Уровень триглицеридов в надключичной области, ПЖК шеи и печени достоверно не коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения у пациентов с ожирением.

### **3.6. Оценка показателей МРС у пациентов с АССЗ без ожирения и здоровых добровольцев**

Для валидации метода МРС проведена группе пациентов с ССЗ без ожирения и здоровым добровольцам, группы были сопоставимы по возрасту и полу, ИМТ, вес и ОТ не различались в данной группе, результаты представлены в таблице 14.

**Таблица 14. Сравнительная характеристика пациентов без ожирения с АССЗ и здоровых добровольцев**

Показатель	АССЗ без ожирения (n=20)	Здоровые добровольцы (n=20)	p
Возраст, лет	57±9	42±7	0,47
Вес, кг	73,9±8,3	63,6±14,9	0,11
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,0±1,1	22,4±2,7	0,09
ОТ, см	82,1±4,9	77,9±8,4	0,13
Мужчины	12 (60 %)	6 (30 %)	0,27
<b>Лабораторные показатели</b>			
Адипонектин, нг/мл	12,0 [3,2;16,5]	8,4 [4,9;13,2]	0,49
Лептин, нг/мл	9,1 [4,0;19,3]	7,3 [4,3;13,2]	0,43
Резистин, нг/мл	6,7 [5,8;10,0]	4,8 [4,5;5,8]	<b>0,02</b>
<b>Показатели МР-спектроскопии</b>			
	Пациенты с АССЗ без ожирения (n=20)	Здоровые добровольцы (n=20)	p
Надключичная область, процент триглицеридов	0,86±0,06	0,85±0,07	0,56
Подкожно-жировая клетчатка шеи, процент триглицеридов	0,90±0,04	0,96±0,03	0,32
Печень, процент триглицеридов	0,04 [0,03;0,06]	0,02 [0,02;0,03]	0,07

*Примечание: АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии.*

*Для удобства статистической обработки процент триглицеридов представлен как доля от целого. АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, МРС – магнитно-резонансная спектроскопия.*

При сравнении группы пациентов с ССЗ без ожирения и здоровых добровольцев не отмечается достоверной разницы в уровне триглицеридов надключичной

области, ПЖК шеи и выраженности жирового гепатоза. Уровень резистина достоверно выше в группе пациентов с АССЗ, чем у здоровых добровольцев, уровни адипонектина и лептина не различались.

### 3.7. Оценка уровня адипокинов у пациентов с ожирением, с АССЗ без ожирения и здоровых добровольцев

При оценке исходного уровня адипокинов у пациентов с ожирением, здоровых добровольцев и пациентах с АССЗ без ожирения – уровень лептина выше у пациентов с ожирением ( $p < 0,001$ ), выше уровень резистина у пациентов с АССЗ без ожирения в сравнении со здоровыми добровольцами ( $p = 0,02$ ) (таблица 15).

**Таблица 15. Оценка уровня адипокинов у пациентов с ожирением, пациентов с АССЗ без ожирения и здоровых добровольцев.**

Показатель	Пациенты с ожирением (n=95)	Пациенты с АССЗ без ожирения (n=20)	Здоровые добровольцы (n=20)	p
Адипонектин, нг/мл	5,3 [3,9;9,3]	12,0 [3,2;16,5]	8,4 [4,9;13,2]	p1 – 0,16 p2 – 0,35 p3 – 0,49
Лептин, нг/мл	30,3 [18,7;51,3]	9,1 [4,0;19,3]	7,3 [4,3;13,2]	<b>p1 &lt; 0,001</b> <b>p2 &lt; 0,001</b> p3 – 0,43
Резистин, нг/мл	5,6 [4,5;7,2]	6,7 [5,8;10,0]	4,8 [4,5;5,8]	p1 – 0,07 p2 – 0,11 <b>p3 – 0,02</b>

*Примечание: p1 – значимость между пациентами с ожирением и пациентами с АССЗ без ожирения; p2 - значимость различий пациентами с ожирением и здоровыми добровольцами; p3 - значимость различий между пациентами с АССЗ без ожирения и здоровыми добровольцами. АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.*



### 3.8. Оценка влияния семаглутида и лираглутида на соотношение белой и бурой жировой ткани

Исходно 70 пациентам с ожирением была назначена терапия агонистами рецепторов ГПП-1, пациентам с СД 2 типа был назначен семаглутид с титрацией дозы до лечебной дозировки 1 мг 1 раз в неделю подкожно, либо лираглутид с титрацией дозы до лечебной дозировки 3 мг 1 раз в сутки подкожно пациентам только с ожирением. Часть пациентов самостоятельно отменила препарат в виду наличия побочных эффектов в виде тошноты, а также ввиду снижения веса, которое пациенты сочли достаточным. Полностью завершили курс терапии 44 человека, из которых 27 принимали семаглутид и 17 лираглутид. Группы были сопоставимы по возрасту и полу, ИМТ не различался в данных группах. По данным лабораторных анализов исходно до начала терапии в группе пациентов с СД 2 типа был выше уровень глюкозы и гликированного гемоглобина ( $p=0,01$  и  $p=0,02$  соответственно), уровни адипокинов значимо не различались. Разницы в приеме гиполипидемической терапии не отмечается, в группе пациентов с СД 2 типа чаще пациенты принимали метформин. Данные представлены в таблице 16.

**Таблица 16. Сравнительная характеристика исходных данных пациентов, принимавших агонисты рецепторов ГПП-1**

Показатель	Пациенты на терапии семаглутидом (n=27)	Пациенты на терапии лираглутидом (n=17)	p
Возраст, лет	59±8	52±13	0,09
Вес, кг	106,3±23,1	100,4±16,8	0,27
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,9±4,4	34,2±4,5	0,98
ОТ, см	112,9±12,0	108,3±14,5	0,57
Мужчины	13 (48,1 %)	7 (41,2 %)	1,0

Показатель	Пациенты на терапии семаглутидом (n=27)	Пациенты на терапии лираглутидом (n=17)	p
Курение	6 (22,2%)	4 (23,5%)	1,0
Гипертоническая болезнь	23 (85,2%)	15 (88,2%)	1,0
ИБС	15 (55,5%)	9 (52,9%)	1,0
Инфаркт миокарда	5 (18,5%)	3 (17,6 %)	1,0
Коронарное шунтирование	2 (7,4%)	0 (0%)	0,52
Стентирование КА	11 (40,7%)	5 (29,4%)	0,76
Атеросклероз БЦА	12 (44,4%)	8 (47,1%)	1,0
<b>Лабораторные показатели</b>			
ОХС, ммоль/л	5,0±1,6	5,4±1,8	0,68
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9±1,3	3,5±1,5	0,56
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 [0,9;1,3]	1,2 [1,1;1,4]	0,12
ТГ, ммоль/л	2,0±1,2	1,7±0,9	0,38
Глюкоза, ммоль/л	7,2 [5,2;8,1]	5,0 [4,8;5,3]	<b>0,01</b>
АСТ, ммоль/л	28,0 [18,0;37,0]	19,0 [15,5;23,5]	0,08
АЛТ, ммоль/л	41,0 [18,0;59,0]	21,0 [17,0;27,0]	0,19
Гликированный гемоглобин, %	6,8±1,9	5,0±0,9	<b>0,02</b>
Адипонектин, нг/мл	6,8±4,7	7,5±4,0	0,65
Лептин, нг/мл	25,7 [20,0;48,3]	28,0 [22,5;33,3]	0,94
Резистин, нг/мл	4,8±2,2	2,2±1,5	0,43
<b>Терапия</b>			
Статины	20 (74,1%)	13 (76,5%)	1,0
Статины и эзетимиб	7 (25,9%)	5 (29,4%)	1,0
Антиагреганты	20 (74,1%)	13 (76,5%)	1,0
Метформин	25 (92,6%)	0 (0%)	<b>&lt;0,001</b>
Препараты сульфонилмочевины	3 (11,1%)	0 (0%)	0,29
Ингибиторы SGLT2	4 (14,8%)	0 (0%)	0,28

*Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА- коронарные артерии, БЦА – брахиоцефальные артерии, SGLT 2 - натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.*

*Данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для показателей с ненормальным распределением или  $n$  (%)*

Проведена оценка эффективности терапии в динамике через 6 месяцев у пациентов, принимавших семаглутид и лираглутид. Как в группе пациентов, принимавших семаглутид (таблица 17), так и лираглутид (таблица 18) отмечается достоверное снижение уровня триглицеридов в надключичной области, ПЖК шеи и печени.

**Таблица 17. Динамика показателей МРС у пациентов, принимавших семаглутид**

<b>Показатели МР-спектроскопии</b>			
<b>Показатель</b>	<b>1 точка n=27</b>	<b>2 точка n=27</b>	<b>p</b>
<b>Надключичная область, процент триглицеридов</b>	0,96±0,01	0,92±0,03	<b>0,05</b>
<b>Подкожно-жировая клетчатка шеи, процент триглицеридов</b>	0,98[0,97;0,99]	0,94[0,92;0,98]	<b>0,01</b>
<b>Печень, процент триглицеридов</b>	0,14±0,12	0,06±0,04	<b>0,006</b>
<b>Наличие жирового гепатоза</b>			
<b>Жировой гепатоз</b>	15 (55,5 %)	6 (22,2 %)	0,12

*Примечание: МРС – магнитно-резонансная спектроскопия.*

*Данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для показателей с ненормальным распределением или  $n$  (%)*

Для удобства статистической обработки процент триглицеридов представлен как доля от целого.

**Таблица 18. Динамика показателей МРС у пациентов, принимавших лираглутид**

<b>Показатели МР-спектроскопии</b>			
<b>Показатель</b>	<b>1 точка n=17</b>	<b>2 точка n=17</b>	<b>p</b>
<b>Надключичная область, процент триглицеридов</b>	0,94±0,02	0,91±0,02	<b>0,05</b>
<b>Подкожно-жировая клетчатка шеи, процент триглицеридов</b>	0,98±0,01	0,96±0,03	<b>&lt;0,001</b>
<b>Печень, процент триглицеридов</b>	0,07 [0,05;0,12]	0,04[0,02;0,09]	<b>0,05</b>
<b>Наличие жирового гепатоза</b>			
<b>Жировой гепатоз</b>	8 (47,1 %)	2 (11,8 %)	0,15

*Примечание: МРС – магнитно-резонансная спектроскопия.*

*Данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для показателей с ненормальным распределением или  $n$  (%).*

*Для удобства статистической обработки процент триглицеридов представлен как доля от целого.*

### **3.9. Влияние терапии агонистами рецепторов ГПП-1 на антропометрические показатели, лабораторные данные и соотношение белой и бурой жировой ткани**

В группе пациентов, (n=44) завершивших прием агонистов рецепторов ГПП-1, исходно и через 6 месяцев проводилось антропометрическое, общеклиническое обследование; определение содержания в плазме крови общего ХС, ХС ЛПНП, ХС

ЛПВП и ТГ; определение уровня лептина, инсулина в сыворотке крови; расчет НОМА-IR; магнитно-резонансная спектроскопия жировой ткани надключичной области, подкожно-жировой клетчатки и печени до и после терапии. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 19.

**Таблица 19. Общая характеристика пациентов, принимавших агонисты рецепторов ГПП-1 (n=44)**

<b>Показатель</b>	<b>Значение</b>
<b>Возраст, лет</b>	55 ± 11
<b>Мужчины</b>	20 (45,5%)
<b>Курение</b>	10 (22,8%)
<b>Гипертоническая болезнь</b>	38 (86,4%)
<b>ИБС</b>	24 (54,5%)
<b>Инфаркт миокарда</b>	8 (18,2%)
<b>Коронарное шунтирование</b>	2 (4,5%)
<b>Стентирование КА</b>	16 (36,4%)
<b>Атеросклероз БЦА</b>	20 (45,5%)
<b>Метаболический синдром</b>	30 (68,2%)
<b>Сахарный диабет 2 типа</b>	27 (61,4%)
<b>Жировой гепатоз</b>	23 (52,3%)
<b>Терапия</b>	
<b>Статины</b>	32 (72,8%)
<b>Статины и Эзетимиб</b>	12 (27,3%)
<b>Метформин</b>	25 (56,8%)
<b>Препараты сульфонилмочевины</b>	3 (6,8%)
<b>Ингибиторы SGLT2</b>	4 (9,1%)
<b>Лираглутид</b>	17 (38,6%)
<b>Семаглутид</b>	27 (61,4%)

*Примечание: ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КА – коронарные артерии, БЦА – брахиоцефальные артерии, SGLT2 – натрий-глюкозный ко-транспортёр 2 типа.*

В данной группе пациентов средний возраст составил 55± 11 лет, 20 мужчин и 24 женщины, гипертоническая болезнь встречалась в 86,4 % случаев, ИБС – 54,5 %, стентирование коронарных артерий в 36,4%, метаболический синдром в 68,2 %,

СД 2 типа в 61,4 %. Жировой гепатоз по данным МРС в 52,3 % (выраженность жирового гепатоза варьировалась от 6,2 % до 35 %).

Через 6 месяцев терапии агонистами рецепторов ГПП-1 пациентам проведено повторное обследование. Результаты представлены в таблице 20.

**Таблица 20. Динамика показателей у пациентов с ожирением, принимавших агонисты рецепторов ГПП-1**

Показатель	1 точка n=44	2 точка n=44	p
Вес, кг	102,7±19,2	92,4±16,9	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,9±4,4	31,4±3,9	<0,0001
ОТ, см	110,0±13,5	99,2±11,8	<0,0001
<b>Лабораторные показатели</b>			
ОХС, ммоль/л	5,3±1,7	4,2±1,5	<b>0,002</b>
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2±1,5	2,2±1,3	<b>0,001</b>
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,3±0,3	<b>0,02</b>
ТГ, ммоль/л	1,8±0,9	1,4±0,4	<b>0,006</b>
Глюкоза, ммоль/л	6,0±2,0	5,3±1,6	0,08
Адипонектин, нг/мл	6,0 [3,9;10,5]	8,5 [4,9;11,5]	0,13
Резистин, нг/мл	4,9 [4,1;6,6]	4,8 [4,3;5,9]	0,41
Лептин, нг/мл	34,2±20,5	24,9±14,6	<0,001
<b>Показатели МР-спектроскопии</b>			
	1 точка	2 точка	p
Надключичная область, процент триглицеридов	0,95±0,02	0,92±0,02	<0,0001
Подкожно-жировая клетчатка шеи, процент триглицеридов	0,98[0,97;0,98]	0,96[0,93;0,98]	<b>0,004</b>
Печень, процент триглицеридов	0,07 [0,05;0,20]	0,05[0,02;0,09]	<b>0,02</b>
<b>Наличие жирового гепатоза</b>			
Жировой гепатоз	23 (52,3 %)	10 (22,7 %)	0,07

*Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.*

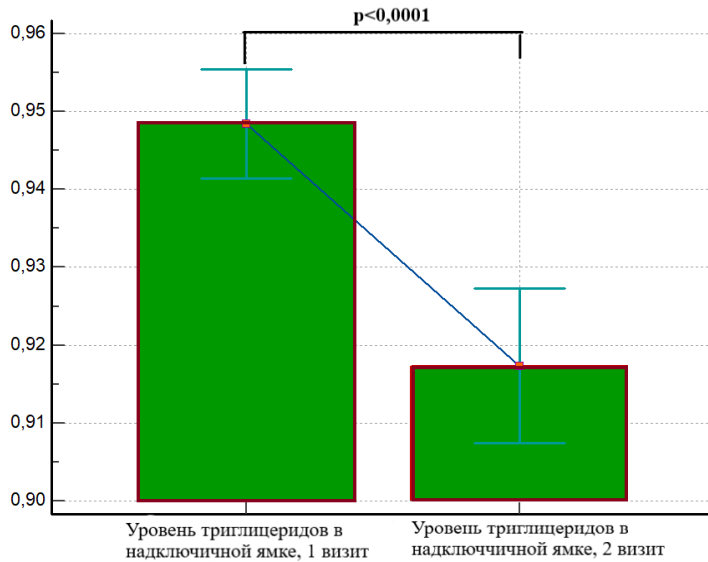
*Данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%;75%] для показателей с ненормальным распределением или  $n$  (%)*

*Для удобства статистической обработки процент триглицеридов представлен как доля от целого.*

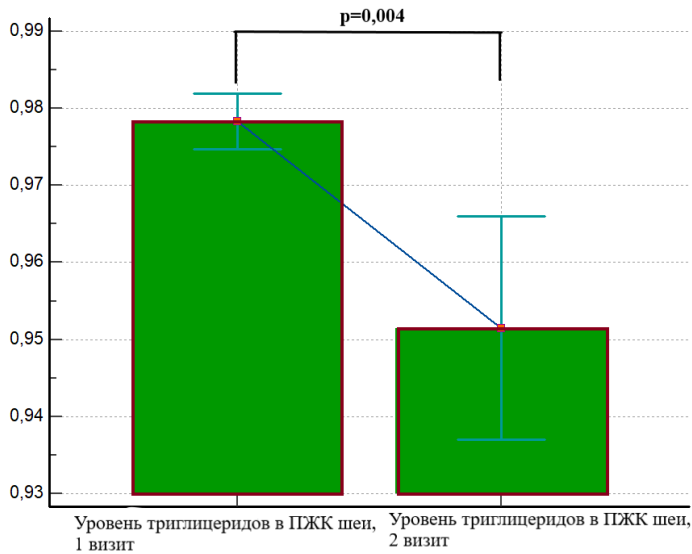
По результатам повторного визита через 6 месяцев на фоне терапии агонистами рецепторов ГПП-1 в комбинации со сбалансированной диетой, направленной на снижение веса и умеренной физической активности отмечается положительная динамика – в виде объективного снижения массы тела, ОТ и ИМТ ( $p < 0,0001$ ). Снижение веса и ОТ в этой группе составляло 10 %, ИМТ в начале лечения составлял -  $34,9 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>, после завершения курса терапии -  $31,4 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>. По результатам лабораторных анализов достоверное снижение ОХС ( $4,2 \pm 1,5$  ммоль/л против  $5,3 \pm 1,7$  ммоль/л,  $p = 0,002$ ), ХС ЛНП ( $2,2 \pm 1,3$  ммоль/л против  $3,2 \pm 1,5$  ммоль/л,  $p = 0,001$ ), ТГ ( $1,4 \pm 0,4$  ммоль/л против  $1,8 \pm 0,9$  ммоль/л,  $p = 0,006$ ) и увеличение ХС ЛВП ( $1,3 \pm 0,3$  ммоль/л против  $1,2 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p = 0,02$ ), тенденция к снижению уровня глюкозы ( $5,3 \pm 1,6$  ммоль/л против  $6,0 \pm 2,0$  ммоль/л,  $p = 0,08$ ). В том числе учитывая снижение объема жировой ткани отмечается снижение уровня лептина ( $24,9 \pm 14,6$  нг/мл против  $34,2 \pm 20,5$  нг/мл,  $p < 0,001$ ).

По результатам МРС снижение уровня триглицеридов в надключичной области ( $0,92 \pm 0,02$  против  $0,95 \pm 0,02$ ,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 14), что свидетельствует о снижении объема белой жировой ткани и увеличения бурой жировой ткани. В ПЖК шеи снижение уровня триглицеридов ( $0,96$  [0,93; 0,98] против  $0,98$  [0,97; 0,98],  $p = 0,004$ ) (рисунок 15), что показывает уменьшение объема белой жировой ткани подкожно-жировой клетчатки. Уровень триглицеридов печени так же достоверно снизился на фоне проводимой терапии ( $0,05$  [0,02; 0,09] против  $0,07$  [0,05; 0,20],  $p = 0,02$ ) (рисунок 16). Исходно у 52,3 % пациентов имелся жировой гепатоз (уровень триглицеридов варьировался от 6,7 % до 35 %) после завершения

курса приема препаратов в данной группе отмечается достоверное снижение его выраженности (уровень триглицеридов варьируется от 5,9 % до 13,8 %).

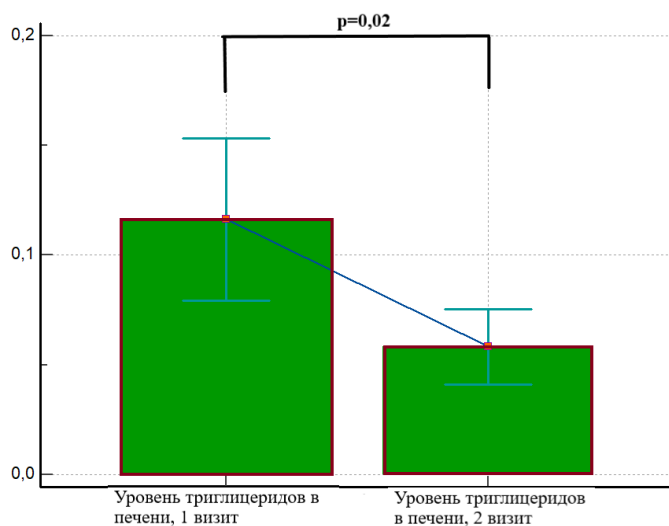


**Рисунок 15.** Динамика уровня триглицеридов в надключичной ямке на фоне терапии агонистами рецепторов ГПП-1 по данным МРС



**Рисунок 16.** Динамика уровня триглицеридов ПЖК шеи на фоне терапии агонистами рецепторов ГПП-1 по данным МРС





**Рисунок 17.** Динамика уровня

*триглицеридов печени на фоне терапии агонистами рецепторов ГПП-1 по данным МРС*

### 3.10. Клинический случай

Пациентка Т. 64 лет с длительным анамнезом гипертонической болезни с 2005 года, антигипертензивную терапию принимала не регулярно, артериальное давление не контролировала. В 2014 году перенесла острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой среднемозговой артерии с длительным восстановительным периодом. В течении года вес увеличился с 70 кг (ИМТ 24,2 кг/м<sup>2</sup>) до 114 кг (ИМТ 39,4 кг/м<sup>2</sup>). В марте 2016 года появление клиники стенокардии напряжения, по результатам сцинтиграфии миокарда с велоэргометрией выявлена стресс-индуцированная ишемия миокарда в передней, переднебоковой стенках с переходом на верхушку левого желудочка. Проведена коронароангиография, по данным которой выявлен стенозирующий атеросклероз коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами в проксимальной трети передней нисходящей артерии до 70 %, огибающей артерии в средней трети после отхождения артерии тупого края стеноз до 90 %, в средней трети правой коронарной артерии стеноз до 75 %. Одномоментно проведена

транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием правой коронарной артерии. По результатам липидного профиля – ОХС – 6,14 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,15 ммоль/л, впервые назначена гиполипидемическая терапия - аторвастатин 20 мг. Вторым этапом эндоваскулярного лечения в марте 2017 года выполнена транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии, по результатам липидного профиля – ОХС – 3,6 ммоль/л, ХС ЛНП – 2,2 ммоль/л, терапия не корректировалась. В марте 2020 года поставлен диагноз СД 2 типа, назначена терапия метформином 1500 мг/сутки (СКФ – 95 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), по данным липидного профиля – ОХС – 3,4 ммоль/л, ХС ЛНП – 1,9 ммоль/л, к гиполипидемической терапии добавлен эзетимиб 10 мг. По результатам сцинтиграфии миокарда с велоэргометрией от октября 2021 года – признаков очагово-рубцового повреждения и достоверной очаговой преходящей ишемии миокарда левого желудочка не выявлено. В октябре 2021 года вес составлял 100 кг (ИМТ 34,6 кг/м<sup>2</sup>), ОТ - 114 см. С целью достижения целевых значений гликемии, снижения риска развития фатальных и нефатальных ССО, а также для снижения веса инициирована терапия семаглутидом в начальной дозировке 0,5 мг в неделю в течении 1 месяца с титрацией дозы до 1 мг в неделю на следующие 5 месяцев.



**Рисунок 18.** Основные данные анамнеза пациентки Т.

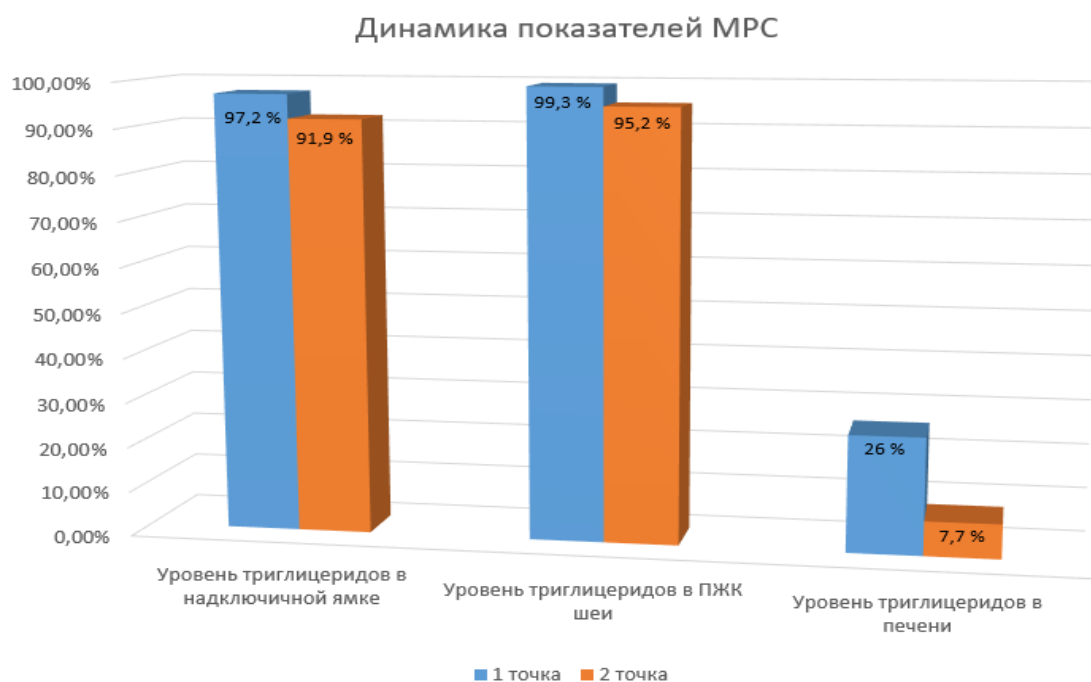
*Примечание: ОХС – общий холестерин, ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ- триглицериды, ИМТ – индекс массы тела*

По результатам лабораторных анализов на фоне терапии аторвастатином 20 мг/сутки и эзетимибом 10 мг/сут не достигнуты целевые значения липидного профиля – ХС ЛНП – 1,9 ммоль/л, на фоне терапии метформинном 1500 мг/сутки – гликированный гемоглобин 6,1 %. (Целевые значения ХС ЛНП <1,4 ммоль/л).

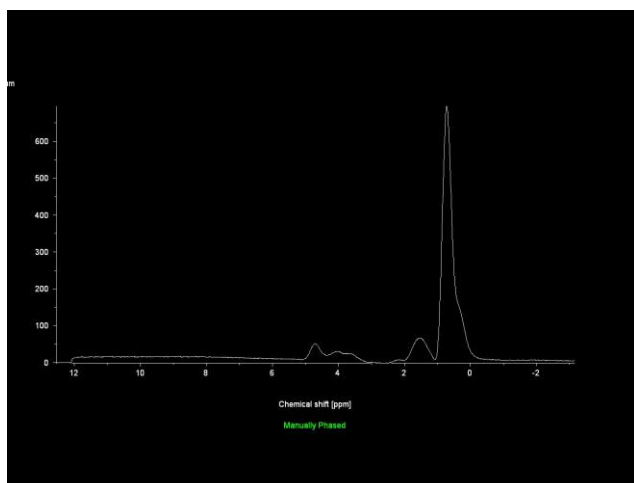
Исходно пациентке проведена МРС жировой ткани надключичной области, ПЖК шеи и печени, по результатам которой процент триглицеридов надключичной области составил – 97,2 %, ПЖК шеи – 99,3 %, в печени отмечался выраженный жировой гепатоз – 26 %.

На фоне проводимой терапии семаглутидом в динамике за 6 месяцев отмечается снижение веса со 100 кг (ИМТ 34,6 кг/м<sup>2</sup>) до 86 кг (ИМТ 29,8 кг/м<sup>2</sup>) на

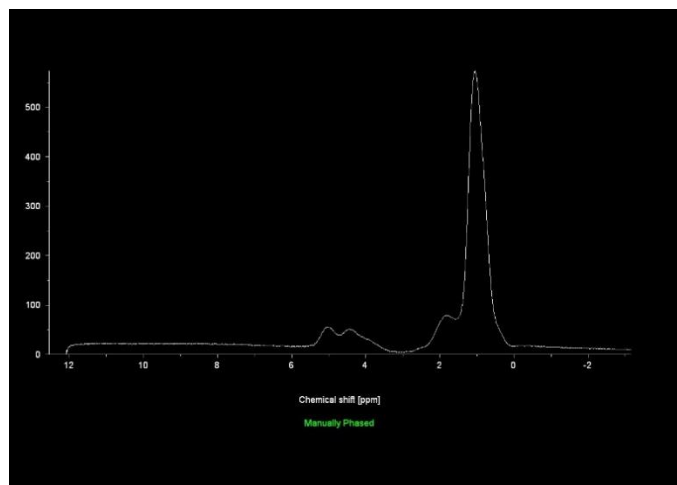
14 %, ОТ с 114 см до 85 см на 25,4%. По результатам лабораторных анализов отмечается положительная динамика в виде достижения целевых уровней липидного профиля – ХС ЛНП 1,24 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 5,9 %. По данным МРС в динамике через 6 месяцев так же отмечается положительная динамика - процент триглицеридов надключичной области снизился до 91,9 %, ПЖК шеи – 95,2 %, значительное уменьшение выраженности жирового гепатоза – 7,7 % (рисунок 18-24).



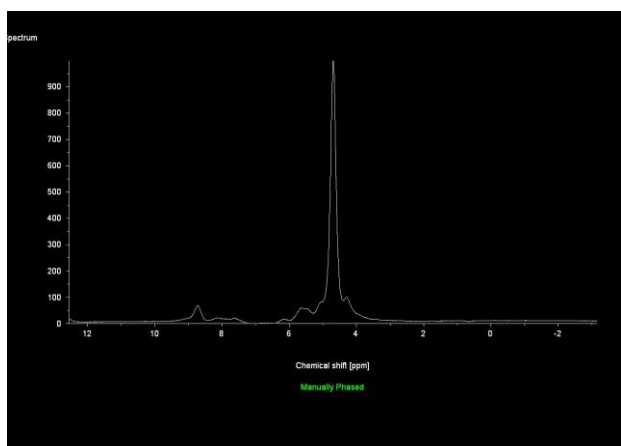
**Рисунок 19.** Динамика показателей МРС пациентки Т. на фоне терапии семаглутид 1 мг 1 раз в неделю подкожно



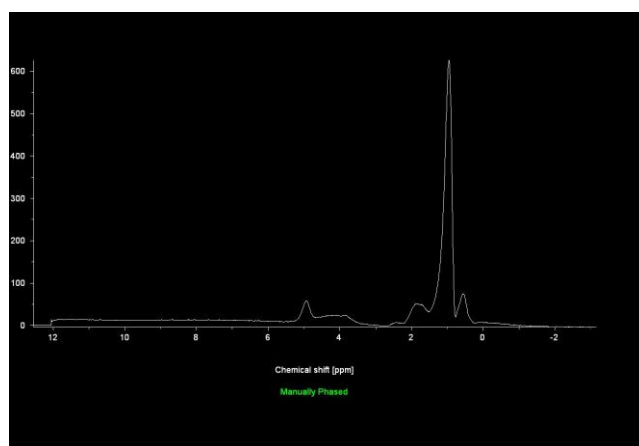
**Рисунок 20.** Спектр MPC надключичной области, 1 визит



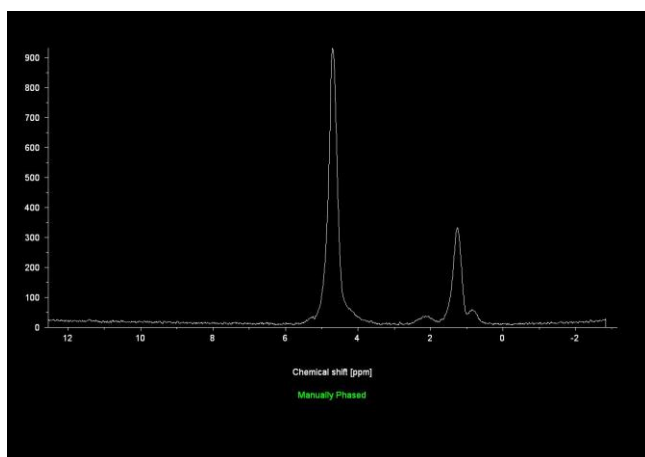
**Рисунок 21.** Спектр MPC надключичной области, 2 визит



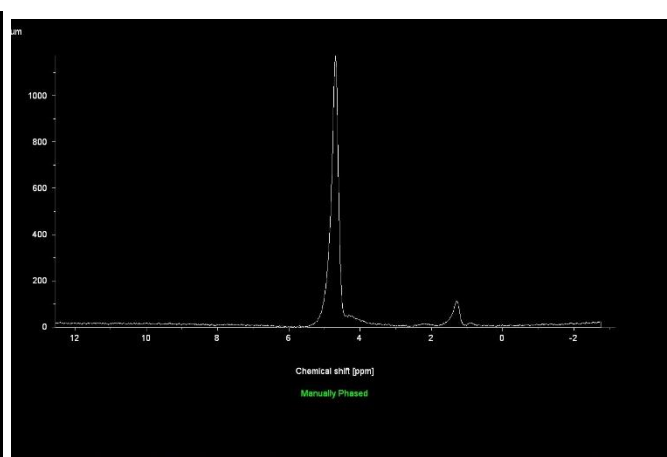
**Рисунок 22.** Спектр MPC ПЖК шеи, 1 визит



**Рисунок 23.** Спектр MPC ПЖК шеи, 2 визит



**Рисунок 24.** Спектр MPC печени, 1 визит



**Рисунок 25.** Спектр MPC печени, 2 визит

## Глава 4. Обсуждение результатов

Ожирение, связанные с ним нарушения обмена веществ и сердечно-сосудистые заболевания становятся серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. По данным исследования ЭССЕ-РФ в Российской Федерации распространенность ожирения, определяемая по ИМТ составляет 33,4 %, в то время как абдоминальное ожирение составляет 55% [148]. Всемирная федерация ожирения (WOF) определяет ожирение хроническим, рецидивирующим, прогрессирующим заболеванием [149], способствующем развитию тяжелых сопутствующих патологий, таких как СД 2 типа, гиперлипидемия, АГ, ИБС, НАЖБП. Тесная взаимосвязь между массой тела и ССЗ неоднократно описывалась в исследованиях, поскольку даже небольшое увеличение ИМТ значительно повышает риск ССЗ [150, 151].

В данном исследовании, включающем 135 пациентов с ожирением, демонстрируется наличие гипертонической болезни в 80 % случаев, метаболического синдрома в 54 %, СД 2 типа в 40 %, ИБС - 36,3 %, атеросклероза БЦА - 34,1 %. У пациентов с СД 2 типа чаще встречался метаболический синдром ( $p < 0,001$ ), ИБС ( $p = 0,02$ ) и стентирование коронарных артерий ( $p = 0,01$ ) в сравнении с пациентами без СД 2 типа и ожирения. Несмотря на прием гипогликемической терапии (метформин 63 %, препараты сульфонилмочевины 14 %, ингибиторы SGLT2 33,3 %) в группе СД 2 типа отмечался значимо повышенный уровень глюкозы и гликированного гемоглобина ( $p < 0,001$ ). Сохраняющийся высокий уровень гликированного гемоглобина свидетельствует о недостаточном ежедневном контроле глюкозы крови, нарушении диеты и проведении гипогликемической терапии не в полном объеме. Хороший гликемический контроль играет ключевую роль в профилактике микрососудистых осложнений СД 2 типа, и появляется все больше данных, подтверждающих пользу от снижения сердечно-сосудистых событий в долгосрочной перспективе [152].

При ожирении развиваются нарушения секреции, функции и баланса адипокинов. Изменения концентраций адипонектина, лептина и резистина являются одной из причин развития атеросклероза при висцеральном ожирении, а также независимым фактором риска развития ИБС [182]. Связанная с ожирением гиперлептинемия, так и гипoadипонектинемия являются важными биомаркерами для прогнозирования сердечно-сосудистых исходов, что свидетельствует о решающей роли адипонектина и лептина в сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с ожирением. Нормальные физиологические уровни адипонектина и лептина необходимы для поддержания правильной функции сердечно-сосудистой системы [154]. При ожирении увеличивается уровень проатерогенного лептина, в то время как уровень антиатерогенного адипонектина снижается. Так, у включённых в данное исследование пациентов с ожирением регистрируется нарастание уровня лептина с увеличением степени ожирения (при 1 степени ожирения 20,4 [12,8; 34,9] нг/мл против 2 степени ожирения 30,4 [22,1; 60,9] нг/мл,  $p=0,002$  против 3 степени ожирения 52,4 [43,4; 67,1] нг/мл,  $p=0,01$ ). У пациентов с ожирением наблюдается гиперлептинемия. Данное состояние рассматривается как компенсаторный механизм для преодоления резистентности к лептину, которое возникает при ожирении [155, 156]. Уровень циркулирующего лептина в крови пропорционален количеству массы жировой ткани, т.е. чем выше объем жировой ткани, тем выше циркулирующий уровень лептина [157]. В большинстве случаев гиперлептинемия положительно коррелирует с неблагоприятными исходами сердечно-сосудистых заболеваний [158,159]. Лептин является важным маркером сердечно-сосудистых заболеваний у людей с ожирением, что помогает при оценке метаболического риска в данной группе пациентов [160]. В отличие от лептина уровень адипонектина обратно пропорционален объему жировой ткани [161]. Почти во всех физиологических условиях эти два адипокина регулируются противоположным образом. Высокий уровень лептина обычно отражает низкий уровень адипонектина, и наоборот, низкий уровень лептина отражает высокий уровень адипонектина. Что так же находит отражение в данном исследовании при

оценке показателей уровня адипонектина у здоровых добровольцев, пациентов без ожирения с АССЗ и пациентов с ожирением.

Снижение уровня адипонектина также играет центральную роль в развитии ожирения, СД 2 типа и ССЗ [162]. Уровень адипонектина снижается не только при развитии ожирения, но и при наличии СД 2 типа. При оценке уровня адипонектина у пациентов без СД 2 типа он был достоверно выше по сравнению с больными, имеющими СД 2 типа (6,4 [4,1; 11,1] нг/мл против 4,9 [3,5; 7,5] нг/мл,  $p=0,04$ ). Повышенный уровень резистина крови является предиктором ИБС, и существует положительная корреляция между оценкой шкалы Gensini (параметр, используемый для оценки распространенности и тяжести ИБС) и уровнем сывороточного резистина [163, 164]. В работе Yang и соавторов было выявлено, что у пациентов с ИБС, особенно с острым коронарным синдромом, значительно повышены уровни резистина, кроме этого, уровни данного адипокина пропорционально увеличиваются в зависимости от тяжести ИБС [165]. При оценке уровня резистина в группе пациентов с ожирением и ИБС отмечается статистически значимое повышение уровня резистина (6,6 [5,6; 8,5] нг/мл против 5,2 [4,5; 6,2] нг/мл,  $p=0,002$ ) в сравнении с пациентами с ожирением без ИБС. Однако уровень лептина был выше в группе пациентов без ИБС (32,7 [20,4; 54,6] нг/мл против 23,4 [13,3; 43,3] нг/мл,  $p=0,03$ ). Снижение уровня лептина у пациентов с ИБС может быть обусловлено приемом гиполипидемической терапии, что неоднократно было продемонстрировано в различных исследованиях [166-168].

В настоящее время уделяется много внимания борьбе с ожирением, в связи с этим разрабатываются неинвазивные фармакотерапевтические средства. Агонисты рецепторов ГПП-1 представляют собой уникальный класс противодиабетических препаратов, которые помимо улучшения гликемического контроля продемонстрировали многообещающие возможности в снижении веса у пациентов как с СД 2 типа, так и без него [169]. Агонисты рецепторов ГПП-1 оказывают влияние на суррогатные конечные точки (вес, уровни ХС ЛНП, ХС ЛВП, ОХ, глюкозы, гликированного гемоглобина), а также на твердые конечные точки



(сердечно-сосудистая смерть, инфаркты, инсульты). Во многих исследованиях назначение агонистов рецепторов ГПП-1 сопровождалось снижением риска ССО у пациентов с СД 2 типа [170, 171]. При этом, в мировой литературе практически отсутствуют данные о влиянии агонистов рецепторов ГПП-1 на качественное и количественное соотношение жировой ткани в надключичной области, печени и ПЖК у пациентов с ожирением вне зависимости от наличия СД 2 типа. Исследования последних лет демонстрируют, что метод МРТ, в частности методика протонной МРС, является референтным методом для количественного определения уровня триглицеридов, как в печени, так и в надключичной области и ПЖК в связи с возможностью многократного проведения исследования, оценки динамики изменений уровня триглицеридов в необходимых областях и безопасностью исследования [172]. Так же отмечается, что методика протонной МРС печени может быть добавлена в стандартный протокол исследования МРТ [173].

В данном исследовании для валидации метода проведена МРС надключичной области, ПЖК шеи и печени здоровым добровольцам и пациентам с АССЗ без ожирения для определения референсных значений. При проведении МРС оценивается отношение площади воды к пикам сигналов от липидов, что коррелирует с содержанием триглицеридов в печени, в ПЖК и в надключичной ямке. Отличительной особенностью белой жировой ткани при МРС является минимальное количество воды, преобладание липидов, тогда как в бурой жировой ткани количество воды значительно выше [181]. Как и у здоровых добровольцев ( $0,85 \pm 0,07$ ), так и у пациентов без ожирения с АССЗ ( $0,86 \pm 0,07$ ) в надключичной области отмечается более низкое содержание уровня триглицеридов в сравнении с пациентами с ожирением ( $0,95$  [ $0,93$ ;  $0,96$ ] против  $0,88$  [ $0,83$ ;  $0,90$ ],  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о наличии бурой жировой ткани в надключичной области у пациентов без ожирения. Область ПЖК шеи является референтным местом с содержанием белой жировой ткани. В рамках отработки методики МРС в предыдущих исследованиях было проведено сравнительное исследование

содержания жира в печени у здоровых лиц и пациентов с ожирением [174]. Продемонстрированы достоверные диагностические возможности методики: у всех здоровых добровольцев ожидаемо зафиксированы нормальные значения уровня триглицеридов в печени, а у пациентов с ожирением подтверждено наличие жировой инфильтрации. В исследовании [175] по оценке содержания бурой жировой ткани в надключичной области у пациентов с СД 2 типа и предиабетом отмечается, что снижение содержания бурой жировой ткани в надключичном жировом депо может влиять на развитие ИР у больных СД 2 типа и предиабетом.

Основной целью при лечении ожирения является уменьшение объема белой жировой ткани. Для лечения пациентов с ожирением и НАЖБП рекомендована модификация образа жизни, состоящая из диеты, физических упражнений и снижения веса [176].

При оценке показателей МРС у пациентов с ожирением в зависимости от степени ожирения отмечается достоверное увеличение белой жировой ткани в ПЖК шеи у пациентов с 3 степенью ожирения в сравнении с пациентами 1 степени ожирения (0,99 [0,98; 0,99] против 0,97 [0,97; 0,98],  $p=0,007$ ), так же при увеличении степени ожирения отмечается усугубление жирового гепатоза (сравнение 1 степени 0,06 [0,04; 0,15] против 3 степени 0,11 [0,07; 0,22],  $p=0,04$  и против 2 степени 0,07 [0,04; 0,13],  $p=0,03$ ) в зависимости от увеличения степени ожирения, а так же увеличение количества пациентов с жировым гепатозом при увеличении массы тела. При увеличении степени ожирения увеличивается объем белой жировой ткани, что сопряжено с высоким риском развития ССЗ и ССО.

При сравнении показателей уровней триглицеридов в ПЖК шеи, надключичной области и печени по данным МРС у больных с ожирением группы были разделены на пациентов с наличием или отсутствием СД 2 типа и наличием или отсутствием ИБС. СД 2 типа и ИБС достоверно не влияли на разность в уровнях триглицеридов в вышеуказанных областях у пациентов с ожирением.

После первичной диагностики части пациентов с ожирением (n=70) была назначена терапия агонистами рецепторов ГПП-1 типа на 6 месяцев, пациентам с СД 2 типа – семаглутид, пациентам без СД 2 типа – лираглутид. Исходно была проведена МРС надключичной области, ПЖК шеи и печени. Полностью завершили курс терапии 44 человека. По результатам повторного визита на фоне терапии агонистами рецепторов ГПП-1 в комбинации со сбалансированной диетой, направленной на снижение веса и умеренной физической активности отмечается положительная динамика – в виде объективного снижения массы тела, ОТ и ИМТ ( $p < 0,0001$ ). Снижение веса и ОТ в этой группе составляло 10 %, ИМТ в начале лечения составлял -  $34,9 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>, после завершения курса терапии -  $31,4 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>. По результатам лабораторных анализов достоверное снижение ОХС ( $4,2 \pm 1,5$  ммоль/л против  $5,3 \pm 1,7$  ммоль/л,  $p = 0,002$ ), ХС ЛНП ( $2,2 \pm 1,3$  ммоль/л против  $3,2 \pm 1,5$  ммоль/л,  $p = 0,001$ ), ТГ ( $1,4 \pm 0,4$  ммоль/л против  $1,8 \pm 0,9$  ммоль/л,  $p = 0,006$ ) и увеличение ХС ЛВП ( $1,3 \pm 0,3$  ммоль/л против  $1,2 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p = 0,02$ ), тенденция к снижению уровня глюкозы ( $5,3 \pm 1,6$  ммоль/л против  $6,0 \pm 2,0$  ммоль/л,  $p = 0,08$ ). В том числе учитывая снижение объема жировой ткани отмечается снижение уровня лептина ( $24,9 \pm 14,6$  нг/мл против  $34,2 \pm 20,5$  нг/мл,  $p = 0,0006$ ).

По результатам МРС снижение уровня триглицеридов в надключичной области ( $0,92 \pm 0,02$  против  $0,95 \pm 0,02$ ,  $p < 0,0001$ ), что свидетельствует о снижении объема белой жировой ткани и увеличения бурой жировой ткани. В ПЖК шеи снижение уровня триглицеридов ( $0,96 [0,93; 0,98]$  против  $0,98 [0,97; 0,98]$ ,  $p = 0,004$ ), что показывает уменьшение объема белой жировой ткани подкожно-жировой клетчатки. Уровень триглицеридов печени так же достоверно снизился на фоне проводимой терапии ( $0,05 [0,02; 0,09]$  против  $0,07 [0,05; 0,20]$ ,  $p = 0,02$ ). Исходно у 53,3 % пациентов имелся жировой гепатоз (уровень триглицеридов варьировался от 6,7 % до 35 %) после завершения курса приема препаратов в данной группе отмечается достоверное снижение его выраженности (уровень триглицеридов варьируется от 5,9 % до 13,8 %), что свидетельствует о благоприятном прогнозе. Препараты данной группы снижают количество белой жировой ткани по данным

МР-спектроскопии. Данное исследование убедительно демонстрирует, что количество белой жировой ткани на фоне терапии агонистами рецепторов ГПП-1 значительно снижается, а также отмечается увеличение объема бурой жировой ткани в надпочечном депо [181].

Бурая жировая ткань - уникальная термогенная ткань, играющая важную роль в метаболизме и расходе энергии, недавно стала возрожденной мишенью в борьбе с метаболическими заболеваниями, такими как ожирение, диабет и НАЖБП. Таким образом положительные эффекты, как восстановление функции жировой ткани у пациентов с ожирением, потери ей проатерогенных свойств, приобретении антиатерогенных свойств, влияние на систему адипокинов, снижении факторов воспаления и другие положительные механизмы являются одним из ключевых моментов лечения пациентов с ожирением и ССЗ атеросклеротического генеза. Раскрытие данного механизма действия агонистов рецепторов ГПП-1 позволит расширить их применение у кардиологических пациентов.

## Заключение

В настоящее время является полностью доказанным и не вызывает сомнений тот факт, что жировая ткань является активно секретирующей тканью, которая вносит большой вклад в регуляцию липидного и углеводного обменов. Жировая ткань запасает энергию и тепло, организм млекопитающих устроен по принципу необходимости отложения энергетических и тепловых запасов, но с изменением условий жизни человека питание и образ жизни не соответствуют нашему геному. Современный человек не мерзнет, не голодает и мало двигается, что изменяет функцию белой и бурой жировой ткани, происходит увеличение объема белой жировой ткани, которая обладает проатерогенным действием и является одним из факторов риска развития атеросклероза. Белая жировая ткань играет огромную роль в развитии атеросклеротического поражения, которое является основной причиной в развитии заболеваемости и смертности современного человека. Следует отметить, что жировая ткань разнообразна, помимо наличия белой, бурой и бежевой жировых тканей, жировая ткань по локализации разделяется на париетальную и висцеральную. Кроме того, имеется яблоковидный и грушевидный типы ожирения, ожирение по типу «яблока» является наиболее патогенным, ожирение по типу «груши» является более здоровым, в том числе ожирение подразделяется на метаболически здоровое и не здоровое. Так же имеется периваскулярная жировая ткань, которую выделяют, как особую жировую ткань, оказывающую как противоатерогенное, так и проатерогенное действия. С появлением в арсенале врача-кардиолога препаратов агонистов рецепторов ГПП-1, которые исходно назначались для лечения сахарного диабета 2 типа (с 2015 года) и показали свою эффективность в лечении ожирения, возможности назначения данной группы препаратов значительно расширились. Изучение влияния терапии препаратами агонистов рецепторов ГПП-1 на развитие и прогрессирование атеросклероза является важнейшей задачей современной кардиологии, поскольку

позволяет влиять на новые, ранее не используемые механизмы развития и дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о необходимости изучения состояния жировой ткани у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, СД 2 типа и ИБС. Адипокины могут стать недостающими звеньями в цепи патогенеза нарушений углеводного и липидного обменов, которые, в свою очередь, приводят к развитию наиболее актуальных проблем современной медицины: ССЗ, ИР, ожирения. Оценка роли адипокинов в развитии ожирения и сопутствующих ему заболеваний является перспективным направлением научных исследований в области диагностики, профилактики и лечения эндокринной и сердечно-сосудистой патологий, а также поиска путей терапевтической коррекции нарушений секреции адипокинов и их влияния на метаболизм и функции физиологических систем и отдельных клеток. Количественное определение уровня триглицеридов и воды в ПЖК шеи, надключичной области и печени методом МРС позволяет более точно дифференцировать белую и бурую жировые ткани у пациентов с ожирением, а также оценить эффективность терапии в динамике.

## Выводы

1. Отмечается изменение соотношения белой и бурой жировой ткани в сторону увеличения белой с ростом ИМТ. У пациентов без ожирения отмечается более высокое содержание бурой жировой ткани в надключичной области по сравнению с пациентами с ожирением,  $p < 0,001$ , меньший объем белой жировой ткани в ПЖК шеи,  $p < 0,001$  и меньшее содержание триглицеридов в печени,  $p = 0,02$ . ИБС и СД 2 типа у пациентов с ожирением не влияют на содержание триглицеридов в жировой ткани.
2. Соотношение белой и бурой жировой ткани не коррелируют с максимальным и суммарным процентами стеноза по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и количеством атеросклеротических бляшек в них.
3. У пациентов с ожирением выше уровень лептина и ниже уровень адипонектина. У пациентов с выраженным атеросклеротическим поражением (ИБС) и ожирением уровень резистина достоверно выше, чем у пациентов с ожирением без ИБС ( $p = 0,002$ ). Уровни лептина и адипонектина у пациентов с ИБС и ожирением и у пациентов с ожирением без ИБС значимо не различаются.
4. Прием агонистов рецепторов ГПП-1 снижает уровень лептина ( $24,9 \pm 14,6$  нг/мл против  $34,2 \pm 20,5$  нг/мл  $p = 0,0006$ ) и значимо не влияет на уровни адипонектина и резистина.
5. Прием агонистов рецепторов ГПП-1 ведет к изменению соотношения белой и бурой жировой ткани в сторону увеличения бурой. На фоне 6 месяцев терапии снижается процент триглицеридов: в надключичной области с  $0,95 \pm 0,02$  до  $0,92 \pm 0,02$ ,  $p < 0,0001$ ; в печени с  $0,07 [0,05; 0,20]$  до  $0,05 [0,02; 0,09]$ ,  $p = 0,02$ ; в ПЖК шеи снижается уровень триглицеридов с  $0,98 [0,97; 0,98]$  до  $0,96 [0,93; 0,98]$ ,  $p = 0,004$ .

## Практические рекомендации

1. Представленный в работе оптимизированный протокол одновоксельной МРС позволяет использовать данный метод для количественной оценки белой и бурой жировой ткани, в том числе появилась возможность более точного определения дифференциации белой и бурой жировой ткани. При проведении МРТ шейного отдела позвоночника при необходимости возможно добавление программы МРС для оценки соотношения белой и бурой жировой ткани, что позволит врачам-диагностам по показаниям направить пациента к другим специалистам.
2. Лечение агонистами рецепторов ГПП-1 пациентов с ожирением и АССЗ, как с наличием, так и отсутствием сахарного диабета 2 типа ведет к перераспределению белой и бурой жировой ткани в сторону увеличения бурой по данным МРС, а также к изменению уровня адипокинов в виде уменьшения уровня лептина. В связи с этим рекомендуется добавление к терапии агонистов рецепторов ГПП-1 у пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями вне зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа.



**Список литературы**

1. Tabarés Seisdedos R. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years //New England Journal of Medicine, 2017, vol. 377, num. 1, P. 13-27. – 2017.
2. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years //New England journal of medicine. – 2017. – Т. 377. – №. 1. – P. 13-27.
3. Rocha V. Z., Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis //Nature Reviews Cardiology. – 2009. – Т. 6. – №. 6. – P. 399-409.
4. Weissberg P. L., Bennett M. R. Atherosclerosis--an inflammatory disease //The New England journal of medicine. – 1999. – Т. 340. – №. 24. – P. 1928-1929.
5. Martins L. M. et al. Obesity, inflammation, and insulin resistance //Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Т. 50. – P. 677-692.
6. Ridker P. M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus //Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Т. 49. – №. 21. – P. 2129-2138.
7. Manson J. E. et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus //JAMA. – 2001. – Т. 286. – №. 3. – P. 327-334.
8. Esposito K. et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial //Jama. – 2003. – Т. 289. – №. 14. – P. 1799-1804.
9. Aldhahi W., Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes //Current diabetes reports. – 2003. – Т. 3. – №. 4. – P. 293-298.
10. Farmer S. R. Transcriptional control of adipocyte formation //Cell metabolism. – 2006. – Т. 4. – №. 4. – P. 263-273.

11. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update // *Clinical endocrinology*. – 2006. – T. 64. – №. 4. – P. 355-365.
12. Rosen E. D. Spiegelman BM // *Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis*. *Nature*. – 2006. – T. 444. – P. 847-853.
13. Heaton G. M. et al. Brown-adipose-tissue mitochondria: photoaffinity labelling of the regulatory site of energy dissipation // *European Journal of Biochemistry*. – 1978. – T. 82. – №. 2. – P. 515-521.
14. Ricquier D., Kader J. C. Mitochondrial protein alteration in active brown fat: a sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoretic study // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1976. – T. 73. – №. 3. – P. 577-583.
15. Thomas E. L. et al. Magnetic resonance imaging of total body fat // *Journal of applied physiology*. – 1998. – T. 85. – №. 5. – P. 1778-1785.
16. Després J. P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? // *Annals of medicine*. – 2006. – T. 38. – №. 1. – P. 52-63.
17. MH F. *Nettlers gastroenerology* // EE. UU.: Elsevier. – 2019.
18. Bays H. E. et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity // *Expert review of cardiovascular therapy*. – 2008. – T. 6. – №. 3. – P. 343-368.
19. Tozzi M., Novak I. Purinergic receptors in adipose tissue as potential targets in metabolic disorders // *Frontiers in pharmacology*. – 2017. – T. 8. – P. 878.
20. Weiss L. (ed.). *Histology: cell and tissue biology*. – North-Holland, 1983.
21. Hepler C., Gupta R. K. The expanding problem of adipose depot remodeling and postnatal adipocyte progenitor recruitment // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2017. – T. 445. – P. 95-108.

22. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ //American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2009. – T. 297. – №. 5. – P. E977-E986.
23. MJ P. M. et al. Regional distribution of the body fat: use of image techniques as tools for nutritional diagnosis //Nutricion Hospitalaria. – 2010. – T. 25. – №. 2. – P. 207-223.
24. Cornelius P., MacDougald O. A., Lane M. D. Regulation of adipocyte development //Annual review of nutrition. – 1994. – T. 14. – №. 1. – P. 99-129.
25. Seale P. et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch //Nature. – 2008. – T. 454. – №. 7207. – P. 961-967.
26. Saito M. et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity //Diabetes. – 2009. – T. 58. – №. 7. – P. 1526-1531.
27. van Marken Lichtenbelt W. D. et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men //New England Journal of Medicine. – 2009. – T. 360. – №. 15. – P. 1500-1508.
28. Virtanen K. A. et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults //New England Journal of Medicine. – 2009. – T. 360. – №. 15. – P. 1518-1525.
29. Hibi M. et al. Brown adipose tissue is involved in diet-induced thermogenesis and whole-body fat utilization in healthy humans //International journal of obesity. – 2016. – T. 40. – №. 11. – P. 1655-1661.
30. Sanchez-Gurmaches J., Guertin D. A. Adipocyte lineages: tracing back the origins of fat //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2014. – T. 1842. – №. 3. – P. 340-351.
31. Ricquier D., BOUILLAUD F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP //Biochemical Journal. – 2000. – T. 345. – №. 2. – P. 161-179.

32. Nakamura Y., Nakamura K. Central regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy homeostasis dependent on food availability //Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. – 2018. – T. 470. – №. 5. – P. 823-837.
33. Seale P., Kajimura S., Spiegelman B. M. Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function—of mice and men //Genes & development. – 2009. – T. 23. – №. 7. – P. 788-797.
34. Himms-Hagen J. et al. Effect of CL-316,243, a thermogenic beta 3-agonist, on energy balance and brown and white adipose tissues in rats //American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 1994. – T. 266. – №. 4. – P. R1371-R1382.
35. Collins S. et al. Strain-Specific Response to  $\beta$  3-Adrenergic Receptor Agonist Treatment of Diet-Induced Obesity in Mice //Endocrinology. – 1997. – T. 138. – №. 1. – P. 405-413.
36. Ghorbani M., Himms-Hagen J. Appearance of brown adipocytes in white adipose tissue during CL 316,243-induced reversal of obesity and diabetes in Zucker fa/fa rats //International journal of obesity. – 1997. – T. 21. – №. 6. – P. 465-475.
37. Ghorbani M., Claus T. H., Himms-Hagen J. Hypertrophy of brown adipocytes in brown and white adipose tissues and reversal of diet-induced obesity in rats treated with a  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist //Biochemical pharmacology. – 1997. – T. 54. – №. 1. – P. 121-131.
38. Cousin B. et al. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization //Journal of cell science. – 1992. – T. 103. – №. 4. – P. 931-942.
39. Alcalá M. et al. Mechanisms of impaired brown adipose tissue recruitment in obesity //Frontiers in physiology. – 2019. – T. 10. – P. 94.

40. Harms M., Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential //Nature medicine. – 2013. – T. 19. – №. 10. – P. 1252-1263.
- 41.Boström P. et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis //Nature. – 2012. – T. 481. – №. 7382. – P. 463-468.
- 42.Irving B. A., Still C. D., Argyropoulos G. Does IRISIN have a BRITE future as a therapeutic agent in humans? //Current obesity reports. – 2014. – T. 3. – P. 235-241.
- 43.Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2007. – T. 293, № 2. – P. E444-52.
44. Wang W., Seale P. Control of brown and beige fat development //Nature reviews Molecular cell biology. – 2016. – T. 17. – №. 11. – P. 691-702.
45. Wu J., Cohen P., Spiegelman B. M. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? //Genes & development. – 2013. – T. 27. – №. 3. – P. 234-250.
46. Celi F. S. Human brown adipose tissue plasticity: hormonal and environmental manipulation //Hormones, metabolism and the benefits of exercise. – 2017. – P. 1-11.
- 47.Consultation W. H. O. Obesity: preventing and managing the global epidemic //World Health Organization technical report series. – 2000. – T. 894. – P. 1-253.
- 48.Derosa G. et al. Adipose tissue dysfunction and metabolic disorders: Is it possible to predict who will develop type 2 diabetes mellitus? Role of markers in the progression of diabetes in obese patients (The RESISTIN trial) //Cytokine. – 2020. – T. 127. – P. 154947.
- 49.Landecho M. F. et al. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk //Nutrients. – 2019. – T. 11. – №. 11. – P. 2664.

50. Grewal T. et al. Annexins in adipose tissue: novel players in obesity // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – T. 20. – №. 14. – P. 3449.
51. Buechler C. et al. Chemerin isoforms and activity in obesity // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – T. 20. – №. 5. – P. 1128.
52. Freitas Lima L. C. et al. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association // *Frontiers in physiology*. – 2015. – T. 6. – P. 304.
53. Okla M. et al. Inhibitory effects of toll-like receptor 4, NLRP3 inflammasome, and interleukin-1 $\beta$  on white adipocyte browning // *Inflammation*. – 2018. – T. 41. – P. 626-642.
54. Malaguarnera M., Vacante M., Russo C., Malaguarnera G., Antic T., Malaguarnera L., Bella R., Pennisi G., Galvano F., Frigiola A. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases // *Biomed Res Int*. – 2013. – T. 2013. – P. 650989.
55. Jachimowicz-Duda O., Waż P., Zorena K. Interleukin-34 concentration is dependent on LDL cholesterol, HbA1c, CRP and WHR in patients with type 2 diabetes // *Proceedings of the Crossroads of Lipid Metabolism and Diabetes*. – 2015. – P. 52.
56. Zorena K., Jachimowicz-Duda O., Waż P. The cut-off value for interleukin 34 as an additional potential inflammatory biomarker for the prediction of the risk of diabetic complications // *Biomarkers*. – 2016. – T. 21. – №. 3. – P. 276-282.
57. Malin S. K. et al. Pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: role of hyperglycemia-induced nuclear factor- $\kappa$ B activation and systemic inflammation // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – T. 308. – №. 9. – P. E770-E777.
58. Schöttker B. et al. Proinflammatory cytokines, adiponectin, and increased risk of primary cardiovascular events in diabetic patients with or without renal dysfunction: results from the ESTHER study // *Diabetes care*. – 2013. – T. 36. – №. 6. – P. 1703-1711.

59. Monda V. et al. Short-term physiological effects of a very low-calorie ketogenic diet: effects on adiponectin levels and inflammatory states // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – T. 21. – №. 9. – P. 3228.
60. Al-Hussaniy H. A., Alburghaif A. H., Naji M. A. Leptin hormone and its effectiveness in reproduction, metabolism, immunity, diabetes, hopes and ambitions // *Journal of medicine and life*. – 2021. – T. 14. – №. 5. – P. 600.
61. Hsu P. S. et al. Leptin promotes cPLA2 gene expression through activation of the MAPK/NF- $\kappa$ B/p300 cascade // *International journal of molecular sciences*. – 2015. – T. 16. – №. 11. – P. 27640-27658.
62. Guan X. M., Yu H., Van der Ploeg L. H. T. Evidence of altered hypothalamic pro-opiomelanocortin/neuropeptide Y mRNA expression in tubby mice // *Molecular brain research*. – 1998. – T. 59. – №. 2. – P. 273-279.
63. Ge T. et al. Role of leptin in the regulation of food intake in fasted mice // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2020. – T. 24. – №. 8. – P. 4524-4532.
64. Chandra A. et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – T. 64. – №. 10. – P. 997-1002.
65. Flehmig G. et al. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation // *PloS one*. – 2014. – T. 9. – №. 6. – P. e99785.
66. Pérez-Pérez A. et al. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system // *Cytokine & growth factor reviews*. – 2017. – T. 35. – P. 71-84.
67. Rawal K. et al. Influence of obese phenotype on metabolic profile, inflammatory mediators and stemness of hADSC in adipose tissue // *Clinical Nutrition*. – 2020. – T. 39. – №. 12. – P. 3829-3835.

68. Landecho M. F. et al. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk // *Nutrients*. – 2019. – T. 11. – №. 11. – P. 2664.
69. Koska J. et al. The effect of insulin on net lipid oxidation predicts worsening of insulin resistance and development of type 2 diabetes mellitus // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – T. 293. – №. 1. – P. E264-E269.
70. Żelechowska P. et al. Adipocytokine involvement in innate immune mechanisms // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2018. – T. 38. – №. 12. – P. 527-538.
71. Elfassy Y. et al. Seminal plasma adipokines: involvement in human reproductive functions // *European Cytokine Network*. – 2017. – T. 28. – P. 141-150.
72. Bou Nemer L. et al. Effect of body weight on metabolic hormones and fatty acid metabolism in follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization: a pilot study // *Reproductive Sciences*. – 2019. – T. 26. – P. 404-411.
73. Csongrádi É. et al. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2017. – T. 27. – №. 6. – P. 571-580.
74. Morioka T. et al. Leptin is associated with vascular endothelial function in overweight patients with type 2 diabetes // *Cardiovascular diabetology*. – 2014. – T. 13. – P. 1-9.
75. Jung C. H. et al. Association between serum adipocytokine levels and microangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus // *Journal of diabetes investigation*. – 2014. – T. 5. – №. 3. – P. 333-339.
76. Pandey G. et al. Association between hyperleptinemia and oxidative stress in obese diabetic subjects // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. – 2015. – T. 14. – P. 1-6.



77. de Lemos J. A., McGuire D. K., Drazner M. H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease // *The Lancet*. – 2003. – T. 362. – №. 9380. – P. 316-322.
78. DePaoli A. M. Leptin in common obesity and associated disorders of metabolism // *J Endocrinol*. – 2014. – T. 223. – №. 1. – P. T71-81.
79. Koleva D. I., Orbetzova M. M., Atanassova P. K. Adipose tissue hormones and appetite and body weight regulators in insulin resistance // *Folia Med (Plovdiv)*. – 2013. – T. 55. – №. 1. – P. 25-32.
80. Knights A. J. et al. Adipokines and insulin action: A sensitive issue // *Adipocyte*. – 2014. – T. 3. – №. 2. – P. 88-96.
81. Auguet T. et al. Adipo/cytokines in atherosclerotic secretomes: increased visfatin levels in unstable carotid plaque // *BMC cardiovascular disorders*. – 2016. – T. 16. – P. 1-7.
82. Okamoto Y. et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation*. – 2002. – T. 106. – №. 22. – P. 2767-2770.
83. Yamauchi T. et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – T. 278. – №. 4. – P. 2461-2468.
84. Matsuda M. et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – T. 277. – №. 40. – P. 37487-37491.
85. Arita Y. et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell // *Circulation*. – 2002. – T. 105. – №. 24. – P. 2893-2898.
86. Ouchi N. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin // *Circulation*. – 1999. – T. 100. – №. 25. – P. 2473-2476.

87. Yokota T. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2000. – T. 96. – №. 5. – P. 1723-1732.
88. Ebrahimi-Mamaeghani M. et al. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease //Vascular health and risk management. – 2015. – P. 55-70.
89. Mihalopoulos N. L. et al. Cold-Activated Brown Adipose Tissue is Associated with Less Cardiometabolic Dysfunction in Young Adults with Obesity //Obesity. – 2020. – T. 28. – №. 5. – P. 916-923.
90. Moradi N. et al. Evaluation of changing the pattern of CTRP5 and inflammatory markers levels in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus //Archives of physiology and biochemistry. – 2022. – T. 128. – №. 4. – P. 964-969.
91. Monda V. et al. Short-term physiological effects of a very low-calorie ketogenic diet: effects on adiponectin levels and inflammatory states //International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – T. 21. – №. 9. – P. 3228.
92. Mihalopoulos N. L. et al. Cold-Activated Brown Adipose Tissue is Associated with Less Cardiometabolic Dysfunction in Young Adults with Obesity //Obesity. – 2020. – T. 28. – №. 5. – P. 916-923.
93. Moradi N. et al. Evaluation of changing the pattern of CTRP5 and inflammatory markers levels in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus //Archives of physiology and biochemistry. – 2022. – T. 128. – №. 4. – P. 964-969.
94. Kumada M. et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages //Circulation. – 2004. – T. 109. – №. 17. – P. 2046-2049.

95. Zha D., Wu X., Gao P. Adiponectin and its receptors in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and clinical potential // *Endocrinology*. – 2017. – T. 158. – №. 7. – P. 2022-2034.
96. Alnaggar A. R. L. R. et al. Evaluation of serum adiponectin levels in diabetic nephropathy // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2019. – T. 13. – №. 1. – P. 128-131.
97. Ouchi N. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages // *Circulation*. – 2001. – T. 103. – №. 8. – P. 1057-1063.
98. Chen H. et al. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – T. 278. – №. 45. – P. 45021-45026.
99. Lindsay R. S. et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population // *The Lancet*. – 2002. – T. 360. – №. 9326. – P. 57-58.
100. Spranger J. et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus // *The Lancet*. – 2003. – T. 361. – №. 9353. – P. 226-228.
101. Cebeci E. et al. The main determinants of serum resistin level in type 2 diabetic patients are renal function and inflammation not presence of microvascular complication, obesity and insulin resistance // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. – 2019. – T. 127. – №. 04. – P. 189-194.
102. Pang S. S., Le Y. Y. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases // *Cell Mol Immunol*. – 2006. – T. 3. – №. 1. – P. 29-34.
103. Shpakov A. O. The brain leptin signaling system and its functional state in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. – 2016. – T. 52. – P. 177-195.
104. Zhou L. et al. Resistin: Potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis // *Clinica Chimica Acta*. – 2021. – T. 512. – P. 84-91.

105. Pirillo A., Catapano A. L., Norata G. D. Biological consequences of dysfunctional HDL //Current medicinal chemistry. – 2019. – T. 26. – №. 9. – P. 1644-1664.
106. Furtado J. D. et al. Distinct proteomic signatures in 16 HDL (high-density lipoprotein) subspecies //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2018. – T. 38. – №. 12. – P. 2827-2842.
107. Prospective Studies Collaboration et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths //The Lancet. – 2007. – T. 370. – №. 9602. – P. 1829-1839.
108. van Dam A. D. et al. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development //European Journal of Pharmacology. – 2017. – T. 816. – P. 82-92.
109. Gesta S., Tseng Y. H., Kahn C. R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source //Cell. – 2007. – T. 131. – №. 2. – P. 242-256.
110. Hotamisligil G. S. Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes //Diabetes. – 2005. – T. 54. – №. suppl\_2. – P. S73-S78.
111. Okamoto Y. et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice //Circulation. – 2002. – T. 106. – №. 22. – P. 2767-2770.
112. Hiramatsu-Ito M. et al. Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice //Cardiovascular Research. – 2016. – T. 110. – №. 1. – P. 107-117.
113. Ohman M. K. et al. Visceral adipose tissue inflammation accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice //Circulation. – 2008. – T. 117. – №. 6. – P. 798-805.

114. Dobrian A. D. et al. Signal transducer and activator of transcription 4 contributes to adipose tissue inflammation and atherosclerosis //The Journal of endocrinology. – 2015. – T. 227. – №. 1. – P. 13.
115. Geerling J. J. et al. Metformin lowers plasma triglycerides by promoting VLDL-triglyceride clearance by brown adipose tissue in mice //Diabetes. – 2014. – T. 63. – №. 3. – P. 880-891.
116. Lorenzo F. D. et al. Central cooling effects in patients with hypercholesterolaemia //Clinical Science. – 1998. – T. 95. – №. 2. – P. 213-217.
117. Berbée J. F. P. et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development //Nature communications. – 2015. – T. 6. – №. 1. – P. 6356.
118. Hoeke G. et al. Role of brown fat in lipoprotein metabolism and atherosclerosis //Circulation research. – 2016. – T. 118. – №. 1. – P. 173-182.
119. Xiong W. et al. Brown adipocyte-specific PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) deletion impairs perivascular adipose tissue development and enhances atherosclerosis in mice //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2018. – T. 38. – №. 8. – P. 1738-1747.
120. Wilding J. P. H. et al. Wadden TA et al //Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med. – 2021. – T. 384. – №. 11. – P. 989-1002.
121. Knudsen L. B., Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide //Frontiers in endocrinology. – 2019. – P. 155.
122. Perez-Montes D. E. et al. Obesity and GLP-1 //Minerva Endocrinol. – 2021. – T. 46. – №. 2. – P. 168-176.
123. Heaton J. M. The distribution of brown adipose tissue in the human //Journal of anatomy. – 1972. – T. 112. – №. Pt 1. – P. 35.

124. Barrington S. F., Maisey M. N. Skeletal muscle uptake of fluorine-18-FDG: effect of oral diazepam //Journal of Nuclear Medicine. – 1996. – T. 37. – №. 7. – P. 1127-1129.
125. Hany T. F. et al. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2002. – T. 29. – P. 1393-1398.
126. Cypess A. M. et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans //New England journal of medicine. – 2009. – T. 360. – №. 15. – P. 1509-1517.
127. van Marken Lichtenbelt W. D. et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men //New England Journal of Medicine. – 2009. – T. 360. – №. 15. – P. 1500-1508.
128. Virtanen K. A. et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults //New England Journal of Medicine. – 2009. – T. 360. – №. 15. – P. 1518-1525.
129. Cinti S. The adipose organ //Adipose tissue and adipokines in health and disease. – 2007. – P. 3-19.
130. Chen K. Y. et al. Brown Adipose Reporting Criteria in Imaging Studies (BARCIST 1.0): recommendations for standardized FDG-PET/CT experiments in humans //Cell metabolism. – 2016. – T. 24. – №. 2. – P. 210-222.
131. Sampath S. C. et al. Imaging of brown adipose tissue: state of the art //Radiology. – 2016. – T. 280. – №. 1. – P. 4-19.
132. Ma S. W. Y., Foster D. O. Uptake of glucose and release of fatty acids and glycerol by rat brown adipose tissue in vivo //Canadian journal of physiology and pharmacology. – 1986. – T. 64. – №. 5. – P. 609-614.
133. Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance // Physiol Rev. – 2004. – T. 84, № 1. – P. 277-359.

134. Blondin D. P. et al. Selective impairment of glucose but not fatty acid or oxidative metabolism in brown adipose tissue of subjects with type 2 diabetes //Diabetes. – 2015. – T. 64. – №. 7. – P. 2388-2397.
135. Olsen J. M. et al.  $\beta$ 3-Adrenergically induced glucose uptake in brown adipose tissue is independent of UCP1 presence or activity: Mediation through the mTOR pathway //Molecular metabolism. – 2017. – T. 6. – №. 6. – P. 611-619.
136. Hu H. H. et al. Differential computed tomographic attenuation of metabolically active and inactive adipose tissues: preliminary findings //Journal of computer assisted tomography. – 2011. – T. 35. – №. 1. – P. 65-71.
137. Baba S. et al. CT Hounsfield units of brown adipose tissue increase with activation: preclinical and clinical studies //Journal of Nuclear Medicine. – 2010. – T. 51. – №. 2. – P. 246-250.
138. Borga M. et al. Brown adipose tissue in humans: detection and functional analysis using PET (positron emission tomography), MRI (magnetic resonance imaging), and DECT (dual energy computed tomography) //Methods in enzymology. – Academic Press, 2014. – T. 537. – P. 141-159.
139. Flynn A. et al. Contrast-enhanced ultrasound: a novel noninvasive, nonionizing method for the detection of brown adipose tissue in humans //Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – T. 28. – №. 10. – P. 1247-1254.
140. Baron D. M. et al. In vivo noninvasive characterization of brown adipose tissue blood flow by contrast ultrasound in mice //Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2012. – T. 5. – №. 5. – P. 652-659.
141. Clerte M. et al. Brown adipose tissue blood flow and mass in obesity: a contrast ultrasound study in mice //Journal of the American Society of Echocardiography. – 2013. – T. 26. – №. 12. – P. 1465-1473.

142. Szczepaniak L. S. et al. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo //American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. – 1999. – Т. 276. – №. 5. – P. E977-E989.
143. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease //Liver international. – 2017. – Т. 37. – P. 81-84.
144. Marchesini G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome //Current opinion in lipidology. – 2005. – Т. 16. – №. 4. – P. 421-427.
145. Virtanen K. A. et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults //New England Journal of Medicine. – 2009. – Т. 360. – №. 15. – P. 1518-1525.
146. Дедов И. И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом //Сахарный диабет. – 2017. – №. 1S. – С. 8-110.
147. Landecho M. F. et al. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk //Nutrients. – 2019. – Т. 11. – №. 11. – P. 2664.
148. Бойцов С. А. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – №. 5. – С. 143-152.
149. Bray G. A., Kim K. K. Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation //Obes Rev. – 2017. – Т. 18. – №. 7. – P. 715-723.
150. Cho E. et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women //Diabetes care. – 2002. – Т. 25. – №. 7. – P. 1142-1148.



151. Wolk R. et al. Body mass index: a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary artery disease //Circulation. – 2003. – T. 108. – №. 18. – P. 2206-2211.
152. Bain S. C. et al. Management of type 2 diabetes: the current situation and key opportunities to improve care in the UK //Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2016. – T. 18. – №. 12. – P. 1157-1166.
153. Kopff B., Jegier A. Adipokines: adiponectin, leptin, resistin and coronary heart disease risk //Przegląd lekarski. – 2005. – T. 62. – P. 69-72.
154. Zhao S., Kusminski C. M., Scherer P. E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders //Circulation research. – 2021. – T. 128. – №. 1. – P. 136-149
155. Collins S. et al. Role of leptin in fat regulation //Nature. – 1996. – T. 380. – №. 6576. – P. 677-677.
156. Landecho M. F. et al. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk //Nutrients. – 2019. – T. 11. – №. 11. – P. 2664.
157. Blum W. F. et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1997. – T. 82. – №. 9. – P. 2904-2910.
158. Ren J. Leptin and hyperleptinemia-from friend to foe for cardiovascular function //The Journal of endocrinology. – 2004. – T. 181. – №. 1. – P. 1-10.
159. Martínez-Martínez E. et al. Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity //Hormone molecular biology and clinical investigation. – 2014. – T. 18. – №. 1. – P. 3-14.
160. Jamar G. et al. Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: hyperleptinemia in metabolically healthy obese //Appetite. – 2017. – T. 108. – P. 477-482.

161. Silha J. V. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance //European journal of endocrinology. – 2003. – T. 149. – №. 4. – P. 331-335.
162. Achari A. E., Jain S. K. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction //International journal of molecular sciences. – 2017. – T. 18. – №. 6. – P. 1321.
163. Liu L. L. Resistin, HCY and coronary heart disease and other related research [D] //Shandong Univ. – 2004. – T. 1. – P. 1-128.
164. Sinan U. Y. et al. Relationship between increased serum resistin level and severity of coronary artery disease //Angiology. – 2014. – T. 65. – №. 3. – P. 239-242.
165. Yang L. et al. The clinical significance of plasma resistin levels in patients with acute coronary syndrome //Journal of Chinese Physician. – 2011. – P. 611-614.
166. Singh P. et al. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes //Physiological reports. – 2018. – T. 6. – №. 2. – P. e13566.
167. Krysiak R., Zmuda W., Okopien B. The effect of simvastatin–ezetimibe combination therapy on adipose tissue hormones and systemic inflammation in patients with isolated hypercholesterolemia //Cardiovascular Therapeutics. – 2014. – T. 32. – №. 2. – P. 40-46.
168. Buldak L. et al. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose //International journal of clinical pharmacology and therapeutics. – 2012. – T. 50. – №. 11. – P. 805-813.
169. Singh G., Krauthamer M., Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management //Journal of Investigative Medicine. – 2022. – T. 70. – №. 1. – P. 5-13.

170. Kushner R. F. et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5 //Obesity. – 2020. – Т. 28. – №. 6. – P. 1050-1061.
171. Hope D. C. D., Tan T. M. M., Bloom S. R. No guts, no loss: toward the ideal treatment for obesity in the twenty-first century //Frontiers in endocrinology. – 2018. – Т. 9. – P. 442.
172. Ligabue G. et al. MR quantitative biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: technical evolutions and future trends //Quantitative imaging in medicine and surgery. – 2013. – Т. 3. – №. 4. – P. 192.
173. AlShaalan R. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis //Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. – 2015. – Т. 21. – №. 2. – P. 64.
174. Шария М. А. и др. Опыт неинвазивного определения концентрации жира в печени с помощью магнитно-резонансной спектроскопии по водороду у пациентов с жировым гепатозом до и после лечения препаратом Эслидин //Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – №. 2. – С. 50-54.
175. Koksharova E. et al. The relationship between brown adipose tissue content in supraclavicular fat depots and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus and prediabetes //Diabetes technology & therapeutics. – 2017. – Т. 19. – №. 2. – P. 96-102.
176. Leoni S. et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis //World journal of gastroenterology. – 2018. – Т. 24. – №. 30. – P. 3361.
177. Лагутенко Е. Е., Павлова Е. В., Кондаков Д. М. Влияние ожирения на сердечно-сосудистую систему //Студенческий. – 2021. – №. 23-1. – С. 97-101.

178. Маматов А. У. и др. Ожирение и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: взгляд на современную проблему //The Scientific Heritage. – 2021. – №. 64-2. – С. 35-42.
179. Kologrivova I. V. et al. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation //Obesity and metabolism. – 2017. – Т. 14. – №. 3. – Р. 3-10.
180. Курочкина Н. С. и др. Физиологическая и патологическая роль жировой ткани в атерогенезе //Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – №. 3. – С. 15-29.
181. Курочкина Н. С. и др. Влияние терапии агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа на состояние белой и бурой жировой ткани по данным магнитно-резонансной спектроскопии у пациентов с ожирением //Атеросклероз и Дислипидемии. – 2023. – №. 1 (50). – С. 28-36.
182. Курочкина Н. С. и др. Изучение уровня адипокинов у больных с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца //Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – №. 2. – С. 21-32.