© ОТТ А.В., ЧУМАКОВА Г. А., ВЕСЕЛОВСКАЯ Н. Г.

УДК 616.12-056.527

DOI: 10.20333/2500136-2017-4-44-53

ЭПИКАРДИАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ КАК ОДИН ИЗ ОСНОВНЫХ КРИТЕРИЕВ МЕТАБОЛИЧЕСКИ ТУЧНОГО ФЕНОТИПА ОЖИРЕНИЯ

А. В. Отт^{1,2}, Г. А. Чумакова^{1,3}, Н. Г. Веселовская^{1,2,3}

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

²Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул 656055, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно - сосудистых заболеваний СО РАМН,
Кемерово 650002, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить влияние эпикардиального ожирения (ЭО) на формирование метаболических фенотипов ожирения (МФО), а также оценить прогностическую значимость различных критериев ожирения в формировании сердечнососудистого риска (ССР).

Материал и методы. В исследование вошли мужчины с артериальной гипертензией (АГ) и отсутствием клинических проявлений атеросклероза любых локализаций, СД 2 типа. Обследуемые были разделены на две группы в зависимости от МФО по показателям толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) и индекса массы тела (ИМТ). В группах проводилась оценка основных и дополнительных кардиометаболических факторов риска (ФР), нейрогуморальной активности эпикардиального жира (ЭЖ), а также оценка атеросклероза коронарных артерий (КА) методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и брахиоцефальных артерий (БЦА) при помощи дуплексного сканирования. ТЭЖТ определялась методом эхокардиографии (ЭхоКГ).

Результаты. Выявлена значимая взаимосвязь ЭО с инсулинорезистентностью (ИР), субклиническим атеросклерозом коронарных и брахиоцефальных артерий. Установлена низкая прогностическая значимость окружности талии (ОТ) и ИМТ в формировании кардиометаболического риска.

Заключение. ЭО оказывает значимое влияние на формирование метаболически тучного фенотипа ожирения (МТФО). ТЭЖТ может служить значимым предиктором кардиометаболического риска.

Ключевые слова: метаболические фенотипы ожирения, эпикардиальное ожирение, кардиометаболический риск.

Для цитирования: Отт АВ, Чумакова ГА, Веселовская НГ. Эпикардиальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(4): 44-53. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-44-53

EPICARDIAL OBESITY AS ONE OF THE MAIN CRITERIA FOR THE METABOLIC OBESE PHENOTYPE OF OBESITY

A. V. Ott^{1,2}, G. A. Chumakova^{1,3}, N. G. Veselovskaya^{1,2,3}

¹Altay State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

²Altay Regional Cardiological Dispensary, Barnaul 656055, Russian Federation

³Multifocal Atherosclerosis, Science Research Institute of complex problems of cardiovascular diseases SD RAMS,
Kemerovo 650002, Russian Federation

The aim of the research. To study the effect of epicardial obesity (EO) on the formation of metabolic phenotypes of obesity (MPO), and also to assess the prognostic significance of various obesity criteria in the formation of cardiovascular risk (CVR)

Material and methods. The study included men with arterial hypertension (AH) and the absence of clinical manifestations of atherosclerosis of any localization, type 2 diabetes. The subjects were divided into two groups, depending on the MPO for epicardial adipose tissue thickness (EATT) and body mass index (BMI).

The groups were evaluated by the main and additional cardiometabolic risk factors (RF), neurohumoral activity of epicardial fat (EF), as well as the assessment of coronary artery (CA) atherosclerosis by the method of multispiral computed tomography (MSCT) and brachiocephalic arteries (BCA) in duplex scanning. EATT was determined by the method of echocardiography (echocardiography).

Results. A significant interrelation of EO with insulin resistance (IR), subclinical atherosclerosis of coronary and brachiocephalic arteries was revealed. The low prognostic significance of waist circumference (WC) and BMI in the formation of cardiometabolic risk has been established.

Conclusion. EO has a significant effect on the formation of a metabolically obese obesity phenotype (MOOP). EATT can be a significant predictor of cardiometabolic risk.

Key words: metabolic phenotypes of obesity, epicardial obesity, cardiometabolic risk.

Citation: Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaya NG. Epicardial obesity as one of the main criteria for the metabolic obese phenotype of obesity. Siberian Medical Review. 2017;(4): 44-53. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-44-53

Введение

Известно, что ожирение является ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), СД 2 типа. С каждым годом наблюдается неуклонный рост распространенности данного ФР. Однако оценка ожирения на основании традиционных критериев: ИМТ, ОТ, индекса окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) не является точной и не может прогнозировать ССР, так как при оценке ожирения по данным критериям не происходит дифференцировки жировой ткани на инертную подкожную и эндокринно активную висцеральную. Для более точной оценки ССР в настоящее время предлагается выделять МФО: метаболически здоровый фенотип ожирения (МЗФО), характеризующийся нормальным кардиометаболическим профилем, и метаболически тучный фенотип ожирения (МТФО) - при наличии признаков дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), нарушений углеводного обмена [1]. Причины формирования МЗФО или МТФО остаются до конца не изученными. В современных исследованиях установлена роль физической активности, правильного питания, генетических особенностей, отсутствия курения в формировании МЗФО [2, 3]. Все больше данных появляется о том, что в основе МТФО лежит преобладание висцерального жира (ВЖ) над подкожным [4]. В научных исследованиях наиболее часто для оценки висцерального ожирения (ВО) используют интраабдоминальный жир, определенный методом компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5]. Однако данные методики не могут широко применяться в рутинной практике в связи с высокой стоимостью. Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является разновидностью ВЖ, окружающего миокард. Благодаря анатомической близости, общему источнику кровоснабжения и отсутствию фасциальных границ между эпикардом и миокардом биологически активные вещества (БАВ), синтезируемые эпикардом, проникают в миокард и коронарные артерии (КА), оказывая местное и системное действие [6]. Определение тЭЖТ методом ЭхоКГ является доступной, точной методикой и может широко использоваться в клинической практике [7]. Деление на МФО, в зависимости от наличия или отсутствия ЭО по тЭЖТ в клинических исследованиях, ранее не проводилось. Целью нашего исследования стало изучение кардиометаболических рисков у мужчин с разными МФО, а также оценка взаимосвязи различных показателей ожирения с основными факторами ССР.

Материал и методы

В исследование были включены 110 мужчин в возрасте 44 - 67 лет с АГ, отсутствием клинических проявлений атеросклероза любых локализаций, СД 2 типа. Обследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от МФО по показателям тЭЖТ и ИМТ. ЭО считалось увеличение тЭЖТ ≥ 7 мм, которая в клинических исследованиях пока-

зала взаимосвязь с риском развития ИР, дислипидемии и другими метаболическими нарушениями [8, 9]. В Группу 1 были включены 50 пациентов с МЗФО, имеющие тЭЖТ < 7 мм и общее ожирение I-II степени по классификации ВОЗ (1997). В Группу 2 - 60 пациентов с МТФО (тЭЖТ ≥ 7 мм) и без общего ожирения (ИМТ < 30 кг/м²). У всех обследуемых проводилась оценка липидного спектра, нейрогуморальной активности эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) путем измерения уровня адипокинов: лептина, адипонектина, также определялись показатели инсулинового обмена: уровень инсулина, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR. Для диагностики наличия субклинического коронарного атеросклероза была проведена МСКТ КА с контрастированием, атеросклероз БЦА оценивался при помощи дуплексного сканирования. В Группы 1 и 2 пациенты были сопоставимы по принимаемой лекарственной терапии и статусу курения.

Лабораторное исследование проводилось с использованием стандартных наборов реактивов фирмы Human (Германия). В сыворотке крови натощак определяли общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) - энзиматическим методом. Определяли также ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в супернатантной плазме. Проводили расчет ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) по формуле Фривальда. Содержание глюкозы в капиллярной крови определялось глюкозооксидазным методом. Уровни лептина, адипонектина, инсулина сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа. Вычисление индекса ИР по Homeostasis Model Assessment (НОМА-IR) производилось по формуле: $[\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)}] / 22,5$. При показателе индекса НОМА-IR $\geq 2,77$ диагностировалась ИР. ЭО оценивалось с помощью ЭхоКГ в В-режиме на аппарате Vivid 5 с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Проводилась оценка тЭЖТ за свободной стенкой правого желудочка в области атриовентрикулярной борозды в миллиметрах в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка [9]. При проведении МСКТ КА первым этапом исследования проводился кальций-скрининг (определение индекса коронарного кальция). Вторым этапом исследования проводилась визуализация коронарных сосудов на мультиспиральном рентгеновском компьютерном томографе Aquilion - 64 «Toshiba» (Япония) с обработкой данных на рабочей станции VITREA. Дуплексное сканирование БЦА проводилось на аппарате VIVID S6 линейным широкополосным многочастотным датчиком 8L-RS с диапазоном частот: 4-13,3 МГц.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (М) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением приведены медиана (Мед), нижний и верхний квартили (НКв; ВКв).

Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Достоверность различий между двумя независимыми группами проверялась с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для статистического описания связи между разными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для прогнозирования данных использовался регрессионный и ROC - анализ. Уровнем статистической значимости было принято $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

При анализе уровня адипокинов в исследуемых группах было выявлено, что в группе МТФО (тЭЖТ ≥ 7 мм) уровень лептина был значимо выше, а уровень кардиопротективного адипонектина значимо ниже группы МЗФО (тЭЖТ < 7 мм) ($32,16 \pm 5,46$ нг/мл против $14,92 \pm 3,30$ нг/мл, $p = 0,001$; $15,14 \pm 3,78$ мкг/мл против $27,41 \pm 2,42$ мкг/мл, $p = 0,01$, соответственно). Полученные данные представлены на рисунке 1.

Рисунок 1. Уровни адипокинов в группах с различными фенотипами ожирения.

При оценке показателей инсулинового обмена в группе МТФО наблюдались более высокие значения инсулина и индекса НОМА-IR, чем в группе МЗФО (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей инсулинового обмена у пациентов с МТФ и МЗФ ожирения

Показатели ИР	МЗФО (тЭЖТ < 7 мм) (n = 50)	МТФО (тЭЖТ ≥ 7 мм) (n = 60)	p
Глюкоза, ммоль/л М $\pm$ SD	$5,08 \pm 0,59$	$5,20 \pm 0,47$	0,39
Инсулин, мкМЕ/мл Мед (ВКв; НКв)	$5,97 \pm 0,97$	$9,37 \pm 2,07$	0,001
НОМА-IR, усл. ед Мед (ВКв; НКв)	$1,35 \pm 0,29$	$2,16 \pm 0,50$	0,001

Примечание: при уровне статистической значимости ($p < 0,05$) различия между группами считались достоверными.

Из вышеприведенной таблицы видно, что средние показатели индекса НОМА-IR в изучаемых группах были в пределах нормальных значений (менее 2,77 усл. ед). В результате анализа данных было выявлено, что в группе

МТФО у 11 пациентов наблюдалась ИР (НОМА-IR $\geq 2,77$ усл. ед). В группе МЗФО ИР выявлено не было. С помощью линейного регрессионного анализа было получено уравнение регрессии и определено пороговое значение тЭЖТ, с которого начинала определяться ИР с НОМА-IR $\geq 2,77$. Данный показатель был равен 9,5 мм (рис.2).

Рисунок 2. Линия регрессии, отражающая зависимость между тЭЖТ и наличием ИР.

Примечание: $y = 1,9885x + 4,0494$ - уравнение регрессии, где y - тЭЖТ; x - индекс НОМА-IR, равный 2,77; 1,9885; 4,0494 - поправочные коэффициенты

При оценке субклинического поражения КА в группе МТФО, по данным МСКТ КА было выявлено, что 90 % пациентов исследуемой группы имели атеросклероз 1 и более КА. В группе МЗФО атеросклероз КА встречался у 8 % пациентов. Полученные результаты представлены на рисунке 3.

Рисунок 3. Частота встречаемости атеросклероза КА при разных фенотипах ожирения.

При оценке значимости стенозов КА в группе МЗФО все пациенты имели гемодинамически не значимые стенозы от 20-30 %. Все поражения были однососудистыми. В группе МТФО у 46 пациентов (85 %) встречались гемодинамически не значимые стенозы КА (20-45 %), гемодинамически значимые стенозы КА (50-55 %) в группе МТФО встречались у 8 пациентов (15 %). При разделении группы МТФО на подгруппы со значимыми и незначимыми стенозами КА в

подгруппе значимых стенозов КА тЭЖТ была достоверно выше, чем в подгруппе незначимых стенозов (табл. 2).

Таблица 2

тЭЖТ в группах с разной выраженностью коронарного атеросклероза

тЭЖТ	Группа 1 (стенозы КА 20-45 %) (n=46)	Группа 2 (стенозы КА 50-55 %) (n = 8)	p
тЭЖТ, мм Мед (ВКв; НКв)	7,71±0,59	10,5±0,76	0,0008

Примечания: p - уровень статистической значимости. При ($p < 0,05$) различия между группами считались достоверными.

Для оценки прогностической значимости тЭЖТ (мм) в отношении развития гемодинамически значимых стенозов КА (50 % и более) был проведен ROC-анализ и построена ROC-кривая. Площадь под кривой (area under the curve) составила 1,0, что указывает на отличное качество и высокую прогностическую силу модели (рис. 4).

Рисунок 4. ROC-кривая модели прогнозирования гемодинамически значимых стенозов КА для тЭЖТ.

Оптимальный порог отсечения для тЭЖТ (optimal cut-off value) составил $\geq 9,75$ мм. Таким образом, было получено пороговое значение тЭЖТ как ФР гемодинамически значимых стенозов КА (50 % и более) с высокой прогностической значимостью.

При оценке атеросклероза БЦА в исследуемых группах было выявлено, что в группе МТФО наблюдались более высокие средние показатели толщины интима-медиа (ТИМ) сонных артерий, субклинического маркера атеросклероза БЦА, чем в группе МЗФО ($1,09 \pm 0,14$ мм против $0,74 \pm 0,05$ мм, $p = 0,0001$, соответственно). В результате анализа распространенности атеросклероза БЦА в изучаемых группах было выявлено, что в группе МТФО 34 пациента (57 %) имели атеросклеротические бляшки БЦА (20-45 %). В группе МЗФО ожирения атеросклеротические бляшки БЦА 20-25% встречались у 4 % пациентов. Также в группе МТФО был больший процент одно- и двухсосудистого поражения сонных артерий, чем в группе МЗФО (рис.5).

Рисунок 5. Распространенность атеросклероза БЦА в группах МТФО и МЗФО.

При оценке корреляционной взаимосвязи между тЭЖТ и показателем субклинического атеросклероза БЦА (ТИМ) в изучаемых группах была выявлена значимая положительная корреляционная взаимосвязь между ТИМ БЦА и тЭЖТ в группе МТФО ($r = 0,74$, $p = 0,001$) (рис.6).

Рисунок 6. Корреляционная взаимосвязь ТИМ БЦА с тЭЖТ в группе МТФО.

Следующим этапом нашей работы было проведение оценки взаимосвязи различных показателей ожирения: ОТ, ИМТ, тЭЖТ (как показателя ЭО) с основными и дополнительными метаболическими ФР в группах с разными МФО. У пациентов с МЗФО наблюдался более высокий ИМТ, чем у пациентов с МТФО ($33,16 \pm 1,05$ кг/м против $25,59 \pm 0,96$ кг/м, $p = 0,001$, соответственно), при этом сохранялся нормальный метаболический профиль. В результате корреляционного анализа по Спирмену было выявлено, что ИМТ значимо коррелировал с ОТ как в группе МТФО, так и в группе МЗФО ($r = 0,65$, $p = 0,01$; $r = 0,73$, $p = 0,001$, соответственно) с другими метаболическими ФР корреляционной взаимосвязи найдено не было. При оценке взаимосвязи ЭО с факторами ССР в группе МТФО была найдена значимая положительная корреляционная взаимосвязь тЭЖТ с инсулином, индексом НОМА-IR, ТГ, ХС ЛПНП (рис.7).

В группе МЗФО не было найдено значимой корреляционной взаимосвязи между тЭЖТ и метаболическими ФР, что, вероятно, связано с тем, что в условиях нормы (при отсутствии ЭО по тЭЖТ) связь с патологическими параметрами не прослеживается. В результате анализа данных не было выявлено статистических различий в по-

Рисунок 7. Корреляционная взаимосвязь тЭЖТ с факторами ССР в группе МТФО.

казателе ОТ в группе МТФ и МЗФ ожирения ($97,52 \pm 3,78$ см против $95,68 \pm 3,32$ см, $p = 0,053$, соответственно). При оценке корреляционной взаимосвязи ОТ с основными и дополнительными факторами ССР в изучаемых группах ОТ значимо коррелировала только с ИМТ как в группе МТФО, так и в группе МЗФО ($r = 0,65$, $p = 0,01$; $r = 0,73$, $p = 0,001$, соответственно) с другими метаболическими ФР корреляционной взаимосвязи ОТ, как и ИМТ, найдено не было. Не было выявлено статистически значимой взаимосвязи ОТ с тЭЖТ в группе МТФ и МЗФ ожирения ($r = 0,18$, $p = 0,25$; $r = 0,18$, $p = 0,1$, соответственно).

Как уже упоминалось выше, висцеральная жировая ткань (ВЖТ) выполняет эндокринную функцию путем синтеза адипоцитокинов, регулирующих углеводный, липидный обмен, процессы иммунного воспаления. В условиях увеличения количества висцерального жира (ВЖ) происходит гиперпродукция адипоцитокинов, что может привести к развитию ИР, атеросклерозу и следующими за ними сердечнососудистыми осложнениями [10, 11]. ЭЖ, как локальное висцеральное жировое депо, также синтезирует адипокины. Одним из основных адипокинов, синтезируемых ЭЖ, является лептин. В условиях прогрессирования ЭО происходит гиперпродукция лептина. Гиперлептинемия приводит к ИР, развитию атеросклероза путем активации сосудистого воспаления, накопления холестерина в макрофагах, к атеротромбозу, активируя агрегацию тромбоцитов [12]. В нашем исследовании в группе МТФО (тЭЖТ ≥ 7 мм) уровень лептина был значимо выше группы МЗФО (тЭЖТ < 7 мм) ($p = 0,001$). В работе Y. Hyun. et al. в группе пациентов с нормальным ИМТ и преобладанием ВО был более высокий уровень лептина, чем в группе без ВО, также имеющей нормальный ИМТ [13]. Также был изучен уровень адипонектина в группах с разными МФО.

Известно, что адипонектин является кардиопротективным адипокином и имеет обратную корреляцию с количеством ВЖ [14]. В проведенном нами исследовании в группе МТФО уровень адипонектина был значимо ниже группы МЗФО ($p = 0,01$). Похожие результаты были получены в работе U. Khan. и et al: при исследовании когорты женщин в постменопаузе было выявлено, что в группе МТФО (с преобладанием ВО и нормальным ИМТ) уровень адипонектина был значимо ниже здоровой группы контроля, имеющей нормальный ИМТ, и группы с общим ожирением по ИМТ и нормальным кардиометаболическим профилем [15]. В другом исследовании при сравнении групп пациентов с общим ожирением по ИМТ, различающихся количеством ВЖ, в группе с преобладанием ВО наблюдалась меньшая молекулярная масса адипонектина, чем в группе с преобладанием подкожного ожирения [16].

При оценке нарушений углеводного обмена в группе МТФО по сравнению с группой МЗФО наблюдались достоверно более высокие показатели инсулина и индекса НОМА-IR ($p = 0,001$). Кроме того, было выявлено, что в группе МТФО у 11 пациентов наблюдалась ИР (НОМА-IR $\geq 2,77$ усл. ед). В группе МЗФО ИР выявлено не было. В исследовании E. Oliveros. и et al. было установлено, что пациенты с нормальной массой тела и преобладанием ВО имели больший уровень инсулина, чем пациенты, имеющие такой же ИМТ, но без ВО [17]. J. Maria и et al. при оценке влияния ЭО и других параметров ожирения (ИМТ, ОТ) на формирование ИР в группе постменопаузальных женщин показали, что наибольшая положительная корреляционная взаимосвязь была найдена между тЭЖТ, измеренной методом ЭхоКГ, и индексом НОМА-IR [18]. Также значимая положительная взаимосвязь установлена между ЭЖ и ИР при оценке ССР у мужчин и женщин, не имеющих установленных сердечнососудистых заболеваний [19]. В нашем исследовании при помощи линейного регрессионного анализа было определено пороговое значение тЭЖТ, с которой начинала определяться ИР с НОМА-IR $\geq 2,77$. Данный показатель был равен 9,5 мм. В исследовании по изучению влияния ЭО на формирование ИР у пациентов с индексом НОМА-IR $> 2,5$, не имеющих установленных ССЗ и СД 2 типа, средняя тЭЖТ была 7,34 мм, в группе контроля тЭЖТ равнялась 5,22 мм, различия были статистически значимыми ($p < 0,001$) [20]. В исследовании Веселовской Н.Г и соавторов при помощи ROC-анализа было получено пороговое значение тЭЖТ ≥ 7 мм как фактора риска ИР у пациентов с ИБС на фоне ожирения [9].

При изучении влияния ЭО на формирование атеросклероза КА было выявлено, что в группе МТФО (тЭЖТ ≥ 7 мм) субклинический атеросклероз КА встречался в 90 % случаев, в группе МЗФО (тЭЖТ < 7 мм) - только у 8 % пациентов. Также в группе МТФО у 15 % пациентов встречались гемодинамически значимые стенозы КА (≥ 50 %). При разделении группы МТФО на подгруппы со значимыми и незначимыми стенозами КА в подгруппе значимых сте-

нозов КА тЭЖТ была достоверно выше, чем в подгруппе незначимых стенозов ($p=0,0008$). При МТФО, наряду с однососудистым, встречалось двух- и трехсосудистое поражение КА. В группе МЗФО все поражения КА были однососудистыми. В результате ROC-анализа нами было получено пороговое значение тЭЖТ $\geq 9,75$ мм как ФР гемодинамически значимых стенозов КА с высокой прогностической значимостью. В 5-летнем исследовании по изучению коронарного атеросклероза у асимптомной корейской популяции было выявлено, что прогрессирование атеросклероза КА, определенного методом МСКТ, прямо коррелировало с объемом ЭЖ, измеренного методом КТ [21]. В ранее проведенной работе было доказано, что тЭЖТ 7,6 мм ассоциировалась с наличием атеросклероза КА [22]. По результатам научного исследования, проведенного в индийской популяции, было выявлено, что с увеличением тЭЖТ увеличивался процент стенозов КА и количество пораженных атеросклерозом КА [23].

При оценке субклинического атеросклероза БЦС в группах МТФО и МЗФО были выявлены значимые различия средних показателей ТИМ БЦА. В группе МТФО наблюдалась большая ТИМ БЦА, чем в группе МЗФО ($p=0,0001$). Средняя ТИМ БЦА в группе МТФО составляла $1,09 \pm 0,14$ мм, что свидетельствует о наличии субклинического атеросклероза БЦС в данной группе. При изучении распространенности атеросклероза БЦА установлено, что в группе МТФО 57 % имели атеросклеротические бляшки БЦА (20-45 %). В группе МЗФО атеросклеротические бляшки БЦА (20-25 %) встречались у 4 % пациентов. При оценке количества пораженных атеросклерозом БЦА выявлено, что в группе МТФО встречался больший процент одно- и двухсосудистого поражения сонных артерий, чем в группе МЗФО. Также в группе МТФО установлена значимая положительная корреляционная взаимосвязь между ТИМ БЦА и тЭЖТ ($r=0,74$; $p=0,001$). В исследовании A. Baragetti и et al. по изучению влияния разных висцеральных жировых депо на формирование субклинического атеросклероза установлена наиболее значимая корреляционная взаимосвязь между тЭЖТ и атеросклерозом БЦА, а также атеросклерозом аорты. ВЖ интраабдоминальной области в данном исследовании не коррелировал с субклиническим атеросклерозом [24]. В другом исследовании, проведенном в Турции, доказано, что с увеличением тЭЖТ увеличивалась ТИМ БЦА: при тЭЖТ 5-7 мм средняя ТИМ БЦА составляла $0,85 \pm 0,16$ мм; при тЭЖТ >7 мм средняя ТИМ БЦА равнялась $0,95 \pm 0,12$ мм при $p<0,001$. При помощи логистического регрессионного анализа в данном исследовании было выявлено, что тЭЖТ являлась независимым предиктором атеросклероза БЦА [25]. Также тЭЖТ являлась значимым предиктором атеросклероза БЦА в других крупных исследованиях [26, 27].

При оценке взаимосвязи различных критериев ожирения с основными и дополнительными кардиометаболическими ФР в исследуемых группах было выявлено, что ИМТ

коррелировал только с ОТ, с другими параметрами корреляционной взаимосвязи в группах МТФ и МЗФ ожирения найдено не было. Низкая диагностическая значимость ИМТ в отношении прогноза ССР также подтверждается в ранее проведенных исследованиях. Так, при оценке риска развития АГ в группах пациентов с нормальным ИМТ и общим ожирением с наличием и отсутствием признаков метаболического синдрома по критериям АТР III не было выявлено взаимосвязи степени ожирения с развитием АГ и другими факторами ССР [28]. В исследовании по оценке взаимосвязи ИМТ со всеми причинами смерти среди пожилой когорты пациентов с наличием и отсутствием метаболических нарушений по критериям АТР III также не было выявлено взаимосвязи ИМТ с риском смерти от всех причин [29]. При изучении атеросклероза КА в группах пациентов с общим ожирением по ИМТ, имеющих и не имеющих компоненты метаболического синдрома (МС), а также в группах пациентов с нормальной массой тела с наличием или отсутствием компонентов МС было выявлено, что атеросклероз КА и процент стеноза КА положительно коррелировал с компонентами МС и не коррелировал с ИМТ [30]. В настоящее время в качестве основного критерия метаболического синдрома и косвенного маркера ВЖ интраабдоминальной области в клинической практике используют измерение ОТ. В нашем исследовании показатель ОТ значимо коррелировал только с ИМТ как в группе МТФО, так и в группе МЗФО, с другими факторами ССР значимой взаимосвязи найдено не было. В работе по изучению взаимосвязи антропометрических параметров (ОТ, ИМТ) с атеросклерозом КА в здоровой взрослой популяции Северной Ирландии не было выявлено значимой корреляции между показателями ОТ, ИМТ и атеросклерозом КА [31]. В другом исследовании не было установлено связи между риском развития СД 2 типа и размером ОТ в группе пациентов, имеющей нормальный ИМТ и признаки МС, и группе метаболически здорового фенотипа ожирения [32]. Все большее количество работ посвящено изучению ЭЖТ (разновидности висцерального жира) и ее взаимосвязи с метаболическими ФР. Для оценки ЭО используется измерение тЭЖТ методом ЭхоКГ. В метаанализе по изучению влияния ЭО на развитие МС было выявлено, что в группе пациентов с МС тЭЖТ была значимо выше группы без МС [33]. В другом метаанализе была выявлена значимая корреляция тЭЖТ с показателями МС: САД, ТГ, ХС ЛПВП, уровнем глюкозы [34]. В работе по изучению взаимосвязи ЭО с кальцинозом КА у асимптомных пациентов было выявлено, что по мере увеличения тЭЖТ увеличивался индекс кальциноза КА [35]. В нашем исследовании в группе МТФО (тЭЖТ ≥ 7 мм) была установлена значимая положительная корреляционная взаимосвязь между тЭЖТ и кардиометаболическими ФР (ХС ЛПНП, ТГ, инсулином, индексом НОМА-IR).

Заключение

Таким образом, существующие на настоящий момент в

клинической практике показатели ожирения (ИМТ, ОТ) не могут точно оценивать ССР. При измерении ОТ, ИМТ не происходит дифференцировки жировой ткани на метаболически активную висцеральную и инертную подкожную. Определение тЭЖТ методом ЭхоКГ является простой, доступной в клинической практике методикой. Во многих клинических исследованиях была выявлена значимая взаимосвязь между тЭЖТ и факторами кардиометаболического риска, следовательно, данный показатель можно использовать в качестве предиктора МТФО.

Литература

1. Wildman RP, Mauntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Archives of internal medicine*. 2008;168(15): 1617-1624. DOI: 10.1097/01.ogx.0000338100.83483.58.
2. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJ, Kearney PM, Fitzgerald AP, Perry IJ. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS ONE*. 2013;8(10): e76188. DOI: 10.1371/journal.pone.0076188.
3. Stefan N, Haring H-U, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2013;1(2): 152-162. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70062-7.
4. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89:2569-75. DOI: 10.1210/jc.2004-0165.
5. Liu J, Fox CS, Hickson D, Bidulescu A, Carr JJ, Taylor HA. Fatty liver, abdominal visceral fat, and cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(11):2715-2722. DOI: 10.1161/atvbaha.111.234062.
6. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*. 2005;2:536-43. DOI:10.1038/ncpcardio0319.
7. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2014; 4(6):416-429. DOI:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05.
8. Чумакова ГА, Веселовская НГ, Козаренко АА. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома. *Кардиосоматика*. 2012;4:38-43.
9. Веселовская НГ, Чумакова ГА, Отт АВ, Гриценко ОВ. Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2013;6:28-32. DOI:10.15829/1560-4071-2013-6-28-32.
10. Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best practice and research. Clinical endocrinology and metabolism*. 2013;27(2):163-177. DOI:10.1016/j.beem.2013.02.005.
11. Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *Journal of Endocrinology*. 2013;216:1-15. DOI: 10.1530/JOE-12-0498.
12. Бояринова МА, Ротарь ОП, Конради АО. Адипокины и кардиометаболический синдром. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(5):422-432.
13. Hyun YJ, Koh SJ, Chae JS, Kim JY, Kim OY, Lim HH, Jang Y, Park S, Ordovas JM, Lee JH. Atherogenicity of LDL and unfavorable adipokine profile in metabolically obese, normal-weight woman. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(4):784-89. DOI:10.1038/oby.2007.127.
14. Беляева ОД, Баженова ЕА, Березина АВ. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(3):309-13.
15. Khan UI, Ogorodnikova AD, Xu L, Wang D, Wassertheil-Smoller S, Ho GYF, Sowers MF, Rajpathak SN, Allison MA, Mackey RH, Vitolins MZ, Manson JE, Wildman RP. The adipokine profile of metabolically benign obese and at-risk normal weight postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):786-94. DOI:10.1002/oby.20139.
16. Doumatey AP, Bentley AR, Zhou J, Huang H, Adeyemo A, Rotimi CN. Paradoxical hyperadiponectinemia is associated with the metabolically healthy obese (MHO) phenotype in African Americans. *Journal of endocrinology and metabolism*. 2012;2(2):51-65. DOI:10.4021/jem95w.
17. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;56(4):426-433. DOI:10.1016/j.pcad.2013.10.003.
18. Maria JFM, Lourdes BA. Epicardial Adipose Tissue Is Associated With Visceral Fat, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance in Menopausal Women. *Revista española de cardiología*. 2014;67(6):436-441. DOI:10.1016/j.rec.2013.10.011.
19. Liu J, Fox CS, Hickson D, Sarpong D, Ekunwe L, May WD. Pericardial adipose tissue, atherosclerosis, and cardiovascular disease risk factors. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1635-9. DOI:10.2337/dc10-0245.
20. Altin C, Sade LE, Gezmis E. Assessment of epicardial adipose tissue and carotid/femoral intima media thickness in insulin resistance. *Journal of Cardiology*. 2016. pii: S0914-5087(16)30189-7. DOI:10.1016/j.jjcc.2016.08.006.
21. Hwang I-C, Park HE, Choi S-Y. Epicardial Adipose Tissue Contributes to the Development of Non-Calcified Coronary Plaque: A 5-Year Computed Tomography Follow-up Study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2016;23:000-000. DOI:10.5551/jat.36467.
22. Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatolian journal of cardiology* 2015;15:416-9. DOI:10.5152/akd.2015.5991.
23. Sinha SK, Thakur R, Jha MJ. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Its Association With the Presence and Severity of

Coronary Artery Disease in Clinical Setting: A Cross-Sectional Observational Study. *Journal of clinical medicine research*. 2016; 8(5):410-9. DOI: 10.14740/jocmr2468w.

24. Baragetti A, Pisano G, Bertelli C. Subclinical atherosclerosis is associated with Epicardial Fat Thickness and hepatic steatosis in the general population. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2016;26(2):141-53. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.10.013.

25. Kocaman SA, Baysan O, Cetin M. An increase in epicardial adipose tissue is strongly associated with carotid-intima media thickness and atherosclerotic plaque, but LDL only with the plaque. *Anatolian journal of cardiology*. 2017;17(1):56-63. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2016.6885.

26. Boyraz M, Pirgon O, Akyol B, Dundar B, Cekmez F, Eren N. Importance of epicardial adipose tissue thickness measurement in obese adolescents, its relationship with carotid intima-media thickness, and echocardiographic findings. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(24):3309-17.

27. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ. Epicardial fat: An additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *Journal of American Society of Echocardiography*. 2011;24(3):339-45. DOI:10.1016/j.echo.2010.11.008.

28. Ryoo JH, Park SK, Oh CM. Evaluating the risk of hypertension according to the metabolic health status stratified by degree of obesity. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016. pii: S1933-1711(16)30550-2. DOI: 10.1016/j.jash.2016.10.006. [Epub ahead of print]

29. Cheng FW, Gao X, Mitchell DC. Metabolic Health Status and the Obesity Paradox in Older Adults. *Journal of nutrition in gerontology and geriatrics*. 2016;35(3):161-76. DOI: 10.1080/21551197.2016.1199004.

30. Kwon BJ, Kim DW, Her SH. Metabolically obese status with normal weight is associated with both the prevalence and severity of angiographic coronary artery disease. *Metabolism*. 2013;62(7):952-60. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.01.006.

31. Salari A, Shakiba M, Mahdavi-Roshan M. The association between various indices of obesity and severity of atherosclerosis in adults in the north of Iran. *Medicine*. 2016; 95(50):e5670.

32. Xia M-F, Chen Y, Lin H-D. A indicator of visceral adipose dysfunction to evaluate metabolic health in adult Chinese. *Scientific reports*. 2016;6:38214. DOI:10.1038/srep38214.

33. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F, Iacobellis G. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*. 2013;111(1):73-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.08.044.

34. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2014;12(1):31-42. DOI:10.1089/met.2013.0107.

35. Chung JH, Kwon BJ, Song SW. Epicardial adipose tissue: relationship between measurement location and metabolic

syndrome. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2014; 30(1):195-204. DOI:10.1007/s10554-013-0308-5.

References

1. Wildman RP, Mauntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Archives of internal medicine*. 2008;168(15): 1617-1624. DOI: 10.1097/01.ogx.0000338100.83483.58.

2. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJ, Kearney PM, Fitzgerald AP, Perry IJ. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS ONE*. 2013;8(10): e76188. DOI: 10.1371/journal.pone.0076188.

3. Stefan N, Haring H-U, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2013;1(2): 152-162. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70062-7.

4. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89:2569-75. DOI: 10.1210/jc.2004-0165.

5. Liu J, Fox CS, Hickson D, Bidulescu A, Carr JJ, Taylor HA. Fatty liver, abdominal visceral fat, and cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(11):2715-2722. DOI: 10.1161/atvbaha.111.234062.

6. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*. 2005;2:536-43. DOI:10.1038/ncpcardio0319.

7. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Senneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2014; 4(6):416-429. DOI:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05.

8. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA, et al. Epicardial obesity as the probable marker of metabolic syndrome. *Cardiosomatics [Cardiosomatica]*. 2012;4:38-43. (In Russian).

9. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Ott AV, Gritsenko OV. A noninvasive marker of insulin resistance in patients with obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;6:28-32. DOI:10.15829/1560-4071-2013-6-28-32 (In Russian).

10. Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best practice and research. Clinical endocrinology and metabolism*. 2013;27(2):163-177. DOI:10.1016/j.beem.2013.02.005.

11. Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *Journal of Endocrinology*. 2013;216:1-15. DOI: 10.1530/JOE-12-0498.

12. Boyarinova MA, Rotar' OP, Conradi AO. Adipokines and cardiometabolic syndrome. Arterial Hypertension. *[Arterialnaya Gipertenziya]*. 2014;20(5):422-432. (In Russian).

13. Hyun YJ, Koh SJ, Chae JS, Kim JY, Kim OY, Lim HH, Jang Y, Park S, Ordovas JM, Lee JH. Atherogenesis of LDL and unfavorable adipokine profile in metabolically obese, normal-weight woman. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(4):784-89. DOI:10.1038/oby.2007.127.
14. Belyaeva OD, Bazhenova EA, Berezina AV. Adiponectin levels, lipid and carbohydrate metabolism in patients with abdominal obesity. *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. 2009;15(3):309-313. (In Russian).
15. Khan UI, Ogorodnikova AD, Xu L, Wang D, Wassertheil-Smoller S, Ho GYF, Sowers MF, Rajpathak SN, Allison MA, Mackey RH, Vitolins MZ, Manson JE, Wildman RP. The adipokine profile of metabolically benign obese and at-risk normal weight postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):786-94. DOI:10.1002/oby.20139.
16. Doumatey AP, Bentley AR, Zhou J, Huang H, Adeyemo A, Rotimi CN. Paradoxical hyperadiponectinemia is associated with the metabolically healthy obese (MHO) phenotype in African Americans. *Journal of endocrinology and metabolism*. 2012;2(2):51-65. DOI:10.4021/jem95w.
17. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;56(4):426-433. DOI:10.1016/j.pcad.2013.10.003.
18. Maria JFM, Lourdes BA. Epicardial Adipose Tissue Is Associated With Visceral Fat, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance in Menopausal Women. *Revista española de cardiología*. 2014;67(6):436-441. DOI:10.1016/j.rec.2013.10.011.
19. Liu J, Fox CS, Hickson D, Sarpong D, Ekunwe L, May WD. Pericardial adipose tissue, atherosclerosis, and cardiovascular disease risk factors. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1635-9. DOI:10.2337/dc10-0245.
20. Altin C, Sade LE, Gezmis E. Assessment of epicardial adipose tissue and carotid/femoral intima media thickness in insulin resistance. *Journal of Cardiology*. 2016. pii: S0914-5087(16)30189-7. DOI:10.1016/j.jjcc.2016.08.006.
21. Hwang I-C, Park HE, Choi S-Y. Epicardial Adipose Tissue Contributes to the Development of Non-Calcified Coronary Plaque: A 5-Year Computed Tomography Follow-up Study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2016;23:000-000. DOI:10.5551/jat.36467.
22. Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatolian journal of cardiology* 2015;15:416-9. DOI:10.5152/akd.2015.5991.
23. Sinha SK, Thakur R, Jha MJ. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Its Association With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Clinical Setting: A Cross-Sectional Observational Study. *Journal of clinical medicine research*. 2016; 8(5):410-9. DOI: 10.14740/jocmr2468w.
24. Baragetti A, Pisano G, Bertelli C. Subclinical atherosclerosis is associated with Epicardial Fat Thickness and hepatic steatosis in the general population. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2016;26(2):141-53. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.10.013.
25. Kocaman SA, Baysan O, Cetin M. An increase in epicardial adipose tissue is strongly associated with carotid-intima media thickness and atherosclerotic plaque, but LDL only with the plaque. *Anatolian journal of cardiology*. 2017;17(1):56-63. DOI:10.14744/AnatJCardiol.2016.6885.
26. Boyraz M, Pirgon O, Akyol B, Dundar B, Cekmez F, Eren N. Importance of epicardial adipose tissue thickness measurement in obese adolescents, its relationship with carotid intima-media thickness, and echocardiographic findings. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17(24):3309-17.
27. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ. Epicardial fat: An additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *Journal of American Society of Echocardiography*. 2011;24(3):339-45. DOI:10.1016/j.echo.2010.11.008.
28. Ryoo JH, Park SK, Oh CM. Evaluating the risk of hypertension according to the metabolic health status stratified by degree of obesity. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016. pii: S1933-1711(16)30550-2. DOI: 10.1016/j.jash.2016.10.006. [Epub ahead of print]
29. Cheng FW, Gao X, Mitchell DC. Metabolic Health Status and the Obesity Paradox in Older Adults. *Journal of nutrition in gerontology and geriatrics*. 2016;35(3):161-76. DOI: 10.1080/21551197.2016.1199004.
30. Kwon BJ, Kim DW, Her SH. Metabolically obese status with normal weight is associated with both the prevalence and severity of angiographic coronary artery disease. *Metabolism*. 2013;62(7):952-60. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.01.006.
31. Salari A, Shakiba M, Mahdavi-Roshan M. The association between various indices of obesity and severity of atherosclerosis in adults in the north of Iran. *Medicine*. 2016; 95(50):e5670.
32. Xia M-F, Chen Y, Lin H-D. A indicator of visceral adipose dysfunction to evaluate metabolic health in adult Chinese. *Scientific reports*. 2016;6:38214. DOI:10.1038/srep38214.
33. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F, Iacobellis G. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*. 2013;111(1):73-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.08.044.
34. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2014;12(1):31-42. DOI:10.1089/met.2013.0107.
35. Chung JH, Kwon BJ, Song SW. Epicardial adipose tissue: relationship between measurement location and metabolic syndrome. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2014; 30(1):195-204. DOI:10.1007/s10554-013-0308-5.

Сведения об авторах

Отт Анна Владимировна, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40; Алтайский краевой кардиологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46; тел.: +7(923)6527998; e-mail: ott-88@mail.ru

Чумакова Галина Александровна, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40; Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно - сосудистых заболеваний СО РАМН; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, г. 6; тел.: +7(903)9108040, e-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Веселовская Надежда Григорьевна, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40; Алтайский краевой кардиологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46; Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно - сосудистых заболеваний СО РАМН; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, г. 6; тел.: +7(913)0207070, e-mail: nadezhda100@rambler.ru

Information about the authors

Ott Anna Vladimirovna, Altay State Medical University; Address: 40, Lenin Avenue, Barnaul, Russian Federation 656038; Altay Regional Cardiological Dispensary; Address: 46, Malakhov Str., Barnaul, Russian Federation 656055; Phone: +7(923)6527998; e-mail: ott-88@mail.ru

Chumakova Galina Aleksandrovna, Altay State Medical University; Address: 40, Lenin avenue, Barnaul, Russian Federation 656038; Multifocal Atherosclerosis, Science Research Institute of complex problems of cardiovascular diseases SD RAMS; Address: 6, Pine Avenue, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(903)9108040; e-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Veselovskaya Nadezhda Grigorievna, Altay State Medical University; Address: 40, Lenin Avenue, Barnaul, Russian Federation 656038; Altay Regional Cardiological Dispensary; Address: 46, Malakhov Str., Barnaul, Russian Federation 656055; Multifocal Atherosclerosis, Science Research Institute of complex problems of cardiovascular diseases SD RAMS; Address: 6, Pine Avenue, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(913)0207070, e-mail: nadezhda100@rambler.ru

Поступила 2017 г.

Принята к печати 11.08.2017 г.

© ВЕТЧИНОВА А. С., ИЛЛАРИОШКИН С. Н., НОВОСАДОВА Е. В., АБРАМЫЧЕВА Н. Ю., ХАСПЕКОВ Л. Г., ГРИВЕННИКОВ И. А.

УДК 616.8

DOI: 10.20333/2500136-2017-4-53-58

ИСКУССТВЕННАЯ НУКЛЕАЗНАЯ СИСТЕМА CRISPR/CAS9 КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МОНОГЕННЫХ ФОРМ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

А. С. Ветчинова¹, С. Н. Иллариошкин¹, Е. В. Новосадова², Н. Ю. Абрамычева¹,
Л. Г. Хаспекров¹, И. А. Гривенников²

¹Научный центр неврологии, Москва 125367, Российская Федерация

²Институт молекулярной генетики РАН, Москва 123182, Российская Федерация

Цель исследования. Создание платформы на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), ориентированной на изучение биологической роли мутаций в генах паркинсонизма путем сравнения мутантных и «нормализованных» клеток, получаемых в результате геномного редактирования. Успешное восстановление нормальной нуклеотидной последовательности изучаемого гена на ИПСК имеет целью также получение полноценных дофаминергических нейронов, ориентированных на последующую нейротрансплантацию.

Материал и методы. Для исследования была взята культура ИПСК, полученная в результате генетического репрограммирования фибробластов пациента с аутосомно-доминантной формой БП, ассоциированной с геном LRRK2 (форма PARK8). Коррекция мажорной мутации G2019S гена LRRK2 в культуре ИПСК осуществлялась с использованием искусственной нуклеазной системы CRISPR/Cas9.

Результаты. В работе были осуществлены сборка плазмид, экспрессирующих компоненты системы CRISPR/Cas9, липофильная трансфекция ИПСК терапевтическими генетическими конструкциями (плазмиды, одноцепочечные донорные молекулы ДНК), подбор пар РНК-гидов, обеспечивающих восстановление в культуре ИПСК нормального генотипа. В результате редактирования была получена гетерогенная культура, в части клеток которой достигнуто целевое введение корректного нуклеотида G в положение 6055; после этого был выделен клон, несущий нативную нуклеотидную последовательность. Проведено сопоставление особенностей геномного редактирования, осуществляемого с помощью системы CRISPR/Cas9, при работе с клетками в зависимости от числа таргетных мутантных сайтов (гетерозиготность либо компаунд-гетерозиготность).

Заключение. Коррекция мутации, последующая дифференцировка «нормализованных» ИПСК в дофаминергические нейроны и детальное сопоставление морфофункциональных свойств культур нейронов с мутантным и нормальным генотипами позволят уточнить тонкие молекулярные механизмы PARK8-формы паркинсонизма, ассоциированного с мутацией G2019S.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, ген LRRK2, клеточное репрограммирование, фибробласты, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, дофаминергические нейроны, геномное редактирование, CRISPR/Cas9.

Для цитирования: Ветчинова АС, Иллариошкин СН, Новосадова ЕВ, Абрамычева НЮ, Хаспекров ЛГ, Гривенников ИА. Искусственная нуклеазная система CRISPR/CAS9 как инструмент для изучения моногенных форм болезни Паркинсона. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(4): 53-58. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-53-58