

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-320-329

Ассоциации провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении**О.В. Тузовская, Я.В. Полонская, Е.В. Гарбузова, Е.В. Каштанова, Ю.И. Рагино**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Цель исследования: выявить ассоциации между провоспалительными цитокинами висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении. **Материал и методы.** В исследование были включены 101 человек в возрасте 25–65 лет. Проводилось анкетирование, антропометрия, измерение артериального давления, а также забор крови натощак и биоптатов висцеральной жировой ткани во время плановой операции. Энзиматическими методами в крови были определены показатели липидного профиля и глюкозы. Из биоптатов висцеральной жировой ткани были приготовлены гомогенаты. В крови и полученных гомогенатах жировой ткани методом мультиплексного анализа определялся уровень фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1). **Результаты.** Обнаружена слабая положительная связь между уровнями IL-6 в сыворотке крови и жировой ткани. Между IL-6 висцеральной жировой ткани и индексом VAI, а также между MCP-1 висцеральной жировой ткани и индексами LAP и VAI выявлена слабая положительная связь. Уровень MCP-1 в висцеральной жировой ткани прямо ассоциирован с индексом инсулинорезистентности LAP (6,255 [1,648; 10,862], $p = 0,008$), TNF- α – с индексом инсулинорезистентности VAI (1,076 [0,335; 1,817], $p = 0,005$). **Заключение.** Из изученных нами провоспалительных цитокинов связь с индексами инсулинорезистентности была показана для MCP-1 и TNF- α висцеральной жировой ткани. При этом MCP-1 прямо ассоциирован с индексом LAP, а TNF- α – с индексом VAI.

Ключевые слова: провоспалительный цитокин, висцеральная жировая ткань, MCP-1, IL-6, TNF- α .

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН по Государственному заданию № FWN-2024-0002.

Автор для переписки. Тузовская О.В., e-mail: o-nazarenko@list.ru

Для цитирования. Тузовская О.В., Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И. Ассоциации провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями при абдоминальном ожирении. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 320–329. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-320-329

Associations of proinflammatory cytokines of visceral adipose tissue with metabolic disorders in abdominal obesity**O.V. Tuzovskaya, Ya.V. Polonskaya, E.V. Garbuzova, E.V. Kashtanova, Yu.I. Ragino**

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

The aim. To identify associations between proinflammatory cytokines of visceral adipose tissue with metabolic disorders in abdominal obesity. **Materials and methods.** The study was conducted on 101 people aged 25–65 years. Questionnaires, anthropometry, blood pressure measurements, as well as fasting blood sampling and visceral adipose tissue biopsies during elective surgery were conducted. Enzymatic methods were used to determine the parameters of the lipid profile and glucose in the blood. Homogenates were prepared from biopsies of visceral adipose tissue. The level of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), monocytic chemoattractant protein-1 (MCP-1) was determined in blood and obtained homogenates of adipose tissue by multiplex analysis. **Results.** A weak positive relationship was found between serum IL-6 levels and adipose tissue. A weak positive relationship was found between IL-6 visceral adipose tissue and the VAI index, as well as between MCP-1 visceral adipose tissue and the LAP and VAI indices. The level of MCP-1 in visceral adipose tissue is directly associated with the LAP insulin resistance index (6,255 [1,648; 10,862], $p = 0.008$), TNF- α – with the VAI insulin resistance index (1,076 [0.335; 1,817], $p = 0.005$). **Conclusion.** Of the proinflammatory cytokines we studied, an association with insulin resistance was shown for MCP-1 and TNF- α visceral adipose tissue. At the same time, MCP-1 is directly associated with the LAP index, and TNF- α is directly associated with the VAI index.

Keywords: cytokine, visceral adipose tissue, MCP-1, IL-6, TNF- α .

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the framework of the budget topic under State Assignment No. FWNR-2024-0002.

Correspondence. Tuzovskaya O.V., e-mail: o-nazarenko@list.ru

Citation. Tuzovskaya O.V., Polonskaya Ya.V., Garbuzova E.V., Kashtanova E.V., Ragino Yu.I. Associations of proinflammatory cytokines of visceral adipose tissue with metabolic disorders in abdominal obesity. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 320–329. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-320-329

Введение

Ожирение является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений, включающих сахарный диабет 2 типа (СД2), артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию и атеросклероз [1]. Особое значение в этом контексте имеет распределение жировой ткани. Абдоминальное ожирение (АО), характеризующееся накоплением жира вблизи внутренних органов, напрямую связано с повышенным риском развития ССЗ и метаболических нарушений [1, 2]. Согласно данным многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ-3, распространенность АО в Российской Федерации достигает 44,2 % [3]. Современные научные представления рассматривают жировую ткань не только как резервуар для хранения липидов, но и как активный эндокринный орган, секретирующий широкий спектр биологически активных молекул – адипокинов [4]. Эти молекулы играют ключевую роль в формировании порочного круга ожирения и способствуют развитию других компонентов метаболического синдрома. К числу молекул, синтезируемых жировой тканью, относятся провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и моноцитарный хемоаттрактант-

ный белок-1 (MCP-1), поддерживающие хроническое воспаление в жировой ткани [5–7]. Также существуют данные, подтверждающие, что источником провоспалительных цитокинов являются в большей степени клетки висцерального жирового депо, нежели других локализаций [8, 9]. Доподлинно известно, что данные молекулы вносят значительный вклад в патогенез атеросклероза, ведущего к возникновению основной причины смерти и инвалидизации во всем мире – атеросклеротическим ССЗ [8, 10]. Таким образом, изучение провоспалительных цитокинов в висцеральной жировой ткани, особенно в их связи с метаболическими нарушениями, сопровождающими АО, представляет собой актуальную задачу.

Целью настоящего исследования стало изучение ассоциаций между провоспалительными цитокинами висцеральной жировой ткани и метаболическими нарушениями, наблюдающимися при АО.

Материал и методы

Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 66 от 24.10.2023).

В исследование включен 101 человек в возрасте 25–65 лет, госпитализированные в хирур-

гическое отделение ГБУЗ НСО ГKB № 2 для планового хирургического вмешательства (операции по поводу грыжи передней брюшной стенки или холецистэктомии при желчнокаменной болезни (ЖКБ), или полипов, или дивертикулов толстой кишки).

Обследование пациентов включало сбор анамнестических данных, антропометрию — измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. Врачом-исследователем проводилось 3-кратное измерение артериального давления (АД) (с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра OMRON с регистрацией среднего значения трех измерений).

Перед операцией (при поступлении в отделение плановой хирургии) у пациентов были взяты образцы сыворотки крови натощак, после 12-часового ночного периода голодания. Энзиматическими методами с использованием реактивов TermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия) в крови были определены показатели липидного профиля: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и глюкозы. Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитаны при помощи формулы Фридвальда [11], холестерин не-липопротеинов высокой плотности (ХС-нелПВП) рассчитан по формуле $\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}$. Определяли соотношение ТГ/ХС ЛПВП, индекс инсулинорезистентности TyG по формуле $(\text{Ln (ТГ в мг/дл} \times \text{Глюкоза в мг/дл)}) / 2$ [12, 13], индекс LAP (lipid accumulation product) по следующим формулам:

для мужчин: $(\text{ОТ в см} - 65) \times \text{ТГ в ммоль/л}$;

для женщин: $(\text{ОТ в см} - 58) \times \text{ТГ в ммоль/л}$
и индекс VAI (visceral obesity index) (формула

для мужчин: $\text{ОТ}/(39,68 + 1,88 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ХС ЛПВП})$;

для женщин: $\text{ОТ}/(36,58 + 1,89 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ХС ЛПВП})$,

где значения ТГ и ХС ЛПВП в ммоль/л [14]. Кроме того, в крови методом мультиплексного анализа при помощи набора для определения адипокинов человека MILLIPLEX MAP Human Adipokine Panel 1 определялся уровень адипокинов MCP-1, IL-6 и TNF- α .

Во время операции произведен забор биоптатов висцеральной жировой ткани по 3–5 г. Из биоптатов были приготовлены гомогенаты, в которых методом мультиплексного анализа при помощи набора для определения адипокинов чело-

века MILLIPLEX MAP Human Adipokine Panel 1 определялся уровень MCP-1, IL-6, TNF- α .

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 20.0). Характер распределения количественных данных оценивали при помощи критерия Шапиро – Уилка. Применяли методы непараметрической описательной статистики, корреляционный анализ по Спирмену, а также множественный линейный регрессионный анализ. Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных значений n (%), непрерывные — в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме) [Q25; Q75]. Критический уровень значимости нулевой гипотезы считали при $p \leq 0,05$.

Результаты

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия АО согласно критериям ВНОК (2009): ОТ > 80 см у женщин и ОТ > 94 см у мужчин. Основная группа включала 74 человека с АО (44 мужчины, 30 женщин), группа контроля — 27 человек (7 мужчин, 20 женщин) ($p = 0,033$). Группы не отличались по возрасту: медиана составила 52,50 [41,00; 61,00] года и 51,00 [41,00; 63,00] года соответственно. Были выявлены значимые различия в ИМТ: в основной группе ИМТ составил 31,62 [27,66; 35,51] кг/м^2 , в группе контроля — 23,63 [20,31; 29,00] кг/м^2 ($p < 0,001$). Не было получено значимых различий для систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), а также для анамнестических данных, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемический инсульт, сахарный диабет 2 типа (СД2), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и курения.

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

Таким образом, среди пациентов с АО в сравнении с лицами без АО выявлены ожидаемые метаболические нарушения: более высокий ИМТ, более высокий уровень ТГ, более низкий уровень ХС ЛПВП, а также более высокие индексы инсулинорезистентности (табл. 1).

Для поиска ассоциаций между провоспалительными цитокинами сыворотки крови и висцеральной жировой ткани в общей груп-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия абдоминального ожирения

Table 1

Clinical characteristics of the patients included in the study, depending on the presence of abdominal obesity

Параметр / Parameter	Без АО / Without AO, <i>n</i> = 27	С АО / With AO, <i>n</i> = 74	<i>p</i>
Мужчины / Men, <i>n</i> (%)	7 (26)	44 (60)	0,033
Возраст, лет / Age, years, Me [Q25; Q75]	51,00 [41,00; 63,00]	52,50 [41,00; 61,00]	0,923
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , Me [Q25; Q75]	23,63 [20,31; 29,00]	31,62 [27,66; 35,51]	0,0001
САД, мм рт. ст. / SBP, mmHg., Me [Q25; Q75]	126,50 [113,50; 138,00]	129,75 [120,50; 143,00]	0,171
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mmHg., Me [Q25; Q75]	82,00 [75,00; 87,00]	82,25 [77,50; 91,13]	0,473
Курение / Smoking, <i>n</i> (%)	6 (22)	27 (36)	0,178
АГ в анамнезе / History of AH, <i>n</i> (%)	9 (33)	41 (55)	0,051
ИБС в анамнезе / History of CHD, <i>n</i> (%)	0 (0)	6 (8)	0,129
Ишемический инсульт в анамнезе / History of IS, <i>n</i> (%)	0 (0)	3 (4)	0,291
СД-2 в анамнезе / History of DM2, <i>n</i> (%)	1 (4)	10 (14)	0,163
НАЖБП в анамнезе / History of NAFLD, <i>n</i> (%)	1 (4)	12 (16)	0,098
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l, Me [Q25; Q75]	5,35 [4,41; 5,87]	5,01 [4,04; 5,71]	0,313
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l, Me [Q25; Q75]	1,18 [0,90; 1,69]	1,50 [1,20; 2,01]	0,002
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l, Me [Q25; Q75]	1,69 [1,21; 2,00]	1,30 [0,98; 1,55]	0,002
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l, Me [Q25; Q75]	3,18 [2,10; 3,71]	2,96 [2,07; 3,56]	0,602
ХС-нелПВП, ммоль/л / Non-HDL-C, mmol/l, Me [Q25; Q75]	3,67 [2,72; 4,44]	3,76 [2,78; 4,51]	0,724
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l, Me [Q25; Q75]	5,60 [5,40; 6,40]	6,05 [5,50; 6,70]	0,159
Индекс ТГ / ХС ЛПВП / TG/HDL-C index	0,78 [0,56; 0,94]	1,23 [0,89; 1,73]	0,0001
Индекс TyG / TyG index	4,20 [4,12; 4,34]	4,38 [4,23; 4,56]	0,002
Индекс LAP / LAP index	24,32 [13,84; 45,90]	64,40 [37,00; 96,06]	0,0001
Индекс VAI / VAI index	1,32 [0,72; 1,71]	1,80 [1,25; 2,96]	0,001

Примечание. *n* – количество наблюдений; *p* – значимость различий между пациентами с АО и без АО; АО – абдоминальное ожирение; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД2 – сахарный диабет 2 типа; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС нелПВП – холестерин липопротеинов невысокой плотности.

Note. AO – abdominal obesity; BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; AH – arterial hypertension; CHD – coronary heart disease; IS – ischemic stroke; DM2 – type 2 diabetes mellitus; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; TC – total cholesterol; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein-cholesterol; non-HDL-C – non-high-density lipoprotein cholesterol; VAI – visceral adiposity index; LAP – lipid accumulation product.

не был проведен корреляционный анализ, что позволило обнаружить слабую положительную связь между IL-6 в сыворотке и жировой ткани ($r = 0,272$, $p = 0,022$) (табл. 2). При проведении корреляционного анализа в группах с АО и без АО положительная связь для IL-6 сохранялась для участников с АО ($r = 0,365$, $p = 0,007$), а также прослеживалась слабая положительная связь для MCP-1 в сыворотке крови и жировой

ткани ($r = 0,242$, $p = 0,039$). В группе без АО значимых ассоциаций не было получено.

В дальнейшем IL-6, MCP-1 и TNF- α висцеральной жировой ткани были включены в корреляционный анализ с метаболическими параметрами (ОТ, ИМТ, САД, ДАД) и индексами инсулинорезистентности (ТГ/ХС ЛПВП, TyG, LAP, VAI) в общей группе. Выявлены слабые положительные связи между IL-6 и индексом VAI ($r = 0,213$, $p = 0,048$) и между MCP-1 и

Таблица 2

Корреляционный анализ провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и висцеральной жировой ткани в общей группе

Table 2

Correlation analysis of proinflammatory cytokines in blood serum and visceral adipose tissue in the general group

Провоспалительные цитокины в крови / Proinflammatory cytokines in blood serum	Провоспалительные цитокины в ВЖТ / Proinflammatory cytokines in VAT		
	IL-6, пг/г ткани	MCP-1, пг/ г ткани	TNF- α , пг/ г ткани
IL-6, пг/мл	0,272 $p = 0,022$	0,178 $p = 0,120$	0,209 $p = 0,083$
MCP-1, пг/мл	0,116 $p = 0,285$	0,113 $p = 0,267$	0,109 $p = 0,310$
TNF- α , пг/мл	0,050 $p = 0,663$	0,059 $p = 0,581$	0,055 $p = 0,627$

Примечание. ВЖТ – висцеральная жировая ткань; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1.

Note. VAT – visceral adipose tissue; IL-6 – interleukin-6; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; TNF- α – tumor necrosis factor- α .

Таблица 3

Корреляционный анализ провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими параметрами в общей группе

Table 3

Correlation analysis of proinflammatory cytokines of visceral adipose tissue with metabolic parameters in the general group

Метаболический параметр / Metabolic parameter	Провоспалительные цитокины в ВЖТ / Proinflammatory cytokines in VAT		
	IL-6, пг/г ткани	MCP-1, пг/ г ткани	TNF- α , пг/ г ткани
ОТ, см / WC, cm	0,109 $p = 0,313$	0,120 $p = 0,238$	-0,070 $p = 0,520$
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	0,081 $p = 0,453$	0,114 $p = 0,261$	-0,086 $p = 0,426$
САД, мм рт. ст. / SBP, mmHg.	0,0001 $p = 0,100$	0,000 $p = 1,000$	0,037 $p = 0,731$
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mmHg.	-0,005 $p = 0,801$	-0,005 $p = 0,958$	0,003 $p = 0,979$
Индекс ТГ/ХС ЛПВП / TG/HDL-C index	0,179 $p = 0,098$	0,195 $p = 0,053$	0,136 $p = 0,207$
Индекс TyG / TyG index	0,156 $p = 0,149$	0,189 $p = 0,062$	0,179 $p = 0,095$
Индекс LAP / LAP index	0,156 $p = 0,149$	0,203 $p = 0,044$	0,043 $p = 0,688$
Индекс VAI / VAI index	0,213 $p = 0,048$	0,220 $p = 0,028$	0,136 $p = 0,208$

Примечание. ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1.

Note. VAT – visceral adipose tissue; WC – waist circumference; BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein-cholesterol; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral adiposity index.

индексом LAP ($r = 0,203$, $p = 0,044$), и индексом VAI ($r = 0,220$, $p = 0,028$) (табл. 3).

В группе с АО обнаружены следующие корреляции: слабая положительная связь между IL-6 и индексами ТГ/ХС ЛПВП ($r = 0,270$,

$p = 0,029$), LAP ($r = 0,275$, $p = 0,027$) и VAI ($r = 0,281$, $p = 0,023$), слабая положительная связь между MCP-1 и индексами ТГ/ХС ЛПВП ($r = 0,242$, $p = 0,039$), LAP ($r = 0,295$, $p = 0,011$) и индексом VAI ($r = 0,295$, $p = 0,011$), а также

Таблица 4

Корреляционный анализ провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани с метаболическими параметрами в группе с АО

Table 4

Correlation analysis of proinflammatory cytokines of visceral adipose tissue with metabolic parameters in group with AO

Метаболический параметр / Metabolic parameter	Провоспалительные цитокины в ВЖТ/ Proinflammatory cytokines in VAT		
	IL-6, пг/г ткани	MCP-1, пг/ г ткани	TNF- α , пг/ г ткани
ОТ, см / WC, cm	0,207 $p = 0,098$	0,142 $p = 0,230$	0,062 $p = 0,622$
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	0,122 $p = 0,331$	0,112 $p = 0,346$	0,036 $p = 0,773$
САД, мм рт. ст. / SBP, mmHg.	0,002 $p = 0,986$	-0,012 $p = 0,919$	0,117 $p = 0,348$
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mmHg.	-0,006 $p = 0,962$	-0,005 $p = 0,966$	-0,005 $p = 0,968$
Индекс ТГ/ХС ЛПВП / TG/HDL-C index	0,270 $p = 0,029$	0,242 $p = 0,039$	0,232 $p = 0,060$
Индекс TyG / TyG index	0,205 $p = 0,101$	0,226 $p = 0,055$	0,238 $p = 0,054$
Индекс LAP / LAP index	0,275 $p = 0,027$	0,295 $p = 0,011$	0,167 $p = 0,181$
Индекс VAI / VAI index	0,281 $p = 0,023$	0,295 $p = 0,011$	0,246 $p = 0,047$

Примечание. ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1.

Note. VAT – visceral adipose tissue; WC – waist circumference; BMI – body mass index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; TG – triglycerides; HDL-C – high-density lipoprotein-cholesterol; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral adiposity index.

слабая положительная связь между TNF- α и индексом VAI ($r = 0,246$, $p = 0,047$) (табл. 4).

Следующим шагом стало включение провоспалительных цитокинов в модель множественной линейной регрессии. Результаты анализа моделей множественной линейной регрессии, включающих возраст и пол, наличие АО, гипергликемии, АГ, показали, что MCP-1, выступающий в качестве зависимой переменной, прямо ассоциирован с индексом инсулинорезистентности LAP, а TNF- α – с индексом VAI (табл. 5). При включении в модель индексов TyG, ТГ/ХС ЛПВП изучаемые адипокины не продемонстрировали ассоциаций.

Значимых ассоциаций между IL-6 в висцеральной жировой ткани и изучаемыми метаболическими параметрами и индексами инсулинорезистентности получено не было.

Обсуждение

Несмотря на убедительные доказательства ключевой роли ожирения в развитии инсулино-

резистентности, механизмы, лежащие в основе данного процесса, остаются предметом обсуждения. Наиболее перспективным объяснением считается высвобождение увеличенными адипоцитами свободных жирных кислот, активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, запускающее системное вялотекущее воспаление, которое, в свою очередь, способствует нарушению чувствительности тканей к инсулину [15].

При ожирении наблюдается гипертрофия адипоцитов и секреция ими хемоаттрактантных молекул, таких как MCP-1 и MIF, и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 α , IL-6). Эти молекулы привлекают в жировую ткань иммунные клетки – Т-клетки, моноциты, дендритные клетки. Рекрутированные иммунные клетки способствуют поддержанию хронического воспаления в жировой ткани, что запускает формирование инсулинорезистентности и атеросклероза [16, 8]. MCP-1, или CCL2, относится к семейству СС хемокинов. Хемокины пред-

Таблица 5

Модель множественной линейной регрессии ассоциаций MCP-1 и TNF- α в висцеральной жировой ткани с метаболическими нарушениями

Table 5

Model of multiple linear regression of MCP-1 and TNF- α associations in visceral adipose tissue with metabolic disorders

Независимая переменная / Independent variable	MCP-1 В [95,0 % ДИ для В]	TNF- α В [95,0 % ДИ для В]
Возраст, лет / Age, years	2,024 [-15,388; 19,436] $p = 0,818$	0,014 [-0,116; 0,144] $p = 0,828$
Пол, муж. vs жен. / Sex, men vs women	257,368 [-153,752; 668,489] $p = 0,217$	-0,961 [-4,121; 2,198] $p = 0,546$
АО, есть vs нет / AO, yes vs not	-76,864 [-583,948; 430,220] $p = 0,764$	-76,864 [-583,948; 430,220] $p = 0,764$
Глюкоза $\geq 6,1$ ммоль/л / Glucose $\geq 6,1$ mmol/l	-116,895 [-506,839; 273,049] $p = 0,553$	-116,895 [-506,839; 273,049] $p = 0,553$
АД $\geq 140/90$ мм рт. ст./ лечение АГ/ BP $\geq 140/90$ mm Hg. or AH treatment	-246,905 [-669,957; 176,147] $p = 0,249$	-0,353 [-3,606; 2,901] $p = 0,189$
Индекс LAP/ LAP index	6,255 [1,648; 10,862] $p = 0,008$	—
Индекс VAI/ VAI index	—	1,076 [0,335; 1,817] $p = 0,005$

Примечание. p – значимость для В; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; АО – абдоминальное ожирение; АД – артериальное давление.

Note. AO – abdominal obesity; BP – blood pressure; AH – arterial hypertension; LAP – lipid accumulation product; VAI – visceral adiposity index.

ставляют собой семейство сигнальных белков молекулярной массой 8-14 кДа, секретируемых клетками иммунной системы. Их роль заключается в регуляции движения других клеток в ответ на химический стимул (хемотаксис) [7]. Хорошо известно участие MCP-1 в патогенезе атеросклероза: высокое содержание MCP-1 в атеросклеротических бляшках связана с увеличением размера липидных ядер, снижением содержания коллагена, уменьшением количества гладкомышечных клеток, кровоизлияниями внутри бляшки, изменением матрикса и увеличением числа серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8]. В ряде крупных исследований показано, что инсулинорезистентность является частым спутником ожирения, но механизмы ее формирования продолжают активно изучаться [17]. Повышенная экспрессия MCP-1 жировой тканью способствует формированию резистентности к инсулину и инфильтрации макрофагов в жировую ткань. Уровень циркулирующего MCP-1 значительно повышается при сахарном диабете 1 и 2 типа [18]. В исследовании Y.E. Kang et al. пациенты с ожирением

имели более высокие уровни экспрессии мРНК MCP-1 и TNF- α . При этом экспрессия мРНК MCP-1 не коррелировала с индексом инсулинорезистентности HOMA-IR, в отличие от TNF- α , для которого прослеживалась положительная корреляция с HOMA-IR ($r = 0,462$, $p = 0,035$) [19]. В нашем исследовании обнаружена прямая ассоциация MCP-1 в висцеральной жировой ткани с индексом инсулинорезистентности, что согласуется с мировыми данными для циркулирующего MCP-1, и расширяет их, поскольку впервые была обнаружена прямая ассоциация между индексом инсулинорезистентности и MCP-1 в висцеральной жировой ткани.

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) известен как ключевой провоспалительный цитокин, играющий центральную роль в патогенезе атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [20]. TNF- α стимулирует эндотелиальную дисфункцию, способствует трансформации моноцитов в макрофаги и их дальнейшей активации в атеросклеротических бляшках, индуцирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, способ-

ствуя формированию неоинтимы [21–23]. Кроме того, он стал одним из первых медиаторов воспаления, для которого была установлена связь с инсулинорезистентностью при ожирении [24, 25]. Эта закономерность подтверждается и для TNF- α , вырабатываемого висцеральной жировой ткани [19]. Наши результаты не противоречат этим данным: TNF- α прямо ассоциирован с индексом инсулинорезистентности VAI. Механизмы, лежащие в основе эффекта TNF- α на развитие инсулинорезистентности, до конца не изучены. Однако известно, что увеличение системного TNF- α при ожирении способствует активации ключевых сигнальных путей, включая белки IKK, p38 MAPK, JNK и PKC. Эти белки напрямую воздействуют на остатки серина в рецепторе инсулина и нарушают фосфорилирование тирозина, что приводит к развитию инсулинорезистентности в жировой ткани, мышцах и печени. TNF- α также активирует PTP1B (тирозинфосфатазу 1B), который подавляет сигнализацию инсулина путем дефосфорилирования остатков фосфотирозина в рецепторе инсулина и белке IRS [15].

Заключение

Исследования провоспалительных цитокинов в жировой ткани, в особенности в их связи с кардиометаболическими параметрами, немногочисленны. В ходе нашего исследования удалось установить связь между MCP-1 и TNF- α висцеральной жировой ткани и индексами инсулинорезистентности. При этом MCP-1 прямо ассоциирован с индексом LAP, а TNF- α — с индексом VAI, что подтверждает и расширяет мировые данные.

Список литературы / References

1. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., Després J.P., Gordon-Larsen P., Lavie C.J., et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2021; 143 (21): e984–e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973
2. Lee J.J., Pedley A., Hoffmann U., Massaro J.M., Levy D., Long M.T. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham Heart Study. *Am. J. Med.*, 2018; 131 (6): 684–692.e12. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.002
3. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Кондеева А.В., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Покровская М.С., Кузюкина С.О., Ивлев О.Е., Гоманова Л.И., Долудин Ю.В., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Назаров Б.М., Яровая Е.Б., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.И., Шагров Л.Л., Самоутрueva М.А., Ясенявская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Н.Ю., Курашин К.В., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова П.В., Соловьева А.В., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышникова И.Н., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Исаханова М.М., Уметов М.А., Эльгарова Л.В., Хакуашева И.А., Ямашкина Е.И., Есина М.В., Куняева Т.А., Никитина А.М., Саввина Н.В., Спиридонова Ю.Е., Наумова Е.А., Кескинов А.А., Юдин В.С., Юдин С.М., Шальнова С.А. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2023; 22 (8S): 3793. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3793 [Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Litinskaya O.A., Pokrovskaya M.S., Kuzyakina S.O., Ivlev O.E., Gomanova L.I., Doludin Yu.V., Efimova I.A., Borisova A.L., Nazarov B.M., Yarovaya E.B., Repkina T.V., Gonoshilova T.O., Kudryavtsev A.V., Belova N.I., Shagrov L.L., Samotrueva M.A., Yasyenyavskaya A.L., Chernysheva E.N., Glukhovskaya S.V., Levina I.F., Shirshova T.F., Dorzhieva E.B., Urbanova E.Z., Borovkova N.Yu., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Ragino Yu.I., Simonova G.I., Khudyakova A.D., Nikulin V.N., Aslyamov O.R., Khokhlova G.V., Solovyova A.V., Rodionov A.A., Kryachkova O.V., Shamurova Yu.Yu., Tantsyeva I.V., Baryshnikova I.N., Ataev M.G., Radjabov M.O., Isakhanova M.M., Umetov M.A., Elgarova L.V., Khakuasheva E.A., Yamashkina E.I., Esina M.V., Kunyaeva T.A., Nikitina A.M., Savvina N.V., Spiridonova Yu.E., Naumova E.A., Keskinov A.A., Yudin V.S., Yudin S.M., Shalnova S.A. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2023; 22 (8S): 3793. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3793.
4. Ahima R.S., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 2000; 11 (8): 327–332. doi: 10.1016/s1043-2760(00)00301-5
5. Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K.P. TNF-alpha and obesity. *Curr. Dir. Autoimmun.*, 2010; 11: 145–156. doi: 10.1159/000289203
6. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2014; 6 (10): a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295
7. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int. Immunopharmacol.*, 2021; 101 (Pt B): 107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
8. Henning R.J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of

- obesity. *Am. J. Cardiovasc. Dis.*, 2021; 11 (4): 504–529.
9. Zysk B., Ostrowska L., Smarkusz-Zarzecka J., Orywal K., Mroczko B., Cwalina U. Evaluation of the diagnostic utility of selected serum adipokines and cytokines in subjects with MASLD – a pilot study. *Nutrients*, 2024; 16 (9): 1381. doi: 10.3390/nu16091381
10. Chong B., Jayabaskaran J., Jauhari S.M., Chan S.P., Goh R., Kueh M.T.W., Li H., Chin Y.H., Kong G., Anand V.V., Wang J.W., Muthiah M., Jain V., Mehta A., Lim S.L., Foo R., Figtree G.A., Nicholls S.J., Mamas M.A., Januzzi J.L., ... Chan M.Y. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2024; zwae281. doi: 10.1093/eurjpc/zwae281
11. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 1972; 18 (6): 499–502.
12. Lee J.W., Lim N.K., Park H.Y. The product of fasting plasma glucose and triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans. *BMC Endocr. Disord.*, 2018; 18: 33. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0259-x>
13. Salazar J., Bermúdez V., Calvo M., et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Research*, 2018; 6: 1337. doi: 10.12688/f1000research.12170.3
14. Рюткина Л.А., Рюткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*, 2019; 16 (1): 27–32. doi: 10.14341/omet10082 [Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism*, 2019; 16 (1): 27–32. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet10082
15. Ahmed B., Sultana R., Greene M.W. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed. Pharmacother.*, 2021; 137: 111315. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111315
16. McArdle M.A., Finucane O.M., Connaughton R.M., McMorro A.M., Roche H.M. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2013; 4: 52. doi: 10.3389/fendo.2013.00052
17. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*, 2020; 17 (1): 48–55. doi: 10.14341/omet9759 [Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism*, 2020; 17 (1): 48–55. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet9759
18. Kanda H., Tateya S., Tamori Y., Kotani K., Hiasa K., Kitazawa R., Kitazawa S., Miyachi H., Maeda S., Egashira K., Kasuga M. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116 (6): 1494–1505. doi: 10.1172/JCI26498
19. Kang Y.E., Kim J.M., Joung K.H., Lee J.H., You B.R., Choi M.J., et al. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. *PLoS One*, 2016; 11 (4): e0154003. doi: 10.1371/journal.pone.0154003
20. Rolski F., Błyszczuk P. Complexity of TNF-α signaling in heart disease. *J. Clin. Med.*, 2020; 9 (10): 3267. doi: 10.3390/jcm9103267
21. Okoro E.U. TNFα-induced LDL cholesterol accumulation involve elevated LDLR cell surface levels and SR-BI downregulation in human arterial endothelial cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021; 22 (12): 6236. doi: 10.3390/ijms22126236
22. Williams J.W., Huang L.H., Randolph G.J. Cytokine circuits in cardiovascular disease. *Immunity*, 2019; 50(4): 941–954. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.007
23. Boosani C.S., Burela L. The exacerbating effects of the tumor necrosis factor in cardiovascular stenosis: intimal hyperplasia. *Cancers*, 2024; 16 (7): 1435. doi: 10.3390/cancers16071435
24. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-α: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993; 259 (5091): 87–91. doi: 10.1126/science.7678183
25. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 1995; 95 (5): 2409–2415. doi: 10.1172/JCI117936

Сведения об авторах

Ольга Викторовна Тузовская, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4312-7621, e-mail: o.nazarenko@alumni.nsu.ru

Яна Владимировна Полонская, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Евгения Витальевна Гарбузова, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru

Елена Владимировна Каштанова, д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Information about authors

Olga V Tuzovskaia, research assistant at the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4312-7621, e-mail: o.nazarenko@alumni.nsu.ru

Yana V. Polonskaya, doctor of biological sciences, senior researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies on internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Evgeniia V. Garbuzova, candidate of medical sciences, researcher at the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru

Elena V. Kashtanova, doctor of biological sciences, head of the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies on internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Yulia I. Ragino, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, head of IIPM – Branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Статья поступила 25.03.2025

После доработки 12.07.2025

Принята к печати 12.08.2025

Received 25.03.2025

Revision received 12.07.2025

Accepted 12.08.2025

