

Взаимосвязи морфометрических характеристик эпикардиальной жировой ткани с антропометрическими показателями и состоянием метаболизма у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом при наличии и отсутствии сахарного диабета типа 2

Кошельская О.А., Кравченко Е.С., Кологривова И.В., Нарыжная Н.В., Рюмшина Н.И., Харитонов О.А., Евтушенко В.В., Реброва Н.В., Суслова Т.Е.

Цель. Изучить связь морфометрических характеристик адипоцитов эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) со степенью её накопления, антропометрическими показателями ожирения и особенностями метаболических нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергнутых аортокоронарному шунтированию, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета типа 2 (СД2).

Материал и методы. Включены 46 пациентов (м/ж 38/8), 44-75 лет с ИБС, имеющих показания для аортокоронарного шунтирования. Адипоциты ЭЖТ получали интраоперационно, определяли их размер и степень гипертрофии. Объем ЭЖТ оценивали с помощью бесконтрастной компьютерной томографии сердца. Изучали липидтранспортную функцию крови, углеводный обмен, уровни пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) и адипокинов.

Результаты. В общей группе средний размер адипоцитов коррелировал с отношением адипонектин/лептин ($r_s = -0,49$, $p = 0,001$), уровнем С-пептида ($r_s = 0,47$, $p = 0,002$), PCSK9 ($r_s = 0,45$, $p = 0,004$), триглицеридов ($r_s = 0,39$, $p = 0,014$) и индексированным на поверхность тела объемом ЭЖТ ($r_s = 0,36$, $p = 0,022$). При наличии СД2 ($n = 14$) средний размер адипоцитов коррелировал с массой тела ($r_s = -0,72$, $p = 0,013$), окружностью талии ($r_s = -0,64$, $p = 0,033$), бедер ($r_s = -0,62$, $p = 0,042$) и уровнем триглицеридов ($r_s = 0,60$, $p = 0,043$). У пациентов без СД2 ($n = 32$) эти корреляции отсутствовали, а размер адипоцитов демонстрировал корреляционные связи с объемом ЭЖТ ($r_s = 0,41$, $p = 0,025$), уровнем в крови PCSK9 ($r_s = 0,41$, $p = 0,025$), лептина ($r_s = 0,42$, $p = 0,023$) и отношением адипонектин/лептин ($r_s = -0,46$, $p = 0,012$). Согласно модели логистической регрессии вероятность выявления крупных и гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ определяется уровнем в крови PCSK9, объемом ЭЖТ и наличием СД2. Прогностическая точность модели 90%, чувствительность 85,71%, специфичность 94,74%.

Заключение. У пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом наличие СД2, уровень PCSK9 и объем ЭЖТ в комбинации определяют вероятность выявления гипертрофии адипоцитов ЭЖТ. Прямая связь между размером адипоцитов ЭЖТ, степенью его гипертрофии и объемом ЭЖТ установлена только для пациентов без СД2.

Ключевые слова: объем эпикардиальной жировой ткани, гипертрофия адипоцитов, PCSK9, коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет типа 2.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 122020300043-1; в работе использовано оборудование Центра коллективного пользования "Медицинская геномика".

Благодарности. Авторы данной статьи выражают благодарность Н.Ю. Марголис за помощь в статистической обработке результатов.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Кошельская О.А.* — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6679-1269, Кравченко Е.С. — н.с. отделения клинической лабораторной диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-1235-9956, Кологривова И.В. — к.м.н., с.н.с. отделения клинической лабораторной диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0003-4537-0008, Нарыжная Н.В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0003-2264-1928, Рюмшина Н.И. — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6158-026X, Харитонов О.А. — м.н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-2818-5882, Евтушенко В.В. — д.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-5537-0864, Реброва Н.В. — к.м.н., руководитель отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-3294-6568, Суслова Т.Е. — к.м.н., руководитель отделения клинической лабораторной диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0001-9645-6720.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
oakoshel@gmail.com

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, индекс HOMA — индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности, КТ — компьютерная томография, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер, СД2 — сахарный диабет типа 2, ТГ — триглицериды, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

Рукопись получена 09.04.2026

Рецензия получена 07.06.2026

Принята к публикации 18.06.2026



Для цитирования: Кошельская О.А., Кравченко Е.С., Кологривова И.В., Нарыжная Н.В., Рюмшина Н.И., Харитонов О.А., Евтушенко В.В., Реброва Н.В., Суслова Т.Е. Взаимосвязи морфометрических характеристик эпикардиальной жировой ткани с антропометрическими показателями и состоянием метаболизма у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом при наличии и отсутствии сахарного диабета типа 2. *Российский кардиологический журнал*. 2026;31(7):6951. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6951. EDN: RVNMWK

Relationships between the morphometric characteristics of epicardial adipose tissue and anthropometric parameters and metabolic status in patients with coronary artery disease and coronary atherosclerosis with and without type 2 diabetes

Koshelskaya O. A., Kravchenko E. S., Kologrivova I. V., Naryzhnaya N. V., Ryumshina N. I., Kharitonova O. A., Evtushenko V. V., Rebrova N. V., Suslova T. E.

Aim. To study the relationship between the morphometric characteristics of epicardial adipose tissue (EAT) adipocytes and the degree of their accumulation, anthropometric parameters of obesity, and metabolic impairment in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing coronary artery bypass grafting (CABG), depending on type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. Forty-six patients (male, 38; female, 8) aged 44-75 years with CAD and indications for CABG were included. EAT adipocytes were obtained intraoperatively, and their size and degree of hypertrophy were determined. EAT volume was assessed using non-contrast cardiac computed tomography (CT). Blood lipid transport function, carbohydrate metabolism, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) levels, and adipokines were assessed.

Results. In the general group, the mean adipocyte size correlated with the adiponectin/leptin ratio ($r_s = -0.49$, $p=0.001$), levels of C-peptide ($r_s=0.47$, $p=0.002$), PCSK9 ($r_s=0.45$, $p=0.004$), triglycerides ($r_s=0.39$, $p=0.014$) and EAT indexed to body surface area ($r_s=0.36$, $p=0.022$). In the presence of T2D ($n=14$), the mean adipocyte size correlated with body weight ($r_s = -0.72$, $p=0.013$), waist circumference ($r_s = -0.64$, $p=0.033$), hip circumference ($r_s = -0.62$, $p=0.042$) and triglyceride levels ($r_s=0.60$, $p=0.043$). In patients without T2D ($n=32$), these correlations were absent, while adipocyte size demonstrated correlations with EAT volume ($r_s=0.41$, $p=0.025$), blood PCSK9 levels ($r_s=0.41$, $p=0.025$), leptin ($r_s=0.42$, $p=0.023$), and the adiponectin/leptin ratio ($r_s = -0.46$, $p=0.012$). According to the logistic regression model, the probability of large and hypertrophic EAT adipocytes is determined by the blood PCSK9 level, EAT volume, and the presence of T2D. The predictive accuracy of the model was 90%, sensitivity — 85.71%, and specificity — 94.74%.

Conclusion. In patients with CAD and coronary atherosclerosis, the presence of T2D, PCSK9 levels, and EAT volume combined determine the probability of EAT adipocyte hypertrophy. A direct relationship between the EAT adipocyte size, the degree of its hypertrophy, and EAT volume was established only in patients without T2D.

Keywords: epicardial adipose tissue volume, adipocyte hypertrophy, PCSK9, coronary atherosclerosis, coronary artery disease, type 2 diabetes.

Relationships and Activities. This work was conducted as part of fundamental research project № 122020300043-1; equipment from the Medical Genomics Shared Resource Center was used.

Acknowledgements. The authors are grateful to N. Yu. Margolis for assistance with statistical analysis of the results.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Koshelskaya O. A. * ORCID: 0000-0002-6679-1269, Kravchenko E. S. ORCID: 0000-0002-1235-9956, Kologrivova I. V. ORCID: 0000-0003-4537-0008, Naryzhnaya N. V. ORCID: 0000-0003-2264-1928, Ryumshina N. I. ORCID: 0000-0002-6158-026X, Kharitonova O. A. ORCID: 0000-0002-2818-5882, Evtushenko V. V. ORCID: 0000-0002-5537-0864, Rebrova N. V. ORCID: 0000-0002-3294-6568, Suslova T. E. ORCID: 0000-0001-9645-6720.

*Corresponding author:
oakoshel@gmail.com

Received: 09.04.2026 **Revision Received:** 07.06.2026 **Accepted:** 18.06.2026

For citation: Koshelskaya O. A., Kravchenko E. S., Kologrivova I. V., Naryzhnaya N. V., Ryumshina N. I., Kharitonova O. A., Evtushenko V. V., Rebrova N. V., Suslova T. E. Relationships between the morphometric characteristics of epicardial adipose tissue and anthropometric parameters and metabolic status in patients with coronary artery disease and coronary atherosclerosis with and without type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2026;31(7):6951. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6951. EDN: RVNMWK

Ключевые моменты

- Вероятность гипертрофии адипоцитов с высокой точностью определяет комбинация факторов: наличие сахарного диабета, уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 и объем эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ).
- Характер взаимосвязей размера адипоцитов ЭЖТ с её объемом и антропометрическими показателями зависит от наличия диабетического статуса.
- В группе пациентов с сахарным диабетом типа 2 документированы парадоксальные обратные взаимосвязи размера адипоцитов ЭЖТ и степени их гипертрофии с антропометрическими показателями: наиболее крупные адипоциты выявлялись у пациентов с меньшими значениями массы тела, окружности талии и бедер и вне связи с объемом ЭЖТ.

Key messages

- The likelihood of adipocyte hypertrophy is highly determined by a combination of following factors: the presence of T2D, the level of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, and the volume of epicardial adipose tissue (EAT).
- The nature of the relationship between EAT adipocyte size, its volume, and anthropometric parameters depends on T2D status.
- In a group of patients with T2D, following paradoxical inverse relationships between EAT adipocyte size and the degree of its hypertrophy with anthropometric parameters have been documented: the largest adipocytes were detected in patients with lower body weight, waist, and hip circumference, and were unrelated to EAT volume.

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) — депо висцерального жира, которое поддерживает энергетический статус и гомеостаз миокарда, однако в условиях патологии ЭЖТ может увеличивать продукцию липидных метаболитов, провоспалительных и профибротических медиаторов, являясь не только паракринным промотором атерогенеза и сердечно-сосудистых заболеваний, но и в силу эндокринных эффектов способно усиливать низкоинтенсивное воспаление и системные метаболические нарушения [1, 2]. В основе дисфункции ЭЖТ лежит ее патологическое ремоделирование с развитием гипертрофии адипоцитов, нарушением процессов их гиперплазии и изменений стромального компонента.

Важная роль в патофизиологии кардиометаболической патологии может принадлежать патологическому ремоделированию ЭЖТ с развитием гипертрофии адипоцитов, сопровождающейся их дисфункцией и локальным воспалением за счет усиленной инфильтрации макрофагов [3]. Показано, что увеличение размера абдоминальных адипоцитов является маркером нарушений липидтранспортной функции крови и гомеостаза глюкозы-инсулина, причем независимо от антропометрических показателей [4], ассоциировано с нарушением обмена адипокинов и хроническим низкоинтенсивным воспалением и может лучше, чем ожирение, предсказывать развитие сахарного диабета типа 2 (СД2) [5]. Тем не менее особенности морфометрических характеристик ЭЖТ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и коронарным атеросклерозом изучены крайне недостаточно.

В единичных исследованиях сообщается о том, что размер адипоцитов ЭЖТ не связан с выраженностью общего ожирения, индексом массы тела (ИМТ) и толщиной ЭЖТ, оцененной по данным эхокардиографии [6]. По сравнению с показателем толщины ЭЖТ, измеренной в стандартных точках, оценка ее объема по данным бесконтрастной компьютерной томографии (КТ) позволяет получить трехмерное изображение с высоким пространственным разрешением, что дает наиболее полную информацию о характере накопления ЭЖТ. Сообщается о более высоких значениях объема ЭЖТ у пациентов с ИБС [7], тогда как независимость этой связи подвергается сомнению [8]. Хотя во многих исследованиях документировано утолщение ЭЖТ у пациентов с СД2 [9], данные относительно объема ЭЖТ у этой категории больных ограничены. До настоящего времени отсутствуют исследования, в которых проведено сопоставление количественных показателей накопления ЭЖТ по данным КТ сердца с морфометрическими характеристиками адипоцитов ЭЖТ у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия диабетического статуса.

Цель исследования: исследовать потенциальную связь морфометрических характеристик адипоцитов

ЭЖТ (средний размер и степень гипертрофии) со степенью её накопления, антропометрическими показателями ожирения и особенностями метаболических нарушений у пациентов с ИБС, подвергнутых аортокоронарному шунтированию, в зависимости от наличия или отсутствия СД2.

Материал и методы

В исследование включены 46 пациентов (м/ж 38/8) в возрасте 44–75 лет с хронической ИБС, имевших показания для проведения аортокоронарного шунтирования и находящихся на регулярной медикаментозной терапии, среди которых у 14 пациентов (30,4%) был диагностирован СД2 (группа 1), а у 32 пациентов манифестные нарушения углеводного обмена отсутствовали (группа 2). Пациенты с СД2 находились на регулярном приеме общепринятой сахароснижающей терапии.

Все этапы исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2000г и "Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 210 от 18.02.2021). Все включенные пациенты подписали информированное согласие на участие. Около половины больных имели общее ожирение, у 69,6% пациентов выявлено наличие критериев метаболического синдрома [10] (табл. 1).

Критерии исключения: острые сердечно-сосудистые осложнения в течение последних 6 мес., хроническая болезнь почек выше С3б, любое воспалительное заболевание, гематологические, онкологические и иммунные заболевания, сахарный диабет 1 типа, СД2 с уровнем гликированного гемоглобина >10% и/или при необходимости проведения инсулинотерапии.

Материалом для исследования являлись адипоциты ЭЖТ, полученные из интраоперационных эксплантов. С помощью световой микроскопии (Axio Observer. Z1, Carl Zeiss Surgical GmbH, Оберкохен, Германия) проводили измерение всех адипоцитов в каждом препарате жировой ткани, на основе полученных данных рассчитывали средний/медианный размер и долю адипоцитов ЭЖТ размером >100 мкм.

КТ сердца выполняли на рентгеновском компьютерном томографе Revolution Evo (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), оснащенном 64 рядами детекторов по протоколу оценки кальциноза коронарных артерий. Оценку объема ЭЖТ выполняли на электрокардиографически-синхронизированных бесконтрастных изображениях с толщиной среза 2,5 мм на рабочей станции Advanced Workstation (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) в программном модуле Reformat. Для этого формировали объ-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов (n=46)

Показатель	
Пол (мужчины/женщины), n (%)	38 (83%)/8 (17%)
Возраст, лет	60,5 [57; 68]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	29 (63%)
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (100%)
Ожирение, n (%)	22 (47,8%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	14 (30,4%)
Длительность артериальной гипертензии, годы	14,5 [9,5; 20]
Длительность ИБС, годы	2 [1; 8]
Систолическое АД/диастолическое АД, мм рт.ст.	125 [117; 135]/72 [67; 80]
Курильщики, n (%)	20 (43,5%)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4 [27,3; 31,7]
Окружность талии, см	103,5 [98; 112]
Общий холестерин, ммоль/л	3,82 [3,12; 5,12]
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,03 [0,85; 1,12]
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,0 [1,67; 2,4]
Триглицериды, ммоль/л	1,56 [1,14; 2,11]
Базовая терапия:	
Статины, n (%)	46 (100%)
Блокаторы РААС, n (%)	39 (84,8%)
β-адреноблокаторы, n (%)	40 (87%)
Антагонисты кальция, n (%)	25 (54,3%)
Диуретики, n (%)	12 (26,1%)
Антиагреганты, n (%)	46 (100%)

Примечание: здесь и далее количественные показатели представлены в виде Me [Q25; Q75].

Сокращения: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

ёмные зоны интереса, ограниченные висцеральным листком перикарда в интервале от уровня бифуркации легочного ствола до основания сердца. Внутри областей интереса выделяли все воксели, имеющие рентгеновскую плотность от -190 до -30 единиц Хаунсфилда (НУ); на основании этого определяли объем (в см³) ЭЖТ. Рассчитывали объем ЭЖТ, индексированный на площадь поверхности тела (объем ЭЖТ/площадь поверхности тела). Оценивали массу тела, ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедра (ОБ) и их соотношение.

В сыворотке крови определяли содержание глюкозы, триглицеридов (ТГ), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Япония). По формуле Фридвальда рассчитывали концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности. Концентрацию гликированного гемоглобина определяли иммунотурбидиметрически (Diasys, Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа оценивали концентрацию инсулина и С-пептида (Monobind, США), адипонектина (BioVendor, США), лептина (DBC, Канада), пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) (R&D, США). Рассчитывали индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности

(индекс НОМА) по формуле: глюкоза натощак (ммМ) × инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверяли нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные описаны с помощью медианы и интерквартильного промежутка (Me [Q25; Q75]), качественные — абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости (n (%)). С помощью критерия Манна-Уитни выявляли статистически значимые различия количественных показателей в двух независимых группах пациентов. Категориальные показатели в двух независимых группах сравнивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Взаимосвязи между количественными признаками оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Для определения статистически значимых предикторов выявления крупных и гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ была построена модель множественной логистической регрессии и определены ее прогностические метрики. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p=0,05$.

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 122020300043-1; в работе

Таблица 2

Корреляционные связи морфометрических показателей адипоцитов ЭЖТ с антропометрическими показателями ожирения, аккумуляцией ЭЖТ в общей группе пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом (n=46)

	Средний размер адипоцита ЭЖТ		Медиана размера адипоцита ЭЖТ		Доля адипоцитов ЭЖТ >100 мкм (%)	
	r _s	P	r _s	p	r _s	p
Масса тела	0,04	0,823	0,06	0,723	0,09	0,586
Индекс массы тела	0,29	0,074	0,30	0,058	0,29	0,069
Окружность талии	0,16	0,332	0,17	0,298	0,17	0,290
Окружность бедер	0,00	0,993	0,02	0,921	0,02	0,886
ОТ/ОБ	0,31	0,055	0,31	0,049	0,32	0,042
Объем ЭЖТ	0,29	0,071	0,32	0,045	0,35	0,027
Объем ЭЖТ/ППТ	0,36	0,022	0,39	0,013	0,41	0,009

Сокращения: ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер, ППТ — площадь поверхности тела, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Таблица 3

Корреляционные связи морфометрических показателей адипоцитов ЭЖТ с метаболическими биомаркерами в общей группе пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом (n=46)

	Средний размер адипоцита ЭЖТ		Медиана размера адипоцита ЭЖТ		Доля адипоцитов ЭЖТ >100 мкм (%)	
	r _s	p	r _s	p	r _s	p
Базальная глюкоза	0,31	0,050	0,28	0,083	0,33	0,037
Базальный С-пептид	0,47	0,002	0,48	0,002	0,43	0,006
Триглицериды	0,39	0,014	0,40	0,011	0,37	0,017
Индекс НОМА	0,27	0,095	0,25	0,128	0,32	0,047
ХС-ЛНП	0,09	0,598	0,09	0,595	0,03	0,875
PCSK9	0,45	0,004	0,42	0,007	0,40	0,011
Адипонектин/лептин	-0,49	0,001	-0,51	0,001	-0,51	0,001
Лептин	0,29	0,070	0,31	0,049	0,29	0,065

Сокращения: индекс ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, индекс НОМА — индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9.

использовано оборудование Центра коллективного пользования "Медицинская геномика".

Результаты

В общей группе пациентов средний размер адипоцитов ЭЖТ составил 89,87 (84,82; 93,80) мкм, объем ЭЖТ — 146,42 (107; 203,16) см³ и индексированный объем ЭЖТ (ЭЖТ/площадь поверхности тела) — 76,62 (57,85; 101,51) см³/м². Ни средний размер адипоцитов ЭЖТ, ни его медиана не имели статистически значимых корреляционных связей с массой тела, ИМТ, ОТ и ОБ, тогда как были выявлены положительные корреляционные взаимосвязи медианы размера адипоцита ЭЖТ и доли адипоцитов ЭЖТ >100 мкм с отношением ОТ/ОБ и объемом ЭЖТ. Среднее значение и медиана размера адипоцитов ЭЖТ, а также доля гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ демонстрировали положительные корреляционные взаимосвязи с индексированным объемом ЭЖТ (табл. 2).

Средний размер адипоцитов ЭЖТ положительно коррелировал с уровнями базального С-пептида, PCSK9, ТГ и отрицательно — с отношением адипонектин/лептин (табл. 3). Доля гипертрофированных адипоцитов

ЭЖТ демонстрировала прямые корреляции с гликемией, уровнем С-пептида, PCSK9, ТГ, индексом НОМА и отрицательную — с отношением адипонектин/лептин.

Пациенты с СД2 (группа 1) и без манифестных нарушений углеводного обмена (группа 2) не имели межгрупповых различий по возрасту, полу, антропометрическим показателям, характеру кардиоактивной и липидснижающей терапии. Среди пациентов с СД2 (группа 1) значения среднего размера адипоцитов ЭЖТ превышали медиану по выборке в 82% случаев, а у пациентов без СД2 (группа 2) — только в 42,3% (p=0,016). Средний размер адипоцитов ЭЖТ имел лишь тенденцию к статистически значимым различиям в зависимости от диабетического статуса (табл. 4). Значения объема ЭЖТ у пациентов с СД2 чаще превышали медиану в группе: в 71,4% vs 28,6% у пациентов без СД2 (p=0,037). Помимо различий в уровне гликемии, пациенты с СД2 ожидаемо демонстрировали более высокий индекс НОМА и более низкий уровень адипонектина, в сравнении с пациентами без СД2 (табл. 5).

Выявленные в общей группе пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом ассоциации размера адипо-

Таблица 4

Антропометрические показатели и морфометрические характеристики ЭЖТ на клеточном и тканевом уровне у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия СД2

	Группа 1. Пациенты с СД2 (n=14)	Группа 2. Пациенты без СД2 (n=32)	p
Возраст, годы	65 [56; 67]	59 [57,5; 68]	0,934
Пол (м/ж)	12 (85,7%)/2 (14,3%)	26 (81,3%)/6 (18,7%)	1,000
Индекс массы тела, кг/м ²	31,1 [28,7; 31,9]	29,2 [26,7; 31,3]	0,137
Окружность талии, см	105,5 [100; 115]	103 [97; 110]	0,326
Окружность бедер, см	105 [96; 110,4]	104,3 [100; 107,4]	0,878
Объем ЭЖТ, см ³	161,5 [118; 173,1]	137,2 [101,3; 209,5]	0,715
Объем ЭЖТ/ППТ, см ³ /м ²	81,1 [60,8; 90,9]	72 [55; 107,8]	0,953
Средний размер адипоцита ЭЖТ, мкм	91,69 [90,15; 96,78]	87,83 [84,43; 91,60]	0,103
Медиана размера адипоцита ЭЖТ, мкм	91,71 [89,56; 96,96]	88,05 [83,85; 91,88]	0,103
Доля адипоцитов ЭЖТ >100 мкм, %	28,13 [20,59; 44,41]	15,56 [7,25; 26,50]	0,096

Сокращения: ППТ — площадь поверхности тела, СД2 — сахарный диабет типа 2, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Таблица 5

Метаболические биомаркеры у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия СД2

	Группа 1. Пациенты с СД2 (n=14)	Группа 2. Пациенты без СД2 (n=32)	P
Базальная глюкоза, ммоль/л	7,74 [6,59; 8,97]	5,70 [5,32; 6,13]	0,000
HbA _{1c} , %	7,19 [6,43; 9,83]	5,85 [5,62; 6,09]	0,000
Базальный С-пептид, нг/мл	2,09 [1,40; 2,98]	2,14 [1,65; 2,68]	0,860
ХС-ЛНП, ммоль/л	1,80 [1,30; 2,30]	2,05 [1,69; 2,90]	0,315
ХС-ЛВП, ммоль/л	0,91 [0,77; 1,08]	1,05 [0,89; 1,14]	0,083
PCSK9, нг/мл	246,0 [160,0; 308,62]	244,25 [186,55; 284,28]	0,860
Триглицериды, ммоль/л	1,73 [1,11; 2,63]	1,51 [1,15; 2,03]	0,314
Индекс НОМА	1,89 [1,01; 2,28]	1,30 [0,58; 1,66]	0,004
Адипонектин, мкг/мл	4,09 [3,15; 5,40]	5,81 [4,77; 7,70]	0,016
Лептин, нг/мл	11,01 [8,60; 14,48]	12,17 [5,77; 22,36]	0,732
Адипонектин/лептин	0,35 [0,30; 0,55]	0,42 [0,25; 0,96]	0,303

Сокращения: индекс НОМА — индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности, СД2 — сахарный диабет типа 2, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

цитов ЭЖТ и степени их гипертрофии с индексированным объемом ЭЖТ были статически значимы лишь для недиабетических пациентов (табл. 6). Среднее значение, медиана размера адипоцитов ЭЖТ и их доля >100 мкм у пациентов с СД2 (группа 1) имели отрицательные корреляции с массой тела, ОТ и ОБ, тогда как у недиабетических пациентов (группа 2) эти связи отсутствовали.

У пациентов без СД2 (группа 2) средний размер адипоцитов ЭЖТ и степень их гипертрофии демонстрировали статистически значимые корреляционные связи с отношением адипонектин/лептин ($r_s = -0,46$, $p = 0,012$), содержанием в крови лептина ($r_s = 0,42$, $p = 0,023$) и PCSK9 ($r_s = 0,41$, $p = 0,025$), тогда как у пациентов с СД2 (группа 1) размер адипоцитов ЭЖТ коррелировал только с уровнем ТГ ($r_s = 0,60$, $p = 0,043$).

Построена многофакторная модель логистической регрессии для бинарной классификации пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом в группу с крупными и гипертрофированными адипоцита-

ми ЭЖТ (средний размер адипоцитов более медианы 89,87 мкм) с тремя предикторами: содержание в крови PCSK9, объем ЭЖТ, наличие/отсутствие СД2. Вероятность отнесения пациента к одной из двух групп определяется по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-L}},$$

где линейная форма L имеет следующий вид:

$$L = -12,715 + 0,033 \times \text{PCSK9} + 0,029 \times \text{объем ЭЖТ} + 3,849 \times \text{СД2}.$$

Содержание в крови PCSK9 и показатель объема ЭЖТ — количественные показатели, СД2 — бинарный: 1 — есть СД2, 0 — нет СД2.

Полученная для каждого пациента вероятность P сравнивается с пороговой вероятностью $P_0 = 0,63$ (cut-off point), определенной по критерию Юдена, и если $P > P_0$, то у пациента выявляются более высокие шансы гипертрофии адипоцитов ЭЖТ. Значимость полученной модели $p = 0,00004$, скорректированный

Таблица 6

Корреляционные связи морфометрических показателей адипоцитов ЭЖТ с антропометрическими показателями и объемом ЭЖТ у пациентов с ИБС в зависимости от наличия СД2

	Пациенты с СД2 (n=14)		Пациенты без СД2 (n=32)	
	Средний размер адипоцита ЭЖТ			
	r _s	p	r _s	P
Масса тела	-0,72	0,013	0,18	0,350
Индекс массы тела	-0,28	0,401	0,36	0,053
Окружность талии	-0,64	0,033	0,31	0,098
Окружность бедер	-0,62	0,042	0,24	0,201
ОТ/ОБ	-0,10	0,759	0,17	0,388
Объем ЭЖТ	-0,26	0,441	0,41	0,025
Объем ЭЖТ/ППТ	-0,23	0,502	0,48	0,008
	Доля адипоцитов ЭЖТ >100 мкм (%)			
	r _s	p	r _s	P
Масса тела	-0,76	0,006	0,26	0,179
Индекс массы тела	-0,30	0,370	0,37	0,047
Окружность талии	-0,70	0,016	0,32	0,091
Окружность бедер	-0,71	0,014	0,30	0,118
ОТ/ОБ	0,00	0,989	0,17	0,387
Объем ЭЖТ	-0,23	0,492	0,50	0,006
Объем ЭЖТ/ППТ	-0,24	0,484	0,54	0,002

Сокращения: ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер, ППТ — площадь поверхности тела, СД2 — сахарный диабет типа 2, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

коэффициент псевдо-детерминации модели =0,67. По шкале прогностического качества модель характеризуется как "очень хорошая" (AUC=0,90), точность модели составила 90%, чувствительность — 85,71%, специфичность — 94,74%.

Обсуждение

В ходе нашего пилотного исследования установлено, что вероятность выявления нарушений морфометрических характеристик адипоцитов ЭЖТ в виде крупных и гипертрофированных адипоцитов с высокой точностью определяется комбинацией трех факторов: уровнем в крови PCSK9, величиной объема ЭЖТ и наличием или отсутствием СД2. Это соответствует результатам Cote JA, et al (2016), показавшим, что по данным КТ абдоминальной висцеральной жировой ткани (ВЖТ) как степень ее накопления (площадь), так и ее качественные характеристики (плотность) имели связь с одним и тем же биологическим процессом — гипертрофией висцеральных адипоцитов [11]. Вместе с тем в аутопсийном исследовании ЭЖТ взаимосвязей между ее толщиной и размером адипоцитов у пациентов с коронарным атеросклерозом обнаружено не было [6], хотя позднее этими же авторами показана прямая связь между размером адипоцитов ЭЖТ и ее объемом у мужчин. Одной из причин этого может быть неравномерность накопления ЭЖТ и то, что показатель объема ЭЖТ несет более полную информацию о степени ее аккумуляции. Хотя у пациентов с СД2 и без такового мы не выя-

вили значимых различий объема ЭЖТ, его значения выше медианы по общей группе регистрировались чаще у пациентов с СД2, что согласуется с литературными данными [12].

Если объем ЭЖТ представляет собой маркер висцерального ожирения и связанных с ним метаболических нарушений, то уровень в крови PCSK9 является одним из факторов, ответственных за развитие атерогенной дислипидемии у пациентов, имеющих дисфункцию ВЖТ. Как известно, PCSK9 — провоспалительный медиатор, секретируемый преимущественно печенью, но он также экспрессируется в ВЖТ, принимает участие в процессах обмена липидов и атерогенеза [13]. Повышенное содержание PCSK9 в крови рассматривается фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС, в т.ч. при наличии СД2 [14]. Показано, что у PCSK9 +/- мышей увеличено количество ВЖТ, ассоциированное с гипертрофией адипоцитов, повышенным захватом жирных кислот и усилением синтеза ТГ. В исследовании Baragetti A, et al. (2017) носители варианта PCSK9 R46L, приводящего к потере функции белка, характеризовались большей толщиной ЭЖТ [15]. В нашем исследовании более высокий уровень PCSK9 в крови был ассоциирован с гипертрофией адипоцитов независимо от наличия СД2, что, на первый взгляд, противоречит данным других авторов. Однако в экспериментальных моделях изучался дефицит PCSK9, при котором гипертрофия адипоцитов развивается вследствие усиленного захвата жирных кислот. Мы полагаем, что у па-

циентов с коронарным атеросклерозом повышенный уровень циркулирующей PCSK9 может в большей степени отражать провоспалительную активацию ВЖТ, сопутствующую гипертрофии адипоцитов. В пользу этого свидетельствуют данные Dozio E, et al. (2020) о связи локальной экспрессии PCSK9 в ЭЖТ с ее накоплением и воспалением [13]. Возможен также нелинейный характер связи между гипертрофией адипоцитов и содержанием PCSK9, поскольку эффекты ее крайне низкого и высокого уровней могут быть разнонаправленными, что требует дальнейшего изучения.

Нами впервые показано, что среди пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом наличие или отсутствие СД2 определяет различный характер взаимосвязей морфометрических характеристик адипоцитов ЭЖТ с антропометрическими показателями и степенью накопления ЭЖТ. Хотя значимых различий размера адипоцитов ЭЖТ у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от диабетического статуса мы не обнаружили, наличие СД2 *per se* повышало вероятность выявления крупных и гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ, причем вне связи со степенью ее аккумуляции. Напротив, в отсутствие СД2 вероятность выявления большего размера адипоцитов ЭЖТ и их гипертрофии была напрямую связана со степенью ее накопления, но не с массой тела, ОТ и ОБ. Это позволяет предположить, что у недиабетических пациентов увеличение размера адипоцитов ЭЖТ может являться следствием именно ее локального переполнения, что происходит вне связи с общим ожирением. Гипертрофия адипоцитов ЭЖТ у пациентов без СД2 ассоциирована с формированием неблагоприятного метаболического профиля, о чем свидетельствуют выявленные нами прямые связи размера адипоцитов ЭЖТ и степени их гипертрофии с концентрациями в крови PCSK9 и лептина, а также обратная связь с соотношением адипонектин/лептин.

Размер адипоцитов ЭЖТ и степень их гипертрофии у пациентов с СД2 имели парадоксальные обратные взаимосвязи с антропометрическими показателями: наиболее крупные адипоциты выявлялись у пациентов с меньшими значениями массы тела, ОТ и ОБ и вне связи с объемом ЭЖТ. Одной из причин этого могут быть различия в ответе подкожной жировой ткани и ВЖТ на инсулин в условиях инсулинорезистентности. Так, у диабетических пациентов подкожная жировая ткань относительно резистентна к антилиполитическому действию инсулина, тогда как ВЖТ сохраняет или даже усиливает липогенную активность в условиях гиперинсулинемии. Способность адипоцитов к дальнейшей гипертрофии у наиболее тучных пациентов с длительным течением СД2 может быть исчерпана, и на смену ей приходят процессы гиперплазии и фиброзирования, тогда как у пациентов с меньшей массой тела, но выраженными мета-

болическими нарушениями, гипертрофия адипоцитов продолжает оставаться ведущим механизмом ремоделирования ВЖТ.

Поскольку, согласно нашим данным, среди пациентов с коронарным атеросклерозом увеличение размера адипоцитов ЭЖТ имеет прямую связь с содержанием в крови PCSK9, причем независимо от диабетического статуса, большой интерес представляют проспективные исследования с применением новых лекарственных препаратов, таких как моноклональные антитела против PCSK9 и синтетические малые РНК, которые препятствуют транскрипции PCSK9. Результаты этих исследований могут прояснить связь между PCSK9 и нарушениями морфометрических характеристик ЭЖТ, а также установить их вклад в развитие дислипидемии и атеросклероза при дисфункции ВЖТ. На основании полученных нами данных нельзя исключить, что для более эффективной коррекции гипертрофии адипоцитов и дисфункции ВЖТ у пациентов с СД2 может быть также важным достижение оптимального контроля уровней ТГ в крови.

Ограничения исследования. Ограничениями исследования являются: его поперечный дизайн и небольшая выборка пациентов, что не позволило изучить гендерные особенности взаимосвязей между состоянием ЭЖТ на клеточном и тканевом уровне, антропометрическими показателями и метаболическими нарушениями.

Заключение

Впервые показано, что у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом уровень в крови PCSK9, объем ЭЖТ и наличие/отсутствие СД2 являются факторами, с высокой точностью определяющими характер изменений морфометрических характеристик адипоцита ЭЖТ. Это позволяет использовать данные КТ-визуализации ЭЖТ и уровень в крови PCSK9 в качестве косвенных маркеров размера адипоцитов ЭЖТ и их гипертрофии для этой категории пациентов. Получены данные о более высокой частоте выявления крупных и гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ у пациентов с коронарным атеросклерозом на фоне СД2 и о различиях во взаимосвязях антропометрических показателей и объема ЭЖТ с размером адипоцитов ЭЖТ в зависимости от диабетического статуса.

Благодарности. Авторы данной статьи выражают благодарность Н.Ю. Марголис за помощь в статистической обработке результатов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 122020300043-1; в работе использовано оборудование Центра коллективного пользования "Медицинская геномика".

Литература/References

- Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):363-71. doi:10.1038/nrendo.2015.5.
- Gritsenko OV, Chumakova GA, Gruzdeva OV, et al. The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac fibrosis markers. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(4):13-9. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Груздева О.В. и др. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(4):13-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-13-19.
- Vianello E, Dozio E, Arnaboldi F, et al. Epicardial adipocyte hypertrophy: Association with M1-polarization and toll-like receptor pathways in coronary artery disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(3):246-53. doi:10.1016/j.numecd.2015.12.005.
- Laforest S, Labrecque J, Michaud A, et al. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(6):301-13. doi:10.3109/10408363.2015.1041582.
- Koshelskaya OA, Naryzhnaya NV, Kologrivova IV, et al. Correlation of epicardial adipocytes hypertrophy with adipokines, inflammation and glucose and lipid metabolism. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):64-74. (In Russ.) Кошельская О.А., Нарыжная Н.В., Кологривова И.В. и др. Взаимосвязь гипертрофии эпикардальных адипоцитов с адипокинами, воспалением и метаболизмом глюкозы и липидов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):64-74. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-64-74.
- Aitken-Buck HM, Babakr AA, Coffey S, et al. Epicardial adipocyte size does not correlate with body mass index. *Cardiovasc Pathol*. 2019;43:107144. doi:10.1016/j.carpath.2019.07.003.
- Naryzhnaya NV, Koshelskaya OA, Kologrivova IV, et al. Hypertrophy and insulin resistance of epicardial adipose tissue adipocytes: association with the coronary artery disease severity. *Biomedicine*. 2021;9(1):64. doi:10.3390/biomedicine9010064.
- van Meijeren AR, Ties D, de Koning MLY, et al. Association of epicardial adipose tissue with different stages of coronary artery disease: A cross-sectional UK Biobank cardiovascular magnetic resonance imaging substudy. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;40:101006. doi:10.1016/j.ijcha.2022.101006.
- Mastebhakti B, Garg S, Gupta N, et al. Epicardial adipose tissue thickness as a reliable marker of increased cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Metab*. 2020;10(1-2):1-6. doi:10.14740/jem710.
- Akhmedzhanov NM, Butrova SA, Dedov II, et al. Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention, and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(5):4-11. (In Russ.) Ахмеджанов Н.М., Бутрова С.А., Дедов И.И. и др. Консенсус Российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(5):4-11.
- Cote JA, Nazare JA, Nadeau M, et al. Computed tomography-measured adipose tissue attenuation and area both predict adipocyte size and cardiometabolic risk in women. *Adipocyte*. 2016;5(1):35-42. doi:10.1080/21623945.2015.1106057.
- Milanese G, Silva M, Bruno L, et al. Quantification of epicardial fat with cardiac CT angiography and association with cardiovascular risk factors in symptomatic patients: from the ALTER-BIO (Alternative Cardiovascular Bio-Imaging markers) registry. *Diagn Interv Radiol*. 2019;25(1):35-41. doi:10.5152/dir.2018.18037.
- Dozio E, Ruscica M, Vianello E, et al. PCSK9 expression in epicardial adipose tissue: molecular association with local tissue inflammation. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:1348913. doi:10.1155/2020/1348913.
- Peng J, Liu MM, Jin JL, et al. Association of circulating PCSK9 concentration with cardiovascular metabolic markers and outcomes in stable coronary artery disease patients with or without diabetes: a prospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):167. doi:10.1186/s12933-020-01142-0.
- Baragetti A, Balzarotti G, Grigore L, et al. PCSK9 deficiency results in increased ectopic fat accumulation in experimental models and in humans. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(17):1870-7. doi:10.1177/2047487317724342.

Адреса организаций авторов: Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Kievskaya str., 111a, Tomsk, 634012, Russia.

Паспорт доверия статьи

Параметр	Результат
Раскрытие вклада каждого автора	Присутствует
Раскрытие конфликта интересов	Присутствует
Предоставление декларации ИИ	Присутствует

Параметр	Результат
Проверка литературных источников	Присутствует
Проверка на заимствования и генерацию	Присутствует
Постпубликационный мониторинг	Присутствует