

# Толщина эпикардальной жировой ткани как маркер различных фенотипов ожирения у пациентов молодого возраста с бронхиальной астмой

И.А.Соловьева<sup>1,2</sup>, И.В.Демко<sup>1,2</sup>, Е.А.Собко<sup>1,2</sup>, А.Ю.Крапошина<sup>1,2</sup>, Н.В.Гордеева<sup>1,2</sup>, Н.С.Эйдемиллер<sup>2</sup>, Д.А.Аникин<sup>1</sup>, Д.А.Аникина<sup>1</sup>

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

## Информация об авторах

**Соловьева Ирина Анатольевна** – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

**Демко Ирина Владимировна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

**Собко Елена Альбертовна** – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

**Крапошина Ангелина Юрьевна** – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (902) 990-37-67, e-mail: angelina-maria@inbox.ru

**Гордеева Наталья Владимировна** – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

**Эйдемиллер Нина Сергеевна** – врач клиничко-лабораторной диагностики Клиничко-диагностической лаборатории гормональных и иммунологических методов исследования, Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-16-19; e-mail: kkb@medgorod.ru

**Аникин Дмитрий Александрович** – клинический ординатор кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (983) 140-27-37; e-mail: anikin2711994@mail.ru

**Аникина Диана Андреевна** – клинический ординатор кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (963) 259-15-10; e-mail: dia.meshalkina@mail.ru

## Резюме

Одним из направлений при изучении заболеваний является их фенотипирование. Так, понимание особенностей сочетания бронхиальной астмы (БА) и различных фенотипов ожирения позволит не только обеспечить дифференцированный подход к лечению, но и добиться максимального терапевтического эффекта. **Целью** данного исследования явилась оценка клиничко-лабораторных особенностей различных фенотипов ожирения у больных БА молодого возраста для оптимизации противоастматической терапии и ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений. **Материалы и методы.** Обследованы больные БА различной степени тяжести ( $n = 164$ ); группу контроля составили относительно здоровые добровольцы ( $n = 40$ ). Обследуемые были разделены на группы с учетом индекса массы тела (ИМТ); в 1-ю группу ( $n = 93$ ) включены больные БА с ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>; во 2-ю ( $n = 80$ ) – больные БА с ИМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> (ожирение I степени). У пациентов выявлялась избыточная масса тела, проводилось клиничко-функциональное обследование, измерялась толщина эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) методом стандартной двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), определялись степень ожирения, уровень цитокинов, адипокинов, инсулина, индексов инсулинорезистентности (ИР). **Результаты.** По результатам исследования у пациентов с БА и метаболически тучным фенотипом ожирения (МТФО) выявлено значимое нарушение адипокинового баланса, отмечено нарушение углеводного обмена, при этом наблюдались значимо более высокие показатели уровня инсулина, индекса ИР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) и снижение показателя инсулиночувствительности относительно группы пациентов с метаболически здоровым фенотипом ожирения и контроля. **Заключение.** Установлено, что тЭЖТ, определенная методом ЭхоКГ, может служить предиктором МТФО и фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, висцеральное ожирение, эпикардальная жировая ткань, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Эйдемиллер Н.С., Аникин Д.А., Аникина Д.А. Толщина эпикардальной жировой ткани как маркер различных фенотипов ожирения у пациентов молодого возраста с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2020; 30 (1): 7–15. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-7-15

## Thickness of epicardial fat tissue as a marker of various obesity phenotypes in young patients with bronchial asthma

Irina A. Solov'eva<sup>1,2</sup>, Irina V. Demko<sup>1,2</sup>, Elena A. Sobko<sup>1,2</sup>, Angelina Yu. Kraposhina<sup>1,2</sup>, Natal'ya V. Gordееva<sup>1,2</sup>, Nina S. Eidemiller<sup>1</sup>, Dmitry A. Anikin<sup>1</sup>, Diana A. Anikina<sup>1</sup>

1 – V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia;

2 – Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

#### Author information

**Irina A. Solov'eva**, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

**Irina V. Demko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Pulmonology and Allergology Center, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

**Elena A. Sobko**, Doctor of Medicine, professor, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Head of the Department of Allergology, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

**Angelina Yu. Kraposhina**, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Doctor pulmonologist, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina\_maria@inbox.ru

**Natal'ya V. Gordeeva**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Doctor pulmonologist, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

**Nina S. Eidemiller**, Doctor of clinical laboratory diagnostician of the highest category of Clinical diagnostic laboratory of hormonal and immunological methods of a research, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (391) 220-16-19; e-mail: kkb@medgorod.ru

**Dmitry A. Anikin**, clinical intern, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (983) 140-27-37; e-mail: anikin2711994@mail.ru

**Diana A. Anikina**, clinical intern, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (963) 259-15-10; e-mail: dia.meshalkina@mail.ru

#### Abstract

One of the directions in the study of diseases is their phenotyping. Thus, understanding the peculiarities of bronchial asthma (BA) and various types of obesity phenotypes combination will not only provide a differentiated approach to treatment, but also achieve maximum therapeutic effect. **The aim** of this study was to evaluate clinical and laboratory features of various obesity phenotypes in BA patients at a young age in order to optimize anti-asthmatic therapy and early diagnosis of cardiovascular complications. **Methods.** Patients with BA of different severity were examined ( $n = 164$ ); the control group was made up of relatively healthy subjects ( $n = 40$ ). The subjects were divided into groups with BMI (Body Mass Index); the 1<sup>st</sup> group ( $n = 93$ ) included patients with BMI 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>; the 2<sup>nd</sup> group ( $n = 80$ ) included BA patients with BMI 30–34.9 kg/m<sup>2</sup> (1st degree obesity). Overweight patients were detected, clinical and functional examination was performed, epicardial adipose tissue thickness (EATT) was measured by standard two-dimensional echocardiography (EchoCG), obesity degree, cytokine, adipokine, insulin levels, insulin resistance indices were determined. **Results.** According to the results of the study in patients with BA and metabolic fat obesity phenotype (MFOP) a significant disorder of adipokine balance was revealed, carbohydrate metabolism disorder was noted, and significantly higher insulin levels were observed, insulin resistance index (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) and decrease in insulin sensitivity index (ISI) relative to the group of patients with metabolically healthy obesity phenotype and control. **Conclusion.** It has been established that the EATT determined by the EchoCG method can serve as a predictor of MFOP and a risk factor for cardiovascular diseases.

**Key words:** bronchial asthma, visceral obesity, epicardial fat, insulin resistance.

For citation: Solov'eva I.A., Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Eydemiller N.S., Anikin D.A., Anikina D.A. Thickness of epicardial fat tissue as a marker of various obesity phenotypes in young patients with bronchial asthma. *Russian Pulmonology*. 2020; 30 (1): 7–15 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-7-15

В настоящее время внимание исследователей все больше привлекает проблема коморбидности [1, 2]. Детальное изучение сочетанной патологии способствует наилучшему пониманию патогенеза заболеваний и разработке патогенетически оптимальной терапии. Бронхиальная астма (БА) является одним из давно известных (> 3 000 лет) и наиболее распространенных заболеваний в популяции. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 300 млн человек в мире страдают БА [3], при этом БА и ожирение приблизились к рубежам пандемии: по прогнозам, к 2025 г. ожидается увеличение числа больных БА до 400 млн; кроме того, ежегодно БА является причиной преждевременной смерти 250 тыс. пациентов. У 475 млн взрослого населения планеты отмечается ожирение [4, 5], при этом наличие ожирения способствует более тяжелому течению БА, снижению эффекта от проводимой терапии, более частым госпитализациям и длительному пребыванию в стационаре, а следовательно – большим экономическим затратам на лекарственную терапию [6].

Установлено, что связанные с ожирением кардиоваскулярные и метаболические осложнения становятся главной проблемой здравоохранения и вно-

сят существенный вклад в преждевременную смертность [7]. Нельзя не отметить, что связь ожирения с сердечно-сосудистыми событиями определяется не столько общим объемом жировой ткани в организме, сколько характером ее распределения. По мнению исследователей, именно висцеральное ожирение (ВО) определяет кардиометаболический риск за счет синтеза биологически активных веществ, обладающих провоспалительной и атерогенной активностью [8]. Для точной оценки сердечно-сосудистого риска предлагается выделять метаболические фенотипы ожирения – метаболически здоровый фенотип ожирения (МЗФО), который характеризуется нормальным метаболическим профилем, а также преобладанием жировой ткани над висцеральной (ВЖТ), и метаболически тучный фенотип ожирения (МТФО) – при преобладании ВО над подкожным жиром и наличии дислипидемии, признаков артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности (ИР) и других нарушений углеводного обмена [9, 10]. Все больше исследователей склоняются к мнению, что окружность талии (ОТ) указывает на общий объем жировой ткани в зоне измерения, однако в полной мере не является критерием ВО [11]. В научных исследованиях для диагностики

МТФО в качестве критерия ВО чаще используется термин «интраабдоминальный жир», определяемый методом компьютерной томографии [12]. Однако в рутинной практике данная методика широко не применяется по причине высокой стоимости. Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является разновидностью ВЖТ, окружающей миокард [13]. Для более точной оценки наличия ВО и его активности предложено измерение толщины ЭЖТ (тЭЖТ) с помощью стандартной двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), которая является точной и доступной методикой и с успехом может использоваться в клинической практике [14–16].

Деление на метаболические фенотипы ожирения в зависимости от тЭЖТ, оценка уровня адипокинов и показателей ИР в выделенных группах в клинических исследованиях ранее не проводились.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинико-лабораторных особенностей различных фенотипов ожирения у больных БА молодого возраста для оптимизации противоастматической терапии и ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений.

## Материалы и методы

Обследованы 213 пациентов – больные БА различной степени тяжести ( $n = 173$ ) и относительно здоровые добровольцы ( $n = 40$ ), составившие группу контроля. Обследуемые были разделены на сопоставимые по возрасту и полу группы с учетом индекса массы тела (ИМТ) – 1-ю группу ( $n = 93$ ) составили больные БА с ИМТ 18,5–24,9 кг / м<sup>2</sup>, 2-ю ( $n = 80$ ) – больные БА с ИМТ 30–34,9 кг / м<sup>2</sup> (ожирение I степени).

Всем пациентам проводилось клинико-функциональное обследование, а также оценка наличия избыточной массы тела и определение степени ожирения в соответствии с рекомендациями ВОЗ на основании определения ИМТ (индекс Кетля) и характера распределения жировой ткани – соотношение ОТ и объема бедер (ОБ). У всех пациентов с ИМТ > 30 кг / м<sup>2</sup> отмечалось абдоминально-висцеральное ожирение (показатель ОТ / ОБ > 0,85 у женщин и > 1,0 – у мужчин). Всем больным 2-й группы выполнялось измерение тЭЖТ методом стандартной двухмерной ЭхоКГ в соответствии с общепринятой методикой [17].

В данном исследовании все пациенты распределялись согласно пороговому значению тЭЖТ 7 мм, который выступал критерием наличия или отсутствия ВО [18–20]. Определение адипокинов и цитокинов в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции по применению фирмы-производителя иммуноферментной тест-системы (ELISA, *BioVender, Czech Republic, Platinum ELISA, eBioscience*, США).

Исследование липидного спектра осуществлялось стандартными методами с помощью наборов и расходных материалов *Human* (Германия) и состояло из определения общего холестерина, триглице-

ридов,  $\alpha$ -холестерина и  $\beta$ -липопротеинов. Для определения С-реактивного белка использовался набор реагентов для качественного и полуколичественного определения содержания С-реактивного белка в сыворотке крови методом латекс-агглютинации (ООО «Ольвекс Диагностикум», Санкт-Петербург) ( $\leq 6$  мг / л). Уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства «БиоВендор-Лаборатории медицина а.с.» (ELISA, *BioVender*, Чешская Республика). За норму принималось значение иммунореактивного инсулина 2,0–25,0 мМЕ / л. Значения иммунореактивного инсулина > 25,0 мМЕ / л оценивались как гиперинсулинемия.

Вычисление индекса ИР (*Homeostasis model assessment – HOMA-IR*) из модели исследования гомеостаза (*D.R. Matthews*, 1985) проводилось по следующей формуле [21]:

$$\text{Глюкоза плазмы натощак (ммоль / л)} \times \text{иммунореактивный инсулин (ИРИ) плазмы натощак (мкЕД / мл)} / 22,5.$$

ИР регистрировалась при значениях HOMA-IR > 2,77.

Показатель функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (НОМА- $\beta$ ) рассчитывался следующим образом:

$$20 \times \text{ИРИ плазмы натощак (мкЕД / мл / глюкоза плазмы натощак)}, \text{ ммоль / л.}$$

Показатель функциональной активности  $\beta$ -клеток (НОМА- $\beta$ ) не должен превышать 180 % [22].

Индекс инсулиночувствительности (*Insulin Sensitiv Index – ISI*) рассчитывался по следующей формуле [23]:

$$10\,000 / \text{глюкоза плазмы натощак} \times \text{ИРИ плазмы натощак.}$$

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программ *StatSoft Statistica 10.0*, *IBM SPSS Statistics 17.0* методами непараметрической статистики. Данные представлены в виде *Me* [Q1; Q3], где *Me* – медиана, [Q1; Q3] – межквартильный размах. Анализ зависимостей между изученными признаками проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения показателей в независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни. Значимость различий качественных признаков оценивалась при помощи непараметрического критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака  $\leq 5$  для сравнения данных использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признаками применялся коэффициент корреляции Спирмена (для оценки силы и направленности связи порядковых признаков и переменных, распределение которых отличалось от нормального). Сила корреляционной связи между признаками оценивалась по коэффициенту  $r$  и признавалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

После проведения стандартной двухмерной ЭхоКГ все обследуемые были разделены на 3 группы: 1-я группа ( $n = 93$ ) – больные БА с ИМТ 18,5–24,9 кг / м<sup>2</sup>, 2-я ( $n = 42$ ) – БА с ИМТ 30,0–34,9 кг / м<sup>2</sup> + тЭЖТ < 7 мм (МЗФО), 3-я ( $n = 38$ ) – БА с ИМТ 30,0–34,9 кг / м<sup>2</sup> + тЭЖТ ≥ 7 мм (МТФО), контроль ( $n = 40$ ) – здоровые лица; группа с ожирением разделена на 2 фенотипа. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

По результатам анализа давности возникновения БА показано, что у большинства больных группы МЗФО БА отмечалась первоначально, а избыточная масса тела приобретена в течение последних 5–7 лет; у пациентов с МТФО нарушения питания наблюдались с детского возраста, проблемы с массой тела и БА развились в возрасте старше 18 лет на фоне ожирения.

Все пациенты с ожирением (МЗФО и МТФО) были сопоставимы по показателям ОТ, ОБ, ОТ / ОБ. Вероятно, это связано с тем, что ОТ указывает на общее количество жировой ткани в зоне измерения

**Таблица 1**  
**Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп**  
**Table 1**  
**Comparative characteristics of the study groups**

Показатель	БА + ожирение тЭЖТ < 7 мм (МЗФО) $n = 42$	БА + ожирение тЭЖТ ≥ 7 мм (МТФО) $n = 38$	БА без ожирения 18,5 ≤ ИМТ ≤ 24,9 $n = 93$	Контроль $n = 40$	$p^*$
	Me [Q1; Q3]				
	1	2	3	4	
Возраст, годы	33,0 [24,0; 39,0]	32,0 [27,0; 39,0]	26,0 [22; 32]	28,0 [23,0; 36,0]	$p_{1-2} = 0,874$ $p_{1-3} = 0,067$ $p_{1-4} = 0,116$ $p_{2-3} = 0,076$ $p_{2-4} = 0,062$ $p_{3-4} = 0,084$
Продолжительность заболевания, годы	10,0 [6,0; 16,0]	2,0 [1,5; 4,0]	7,0 [2,0; 15,0]	–	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,078$ $p_{2-3} < 0,001$ – – –
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	31,1 [30,74; 34,8]	30,8 [30,86; 33,9]	21,9 [20,25; 23,42]	21,3 [19,9; 23,7]	$p_{1-2} = 0,581$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,609$
ОТ, см	99,5 [92,0; 105,0]	101,5 [95,0; 112,0]	72,0 [65,0; 76,0]	64,0 [61,5; 72,5]	$p_{1-2} = 0,493$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,010$
ОБ, см	112,0 [105,0; 118,0]	115,0 [106,0; 118,0]	96,0 [90,0; 99,0]	90,0 [88,5; 95,0]	$p_{1-2} = 0,642$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,028$
ОТ / ОБ	0,89 [0,84; 0,93]	0,88 [0,85; 0,92]	0,76 [0,70; 0,84]	0,7 [0,67; 0,79]	$p_{1-2} = 0,792$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,084$
тЭЖТ, см	0,56 [0,45; 0,62]	0,71 [0,66; 0,76]	0,2 [0,2; 0,3]	0,2 [0,2; 0,3]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,101$

Примечание: БА – бронхиальная астма; тЭЖТ – толщина эпикардиальной жировой ткани; ИМТ – индекс массы тела; Me – медиана; МЗФО – метаболически здоровый фенотип ожирения; МТФО – метаболически тучный фенотип ожирения; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер;  $p^*$  – значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна–Уитни.

Note: \*, the significance of differences between groups is calculated using the Mann-Whitney test.



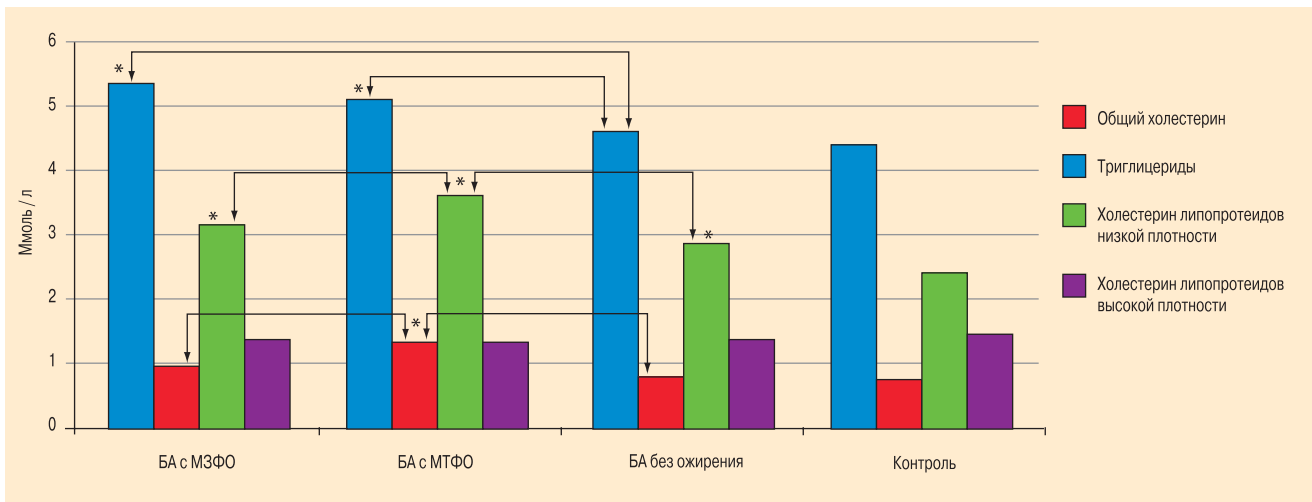


Рис. 1. Анализ липидного профиля у пациентов исследуемых групп  
 Примечание: МЗФО – метаболически здоровый фенотип ожирения; МТФО – метаболически тучный фенотип ожирения; БА – бронхиальная астма без ожирения; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; \* – значимые различия с пациентами группы контроля.

Figure 1. Analysis of lipid profile in patients of the study groups  
 Note: \*, significant differences with control patients.

и в полной мере не является критерием ВО, отражая сочетание подкожной жировой ткани и ВЖТ.

В результате исследования показателей липидного спектра в представленных группах выявлены значимые различия в зависимости от величины тЭЖТ (рис. 1). Так, уровень триглицеридов (1,35 [0,83; 2,3]) был значимо выше в группе больных МТФО ( $p < 0,05$ ). У пациентов этой же группы содержание кардиопротективного холестерина липопротеидов высокой плотности (1,32 [1,02; 1,58]) было снижено по сравнению с больными группы МЗФО (1,39 [1,20; 1,82]) ( $p < 0,05$ ).

На момент включения в исследование больные не принимали гиполипидемическую и регулярную антигипертензивную терапию. Кроме того, в группе МТФО определялись статистически значимо высокие показатели общего холестерина (4,40 [4,04; 5,20]) и холестерина липопротеидов низкой плотности (3,62 [2,75; 4,13]) по сравнению с лицами с нормальной массой тела (5,08 [4,42; 5,89], 2,85 [2,25; 3,26]) и группы контроля (4,56 [3,92; 5,31], 2,41 [2,15; 3,50]) соответственно ( $p < 0,05$ ).

При изучении уровня адипокинов в периферической крови в группе МТФО выявлено значимое увеличение уровня лептина при одновременном снижении кардиопротективного адипонектина в сравнении с группой МЗФО и контролем (рис. 2). При подсчете интегрального индекса адипонектин / лептин у больных БА с различными фенотипами ожирения показано нарушение адипокинового обмена в обеих группах, но в группе МТФО этот показатель оказался значимо ниже. Доказано, что концентрация адипонектина  $< 4$  мкг / мл свидетельствует о высоком риске развития ИР. По данным настоящего исследования снижение адипонектина  $< 4$  мкг / мл выявлено у 48 % лиц с МТФО.

По результатам корреляционного анализа показано наличие прямой взаимосвязи между показателем тЭЖТ и концентрацией лептина в периферической

крови ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,001$ ;  $r = 0,45$ ;  $p = 0,014$ ;  $r = 0,62$ ;  $p = 0,002$  соответственно) и отрицательные взаимосвязи между показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкости легких и уровнем лептина ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,025$ ;  $r = -0,51$ ;  $p = 0,003$  соответственно). Также отмечены отрицательные корреляционные взаимосвязи между показателями остаточного объема легких (ООЛ), соотношения ООЛ и общей емкости легких, уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте, интерлейкина-4 и значением противовоспалительного адипонектина ( $r = -0,61$ ;  $p = 0,006$ ;  $r = -0,77$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = -0,54$ ;  $p = 0,034$ ;  $r = -0,56$ ;  $p = 0,012$  соответственно). Таким образом, можно говорить о влиянии дисбаланса адипоцитокинов на формирование легочной гиперинфляции и эозинофильного воспаления в дыха-

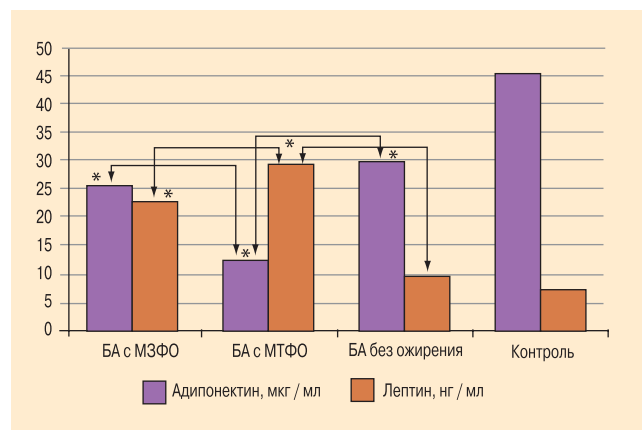


Рис. 2. Уровень адипокинов в периферической крови у больных бронхиальной астмой в зависимости от индекса массы тела  
 Примечание: МЗФО – метаболически здоровый фенотип ожирения; МТФО – метаболически тучный фенотип ожирения; БА – бронхиальная астма (без ожирения); \* – значимые различия между пациентами исследуемых групп.

Figure 2. Peripheral blood adipokines levels in bronchial asthma patients as a function of body mass index  
 Note: \*, significant differences between patients in the study groups.

тельных путях. При оценке показателей инсулинового обмена в группе МТФО наблюдались более высокие значения инсулина по сравнению с контролем и МЗФО. Выявлены также положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем инсулина и числом госпитализаций ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,044$ ), а также показателем ОТ / ОБ ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,028$ ), характеризующим абдоминальное ожирение.

При изучении показателей ИР и функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы в представленных группах отмечено, что у пациентов с МТФО НОМА-IR был значимо выше, чем у лиц с МЗФО и группы контроля. ISI значимо снижался в группе МТФО (табл. 2). В группе МТФО 70 % пациентов наблюдалась ИР (НОМА-IR  $\geq 2,77$  усл. ед). В группе МЗФО ИР не выявлено.

Проведен корреляционный анализ в группе больных БА с ожирением с целью выявления взаимосвязи тЭЖТ с основными и дополнительными метаболическими факторами риска (табл. 3). Кроме того,

проведено сравнение полученных взаимосвязей между показателями тЭЖТ, ИМТ и ОТ.

По данным корреляционного анализа показано, что уровень тЭЖТ находился в прямой зависимости со значениями ИР, например НОМА-IR ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,001$ ).

Отсутствие значимых взаимосвязей между показателями ИМТ, ОТ и ИР, уровнем адипоцитокинов, возможно, связано с тем, что при определении ИМТ и ОТ учитываются в большей степени количество жировой и мышечной ткани, а не объем ВО, определяющего сердечно-сосудистые риски.

Таким образом, при значении тЭЖТ  $\geq 7$  мм наблюдаются более высокие показатели уровня триглицеридов и более низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. Данные соглашаются с результатами ранее проведенных исследований и объясняются эндокринной активностью ВЖТ, способной синтезировать биологически активные вещества, обладающие проатерогенной ак-

**Таблица 2**  
**Показатели инсулинорезистентности и инсулиночувствительности у больных бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа ожирения**  
**Table 2**  
**Indicators of insulin resistance and insulin sensitivity in bronchial asthma patients depending on the type of obesity phenotype**

Показатель	БА + ожирение тЭЖТ < 7 мм (МЗФО) n = 42	БА + ожирение тЭЖТ $\geq 7$ мм (МТФО) n = 38	БА без ожирения 18,5 $\leq$ ИМТ $\leq$ 24,9 n = 93	Контроль n = 40	$p^*$
	Me [Q1; Q3]				
	1	2	3	4	
Гликемия натощак, ммоль / л	4,7 [4,20; 4,90]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,5; 5,4]	4,2 [4,0; 4,8]	$p_{1-2} = 0,243$ $p_{1-3} = 0,235$ $p_{1-4} = 0,783$ $p_{2-3} = 0,798$ $p_{2-4} = 0,058$ $p_{3-4} = 0,080$
Инсулин, мкЕД / л	11,8 [7,69; 13,14]	19,8 [13,2; 23,5]	7,5 [5,9; 14,4]	5,6 [4,9; 6,6]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,982$ $p_{1-4} = 0,030$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,080$
НОМА-IR	2,24 [1,32; 2,68]	4,27 [3,33; 5,08]	1,66 [1,04; 3,33]	1,14 [0,95; 1,29]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,043$ $p_{1-4} = 0,022$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,101$
НОМА- $\beta$	214,1 [149,90; 411,48]	312,9 [261,18; 351,11]	146,5 [98,9; 358,6]	122,9 [87,8; 265,3]	$p_{1-2} = 0,217$ $p_{1-3} = 0,199$ $p_{1-4} = 0,179$ $p_{2-3} = 0,025$ $p_{2-4} = 0,004$ $p_{3-4} = 0,616$
ISI	0,20 [0,17; 0,47]	0,09 [0,08; 0,13]	0,27 [0,13; 0,44]	0,39 [0,34; 0,47]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,785$ $p_{1-4} = 0,101$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,042$

Примечание: БА – бронхиальная астма; тЭЖТ – толщина эпикардиальной жировой ткани; МЗФО – метаболически здоровый фенотип ожирения; МТФО – метаболически тучный фенотип ожирения; ИМТ – индекс массы тела; Me – медиана; НОМА-IR (Homeostasis model assessment) – индекс инсулинорезистентности; НОМА- $\beta$  – показатель активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы; ISI (Insulin Sensitiv Index) – индекс чувствительности к инсулину; \* – значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни.  
Note: \*, the significance of differences between groups is calculated using the Mann-Whitney test.

**Таблица 3**  
**Корреляционные взаимосвязи между показателями висцерального ожирения (толщина эпикардальной жировой ткани, индекс массы тела, окружность талии) и кардиометаболическими факторами риска**

**Table 3**  
**Correlation relationship between visceral obesity indices (thickness of epicardial fat tissue, body mass index, waist circumference) and cardiometabolic risk factors**

Показатель	тЭЖТ		ОТ		ИМТ	
	r	p	r	p	r	p
Триглицериды	0,41	0,008	0,34	0,010	–	–
Коэффициент атерогенности	–	–	0,38	0,005	0,38	0,004
Адипонектин	–0,69	< 0,001	–	–	–	–
Лептин	0,39	0,020	0,51	< 0,001	–	–
Инсулин	0,64	< 0,001	–	–	–	–
HOMA-IR	0,65	< 0,001	–	–	–	–
ISI	0,65	< 0,001	–	–	–	–

Примечание: тЭЖТ – толщина эпикардальной жировой ткани; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; HOMA-IR (Homeostasis model assessment) – индекс инсулино-резистентности; ISI (Insulin Sensitiv Index) – индекс чувствительности к инсулину.

тивностью [24]. ЭЖТ принимает участие в синтезе провоспалительных цитокинов, стимулирующих адгезию моноцитов к эндотелию сосудов, вызывая воспаление сосудистой стенки и развитие атеросклероза [25, 26].

У больных БА с МТФО регистрируется дисбаланс адипокинов в плазме крови в виде лептинемии и снижения уровня кардиопротективного адипонектина, что соотносится с результатами отечественных и зарубежных исследований, по данным которых установлено, что нарушение баланса адипоцитокинов приводит к лептинорезистентности и прогрессированию ВО [27, 28]. По данным настоящего исследования выявлено, что уровень лептина обратно коррелирует с ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,025$ ) и находится в положительной взаимосвязи с показателем тЭЖТ ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,002$ ), что полностью согласуется с физиологической ролью лептина как регулятора энергетического гомеостаза, синтезируемого ВЖТ, и нормальной массы тела, а также доказанной провоспалительной активностью данного адипокина [29].

У больных БА с МТФО наблюдается более высокое значение уровня инсулина, имеется тенденция к формированию ИР, характеризуемая высокими значениями HOMA-IR и ISI. В исследованиях по изучению метаболических изменений у больных с ожирением при ВО также наблюдалось нарушение углеводного обмена и формирование ИР; вероятно, эти изменения связаны с эндокринной и паракринной функциями ВЖТ, секретирующей вещества, оказывающие влияние на чувствительность тканей к инсулину [30].

## Заключение

Таким образом, ЭЖТ является эндокринным органом, синтезирующим биологически активные вещества, принимающие участие в процессах атерогенеза, инсулино- и лептинорезистентности.

Полученные данные свидетельствуют не только о наличии различных эндотипов у больных БА в за-

висимости от ИМТ, но и об отличном друг от друга риске развития сердечно-сосудистых осложнений. При сравнении 2 фенотипов ожирения при БА, сопоставимых по показателям ОТ, ОБ, ОТ / ОБ, ИМТ, уровню контроля и степени тяжести заболевания, продемонстрированы различные метаболические профили у пациентов данных групп. Толщина ЭЖТ, определенная методом ЭхоКГ, может служить предиктором МТФО и фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

## Литература

1. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. *Клиническая медицина*. 2012; 90 (10): 4–11.
2. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Земский врач*. 2015; 28 (4): 5–13.
3. GINA 2015. Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11-1.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf) [Accessed at: February 01, 2019].
4. Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Алексеева Ю.Г., Бобрикова Е.Н. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей. *Пульмонология*. 2014; (6): 94–102. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102.
5. Claessen H., Brenner H., Drath C., Arndt V. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2012; 27 (3): 215–224. DOI: 10.1007/s10654-012-9669-7.
6. Taylor B., Mannino D., Brown C. et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008; 63 (1): 14–20. DOI: 10.1136/thx.2007.082784.
7. Дружилов М.А., Отмахов В.В., Бетелева Ю.Е. и др. Эпикардальный жир и показатели кардиоваскулярного ремоделирования у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением. *Сердечная недостаточность*. 2013; 14 (1): 22–28.

8. Ott A.V., Чумакова Г.А. Эпикардиальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7 (1): 21–28. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28.
9. Seo M.H., Rhee E.J. Metabolic and cardiovascular implications of a metabolically healthy obesity phenotype. *Endocrinol. Metab.* (Seoul). 2014; 29 (4): 427–434. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.4.427.
10. Cheng F.W., Gao X., Mitchell D.C. et al. Metabolic health status and the obesity paradox in older adults. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* 2016; 35 (3): 161–176. DOI: 10.1080/21551197.2016.1199004.
11. Bigornia S.J., LaValley M.P., Benfield L.L. et al. Relationships between direct and indirect measures of central and total adiposity in children: What are we measuring? *Obesity*. 2013; 21 (10): 2055–2062. DOI: 10.1002/oby.20400.
12. Talman A.H., Psaltis P.J., Cameron J.D. et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2014; 4 (6): 416–429. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05.
13. Драпкина О.М., Драпкина Ю.С. Фиброз и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: реалии и перспективы. *Артериальная гипертензия*. 2012; 18 (5): 449–458.
14. Mustelie J.V., Rego J.O., González A.G. et al. Echocardiographic parameters of epicardial fat deposition and its relation to coronary artery disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011; 97 (2): 122–129. DOI: 10.1590/s0066-782x201100500068.
15. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. и др. Эпикардиальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение. *Сердце*. 2011; 10 (3): 146–150.
16. Ott A.V., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. 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.
17. Iacobellis G., Assael F., Ribaldo M.C. et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes. Res.* 2003; 11 (2): 304–310. DOI: 10.1038/oby.2003.45.
18. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Ott A.V., Гриценко О.В. Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 18 (6): 28–33.
19. Altin C., Sade L.E., Gezmis E. et al. Assessment of epicardial adipose tissue and carotid/femoral intima media thickness in insulin resistance. *J. Cardiol.* 2017; 69 (6): 843–850. DOI: 10.1016/j.jcc.2016.08.006.
20. Talman A.H., Psaltis P.J., Cameron J.D. et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2014; 4 (6): 416–429. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05.
21. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28 (7): 412–419. DOI: 10.1007/bf00280883.
22. Matsuda M., DeFronzo R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22 (9): 1462–1470. DOI: 10.2337/diacare.22.9.1462.
23. Hanson R.L., Pratley R.E., Bogardus C. et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151 (2): 190–198. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010187.
24. Iacobellis G., Malavazos A.E., Corsi M.M. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011; 43 (12): 1651–1654. DOI: 10.1016/j.biocel.2011.09.006.
25. Karastergiou K., Evans I., Ogston N. et al. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (7): 1340–1346. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.204719.
26. Silaghi A., Pais R., Valea A. et al. Epicardial adipose tissue and relationship with coronary artery disease. *Cent. Eur. J. Med.* 2011; 6 (3): 251–262.
27. Friedman J. The long road to leptin. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (12): 4727–4734. DOI: 10.1172/JCI91578.
28. Yu Y.H., Vasselli J.R., Zhang Y. et al. Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications. *Obes. Rev.* 2015; 16 (3): 234–247. DOI: 10.1111/obr.12246.
29. Hyun Y.J., Koh S.J., Chae J.S. et al. Atherogenicity of LDL and unfavorable adipokine profile in metabolically obese, normal-weight woman. *Obesity* (Silver Spring). 2008; 16 (4): 784–789. DOI: 10.1038/oby.2007.127.
30. Oliveros E., Somers V.K., Sochor O. et al. The concept of normal weight obesity. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2014; 56 (4): 426–433. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.003.

Поступила 04.02.19

## References

1. Vertkin A.L., Rummyantsev M.A., Skotnikov A.S. [Comorbidity]. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 90 (10): 4–11 (in Russian).
2. Uryas'ev O.M. [Asthma and cardiovascular disease]. *Zemskiy vrach*. 2015; 28 (4): 5–13 (in Russian).
3. GINA 2015. Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11-1.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf) [Accessed at: February 01, 2019].
4. Fomina D.S., Goryachkina L.A., Alekseeva Y.G., Bobrikova E.N. [Bronchial asthma and obesity: search for therapeutic models]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 94–102. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102 (in Russian).
5. Claessen H., Brenner H., Drath C., Arndt V. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2012; 27 (3): 215–224. DOI: 10.1007/s10654-012-9669-7.
6. Taylor B., Mannino D., Brown C. et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008; 63 (1): 14–20. DOI: 10.1136/thx.2007.082784.
7. Druzhilov M.A., Otmakhov V.V., Beteleva Yu.E. et al. [Epicardial fat and cardiovascular remodeling parameters in normally invasive patients with abdominal obesity]. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 14 (1): 22–28 (in Russian).
8. Ott A.V., Chumakova G.A. [Epicardial obesity as one of the basic criteria for metabolically unhealthy obesity phenotype and the predictor of subclinical atherosclerosis]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2018;



- 7 (1): 21–28. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28 (in Russian).
9. Seo M.H., Rhee E.J. Metabolic and cardiovascular implications of a metabolically healthy obesity phenotype. *Endocrinol. Metab.* (Seoul). 2014; 29 (4): 427–434. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.4.427.
  10. Cheng F.W., Gao X., Mitchell D.C. et al. Metabolic health status and the obesity paradox in older adults. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* 2016; 35 (3): 161–176. DOI: 10.1080/21551197.2016.1199004.
  11. Bigornia S.J., LaValley M.P., Benfield L.L. et al. Relationships between direct and indirect measures of central and total adiposity in children: What are we measuring? *Obesity.* 2013; 21 (10): 2055–2062. DOI: 10.1002/oby.20400.
  12. Talman A.H., Psaltis P.J., Cameron J.D. et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2014; 4 (6): 416–429. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05.
  13. Drapkina O.M., Drapkina Yu.S. [Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system activity: reality and future prospects]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2012; 18 (5): 449–458.
  14. Mustelier J.V., Rego J.O., González A.G. et al. Echocardiographic parameters of epicardial fat deposition and its relation to coronary artery disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011; 97 (2): 122–129. DOI: 10.1590/s0066-782x201100500068.
  15. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Kozarenko A.A. et al. [Epicardial fat depot: morphology, diagnosis, clinical significance]. *Serdtshe.* 2011; 10 (3): 146–150 (in Russian).
  16. Ott A.V., Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. [Epicardial obesity as one of the main criteria for the metabolic obese phenotype of obesity]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2017; 4: 44–53. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-44-53 (in Russian).
  17. Iacobellis G., Assael F., Ribaldo M.C. et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes. Res.* 2003; 11 (2): 304–310. DOI: 10.1038/oby.2003.45.
  18. Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Ott A.V., Gritsenko O.V. [Non-invasive insulin resistance marker in obese patients]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2013; 18 (6): 28–33 (in Russian).
  19. Altin C., Sade L.E., Gezmis E. et al. Assessment of epicardial adipose tissue and carotid/femoral intima media thickness in insulin resistance. *J. Cardiol.* 2017; 69 (6): 843–850. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.08.006.
  20. Talman A.H., Psaltis P.J., Cameron J.D. et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2014; 4 (6): 416–429. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05.
  21. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28 (7): 412–419. DOI: 10.1007/bf00280883.
  22. Matsuda M., DeFronzo R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999; 22 (9): 1462–1470. DOI: 10.2337/diacare.22.9.1462.
  23. Hanson R.L., Pratley R.E., Bogardus C. et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151 (2): 190–198. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010187.
  24. Iacobellis G., Malavazos A.E., Corsi M.M. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011; 43 (12): 1651–1654. DOI: 10.1016/j.biocel.2011.09.006.
  25. Karastergiou K., Evans I., Ogston N. et al. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (7): 1340–1346. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.204719.
  26. Silaghi A., Pais R., Valea A. et al. Epicardial adipose tissue and relationship with coronary artery disease. *Cent. Eur. J. Med.* 2011; 6 (3): 251–262.
  27. Friedman J. The long road to leptin. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (12): 4727–4734. DOI: 10.1172/JCI91578.
  28. Yu Y.H., Vasselli J.R., Zhang Y. et al. Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications. *Obes. Rev.* 2015; 16 (3): 234–247. DOI: 10.1111/obr.12246.
  29. Hyun Y.J., Koh S.J., Chae J.S. et al. Atherogenicity of LDL and unfavorable adipokine profile in metabolically obese, normal-weight woman. *Obesity* (Silver Spring). 2008; 16 (4): 784–789. DOI: 10.1038/oby.2007.127.
  30. Oliveros E., Somers V.K., Sochor O. et al. The concept of normal weight obesity. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2014; 56 (4): 426–433. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.003.

Received: February 04, 2019