

ГЕНОМИКА.
ТРАНСКРИПТОМИКА

УДК 577.21

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ТРАНСПОРТЕРОВ ABCA1 И ABCG1 И ФАКТОРОВ
ТРАНСКРИПЦИИ PPAR γ , LXR β И ROR α В ПОДКОЖНОЙ
И ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© 2021 г. А. А. Пантелеева^{a, b}, Н. Д. Разгильдина^a, Д. Л. Бровин^b, И. А. Побожьева^{a, b},
К. В. Драчева^a, О. А. Беркович^b, Е. А. Полякова^b, О. Д. Беляева^b, Е. И. Баранова^b,
С. Н. Пчелина^{a, b}, В. В. Мирошникова^{a, b, *}

^aПетербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра
“Курчатовский институт”, Гатчина, 188300 Россия

^bПервый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 197022 Россия

*e-mail: v.v.mirosh@gmail.com

Поступила в редакцию 29.04.2020 г.

После доработки 27.07.2020 г.

Принята к публикации 28.07.2020 г.

Изучена экспрессия генов транспортеров холестерина ABCA1 и ABCG1, а также генов *PPARG*, *LXR β* (*NR1H2*) и *RORA*, кодирующих наиболее важные транскрипционные регуляторы метаболизма липидов, в подкожной и висцеральной жировой ткани женщин с метаболическим синдромом. Показано, что соотношение уровней мРНК гена *ABCG1* в подкожной и висцеральной жировой ткани снижается с возрастом и коррелирует с развитием симптомокомплекса метаболический синдром. Женщины, у которых экспрессия гена *ABCG1* в подкожной жировой ткани выше, чем в висцеральной (с учетом коррекции по возрасту), имеют более низкие шансы развития метаболического синдрома, чем женщины, у которых экспрессия этого гена в висцеральной жировой ткани выше или сравнима с экспрессией в подкожной жировой ткани: OR = 0.15 (95% ДИ 0.03–0.76), $p = 0.023$. Соотношение уровня мРНК гена *ABCA1* в подкожной и висцеральной жировой ткани положительно коррелировало с уровнем холестерина ЛПВП плазмы крови, в том числе после коррекции по возрасту. Лица с повышенным уровнем мРНК гена *ABCA1* в подкожной жировой ткани относительно висцеральной имели более высокий уровень ЛПВП. Уровень мРНК гена *ABCA1* в подкожной жировой ткани был снижен у курящих ($p = 0.001$). Наблюдалась отрицательная корреляция уровня мРНК гена *PPARG* в подкожной жировой ткани с индексом массы тела и с окружностью талии в общей выборке ($\beta = -0.602$, $p = 0.003$ и $\beta = -0.642$, $p = 0.001$ соответственно, с учетом коррекции по возрасту). Снижение соотношения уровня мРНК гена *PPARG* в подкожной и висцеральной жировой ткани ассоциировано с увеличением уровня инсулина в плазме крови и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR ($\beta = -0.819$, $p = 0.004$ и $\beta = -1.053$, $p = 0.008$ соответственно, с учетом коррекции по возрасту). Таким образом, соотношение экспрессии генов *ABCA1*, *ABCG1* и *PPARG* в различных типах жировой ткани может быть значимым прогностическим фактором развития атерогенной дислипидемии, метаболического синдрома и инсулинорезистентности при ожирении.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, транспортеры холестерина ABCA1 и ABCG1, PPAR γ

DOI: 10.31857/S0026898421010134

ВВЕДЕНИЕ

Абдоминальное ожирение ассоциировано с развитием спектра метаболических нарушений — инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии — т.е. с форми-

рованием симптомокомплекса метаболический синдром (МС) [1]. Согласно современным представлениям в основе причинно-следственной связи “ожирение—МС” лежит дисфункция жировой ткани [2]. Предложено несколько возможных механизмов патогенеза МС, в том числе

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; МС — метаболический синдром; ОТХ — обратный транспорт холестерина; ПЖТ — подкожная жировая ткань; ХС — холестерин; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности.

хроническое воспаление жировой ткани, на фоне которого развивается дисбаланс секреции провоспалительных и противовоспалительных, чувствительных к инсулину адипоцитокинов, инсулинорезистентность, увеличивается концентрация ненасыщенных жирных кислот, повышается секреция липопротеинов очень низкой плотности в печени [3]. Однако инициирующий этап этих нарушений не известен. Одно из предположений связано со значительным повышением содержания холестерина (ХС) в адипоцитах при ожирении, что может приводить к их дисфункции, развитию МС, ассоциированного с гиперхолестеринемией и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [4–7].

Жировая ткань, представляющая собой энергетическое депо, в котором энергия запасается в виде триглицеридов, одновременно служит самым большим “резервуаром” ХС в организме, что подчеркивает ее значимую роль в поддержании общего гомеостаза ХС. Жировая ткань также может вносить вклад в уровень ЛПВП плазмы крови, основная функция которых состоит в обратном транспорте холестерина (ОТХ) [8]. АТР-связывающие трансмембранные транспортеры семейства ABC – *ABCA1* и *ABCG1*, координирующие элиминацию ХС из клеток, играют ключевую роль в регуляции содержания ХС в адипоцитах [7, 9]. *ABCA1* участвует в биогенезе ЛПВП на этапе формирования незрелых частиц пре-бета-ЛПВП, в то время как транспортер *ABCG1* осуществляет насыщение ХС зрелых ЛПВП [10]. Показано, что транспортер *ABCA1* принимает участие в синтезе ЛПВП в жировой ткани [3, 11]. Специфический нокаут гена *Abca1* в адипоцитах мыши приводит к развитию инсулинорезистентности и ожирения, у этих мышей наблюдали также снижение циркуляции активной формы адипонектина [12]. Транспортер *ABCG1* играет важную роль в адипогенезе, контроле содержания ХС в жировой ткани, регуляции активности липопротеинлипазы и запасаания триглицеридов [9, 13, 14]. Экспрессия *ABCG1* считается критическим фактором в контроле воспаления и снижении продукции провоспалительных цитокинов в жировой ткани [14]. Можно предположить, что вариации экспрессии генов *ABCA1* и *ABCG1* в адипоцитах могут приводить к дисбалансу между поступлением ХС и его элиминацией, т.е. к нарушению ОТХ из адипоцитов и, следовательно, к накоплению ХС в жировой ткани.

Важную роль в контроле метаболизма ХС в жировой ткани играют факторы транскрипции PPAR γ , LXR и ROR α [15–17]. Ген *PPARG* кодирует рецептор гамма, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR γ), — основной транскрипционный фактор, который участвует в регуляции адипогенеза, управляя экспрессией генов, вовлеченных в различные метаболические про-

цессы и в механизмы дифференцировки и роста жировых клеток [17]. Печеночные X-рецепторы (LXR) выступают как сенсоры ХС и увеличивают экспрессию генов, вовлеченных в удаление ХС и других липидов из клеток [18]. PPAR γ может индуцировать экспрессию генов *ABCA1* и *ABCG1* и стимулировать отток ХС из клеток путем активации ядерных факторов LXR [19]. Орфанный рецептор альфа ретиноевой кислоты — ROR α — выступает как антагонист PPAR γ и LXR, играя важную роль в метаболизме глюкозы и липидов, в том числе путем модуляции экспрессии генов *ABCA1* и *ABCG1* [15, 20, 21].

Ранее мы показали, что, несмотря на положительную корреляцию степени ожирения с уровнем мРНК генов *ABCA1* и *ABCG1*, при ожирении не наблюдается повышения содержания белков *ABCA1* и *ABCG1* в висцеральной жировой ткани (ВЖТ) [22]. Развитие сопутствующих ожирению патологий, в том числе МС, связывают с патологическим разрастанием именно ВЖТ, тогда как подкожная жировая ткань (ПЖТ) играет протективную роль [23, 24]. Установлено, что количественное соотношение ВЖТ/ПЖТ можно рассматривать как предиктор развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [25, 26].

Мы предположили, что уровень экспрессии генов *ABCA1* и *ABCG1* в ПЖТ и ВЖТ может отражать нарушение процесса ОТХ в жировой ткани и, соответственно, быть значимым фактором, ассоциированным с развитием ожирения, атерогенной дислипидемии и, как следствие, с МС. Цель нашей работы состояла в оценке уровня экспрессии генов *ABCA1* и *ABCG1*, а также генов факторов транскрипции, участвующих в их регуляции, в парных образцах ПЖТ и ВЖТ при метаболически здоровом ожирении и МС у женщин.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Обследовано 62 женщины (средний возраст 49.08 ± 12.17 лет, медиана 48.5(28–74)), у которых во время плановых оперативных вмешательств в условиях общей анестезии (по поводу желчнокаменной болезни, грыжи передней брюшной стенки) произведен забор образцов ПЖТ (параумбиликальная область) и ВЖТ (большой сальник). Для установления диагноза МС использовали критерии JIS2009, измеряли рост, вес, окружность талии, артериальное давление, определяли концентрацию глюкозы плазмы крови натощак, инсулина, показатели липидного спектра сыворотки крови. Абдоминальное ожирение устанавливали при окружности талии >80 см. МС диагностировали при наличии не менее трех любых компонентов (абдоминальное ожирение, триглицериды ≥ 1.7 ммоль/л, ХС-ЛПВП <1.3 ммоль/л, артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или ранее диагностированная артериальная гипертен-

зия, глюкоза плазмы крови натощак ≥ 5.6 ммоль/л [27, 28]. В результате обследования диагноз МС установлен у 36 пациенток. Группу сравнения составили 26 женщин без МС, среди которых выделены подгруппы: с абдоминальным ожирением (метаболически здоровое ожирение) и без избыточного веса. Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Оценка относительного уровня мРНК исследуемых генов. Суммарную РНК выделяли с использованием набора RNeasy Mini columns ("Qiagen", Нидерланды). кДНК синтезировали с помощью набора Revert Aid First cDNA Synthesis kit ("Thermo Fisher Scientific", США). Чистоту препарата РНК оценивали по соотношению поглощения на длинах волн 260 и 280 нм (критерий чистоты 2). Отсутствие деградации РНК проверяли с помощью электрофореза в 1%-ном агарозном геле по соотношению интенсивности полос, соответствующих 28S и 18S рРНК (2 : 1 при отсутствии деградации). Относительный уровень мРНК генов *ABCA1*, *ABCG1*, *PPARG*, *LXR β* (*NR1H2*), *RORA* определяли с помощью ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch ("Bio-Rad", США) по методу, описанному ранее [22, 27]. Последовательности праймеров и зондов TaqMan подбирали таким образом, чтобы охватывать все значимые транскрипты, при этом праймеры располагались в соседних экзонах, а зонды отжигались в области экзонных стыков (табл. 1). Для обеспечения точности эксперимента все образцы измеряли как минимум в трех повторностях. Каждая плашка содержала контрольный образец (пулированная кДНК жировой ткани, полученной от представительной группы сравнения) и отрицательный контроль (без матрицы), соответственно, в трех повторках. Количество мРНК гена интереса нормировали по мРНК референсных генов *ACTB* и *RPLP0* [22].

Статистическая обработка. Статистический анализ проводили с использованием программ SPSS 17.0 и R-Studio. Соответствие данных нормальному распределению проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Различия в уровне экспрессии генов в ПЖТ и ВЖТ оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Для сравнения показателей в группах пациентов: 1) с МС и без МС – U-критерий Манна–Уитни; 2) с МС и двумя подгруппами лиц без МС, сформированными по принципу наличия абдоминального ожирения (табл. 2) – H-критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением методом Данна. Коррекцию по возрасту проводили методом логистической регрессии (с введением в уравнение регрессии уровня экспрессии в качестве категориальной переменной, а возраста в

качестве коварианта) в случае предварительного выявления различий между группами. Корреляции между количественными характеристиками анализировали методом Спирмана. Выявленные корреляционные и ассоциативные взаимосвязи количественных характеристик (биохимические и антропометрические показатели) с уровнем/типом экспрессии генов с учетом возраста корректировали методом линейной регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 2 представлены результаты антропометрического и биохимического обследования пациенток, которым была выполнена биопсия жировой ткани. Следует отметить, что пациентки с МС были старше, чем без МС, и различия между группами были значимыми по всем компонентам МС (табл. 2). Среди лиц без МС выделены подгруппы с абдоминальным ожирением (метаболически здоровое ожирение) и без избыточного веса и ожирения, которые различались по следующим параметрам: окружности талии, индексу массы тела, концентрации общего ХС плазмы крови, возрасту (табл. 2).

Результаты сравнительного анализа экспрессии генов представлены в табл. 3. С целью выявления различий в уровне экспрессии генов в зависимости от типа жировой ткани дополнительно оценивали соотношение уровня мРНК в ПЖТ и в ВЖТ (соотношение мРНК ПЖТ/ВЖТ).

Показаны различия в уровне экспрессии генов *PPARG* и *LXR β* в ПЖТ и ВЖТ: уровень мРНК в ПЖТ был выше, чем в ВЖТ (табл. 3; $p = 0.008$ и $p = 0.001$ в общей выборке). Уровни мРНК генов *ABCA1*, *ABCG1* и *RORA* в ПЖТ и ВЖТ не отличались. Однако следует отметить, что уровни мРНК генов *ABCA1* и *ABCG1*, а также соотношение мРНК ПЖТ/ВЖТ могут варьировать у конкретных индивидов. Соответственно, среди обследованных можно выделить как женщин с более высоким уровнем экспрессии генов *ABCA1* и *ABCG1* в ПЖТ по сравнению с ВЖТ, так и с более высокой экспрессией этих генов в ВЖТ. Эта особенность позволила провести расширенный анализ этих генов.

Сравнение групп выявило снижение уровня мРНК гена *ABCG1* в ПЖТ, а также соотношения мРНК *ABCG1* ПЖТ/ВЖТ у женщин с МС по сравнению с женщинами без МС ($p = 0.017$ и $p = 0.003$ соответственно). Уровень мРНК гена *PPARG* в ПЖТ был снижен в группе с МС, а также в подгруппе с абдоминальным ожирением без МС по сравнению с лицами без избыточного веса и ожирения ($p = 0.009$ и $p = 0.029$ соответственно). Однако возрастные отличия исследуемых групп тре-

Таблица 1. Праймеры и зонды, использованные в работе

Ген	Последовательность (5' → 3') прямого и обратного праймеров и зонда	Референсная последовательность
<i>ABCA1</i>	5'-CTCCTGTGGTGTCTTCTGGATG-3' 5'-CTTGACAACAACCTTAGGGCACA-3' 5' (FAM)-AAGCCCGGCGGTTCTTGTGG -3'(RTQ1)	NM_005502.4
<i>ABCG1</i>	5'-CACGTACCTACAGTGGATGT-3' 5'-GTCTAAGCCATAGATGGAGA-3' 5' (FAM)-CTATGTCAGGTATGGGTTCTGAAG-3'(RTQ1)	NM_016818.2 NM_004915.3 NM_207174.1 NM_207627.1 NM_207628.1 NM_207629.1
<i>RORA</i>	5'-CTTTGATGGGAAGTATGCCAG-3' 5'-ATCTTCAGTCAGGTGCATAGAAC-3' 5'(FAM)-CGTCTTCAAATCCTTAGGTTGTGAAG-3'(RTQ1)	NM_002943.3 NM_134260.2 NM_134261.3 NM_134262.3
<i>LXRβ (NR1H2)</i>	5'-CTGTTGCTTGGAGAGGGGC-3' 5'-CGTGGTAGGAGAGGACATGG-3' 5'(FAM)-CTGGAGAGAGGCTGCTCCGTGA-3'(RTQ1)	NM_001256647.2 NM_007121.7
<i>PPARG</i>	5'-GATGTCTCATAATGCCATCACGTT-3' 5'-GGATTCACTGCTGCGATATCACT-3' 5'(FAM)-CCAACAGCTTCTCCTTCTCGGCCTG-3'(RTQ1)	NM_001330615.4 NM_138712.4 NM_015869.5 NM_138711.4 NM_005037.6 NM_001330615.4 NM_001354666.2 NM_001354667.2 NM_001354668.2 NM_001354669.2 NM_001354670.2
<i>ACTB</i>	5'-CGTGCTGCTGACCGAGG-3' 5'-ACAGCCTGGATAGCAACGTACA-3' 5'(R6G)-CCAACCGCGAGAAGATGACCCAGAT-3'(BHQ1)	NM_001101.4
<i>RPLPO</i>	5'-GATCAGGGACATGTTGCTGG-3' 5'-GACTTCACATGGGGCAATGG-3' 5'(ROX)-CAATAAGGTGCCAGCTGCTGC-3'(RTQ2)	NM_001002.4 NM_053275.3

бовали соответствующей коррекции всех результатов.

После коррекции по возрасту статистически значимыми остались только различия, выявленные для соотношения мРНК гена *ABCG1* ПЖТ/ВЖТ. Исходя из особенностей экспрессии генов *ABCA1* и *ABCG1* в жировой ткани, коррекция по возрасту для гена *ABCG1* проведена с представлением соотношения мРНК ПЖТ/ВЖТ в качестве категориальной переменной (K1, K2, K3), учитывающей три уровня: 1) экспрессия гена *ABCG1* в ПЖТ выше, чем в ВЖТ (соотношение мРНК ПЖТ/ВЖТ ≥ 1.5 , или относительный уровень мРНК в ПЖТ превышает относительный уровень мРНК в ВЖТ как минимум на 50%); 2)

экспрессия гена *ABCG1* в ПЖТ и ВЖТ сопоставима; 3) экспрессия гена *ABCG1* в ВЖТ выше, чем в ПЖТ (мРНК ПЖТ/ВЖТ ≤ 0.5 , или относительный уровень мРНК в ПЖТ ниже относительного уровня мРНК в ВЖТ как минимум на 50%) — последнюю использовали в качестве референсной категории. Показано снижение шансов развития МС у лиц, у которых экспрессия гена *ABCG1* в ПЖТ была выше, чем у лиц с повышенной экспрессией данного гена в ВЖТ: OR (K1 vs K3) = 0.08 (95% ДИ 0.01–0.81), $p = 0.033$. В случае категорий K2 и K3 различий не найдено, поэтому при последующем анализе они были объединены (K0). Таким образом, более высокая экспрессия гена *ABCG1* в ПЖТ, чем в ВЖТ ассоциирована со снижением

Таблица 2. Антропометрические и лабораторные показатели у женщин с метаболическим синдромом и без этой патологии

Показатель	Женщины с-МС <i>N</i> = 36	Женщины без МС (Группа сравнения)		
		без МС <i>N</i> = 26	из них:	
			абдоминальное ожирение без МС, <i>N</i> = 13	без избыточного веса, <i>N</i> = 13
Возраст, лет	53.41 ± 9.84§ 54 (30–68)	42.50 ± 12.49 38 (28–73)	46.15 ± 12.10† 48 (28–64)	38.18 ± 12.05 36 (30–73)
Менопауза, <i>N</i> (%)	17 (47%)	5 (19%)	4 (31%)	1 (7%)
Курение, <i>N</i> (%)	10 (28%)	8 (32%)	6 (46%)	2 (15%)
Окружность талии, см	100.72 ± 15.05§ 97 (86–160)	82.33 ± 14.34 83 (58–107)	93.46 ± 7.90‡ 94 (81–107)	69.18 ± 6.82 70 (58–80)
Индекс массы тела*, кг/м ²	32.10 ± 7.62§ 30.6 (23.5–61.7)	24.49 ± 4.78 23.6 (17.4–32.3)	27.85 ± 3.56‡ 28.7 (20.6–32.3)	20.52 ± 2.32 21.0 (17.4–25.0)
Глюкоза, ммоль/л	5.71 ± 0.60§	4.91 ± 0.35	5.01 ± 0.35	4.81 ± 0.32
Инсулин, мкЕд./мл	9.06 ± 6.01 7.75 (1.10–24.3)§	4.92 ± 3.78 3.90 (1.00–18.50)	5.83 ± 4.85 5.20 (1.00–18.50)	3.93 ± 1.83 3.15 (1.40–6.5)
Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR*	2.35 ± 1.64 1.87 (0.28–6.11)¥	1.12 ± 0.86 0.81 (0.23–3.84)	1.38 ± 1.07 1.19 (0.23–3.84)	0.83 ± 0.43 0.68 (0.27–1.43)
Общий холестерин, ммоль/л	5.54 ± 1.55¥	4.76 ± 0.95	5.25 ± 0.88†	4.19 ± 0.70
Холестерин в составе ЛПВП, ммоль/л	1.11 ± 0.30 ¥	1.43 ± 0.30	1.43 ± 0.28	1.43 ± 0.34
Холестерин в составе ЛПНП, ммоль/л	3.43 ± 1.37	2.84 ± 0.76	3.24 ± 0.67†	2.31 ± 0.54
Триглицериды, ммоль/л	2.14 ± 1.00§	1.18 ± 0.42	1.24 ± 0.39	1.09 ± 0.46
Коэффициент атерогенности*	3.40 ± 1.60§	2.43 ± 0.80	2.74 ± 0.55†	2.02 ± 0.92

Примечание: указаны средние значения ± SD, дополнительно может быть указана медиана (мин.–макс.). * Рассчитаны по следующим формулам: Индекс массы тела (кг/м²) = масса тела (кг) / (рост, (м))². Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR = Глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд./мл) / 22.5. Коэффициент атерогенности = (Общий холестерин (ммоль/л) – ХС-ЛПВП (ммоль/л)) / ХС-ЛПВП (ммоль/л). ¥ *p* < 0.05 при сравнении группы с МС и общей выборки без МС. § *p* < 0.001 при сравнении группы с МС и общей выборки без МС. † *p* < 0.05 при сравнении подгруппы с абдоминальным ожирением без МС и подгруппы без избыточного веса. ‡ *p* < 0.001 при сравнении подгруппы с абдоминальным ожирением без МС и подгруппы без избыточного веса. Условные обозначения: ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

шансов развития МС по сравнению с обратной ситуацией, т.е. когда экспрессия данного гена в ВЖТ была выше или сравнима с ПЖТ: OR (K1 vs K0) = 0.15 (95% ДИ 0.03–0.76), *p* = 0.023. У лиц с повышенной экспрессией гена *ABCG1* в ПЖТ меньше окружность талии и индекс массы тела, которые традиционно используются для оценки степени ожирения ($R^2 = 0.144$, $\beta = -0.405$, *p* = 0.006 и $R^2 = 0.191$, $\beta = -0.459$, *p* = 0.004 соответственно), ниже концентрация инсулина ($R^2 = 0.094$, $\beta = -0.339$, *p* = 0.025) и триглицеридов ($R^2 = 0.216$, $\beta = -0.485$, *p* = 0.001) в плазме крови, а также коэффициент атерогенности ($R^2 = 0.123$, $\beta = -0.381$, *p* = 0.014). У них снижена вероятность развития артериальной гипертензии (*p* = 0.005; коррекция по возрасту OR (K1 vs K0) = 0.17 (95% ДИ 0.03–0.96), *p* = 0.044). При этом соотношение мРНК *ABCG1* ПЖТ/ВЖТ

отрицательно коррелировало с возрастом ($r = -0.397$, *p* = 0.006). Анализ экспрессии гена *ABCA1* с использованием аналогичного подхода показал, что лица с более высокой экспрессией гена *ABCA1* в ПЖТ, чем в ВЖТ, имеют более высокий уровень ХС-ЛПВП плазмы крови ($R^2 = 0.104$, $\beta = 0.364$, *p* = 0.037). Данный подход некорректен и не применялся к анализу генов *PPARG* и *LXRβ*, так как их экспрессия в ПЖТ выше, чем в ВЖТ, и гена *RORA*, экспрессия которого одинакова в ПЖТ и ВЖТ.

Проанализирована связь уровня экспрессии, а также соотношения мРНК ПЖТ/ВЖТ всех исследуемых генов с антропометрическими и биохимическими характеристиками женщин, а также в зависимости от фактора курения. Выявлено существование взаимосвязей между изучаемыми параметрами, выбраны предполагаемые незави-

Таблица 3. Уровень мРНК генов *ABCA1*, *ABCG1*, *RORA*, *LXRβ* (*NR1H2*), *PPARG* в исследуемых группах

Ген, уровень мРНК	Женщины с МС <i>N</i> = 36	Лица без МС (Группа сравнения)		
		без МС <i>N</i> = 26	из них:	
			абдоминальное ожирение без МС <i>N</i> = 13	без избыточного веса и ожирения <i>N</i> = 13
<i>ABCA1</i>				
ПЖТ	1.69 (0.68–8.70)	2.62 (0.25–9.99)	2.11 (0.81–9.99)	2.72 (0.25–7.16)
ВЖТ	1.77 (0.79–7.79)	1.38 (0.55–8.37)	1.33 (0.56–8.37)	1.93 (0.55–8.25)
ПЖТ/ВЖТ	0.91 (0.34–5.63)	1.45 (0.27–4.33)	1.34 (0.27–3.71)	1.73 (0.37–4.33)
<i>ABCG1</i>				
ПЖТ	3.37 (0.44–10.10)*	5.35 (0.90–13.32)	5.89 (0.9–13.32)	5.10 (1.48–12.15)
ВЖТ	4.55 (1.49–21.07)	3.07 (1.33–12.33)	3.53 (1.33–7.13)	2.66 (1.57–12.33)
ПЖТ/ВЖТ	0.88 (0.05–2.56) ‡	1.79 (0.56–6.27)	1.55 (0.56–6.27)	1.87 (0.67–4.12)
<i>RORA</i>				
ПЖТ	0.86 (0.39–3.12)	1.08 (0.23–13.53)	1.15 (0.66–1.83)	0.92 (0.23–13.53)
ВЖТ	0.91 (0.42–2.36)	0.91 (0.38–18.27)	0.97 (0.38–1.87)	0.83 (0.77–18.27)
ПЖТ/ВЖТ	0.81 (0.41–2.05)	1.04 (0.65–2.09)	1.01 (0.72–2.09)	1.06 (0.65–2.05)
<i>LXRβ</i> (<i>NR1H2</i>)				
ПЖТ	1.60 (0.55–3.35)	1.46 (0.32–2.90)	1.23 (0.5–2.61)	1.56 (0.32–2.90)
ВЖТ	1.28 (0.23–5.15)	1.02 (0.42–3.66)	0.71 (0.46–3.66)	1.13 (0.42–1.76)
ПЖТ/ВЖТ	1.33 (0.31–3.64)	1.53 (0.44–2.85)	1.83 (0.44–2.85)	1.40 (0.95–2.05)
<i>PPARG</i>				
ПЖТ	0.97 (0.65–1.46) §	1.24 (0.31–1.95)	0.69 (0.31–1.08)	1.53 (1.22–1.95)
ВЖТ	0.68 (0.14–1.18)	0.42 (0.10–1.50)	0.36 (0.24–0.42)	0.68 (0.10–1.50)
ПЖТ/ВЖТ	1.39 (0.74–2.64)	1.83 (1.29–2.57)	1.94 (1.29–2.57)	1.83 (1.65–2.01)

* $p = 0.017$ U – критерий Манна–Уитни при сравнении с группой без МС. Различия статистически незначимы после коррекции по возрасту. ‡ $p = 0.003$ при сравнении с группой без МС. Коррекция по возрасту: при представлении данных по соотношению мРНК ПЖТ/ВЖТ в качестве трехуровневой категориальной переменной (уровень мРНК выше в ВЖТ относительно ПЖТ – в качестве референсной подгруппы): OR(K1 vs K3) = 0.08 (95% ДИ 0.01–0.81), $p = 0.033$; K2 vs K3 – $p = 0.727$; в качестве двухуровневой категориальной переменной OR(K1 vs K0) = 0.15 (95% ДИ 0.03–0.76), $p = 0.023$. § $p = 0.009$ H-критерий Краскела–Уоллеса при сравнении трех выборок (МС; абдоминальное ожирение без МС; без МС и ожирения); уровень значимости с поправкой на множественные сравнения методом Данна: $p = 0.009$ при сравнении группы с МС с подгруппой без избыточного веса и ожирения, $p = 0.006$ при сравнении подгруппы с ожирением без МС с подгруппой без избыточного веса и ожирения, $p = 0.899$ при сравнении лиц с ожирением в зависимости от МС. Различия статистически незначимы после коррекции по возрасту.

симые факторы, одновременное влияние которых на уровень экспрессии исследуемых генов в жировой ткани проанализировано далее методом множественного регрессионного анализа.

В частности, анализ зависимости экспрессии генов от курения показал, что уровень мРНК гена *ABCA1* снижен в ПЖТ курящих женщин ($p = 0.001$). Не выявлено влияния курения на уровень экспрессии других генов в жировой ткани. Таким образом, курение может рассматриваться как один из независимых предикторов уровня экспрессии гена *ABCA1*. Наблюдалась положительная корреляция между соотношением мРНК *ABCA1* ПЖТ/ВЖТ и уровнем ХС-ЛПВП. Снижение уровня ХС-ЛПВП рассматривается как один из компонентов МС и как проявление атероген-

ной дислипидемии, при которой, как правило, наблюдается повышение уровня общего ХС плазмы крови. Поэтому при построении регрессионных моделей для гена *ABCA1* в качестве независимых предикторов учитывали уровень общего ХС и ХС-ЛПВП плазмы крови, курение и возраст (табл. 4). Множественный регрессионный анализ показал, что курение ассоциировано со снижением экспрессии гена *ABCA1* не только в ПЖТ, но и в ВЖТ. Однако, как видно из табл. 4, экспрессия гена *ABCA1* в ВЖТ может понижаться с возрастом, но увеличиваться при атерогенной дислипидемии (общий ХС плазмы крови выступает как фактор, повышающий уровень мРНК гена *ABCA1* в ВЖТ, а уровень ХС-ЛПВП – как понижающий). Таким образом, с помощью множественного регрессион-

ного анализа выявлена взаимосвязь уровня мРНК гена *ABCA1* в ВЖТ с уровнем общего ХС и ХС-ЛПВП плазмы крови, курением и возрастом. Такую взаимосвязь невозможно установить путем простого корреляционного анализа.

Нами выявлено, что уровень мРНК гена *PPARG* в ПЖТ отрицательно коррелирует с индексом массы тела ($r = -0.780$, $p = 0.000$; после коррекции по возрасту $R^2 = 0.331$, $\beta = -0.602$, $p = 0.003$), а также с окружностью талии ($r = -0.573$, $p = 0.005$; после коррекции по возрасту $R^2 = 0.384$, $\beta = -0.642$, $p = 0.001$) в общей выборке. Обнаружены отрицательные корреляции соотношения мРНК *LXRβ* и *PPARG* ПЖТ/ВЖТ с уровнем инсулина плазмы крови (после коррекции по возрасту $R^2 = 0.101$, $\beta = -0.355$, $p = 0.031$ и $R^2 = 0.476$, $\beta = -0.819$, $p = 0.004$ соответственно) и индексом инсулинорезистентности HOMA-IR (после коррекции по возрасту $R^2 = 0.198$, $\beta = -0.534$, $p = 0.014$ и $R^2 = 0.628$, $\beta = -1.053$, $p = 0.008$ соответственно). Следует учитывать, что соотношение мРНК *PPARG* ПЖТ/ВЖТ выступает как независимый предиктор величины соотношения мРНК *LXRβ* ПЖТ/ВЖТ с учетом коррекции по возрасту и уровню инсулина плазмы крови ($R^2 = 0.471$, $\beta = 0.715$, $p = 0.004$). Поэтому значимой, по-видимому, может быть лишь одна из выявленных взаимосвязей. Таким образом, при построении регрессионных моделей для гена *PPARG* в качестве независимых предикторов могут быть рассмотрены окружность талии (или индекс массы тела) как маркер избыточного веса и ожирения, а также параметры, отражающие развитие инсулинорезистентности. Однако ни для гена *PPARG*, ни для других генов, кроме *ABCA1*, не выявлены регрессионные модели, устанавливающие одновременное влияние на экспрессию гена двух и более факторов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании нами показано, что соотношение экспрессии генов *ABCA1* и *ABCG1* в ПЖТ и ВЖТ может быть значимым прогностическим фактором развития атерогенной дислипидемии и МС при ожирении. Ранее показано возрастное увеличение частоты МС у жителей города Санкт-Петербурга с максимальными значениями в самой старшей возрастной группе [28, 30]. В частности, у лиц среднего (45–55 лет) возраста МС диагностируется в 2.5 раза чаще, чем у молодых (до 44 лет) [30]. Женщины с абдоминальным ожирением без метаболических нарушений, как правило, моложе, чем пациентки с МС [30]. Нами показано, что возраст, абдоминальное ожирение и развитие МС ассоциированы со снижением соотношения мРНК гена *ABCG1* ПЖТ/ВЖТ. Несмотря на то, что этот результат может быть возрастной особенностью, связанной с гормональной перестройкой у женщин в менопаузе, нельзя исключать, что нарушение обмена ХС в жировой ткани обуславливает дисфункцию жировой ткани и повышенный риск развития МС именно в старшей возрастной группе.

Старение оказывает существенное влияние на способность к накоплению липидов и распределение жировой ткани, процентное содержание которой увеличивается с возрастом, главным образом, за счет ВЖТ [31]. У женщин в пременопаузе жировая ткань распределяется преимущественно в подкожном отделе, что связано с высокой экспрессией альфа-рецептора эстрогена в ПЖТ [31]. После достижения менопаузы уровень эстрогенов у женщин снижается, а соотношение андрогенов и эстрогенов увеличивается, при этом происходит перераспределение липидов в ВЖТ, что сопровождается повышенным риском МС, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [31].

Таблица 4. Пример регрессионного анализа. Оценка влияния независимых предикторов на уровень экспрессии гена *ABCA1* в ПЖТ и ВЖТ

Ген <i>ABCA1</i>	Параметр модели		Независимый предиктор			
			возраст	курение	холестерин ЛПВП	общий холестерин
Уровень мРНК в ПЖТ	$R^2 = 0.144$	β	0.031	-0.410	0.080	-0.062
	$F = 6.883$ $p = 0.013$	p	0.851	0.013	0.614	0.703
Уровень мРНК в ВЖТ	$R^2 = 0.315$	β	-0.749	-0.492	-0.333	0.545
	$F = 4.556$ $p = 0.006$	p	0.002	0.006	0.042	0.022
Соотношение мРНК ПЖТ/ВЖТ	$R^2 = 0.200$	β	-0.237	-0.263	0.476	-0.304
	$F = 8.497$ $p = 0.007$	p	0.149	0.109	0.007	0.069

Так женщины, у которых экспрессия гена *ABCG1* была выше в ПЖТ, отличались по компонентам МС от женщин с сопоставимым или более низким уровнем экспрессии гена *ABCG1* в ВЖТ, чем в ВЖТ. Таким образом, после менопаузы экспрессия гена *ABCG1* в ПЖТ может снижаться с возрастом, а в ВЖТ, наоборот, возрастать, коррелируя при этом с развитием МС. Однако, как показано нами ранее, увеличение уровня мРНК гена *ABCG1* в ВЖТ мужчин и женщин при ожирении не сопровождается повышением уровня соответствующего белка в адипоцитах [22]. Аналогичный результат получен позже в работе Chogomanska и соавт. [32].

Жировая ткань, как показано ранее, может влиять на уровень ЛПВП плазмы крови, поскольку в ней, по данным некоторых исследователей, синтезируется до 15% ЛПВП [8, 11]. Так, у мышей с нокаутом гена *Abca1* в адипоцитах снижается уровень общего ХС и ХС-ЛПВП в плазме крови [11]. Нами показано, что у лиц с повышенным содержанием мРНК гена *ABCA1* в ПЖТ по сравнению с ВЖТ выше уровень ХС-ЛПВП в плазме крови, что подчеркивает атеропротективную роль ABCA1 в ПЖТ.

В исследовании Vincent и соавт. показано снижение экспрессии гена (мРНК и белок) *ABCA1* в ВЖТ при ожирении, в то время как в ПЖТ отсутствовали статистически значимые различия [33]. Следует заметить, что нами выявлено снижение мРНК ABCA1 в ПЖТ при наличии фактора курения. Действительно, ранее другие авторы показали, что курение ассоциировано со снижением экспрессии гена *ABCA1* в макрофагах [34]. Однако Vincent и соавт. этот фактор не учитывали [33], при этом отсутствовали указания на гендерный состав выборки, а пациенты имели вторую и третью степень ожирения, тогда как в нашей выборке преобладали женщины с первой и второй степенью ожирения, что может объяснять различия в полученных результатах.

Ранее Tavoosi и соавт. обнаружили снижение уровня мРНК гена *ABCG1* в моноцитах крови при МС [35], что согласуется с данными о повышении уровня метилирования регуляторного участка гена *ABCG1* (cg06500161) в клетках крови при МС [36]. Снижение уровня мРНК гена *ABCG1* в мононуклеарах крови отмечено также при атеросклерозе [37]. Так показано, что у пациентов с МС отток ХС из клеток на ЛПВП снижен по сравнению с лицами без МС [38]. Можно предположить, что снижение экспрессии транспортеров в ПЖТ может быть фактором, обуславливающим риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений при МС. И хотя повышение уровня мРНК гена *ABCG1* в ВЖТ при ожирении отмечено в нескольких работах, результаты других исследований однозначно свидетельствуют о снижении

уровня белков ABCA1 и ABCG1 в жировой ткани при ожирении и МС [9, 22, 32, 33].

Интересно, что у мышей со специфическим нокаутом генов *Abca1* или *Abcg1* в адипоцитах наблюдается снижение экспрессии гена *Pparg* в жировой ткани, связанное, по всей видимости, с накоплением ХС в адипоцитах [9, 11]. Методом РНК-интерференции показано также, что снижение экспрессии гена *ABCA1* в культуре преадипоцитов 3T3L1 коррелирует со снижением экспрессии гена *PPARG* [11]. Однако снижение экспрессии гена *PPARG* может еще больше угнетать экспрессию генов *ABCA1* и *ABCG1*. Учитывая различия в возрасте женщин в выборке, следует отметить, что возраст не влияет на уровень экспрессии гена *PPARG*, однако с возрастом увеличивается фосфорилирование его продукта по Ser273, которое может потенциально влиять на аффинность к кофакторам и запуск программ транскрипции различных генов [39]. Таким образом, при старении может происходить нарушение ОТХ вследствие дисрегуляции транскрипционного каскада *PPARG/LXR/ABCA1/ABCG1*.

В нашей работе показано, что уровень мРНК гена *PPARG* в ПЖТ отрицательно коррелирует с индексом массы тела и с окружностью талии. Ранее было выявлено снижение экспрессии гена *PPARG* в ПЖТ у лиц с ожирением, более выраженное у больных сахарным диабетом второго типа по сравнению с пациентами без диабета [22, 40, 41]. Следует отметить, что, согласно нашим данным и данным других исследователей, уровень экспрессии гена *PPARG* в ПЖТ выше, чем в ВЖТ [42, 43]. У модельных животных активация *PPARγ* приводит к перераспределению жировой массы из ВЖТ в ПЖТ, ассоциированному со снижением уровня циркулирующего инсулина [44]. Выявленная нами отрицательная корреляция соотношения мРНК *PPARG* ПЖТ/ВЖТ с уровнем инсулина плазмы крови и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR свидетельствует о том, что снижение этого показателя может быть связано с меньшей чувствительностью тканей к инсулину и развитием инсулинорезистентности. *PPARγ* регулирует адипогенез, запасание и метаболизм липидов в жировой ткани [45]. Нарушение функций *PPARγ* при инсулинорезистентности может усиливать воздействие липидов на другие ткани: избыточный приток жирных кислот приводит к увеличению содержания внутриклеточных липидов в печени и мышцах, которое сопровождается компенсаторной гиперсекрецией инсулина [45]. Селективные активаторы *PPARγ* (тиазолидиндионы), применяемые при сахарном диабете типа 2, снижают уровень гипергликемии и гиперинсулинемии у пациентов [17]. Можно предположить, что увеличенная экспрессия гена *PPARG* в ПЖТ обеспечивает энергетический баланс между ПЖТ

и ВЖТ и предотвращает нарушение обмена липидов и глюкозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе показано, что соотношение экспрессии генов *ABCA1*, *ABCG1* и *PPARG* в жировой ткани разного типа (ПЖТ/ВЖТ) можно рассматривать как значимый прогностический фактор развития атерогенной дислипидемии, МС, инсулинорезистентности при ожирении. Женщины, у которых уровень мРНК гена *ABCG1* в ПЖТ выше, чем в ВЖТ, имеют меньшую окружность талии и индекс массы тела, а также концентрацию триглицеридов и инсулина в плазме крови, у них снижен риск артериальной гипертензии и, как следствие, МС. Лица, у которых содержание мРНК гена *ABCA1* в ПЖТ повышено относительно ВЖТ, имеют более высокий уровень ХС-ЛПВП в плазме крови, что подчеркивает атеропротективную роль *ABCA1* в ПЖТ. Показана ассоциация фактора курения со снижением экспрессии гена *ABCA1* в жировой ткани. Снижение соотношения мРНК гена *PPARG* ПЖТ/ВЖТ ассоциировано с увеличением уровня инсулина в плазме крови и НОМА-IR.

Благодарим сотрудников кафедры общей хирургии с клиникой и клинику акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова за помощь в подготовке биоматериала.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекта № 20-015-00502).

Все процедуры, выполненные в данной работе, соответствуют этическим стандартам институционального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tchernof A., Despres J.P. (2013) Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol. Rev.* **93**(1), 359–404.
2. Despres J.P., Lemieux I. (2006) Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. **444**(7121), 881–887.
3. Engin A. (2017) The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol.* **960**, 221–245.
4. Yu B.L., Zhao S.P., Hu J.R. (2010) Cholesterol imbalance in adipocytes: a possible mechanism of adipocytes dysfunction in obesity. *Obes. Rev.* **11**, 560–567.
5. Le Lay S., Ferre P., Dugail I. (2004) Adipocyte cholesterol balance in obesity. *Biochem. Soc. Trans.* **32**, 103–106.
6. Aguilar D., Luz Fernandez M. (2014) Hypercholesterolemia induces adipose dysfunction in conditions of obesity and nonobesity. *Adv. Nutr.* **5**(5), 497–502.
7. la Rose A.M., Bazioti V., Westerterp M. (2018) Adipocyte membrane cholesterol regulates obesity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **38**, 687–689.
8. Chung S., Sawyer J.K., Gebre A.K., Maeda N., Parks J.S. (2011) Adipose tissue ATP binding cassette transporter A1 contributes to high-density lipoprotein biogenesis in vivo. *Circulation*. **124**, 1663–1672.
9. Frisdal E., Le Lay S., Hooton H., Poupel L., Olivier M., Alili R., Plengpanich W., Villard E.F., Gilibert S., Lhomme M., Superville A., Miftah-Alkhaier L., Chapman M.J., Dallinga-Thie, Venteclef N., Poitou C., Tordjman J., Lesnik P., Kontush A., Huby T., Dugail I., Clement K., Guerin M. (2015) Adipocyte ATP-binding cassette G1 promotes triglyceride storage, fat mass growth, and human obesity. *Diabetes*. **64**(3), 840–855.
10. Демина Е.П., Мирошникова В.В., Шварцман А.Л. (2016) Роль ABC транспортеров A1 и G1 – ключевых белков обратного транспорта холестерина в развитии атеросклероза. *Молекуляр. биология*. **50**(2), 223–230.
11. Cuffe H., Liu M., Key C.C., Boudyguina E., Sawyer J.K., Weckerle A., Bashore A., Fried S.K., Chung S., Parks J.S. (2018) Targeted deletion of adipocyte ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) impairs diet-induced obesity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **38**(4), 733–743.
12. de Haan W., Bhattacharjee A., Ruddell P., Kang M.H., Hayden M.R. (2014) ABCA1 in adipocytes regulates adipose tissue lipid content, glucose tolerance, and insulin sensitivity. *J. Lipid Res.* **55**(3), 516–523.
13. Murphy A.J., Yvan-Charvet L. (2015) Adipose modulation of ABCG1 uncovers an intimate link between sphingomyelin and triglyceride storage. *Diabetes*. **64**, 689–692.
14. Hardy L.M., Frisdal E., Le Goff W. (2017) Critical role of the human ATP-binding cassette G1 transporter in cardiometabolic diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **18**(9), 1892.
15. Kim K., Boo K., Yu Y.S., Oh S.K., Kim H., Jeon Y., Bhin J., Hwang D., Kim K.I., Lee J.S., Im S.S., Yoon S.G., Kim I.Y., Seong J.K., Lee H., Fang S., Baek S.H. (2017) ROR α controls hepatic lipid homeostasis via negative regulation of PPAR γ transcriptional network. *Nat. Commun.* **8**, 162.
16. Laurencikiene J., Rydén M. (2012) Liver X receptors and fat cell metabolism. *Int. J. Obesity*. **36**, 1494–1502.
17. Grygiel-Górniak B. (2014) Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications. *Nutr. J.* **14**, 13–17.
18. Xu P., Zhai Y., Wang J. (2018) The role of PPAR and its cross-talk with CAR and LXR in obesity and atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* **19**(4), 1260.
19. Kidani Y., Bensinger S.J. (2012) LXR and PPAR as integrators of lipid homeostasis and immunity. *Immunol. Rev.* **249**(1), 72–83.
20. Jetten A.M., Kang H.S., Takeda Y. (2013) Retinoic acid-related orphan receptors α and γ : key regulators of

- lipid/glucose metabolism, inflammation, and insulin sensitivity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **4**, 1.
21. Matsuoka H., Tokunaga R., Katayama M., Hosoda Y., Miya K., Sumi K., Ohishi A., Kamishikiryo J., Shima A., Michihara A. (2020) Retinoic acid receptor-related orphan receptor α reduces lipid droplets by upregulating neutral cholesterol ester hydrolase 1 in macrophages. *BMC Mol. Cell. Biol.* **21**, 32.
 22. Мирошникова В.В., Пантелеева А.А., Баженова Е.А., Демина Е.П., Усенко Т.С., Николаев М.А., Семенова И.А., Неймарк А.Е., Хе Чж., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н. (2016) Регуляция экспрессии генов транспортеров ABCA1 и ABCG1 в интраабдоминальной жировой ткани. *Биомед. химия*. **62**(3), 283–289.
 23. Porter S.A., Massaro J.M., Hoffmann U., Vasan R.S., O'Donnell C.J. (2009) Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot. *Diabetes Care*. **32**(6), 1068–1075.
 24. Narumia H., Yoshidab K., Hashimoto N., Umeharab I., Funabashia N., Yoshidab S., Komuroa I. (2009) Increased subcutaneous fat accumulation has a protective role against subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects undergoing general health screening. *Internat. J. Cardiol.* **135**(2), 150–155.
 25. Ladeiras-Lopes R., Sampaio F., Bettencourt N., Fontes-Carvalho R., Ferreira N., Leite-Moreira A., Gama V. (2017) The ratio between visceral and subcutaneous abdominal fat assessed by computed tomography is an independent predictor of mortality and cardiac events. *Rev. Esp. Cardiol.* **70**(5), 331–337.
 26. Oh Y.H., Moon J.H., Kim H.J., Kong M.H. (2017) Visceral-to-subcutaneous fat ratio as a predictor of the multiple metabolic risk factors for subjects with normal waist circumference in Korea. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* **10**, 505–511.
 27. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. **120**(16), 1640–1645.
 28. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Могучая Е.В., Колесова Е.П., Бояринова М.А., Морошкина Н.В., Яковлева О.И., Солнцев В.Н., Конради А.О., Шляхто Е.В. (2012) Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Росс. кардиол. ж.* **2**, 55–62.
 29. Mogilenko D.A., Shavva V.S., Dizhe E.B., Orlov S.V., Perevozchikov A.P. (2010) PPAR γ activates ABCA1 gene transcription but reduces the level of ABCA1 protein in HepG2 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **402**, 477–482.
 30. Бровин Д.Л., Драчева К.В., Пантелеева А.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А., Каронова Т.Л., Колодина Д.А., Полякова Е.А., Волкова А.Р., Козлова С.Н., Беркович О.А., Пчелина С.Н., Баранова Е.И. (2019) Варианты гена адипонектина (ADIPOQ) rs2241766 и rs266729: ассоциация с концентрацией общего и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом. *Мед. генетика*. **18**(1), 25–34.
 31. Mancuso P., Bouchard B. (2019) The impact of aging on adipose function and adipokine synthesis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **11**(10), 137.
 32. Choromanska B., Mysliwiec P., Hady H.R., Dadan J., Mysliwiec H., Bonda T., Chabowski A., Miklosz A. (2019) The implication of adipocyte ATP-binding cassette A1 and G1 transporters in metabolic complications of obesity. *J. Physiol. Pharmacol.* **70**(1), 143–152.
 33. Vincent V., Thakkar H., Aggarwal S., Mridha A.S., Ramakrishnan L., Singh A. (2019) ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) expression in adipose tissue and its modulation with insulin resistance in obesity diabetes, metabolic syndrome and obesity. *Targets Therapy*. **12**, 275–284.
 34. Song W., Wang W., Dou L.Y., Wang Y., Xu Y., Chen L.F., Yan X.W. (2015) The implication of cigarette smoking and cessation on macrophage cholesterol efflux in coronary artery disease patients. *J. Lipid Res.* **56**(3), 682–691.
 35. Tavoosi Z., Moradi-Sardareh H., Saidijam M., Yadegarazari R., Borzuei S., Soltanian A., Goodarzi M.T. (2015) Cholesterol transporters ABCA1 and ABCG1 gene expression in peripheral blood mononuclear cells in patients with metabolic syndrome. *Cholesterol*. **2015**, 682904.
 36. Akinyemiju T., Do A.N., Patki A., Aslibekyan S., Zhi D., Hidalgo B., Tiwari H.K., Absher D., Geng X., Arnett D.K., Irvin M.R. (2018). Epigenome-wide association study of metabolic syndrome in African-American adults. *Clin. Epigenet.* **10**, 49.
 37. Мирошникова В.В., Демина Е.П., Майоров Н.В., Давыденко В.В., Курьянов П.С., Вавилов В.Н., Виноградов В.Г., Денисенко А.Д., Шварцман А.Л. (2014) Особенности экспрессии гена транспортера ABCG1 в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с атеросклерозом. *Цитология*. **56**(3), 234–240.
 38. Borja M.S., Hammerson B., Tang C., Savinova O.V., Shearer G.C., Oda M.N. (2017) Apolipoprotein A-I exchange is impaired in metabolic syndrome patients asymptomatic for diabetes and cardiovascular disease. *PLoS One*. **12**(8), e0182217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182217>
 39. Ma X., Wang D., Zhao W., Xu L. (2018) Deciphering the roles of PPAR γ in adipocytes via dynamic change of transcription complex. *Front. Endocrinol.* **9**, 473.
 40. Leyvraz C., Verdumo C., Suter M., Paroz A., Calmes J.-M., Marques-Vidal P.M., Giusti V. (2012) Changes in gene expression profile in human subcutaneous adipose tissue during significant weight loss. *Obes. Facts*. **5**, 440–445.
 41. Dubois S.G., Heilbronn L.K., Smith S.R., Albu J.B., Kelley D.E., Ravussin E. (2006) Decreased expression

- of adipogenic genes in obese subjects with type 2 diabetes. *Obesity*. **14**, 1543–1552.
42. Giusti V., Verdumo C., Suter M., Gaillard R.C., Burckhardt P., Pralong F. (2003) Expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma1 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 in visceral and subcutaneous adipose tissue of obese women. *Diabetes*. **52**, 1673–1676.
 43. Hammes T.O., Costa Cdos S., Rohden F., Margis R., de Almeida J.C., Padoin A.V., Mottin C.C., Guaragna R.M. (2012) Parallel down-regulation of FOXO1, PPAR γ and adiponectin mRNA expression in visceral adipose tissue of class III obese individuals. *Obes. Facts*. **5**(3), 452–459.
 44. Laplante M., Festuccia W.T., Soucy G., Gelinas Y., Lalonde J., Berger J.P., Deshaies Y. (2006) Mechanisms of the depot specificity of peroxisome proliferator-activated receptor action on adipose tissue metabolism. *Diabetes*. **55**(10), 2771–2778.
 45. Sugden M.C., Holness M.J. (2008) Role of nuclear receptors in the modulation of insulin secretion in lipid-induced insulin resistance. *Biochem. Soc. Transact.* **36**(5), 891–900.

EXPRESSION OF GENES ENCODING TRANSPORTERS ABCA1 AND ABCG1 AND TRANSCRIPTIONAL FACTORS PPAR γ , LXR β AND ROR α IN SUBCUTANEOUS AND VISCERAL ADIPOSE TISSUE IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

A. A. Panteleeva^{1,2}, N. D. Razgildina¹, D. L. Brovin², I. A. Pobozheva^{1,2}, K. V. Dracheva¹,
O. A. Berkovich², E. A. Polyakova², O. D. Belyaeva², E. I. Baranova²,
S. N. Pchelina^{1,2}, and V. V. Miroshnikova^{1,2,*}

¹Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of National Research Centre “Kurchatov Institute”,
Gatchina, 188300 Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, 197022 Russia

*e-mail: v.v.mirosh@gmail.com

The study was aimed to investigate tissue-specific gene expression of *ABCA1* and *ABCG1*, encoding cholesterol transporters, as well as *PPARG*, *LXR β* (*NR1H2*) and *RORA*, encoding the most important transcriptional regulators of lipid metabolism, in subcutaneous and visceral adipose tissue (SAT and VAT) in women with metabolic syndrome. It was shown that the *ABCG1* mRNA SAT/VAT ratio decreases with age and correlates with the development of metabolic syndrome. After age adjustment, women have reduced chances of metabolic syndrome development when *ABCG1* gene expression in SAT is higher relative to VAT compared to women with VAT *ABCG1* gene expression higher or comparable to SAT: OR = 0.15 (95% CI 0.03–0.76), $p = 0.023$. The *ABCA1* mRNA SAT/VAT ratio was positively correlated with HDL cholesterol levels, therefore individuals with higher *ABCA1* mRNA level in SAT relative to VAT had elevated HDL levels. The *ABCA1* mRNA level in SAT was decreased in smokers ($p = 0.001$). There was a negative correlation between the *PPARG* mRNA level in SAT with body mass index and waist circumference in the general sample ($\beta = -0.602$, $p = 0.003$ and $\beta = -0.642$, $p = 0.001$, respectively, after age adjustment). A decrease of the *PPARG* mRNA SAT/VAT ratio was associated with elevated plasma insulin level and insulin resistance index HOMA-IR ($\beta = -0.819$, $p = 0.004$ and $\beta = -1.053$, $p = 0.008$, respectively, after age adjustment). Thus, the study have shown that the ratio of *ABCA1*, *ABCG1*, and *PPARG* gene's expression in different types of adipose tissue (SAT/VAT) could be a significant factor that predicts the development of atherogenic dyslipidemia, metabolic syndrome and insulin resistance during obesity.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, cholesterol transporters ABCA1 and ABCG1, PPAR γ