

Роль периваскулярной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Значение диагностики для оценки стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Е.Г. Учасова¹, О.В. Груздева^{1,2}, Ю.А. Дылева¹, Е.В. Белик¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Аннотация

Ожирение тесно связано с метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая дислипидемию, болезни коронарных артерий, артериальную гипертензию и сердечную недостаточность. Жировая ткань (ЖТ) идентифицируется как сложный эндокринный орган с широким спектром регуляторных функций на клеточном, тканевом и системном уровнях. Различные термины, включая «паракардиальный», «эпикардиальный» и «перикардиальный», используются для описания отложений жировой ткани, окружающих сердце. Среди всех жировых депо периваскулярная ЖТ (ПВЖТ) имеет большую биологическую значимость для сердечно-сосудистой системы в связи с ее анатомической близостью к сосудам. Недавние исследования показали наличие комплексной, двунаправленной паракриной и вазокардиальной сигнальной системы между сосудистой стенкой и ПВЖТ. В обзоре обсуждается биологическая роль ПВЖТ как при физиологическом состоянии, так и при сердечно-сосудистой патологии, ее двойная проатерогенная и антиатерогенная роль, рассмотрена ПВЖТ как мишень для различных терапевтических агентов при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также проанализированы данные о роли неинвазивных методик в качестве диагностического инструмента для оценки воспаления коронарных артерий.

Ключевые слова: ожирение, периваскулярная жировая ткань, эпикардиальная жировая ткань, адипоцитокينات, адипонектин.

Для цитирования: Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В. Роль периваскулярной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Значение диагностики для оценки стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2019; 91 (4): 130–135. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000186

The role of perivascular adipose tissue in the development of cardiovascular diseases. The importance of diagnosis for assessing the risk stratification of cardiovascular diseases

E.G. Uchasova¹, O.V. Gruzdeva^{1,2}, Yu.A. Dyleva¹, E.V. Belik¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russia

Obesity is closely associated with metabolic and cardiovascular diseases, including dyslipidemia, coronary artery disease, hypertension, and heart failure. Adipose tissue (AT) is identified as a complex endocrine organ, with a wide range of regulatory functions at the cellular, tissue and systemic levels. Various terms, including paracardiac, epicardial and pericardial, are used to describe the fatty deposits surrounding the heart. Among all the fat depots, perivascular AT (PVAT) is of great biological significance for the cardiovascular system due to its anatomical proximity to the vessels. Recent studies have shown the presence of a complex, bidirectional paracrine and vasocardial signaling system between the vascular wall and PVAT. In the review, we will discuss the biological role of PVAT in both the physiological state and cardiovascular pathology, emphasizing its dual proatherogenic and antiatherogenic role. Let us consider PVAT as a target for various therapeutic agents in cardiovascular diseases. We will also analyze data on the role of non-invasive techniques as a diagnostic tool for assessing coronary artery inflammation.

Keywords: obesity, perivascular adipose tissue, epicardial adipose tissue, adipocytokines, adiponectin.

For citation: Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Y.A., Belik E.V. The role of perivascular adipose tissue in the development of cardiovascular diseases. The importance of diagnosis for assessing the risk stratification of cardiovascular diseases. Therapeutic Archive. 2019; 91 (4): 130–135. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000186

ВО – висцеральное ожирение
ЖТ – жировая ткань
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань
ПЖ – правый желудочек
ПЖТ – подкожная жировая ткань
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань
Ang – ангиотензин
FAI – индекс затухания сигнала
HU – единицы Хаунсфилда
IL-1 β – интерлейкин-1 β
IL-6 – интерлейкин-6
NADPH-оксидаза – никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза
NF- κ B – ядерный фактор каппа В
TNF- α – фактор некроза опухоли- α

Введение

Ожирение, традиционно определяемое как индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², представляет собой одну из основных причин заболеваемости и смертности населения в развитых странах [1]. Однако недавние широкомасштабные эпидемиологические исследования поставили под сомнение данное утверждение, выявляя нелинейную U-образную связь между ИМТ и смертностью от всех причин у пациентов с точно установленным сердечно-сосудистым диагнозом [2]. Это явление, часто описываемое как «парадокс ожирения», подчеркивает сложную биологию роль жировой ткани (ЖТ) и ее вариабельные эффекты на сердечно-сосудистую систему. ИМТ, несмотря на его широкое применение, не учитывает вариации качества и распределения ЖТ, которые в настоящее время устанавливаются как ключевые детерминанты его кардиометаболических эффектов [3]. Депо-специфические различия ЖТ в способности хранить липиды и секрети биологически активных веществ имеют важное значение для понимания сложной взаимосвязи между ЖТ с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 4, 5].

Учитывая анатомическую близость к сосудистой стенке, периваскулярная ЖТ (ПВЖТ) идентифицирована как ключевое жировое депо, непосредственно участвующее в сердечно-сосудистом гомеостазе [6, 7]. В отличие от отдаленных жировых депо, которые регулируют сердечно-сосудистую биологию, способствуя циркуляции биоактивных адипоцитокинов, ПВЖТ способна непосредственно модулировать ключевые сигнальные пути в сосудистой стенке и миокарде через паракринные и вазокринные пути [8]. Более того, недавно показано, что связь между сосудистой стенкой и ПВЖТ является двунаправленной. Так, например, локально высвобождаемые из поврежденного сосуда медиаторы воспаления и продукты окисления могут непосредственно изменять фенотип периваскулярных адипоцитов [3]. В этом обзоре мы обсудим анатомию и физиологические функции ПВЖТ, а также основные механизмы, с помощью которых дисфункциональная ЖТ способствует развитию ССЗ, подчеркивая двунаправленную связь между сосудистой стенкой и ее ПВЖТ. Кроме того, мы рассмотрим диагностическую и прогностическую ценность неинвазивной визуализации ПВЖТ.

Физиологические и патологические функции ПВЖТ

К ПВЖТ относят ее скопления вокруг сосудов; она включает в себя периаортальный жир, а также органосохраняющие жировые отложения, расположенные близко к основным сосудам, включая эпикардальные, перикарди-

альные и периренальные жировые депо [4]. Как любое другое жировое депо, ПВЖТ состоит из различных типов клеток, таких как адипоциты, преадипоциты и мезенхимальные стволовые клетки [4]. ПВЖТ представляет собой отдельный подтип ЖТ, в котором адипоциты отличаются от адипоцитов других жировых депо по происхождению (из предшественников сосудистых гладкомышечных клеток), морфологии, дифференцировке и воспалительным реакциям. ПВЖТ находится в непосредственной связи с адвентициальным слоем стенки больших сосудов и интегрирована в стенку сосудов. ПВЖТ периферических сосудов проявляет признаки белой ЖТ, тогда как крупные сосуды состоят как из бурой, так и из белой ЖТ [8].

Коронарная ПВЖТ является наиболее широко изученным депо, учитывая его анатомическую близость к коронарным сосудам. Тем не менее отсутствие четкой анатомической границы привело к различным гетерогенным определениям коронарного ПВЖТ в литературе. Недавно J. Mancio и соавт. предложили определять ПВЖТ как любую ЖТ, находящуюся в радиальном расстоянии от внешней стенки сосуда, равной диаметру соседнего коронарного сосуда [9]. Данное определение основано на серии исследований гистологической и генной экспрессии, которые выявили изменения закономерностей фенотипа ЖТ с увеличением расстояния от сосудистой стенки [10]. В ранних исследованиях показано, что ЖТ обеспечивает исключительно механическую, метаболическую (энергоснабжение и гомеостаз глюкозы) и термостатическую поддержку сосудистой сети. Однако в последние годы стало ясно, что ЖТ, включая ПВЖТ, также отвечает за секрецию различных биоактивных молекул, известных как адипоцитокины. Точный источник этих молекул может варьировать (например, цитокины преимущественно продуцируются воспалительными клетками в ЖТ, а адипокины, такие как адипонектин, вырабатываются преимущественно адипоцитами), но все они имеют решающее значение для регуляции сосудистой физиологии, включая тонус сосудов и функции эндотелия [10].

В физиологическом состоянии ПВЖТ оказывает антиконтрактическое, противовоспалительное и антиоксидантное действие [11]. Так, в исследовании E.E. Solits и L.A. Cassis доказано наличие антиконтрактического эффекта ПВЖТ [12]. Данный эффект наблюдается в кровеносных сосудах различного диаметра и активируется в ответ на различные вазоконстрикторные факторы, такие как норадреналин, калий, фенилэфрин, ангиотензин (Ang) II [13]. Помимо их влияния, на регуляцию тонуса сосудов оказывают действие адипокины (адипонектин и оментин), которые также обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, ингибируя передачу сигналов ядерного фактора каппа В (NF-κB) и активность никотин-амидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (NADPH-оксидазы) [14]. При патофизиологических состояниях ПВЖТ подвергается структурным и функциональным изменениям и теряет свои антиконтрактильные свойства за счет увеличения окислительного стресса. Дальнейшее развитие патологических процессов приводит к эндотелиальной

Сведения об авторах:

Груздева Ольга Викторовна – д.м.н., зав. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доц. каф. патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии ФГБОУ ВО «КемГМУ»; ORCID: 0000-0002-7780-829X

Дылева Юлия Александровна – к.м.н., с.н.с. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; ORCID: 0000-0002-6890-3287

Белик Екатерина Владимировна – м.н.с. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; ORCID: 0000-0003-3996-3325

Контактная информация:

Учасова Евгения Геннадьевна – к.м.н., с.н.с. лаб. исследований гомеостаза отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доц. каф. патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии ФГБОУ ВО «КемГМУ»; тел.: +7(3842)64-05-53; e-mail: evg.uchasova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4321-8977

дисфункции и апоптозу адипоцитов с последующей инфильтрацией сосудистой стенки воспалительными клетками и фиброзом [10]. Ремоделирование ЖТ вызывает системное хроническое воспалительное состояние в результате сдвига фенотипа адипоцита из защитного профиля в производство провоспалительных, прооксидантных и профибротических адипокинов, таких как лептин, резитин и висфатин. Следует отметить, что эти биологические вариации являются специфическими для периваскулярного жирового депо [15]. Анализ генома, транскриптома, протеома выявил значительные фенотипические различия между эпикардальной (ЭЖТ) и подкожной ЖТ (ПЖТ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [16–18]. По сравнению с ПЖТ, ЭЖТ характеризуется более высокой экспрессией провоспалительных цитокинов [фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 β (IL-1 β)], прооксидантов (NADPH-оксидаза, супероксиддисмутаза-2, каталаза, глутатион-S-трансфераза, дисульфидизомераза белка) и ангиогенных факторов (рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1-го типа, эндотелин-1, рецептор Ang II первого типа), а также инфильтрацией иммунными клетками, особенно провоспалительными макрофагами [19]. Тем не менее ЭЖТ сама по себе является довольно гетерогенным депо с отличительными транскриптомными участками вокруг перикоронарных, периартериальных и перивентрикулярных сайтов, подчеркивая комплексные паракринные взаимодействия между ЭЖТ, коронарными сосудами и миокардом [16].

В работах A.S. Antonopoulos и соавт. показано, что связь между периваскулярными адипоцитами и сосудистой стенкой является двунаправленной [10]. В частности, повышение активности экспрессии адипонектина в ПВЖТ на поздних стадиях заболевания может представлять собой защитный механизм, вызванный повышенным окислительным стрессом в соседней сосудистой стенке (например, через продукты перекисного окисления липидов, которые диффундируют из сосуда в окружающую ПВЖТ). В отдаленных жировых депо биосинтез адипонектина регулируется циркулирующими мозговыми натрийуретическими пептидами (маркером сердечной недостаточности).

Оценка параметров ПВЖТ при терапии ССЗ

Учитывая ключевую роль ПВЖТ в патогенезе ССЗ, в последние годы стали разрабатываться различные терапевтические стратегии, направленные на коррекцию патологических изменений. Терапия направлена на модуляцию опосредованных адипоцитоклином сигнальных путей через непосредственное введение адипонектина или специфическое воздействие на его рецепторы (AdipoR1 и AdipoR2). Другим подходом является модуляция путей (например, PPAR γ), связанных с чувствительностью к инсулину и регуляцией биосинтеза адипонектина, с использованием тиазолидиндионов [20]. Кроме того, большое количество исследований подтверждают, что как агонисты с глюкоагоноподобным пептидом-1, так и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 увеличивают экспрессию адипонектина и поляризацию макрофагов, а также способствуют «браунингу» ЖТ [21]. Предполагается, что «браунинг» адипоцитов (трансформация белой ЖТ в бурую) в ПВЖТ играет решающую роль в кардиопротекции. В последнее время появляются доказательства того, что патологически повышенное производство реакционноспособных видов кислорода в ПВЖТ у пациентов с ИБС связано с транс-дифференцировкой фенотипа адипоцитов с коричневого на белый тип [21]. Имен-



Рис. 1. Количественная оценка толщины ЭЖТ по передней стенке ПЖ, а также толщины ЭЖТ по задней стенке ЛЖ. Измерение площади ЭЖТ на уровне венечной борозды.

но эта способность периваскулярных адипоцитов является важным свидетельством того, что «браунинг» ПВЖТ может обладать мощным терапевтическим потенциалом. Кроме того, ЖТ является источником ангиотензиногена, способствующего активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая блокируется ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов Ang II [14]. Однако степень влияния данной терапии на различные внутриклеточные пути остается неясной.

Визуализация ПВЖТ для оценки стратификации кардиоваскулярного риска

Основываясь на биологической и анатомической близости ПВЖТ с коронарными сосудами, путем визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно получить информацию для стратификации риска ССЗ. Тем не менее, учитывая отсутствие специальных алгоритмов анализа, визуализация ПВЖТ в большинстве исследований ограничена анализом общего количества ЭЖТ. Действительно, ЭЖТ можно легко визуализировать с помощью транссторакальной эхокардиографии, ее толщину в передней поверхности правого желудочка (ПЖ) можно измерить безопасным и простым методом [22]. Большинство исследований основывались на неконтрастной компьютерной томографии (КТ) для сканирования ЭЖТ, однако коронарная КТ-ангиография обеспечивает оптимальный метод оценки не только коронарной анатомии, но и особенностей коронарной ПВЖТ.

Связь между параметрами ЭЖТ и ПВЖТ и развитием ИБС

В нескольких широкомасштабных эпидемиологических исследованиях изучена важность определения объема ЭЖТ. Так, в трех различных исследованиях: Фремингемском [23], MESA (многоэтническое исследование атеросклероза) [24] и Heinz Nixdorf Recall [25] – показано, что объем ЭЖТ (измеренный с помощью неконтрастной КТ) связан с наличием ИБС. Кроме того, у всех участников исследований повышенный объем ЭЖТ коррелировал с наличием коронарного стеноза, ишемией миокарда и наличием коронарных бляшек в стенке сосудов [26–28].

В исследовании О.В. Груздевой и соавт., выполненном на пациентах с ИБС с висцеральным ожирением (ВО) и без него, проводилось определение толщины ЭЖТ методом МРТ (томограф Exelart Atlas 1,5, Toshiba, Япония) [29]. В трех точках по передней стенке ПЖ, по задней стенке левого же-



Рис. 2. Количественная оценка объема парааортальной ЖТ на уровне грудного и брюшного отделов аорты (аксиальное изображение).

лудочка (ЛЖ) измерялась толщина ЭЖТ и вычислялось среднее значение (рис. 1, 2). Обнаружено, что у пациентов с ИБС толщина ЭЖТ ЛЖ больше ЭЖТ стенки ПЖ у больных как с ВО, так и без ВО [29]. Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которых также получено, что увеличение толщины ЭЖТ коррелирует с наличием ВО и служит прогностическим маркером ИБС [30–32].

Особенности измерения ПВЖТ при ССЗ

В 2018 г. J. Мансио и соавт. разработали метод анализа коронарной ПВЖТ для оценки воспаления коронарных артерий и сосудистых заболеваний, которая может измеряться на рутинных коронарных КТ-ангиограммах [9]. Этот метод основан на определении наличия коронарного воспаления в ПВЖТ, которое сопровождается высвобождением провоспалительных медиаторов из стенки сосудов и нарушением дифференцировки периваскулярных преадипоцитов в зрелые липидные адипоциты [1, 2]. Данный показатель назван индексом затухания сигнала (FAI_{ПВЖТ}), который дает численный индекс состава ЖТ [2, 10]. FAI_{ПВЖТ} определяли как стандартизованное среднее ослабления излучения ЖТ в интересующей области (в пределах заданного окна от -190 до -30 единиц Хаунсфилда, НУ), оно было обратно пропорционально размеру и дифференциации адипоцитов. FAI_{ПВЖТ} может использоваться для идентификации атеросклеротических бляшек с повышенным риском на самых ранних стадиях еще до развития коронарной кальцификации или значительного коронарного стеноза. У пациентов с ИБС это приводит к перикоронарному накоплению липидов, о чем свидетельствует гистологический анализ ЭЖТ [2, 10].

После серии клинических исследований получено, что FAI_{ПВЖТ} значительно увеличивается вокруг коронарных сосудов у пациентов с ИБС по сравнению с контролем. Следует отметить, что FAI_{ПВЖТ}, по-видимому, отслеживает продольные изменения при воспалении коронарных артерий, о чем свидетельствует значительное снижение FAI_{ПВЖТ} вокруг злокачественных новообразований у пациентов с острым инфарктом миокарда [2, 10].

Неинвазивное обнаружение коронарного воспаления с помощью FAI_{ПВЖТ} у людей с низким и промежуточным риском может помочь в раннем выявлении ИБС, особенно среди лиц с высоким риском, не имеющих видимых коронарных поражений, которые не обнаруживаются с помощью традиционной КТ-ангиографии. У пациентов с установленным диагнозом ИБС FAI_{ПВЖТ} может помочь оценить воспалительную нагрузку и выявить лиц с более высоким риском возникновения острого коронарного события [33].

М. Магван и соавт., изучая 60 коронарных сегментов с помощью внутрисосудистого ультразвука, продемонстрировали, что затухание ПВЖТ выше в сегментах с во-

локнистыми или богатыми липидом бляшками [34]. Совсем недавно К. Охуама и соавт. в исследовании, выполненном на 27 пациентах с диагнозом «вазоспастическая стенокардия», сообщили о повышенном воспалении ПВЖТ у данных пациентов [35]. В других исследованиях изучена возможная связь между ПВЖТ и сосудистыми заболеваниями вне коронарного сосудистого русла. Хотя волнометрические характеристики перикардиальной и периаортальной ПВЖТ не коррелируют с наличием сосудистых заболеваний, ослабление КТ в периаортальной ПВЖТ положительно связано с кальцификацией аорты в когорте пациентов с системной красной волчанкой [36, 37].

В нашей работе также проводилось измерение объема и толщины ПВЖТ различной локализации (МСКТ на 64-срезовом томографе Siemens Somatom 64; Siemens, Германия). Объем ПВЖТ брюшного отдела аорты у пациентов с ИБС с наличием ВО превышал объем ПВЖТ лиц без ВО, в то время как для грудного отдела данная корреляционная взаимосвязь отсутствует. Кроме того, толщина ПВЖТ левой коронарной артерии зависела только от толщины ЭЖТ ЛЖ, а толщина ЭЖТ ПЖ – от сосудов правых отделов сердца. Оценка объема парааортальной ЖТ показала отсутствие разницы в грудном отделе в зависимости от наличия ВО. Для пациентов с ВО характерно преобладание объема ПВЖТ левой передней нисходящей артерии, тогда как у пациентов без ВО – вокруг правой коронарной артерии и нижней трети огибающей артерии. Полученные данные позволяют рассматривать увеличение объема и толщины ПВЖТ как маркер риска ССЗ [29]. Эти наблюдения дополнительно подчеркивают важность оценки качественных и количественных признаков в оценке ПВЖТ.

Заключение

Благодаря своей близости к коронарным сосудам ПВЖТ является важным инструментом для исследований. В настоящее время известно, что секреция адипокинов и цитокинов в ПВЖТ локально модифицирует стенку сосудов. Биологические и фенотипические эффекты ПВЖТ находятся под контролем сложных регуляторных механизмов. Открытие двунаправленного взаимодействия между сосудистой стенкой и ее ПВЖТ выявило новые пути, имеющие важное значение для сердечно-сосудистой диагностики и терапии. В настоящее время появляются различные методы измерения толщины и объема ПВЖТ, которые призваны улучшить стратификацию риска развития ССЗ. Кроме того, с помощью адекватной методики можно оценить влияние проводимой терапии на состояние ПВЖТ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-96. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60318-4
- Antonopoulos AS, Oikonomou EK, Antoniadis C, et al. From the BMI paradox to the obesity paradox: the obesity–mortality association in coronary heart disease. *Obes Rev*. 2016;17:989-1000. doi: 10.1111/obr.12440
- Груздева О.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А. и др. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(4):59-67 [Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA, et al. The relationship of obesity and adipokines with the risk of type 2 diabetes a year after myocardial infarction. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal = Russ J Cardiol*. 2015;(4):59-67 (in Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-59-67
- Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, et al. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016;118:1786-807. doi: 10.1161/circresaha.115.306885
- Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):21-8 [Ott AV, Chumakova GA. Epicardial obesity as one of the main criteria of metabolic fat phenotype of obesity and predictors of subclinical atherosclerosis. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):21-8 (In Russ.)]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28
- Britton KA, Fox CS. Perivascular adipose tissue and vascular disease. *Clin Lipidol*. 2011;6:79-91. doi: 10.2217/clp.10.89
- Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А. и др. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(5):560-3 [Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva YA, et al. Adipokine and cytokine profile of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;163(5):560-3 (In Russ.)].
- Akoumianakis I, Antoniadis C. The interplay between adipose tissue and the cardiovascular system: is fat always bad? *Cardiovasc Res*. 2017;113:999-1008. doi: 10.1093/cvr/cvx111
- Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit Gavin Y. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev*. 2017;22(6):889-902. doi: 10.1007/s10741-017-9644-1
- Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med*. 2017;9:eal2658. doi: 10.1126/scitranslmed.aal2658
- Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels. *Circulation*. 2013;127:2209-21. doi: 10.1161/circulationaha.112.001133
- Soltis EE, Cassis LA. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. *Clin Exp Hypertens*. 1991;A13:277-96. doi: 10.3109/10641969109042063
- Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174:3425-42. doi: 10.1111/bph.13650
- Akoumianakis I, Akawi N, Antoniadis C. Exploring the crosstalk between adipose tissue and the cardiovascular system. *Korean Circ J*. 2017;47:670-85. doi: 10.4070/kcj.2017.0041
- Goossens GH, Bizzarri A, Venticlef N, et al. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation. *Circulation*. 2011;124:67-76. doi: 10.1161/circulationaha.111.027813
- Gaborit B, Venticlef N, Ancel P, et al. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or peri-coronary location. *Cardiovasc Res*. 2015;108:62-73. doi: 10.1093/cvr/cvv208
- Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernández E, Fernández AL, et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:202-9. doi: 10.1152/ajpheart.00120.2010
- Vacca M, Di Eusanio M, Cariello M, et al. Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2016;109:228-39. doi: 10.1093/cvr/cvv266
- Sacks HS, Fain JN, Cheema P, et al. Depot-specific overexpression of proinflammatory, redox, endothelial cell, and angiogenic genes in epicardial fat adjacent to severe stable coronary atherosclerosis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9:433-9. doi: 10.1089/met.2011.0024
- Takaoka M, Suzuki H, Shioda S, et al. Endovascular injury induces rapid phenotypic changes in perivascular adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1576-82. doi: 10.1161/atvbaha.110.207175
- Akoumianakis I, Tarun A, Antoniadis C. Perivascular adipose tissue as a regulator of vascular disease pathogenesis: identifying novel therapeutic targets. *Br J Pharmacol*. 2017;174:3411-24. doi: 10.1111/bph.13666
- Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, et al. Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. *Int J Cardiol*. 2011;146:452-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.117
- Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:605-13. doi: 10.1161/circulationaha.107.743062
- Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2009;30:850-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehn573
- McClain J, Hsu F, Brown E, et al. Pericardial adipose tissue and coronary artery calcification in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Obesity*. 2013;21:1056-63. doi: 10.1002/oby.20090
- Mahabadi AA, Lehmann N, Kälsch H, et al. Association of epicardial adipose tissue with progression of coronary artery calcification is more pronounced in the early phase of atherosclerosis: results from the Heinz Nixdorf recall study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:909-16. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.002
- Versteyle MO, Takx RA, Joosen IA, et al. Epicardial adipose tissue volume as a predictor for coronary artery disease in diabetic, impaired fasting glucose, and non-diabetic patients presenting with chest pain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:517-23. doi: 10.1093/ehjci/ehj024
- Hell MM, Ding X, Rubeaux M, et al. Epicardial adipose tissue volume but not density is an independent predictor for myocardial ischemia. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10:141-9. doi: 10.1016/j.jcct.2016.01.009
- Груздева О.В., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е. и др. Взаимосвязь толщины эпикардальной и периваскулярной жировой ткани и адипокиново-цитокинового профиля пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия висцерального ожирения. *Доктор.Ру*. 2018;8(152):12-9 [Gruzdeva OV, Borodkina DA, Akbasheva OE, et al. The Relationship Between Epicardial and Perivascular Adipose Tissue Thickness and Adipokine-Cytokine Profile in Ischemic Heart Disease Patients with and without Visceral Obesity. *Doctor.Ru*. 2018;8(152):12-9 (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-12-19
- Iacobellis G, Kim MK, Franssens BT, Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2360-72. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.509
- Franssens BT, Nathoe HM, Leiner T, et al. Relation between cardiovascular disease risk factors and epicardial adipose tissue density on cardiac computed tomography in patients at high risk of cardiovascular

- events. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:660-70. doi: 10.1177/2047487316679524
32. Franssens BT, Nathoe HM, Visseren FL, et al. Relation of epicardial adipose tissue radiodensity to coronary artery calcium on cardiac computed tomography in patients at high risk for cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2017;119:1359-65. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.031
33. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-31.
34. Marwan M, Hell M, Schubbäck A, et al. CT Attenuation of pericoronary adipose tissue in normal versus atherosclerotic coronary segments as defined by intravascular ultrasound. *J Comput Assist Tomogr.* 2017;41:762-7. doi: 10.1097/rct.0000000000000589
35. Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, et al. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:414-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.046
36. Alkhalil M, Edmond E, Edgar L, et al. The relationship of perivascular adipose tissue and atherosclerosis in the aorta and carotid arteries, determined by magnetic resonance imaging. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15:283-6. doi: 10.1177/1479164118757923
37. Shields KJ, El Khoudary SR, Ahearn JM, et al. Association of aortic perivascular adipose tissue density with aortic calcification in women with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis.* 2017;262:55-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.021

Поступила 17.12.2018