

УДК 616.1-02:616-018.26-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-254-263>

Для цитирования: Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 254–263.

## Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Учасова Е.Г.<sup>1</sup>, Груздева О.В.<sup>1,2</sup>, Дылева Ю.А.<sup>1</sup>, Акбашева О.Е.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет (КГМУ) Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

Висцеральная жировая ткань является важным предиктором сердечно-метаболических заболеваний, несущих больше риска, чем общее накопление жира. Эпикардальный жир, особая форма висцерального жира, депонированная вокруг сердца, считается важным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний с учетом производства и высвобождения адипоцитокинов. В последнее время увеличивается количество экспериментальных и клинических данных, доказывающих физиологическую и метаболическую значимость эпикардального жира. Толщина и объем эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) имеют сильную корреляцию с ожирением, нарушением уровня глюкозы натощак, инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и атеросклерозом. Более того, теперь понятно, что связь между ЭЖТ и сердцем регулируется сложными двунаправленными путями, поскольку не только адипокины регулируют сердечную функцию, но и сердце влияет на ЭЖТ через паракринную «обратную» сигнализацию. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов, регулирующих взаимодействие между сердцем и ЭЖТ, улучшит наше понимание роли последнего в сердечной физиологии и развитии соответствующих механизмов заболевания.

**Ключевые слова:** сердечная физиология, метаболический синдром, атеросклероз, ишемия.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) тесно связано с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, атеросклерозом и метаболическим синдромом [1]. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, дислипидемию, увеличение массы висцеральной жировой ткани, ожирение, повышенный уровень глюкозы в плаз-

ме, инсулинорезистентность и атеросклероз, также связаны с увеличением депо жировой ткани, окружающей сердце и коронарные сосуды [2, 3]. Жировая ткань является активным эндокринным и паракринным органом, в условиях ожирения она продуцирует различные воспалительные цитокины (или адипокины), которые, как известно, модулируют ключевые механизмы атерогенеза. В частности, жировая ткань, расположенная между висцеральным перикардом и эпикардом, – эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) – вовлечена в патогенез ишемической болезни сердца (ИБС)

✉ Учасова Евгения Геннадьевна, e-mail: evg.uchasova@yandex.ru.

[4]. ЭЖТ состоит в основном из адипоцитов, но также содержит воспалительные, иммунные и мезенхимальные стволовые клетки [5]. Не существует никакой анатомической структуры между миокардом и эпикардиальным жиром, и, кроме того, они имеют одну и ту же микроциркуляцию. Такая близость ЭЖТ и миокарда делает возможным диффузию таких молекул, как адипокины, свободные жирные кислоты, оказывающие непосредственные паракринные эффекты, а также миграцию клеток между связанными структурами [5, 6]. Таким образом, очень важно понимание клеточных и молекулярных механизмов, с помощью которых ЭЖТ способствует возникновению сердечно-сосудистых заболеваний.

## СТРУКТУРА И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЭЖТ

ЭЖТ обычно концентрируется в атриоventрикулярных и межжелудочковых канавках вдоль основных ветвей коронарных артерий, вокруг предсердий, над свободной стенкой правого желудочка и вершиной левого желудочка. Абсолютное количество ЭЖТ является одинаковым в левом и правом желудочках [7]. В правом желудочке жировая ткань располагается в основном над правой боковой стенкой, в небольшом количестве отмечена над задней стенкой [2, 8]. ЭЖТ и миокард имеют одинаковое кровоснабжение, и никакая фасциальная структура их не разделяет [9]. Интересно, что ЭЖТ имеет общее эмбриональное происхождение с сердцем из *splanchnopleuric mesoderm*. Исходя из данных характеристик, ЭЖТ считается висцеральным жировым депо сердца [8]. По сравнению с другими жировыми депо число адипоцитов в ЭЖТ

выше, при этом их размер меньше [10]. Кроме того, на моделях животных были описаны различия в содержании белка и составе жирных кислот для эпикардиального жира по сравнению с другими жировыми депо.

В ЭЖТ человека уровни насыщенных жирных кислот были выше, а ненасыщенных жирных кислот ниже по сравнению с подкожной жировой тканью [11]. И, наконец, относительные уровни экспрессии различных цитокинов в ЭЖТ, таких как нейротрофический фактор мозга (BDNF), костный морфогенный белок-4, интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-17, моноцитарный хемоаттрактант-белок (MCP)-1, оментин и фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), отличаются от других жировых депо [12, 13].

В нормальных условиях ЭЖТ выполняет несколько функций. Так, жирные кислоты представляют собой основной источник энергии и поддержания сократительной функции для здорового сердца [14]. В патологических состояниях, таких как ожирение, диабет и ишемия, усиленное окисление жирных кислот миокардом способствует развитию сердечной липотоксичности [14]. В различных экспериментах было показано, что ЭЖТ обладает защитной ролью против повышенных уровней свободных жирных кислот в коронарном кровообращении [14, 15] (рис.). H.S. Sacks и соавт. [2] в своей работе показали, что ЭЖТ защищает миокард и коронарные сосуды от гипотермии. Кроме того, адипокины, секретируемые из ЭЖТ, такие как адипонектин, адреномедуллин и оментин, могут оказывать защитное действие на миокард и сосудистую систему путем регулирования энергетического субстрата и метаболизма Ca<sup>2+</sup> [16, 17].



Рисунок. Роль эпикардиальной жировой ткани в физиологии сердца  
Figure. The role of epicardial adipose tissue in the physiology of the heart

## СВЯЗЬ ЭЖТ С РАЗВИТИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Доказано, что количественные и секреторные эффекты ЭЖТ связаны с различными сердечно-сосудистыми патологиями, в том числе со степенью сердечной гипертрофии, а также возникновением и поддержанием фибрилляции предсердий [18, 19]. Близость миокарда предсердий и ЭЖТ предполагает, что адипокины, секретируемые ЭЖТ, могут способствовать структурному ремоделированию миокарда предсердий и модификации фиброза [20]. ЭЖТ, по-видимому, играет значительную роль в воспалительном процессе в атеросклеротической бляшке и предположительно способствует прогрессированию ИБС [21]. Связь между количеством ЭЖТ и тяжестью атеросклероза была продемонстрирована во многих исследованиях. Однако пока неясно, является ли ЭЖТ причиной воспаления или же она реагирует на разрыв бляшки, может ли ЭЖТ способствовать повышению окислительного стресса в сосудах во время атеросклероза. Интересно, что сегменты коронарных артерий, которые не содержат жировую ткань, очень часто лишены атеросклеротических бляшек [21].

На сегодняшний день доказано, что ЭЖТ обладает более высоким провоспалительным состоянием, чем другие жировые ткани. Так, в ЭЖТ значительно более выраженная экспрессия IL-26, IL-1 $\beta$ , MCP-21, TNF- $\alpha$  и резистин по сравнению с подкожной жировой тканью [22]. Увеличение толщины ЭЖТ тесно связано с повышенным сердечно-сосудистым риском и уменьшением выделения адипокинов из ЭЖТ [23, 24]. При наличии сердечно-сосудистых факторов риска, таких как ожирение, жировая ткань характеризуется повышенной инфильтрацией макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток. Многие провоспалительные цитокины и адипокины, которые могут действовать непосредственно на кардиомиоцит, активируются у пациентов при ожирении, и многие из них способствуют появлению различных осложнений, связанных с основным заболеванием. Тем не менее некоторые адипокины, такие как адипонектин, оментин, адреномедуллин, некоторые из комплементарных C1q/TNF-родственных белков подавляются при ожирении.

Помимо влияния на метаболизм кардиомиоцитов и сократимость ЭЖТ также влияет на электрофизиологию сердца [25, 26]. Эпикардальные адипокины влияют на активность оксидазы миокарда NADPH, которая является критическим фактором, определяющим развитие артериальной фибрилляции

в экспериментальных моделях [27], или после операции у пациентов, перенесших кардиохирургию [28]. Фиброзно-жирные инфильтраты ЭЖТ в субэпикарде могут нарушать электромеханические свойства миокарда, вызывая аритмии [25]. В экспериментальных моделях ожирения электроанатомическое и структурное ремоделирование было получено в результате расширения ЭЖТ в ткани предсердий и связанным с ним трансформирующим фактором роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) [29].

Артериальная фибрилляция сама по себе индуцирует усиление специфичных к адипоцитам генов в ткани предсердий [30], способствуя накоплению внутрижелудочного жира и замыканию порочного круга фиброзно-жировой инфильтрации при развитии миокарда предсердий и артериальной фибрилляции. В дополнение к прямой инфильтрации миокарда жировой тканью существуют доказательства, что ЭЖТ богата адипокинами с профибротическими эффектами, такими как тромбоспондин-2, фактор роста эндотелия сосудов, активин А, TGF- $\beta$ 1 и различные изоформы матриксных металлопротеиназ, при этом количество данных веществ в ЭЖТ значительно выше по сравнению с другими жировыми депо [26]. В целом накопление экспериментальных данных свидетельствует о значительной роли секретируемых в ЭЖТ биологически активных веществ в развитии сердечной патологии [26, 31].

## РОЛЬ ЭЖТ В РАЗВИТИИ ИШЕМИИ И РЕПЕРFUЗИИ

Адипонектин, экспрессируемый в жировой ткани, оказывает прямое положительное влияние на кардиомиоциты при некоторых заболеваниях сердца, включая гипертрофию кардиомиоцитов [32]. В эндотелиальных клетках адипонектин усиливает образование оксида азота (NO), подавляет образование активных форм кислорода (ROS) и опосредует противовоспалительные эффекты. По результатам различных исследований отмечено, что адипонектин защищает от прогрессирования заболевания коронарных артерий, ингибируя опосредованное макрофагами воспаление [33]. До сих пор нет доказательств того, что прямое действие адипонектина, полученного из ЭЖТ, направлено на развитие данных эффектов.

Гипоадипонектинемия наблюдается на ранней стадии реперфузии [34], а постоянная гипоадипонектинемия после инфаркта миокарда (ИМ) является предвестником тяжелого сердечного повреждения и снижает успешность реперфузионной терапии [35]. Повышенное высвобождение

TNF $\alpha$  способствует длительному снижению уровня адипонектина сразу после ишемии миокарда [34]. В различных экспериментальных работах доказано, что адипонектин, полученный из кардиомиоцитов, обладает кардиозащитным действием в отношении повреждения миокарда [36], однако экспрессия данного адипокина клетками ЭЖТ не вносит существенного вклада в его накопление [35]. Вместо этого адипонектин накапливается при ИМ после ишемического повреждения, главным образом за счет выхода из сосудистого отдела, из-за нарушений функции эндотелиального барьера после ишемического повреждения [35]. Интересно, что адипонектин имеет более длительный период полувыведения из поврежденной сердечной ткани, чем в плазме [35].

В дополнение к адипонектину обнаружено семейство структурных и функциональных паралоогов адипонектина, состоящее из 15 членов (STRP 1–15) [37]. Недавно также было описано, что STRP3, полученный из жировой ткани, действует как антиапоптотический, проангиогенный и кардиозащитный адипокин в мышинной модели ИМ [9]. STRP3 улучшает выживаемость и восстанавливает сердечную функцию после ИМ. STRP9 также уменьшает размер ИМ и апоптоз кардиомиоцитов после ишемии [9].

Имеются противоречивые данные о роли резистина, адипоцитокина, который был связан с сахарным диабетом 2-го типа, атеросклерозом и развитием сердечной недостаточности. В некоторых исследованиях резистин не смог защитить миокард от повреждения при ишемии и реперфузии [38], в то время как в альтернативных исследованиях показано, что он уменьшает апоптоз и размер инфаркта, тем самым обеспечивая защиту при ишемии. Адреномедуллин также способствует снижению воспалительного процесса в миокарде [39], но нет четких доказательств того, что ЭЖТ действительно способствует локальному высвобождению адреномедулина [39]. Оментин, адипоцитокин с инсулино-сенсibiliзирующими эффектами подавляют апоптоз кардиомиоцитов и способствуют восстановлению кровотока после ишемии [40].

## **АССОЦИАЦИЯ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Метаболический синдром (МС) представляет собой группу из нескольких сердечно-сосудистых факторов риска, которые, как доказано, связаны с двукратным увеличением риска ССЗ, инсульта

и 1,5-кратным увеличением риска смертности от всех причин [41, 42]. Инсулинорезистентность и висцеральное ожирение являются ключевыми компонентами МС, что приводит к нарушению уровня глюкозы и дислипидемии. Идентификация предикторов для преждевременного атеросклероза имеет решающее значение, поскольку субклинический атеросклероз развивается за годы до клинических проявлений ССЗ. Недавние данные свидетельствуют о том, что ЭЖТ как своего рода висцеральная жировая ткань ассоциируется с различными компонентами метаболического синдрома [43]. Р.М. Gorter и соавт. показали, что у пациентов с индексом массы тела более 27 кг/м<sup>2</sup> объем ЭЖТ больше, чем у пациентов с индексом массы тела менее 27 кг/м<sup>2</sup>. Интересно, что объем ЭЖТ очень сильно снижается после низкокалорийной диеты (если 6-месячная программа снижения веса составляет 20 кг при суточной калорийности 900 ккал), потери веса после бариатрической хирургии (средняя потеря веса 40 кг) или умеренных аэробных упражнениях [44]. При этом снижение эпикардиального жира во время потери веса происходит быстрее и больше, чем уменьшение общих показателей жировых отложений.

Толщина эпикардиального жира значительно выше у пациентов с МС [45]. Установлено, что увеличение массы эпикардиального жира, определяемое с помощью магнитно-резонансной томографии, коррелирует с МС [46]. В качестве предикторов МС у мужчин и женщин были предложены предельные значения толщины эпикардиального жира в размере 9,5 и 7,5 мм соответственно [46]. В дополнение к ранее упомянутым ассоциациям между уровнями глюкозы в плазме натощак и инсулинорезистентностью были обнаружены связи с другими диагностическими маркерами. Так, в недавних исследованиях показано наличие сильной корреляция между уровнем глюкозы в плазме натощак и толщиной ЭЖТ, измеренной с помощью эхокардиографии и компьютерной томографии [47]. Уровни транспортера глюкозы 4-го типа и ретинол-связывающего белка влияют на местный неблагоприятный профиль глюкозы в ЭЖТ [47]. Кроме того, документально подтверждена взаимосвязь между эпикардиальным жиром, плазменным инсулином и экспрессией мРНК резистина [48].

## **ЭЖТ И АТЕРОСКЛЕРОЗ**

Увеличение количества ЭЖТ связано с развитием ИБС, серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [49]. ЭЖТ на

самом деле является одним из факторов, способствующих развитию ИБС по сравнению с другими висцеральными жировыми тканями [50]. В недавнем мета-анализе, выполненном на 2 872 пациентах, отмечено, что толщина и объем ЭЖТ значительно увеличиваются в группе с ИБС по сравнению с группой пациентов, не имеющих в своем анамнезе ИБС [48].

Другое исследование показало, что ЭЖТ имеет значительную корреляцию как с нестенотическими поражениями, так и некальцинированной бляшкой. Более высокий объем ЭЖТ был обнаружен у пациентов с некальцинированными бляшками, чем у пациентов с кальцинированными бляшками [48]. Это может иметь значение для развития острых коронарных синдромов, поскольку незакаисленные части бляшки способствуют их уязвимости [49]. Кроме того, объем ЭЖТ является сильным и независимым детерминантом наличия полных коронарных окклюзий [49]. Так, L.E. Sade и соавт. [50] обнаружили, что толщина ЭЖТ является независимым предиктором ослабленного запаса коронарного кровотока у женщин с ангиографически нормальными коронарными артериями. Толщина ЭЖТ может также использоваться для скрининга пациентов с промежуточным риском ИБС. В своем исследовании G.N. Vachag и соавт. [51] отметили положительную корреляцию между толщиной ЭЖТ и коронарным атеросклерозом. Таким образом, толщина ЭЖТ может использоваться в качестве скрининга на наличие коронарного риска. Недавнее исследование продемонстрировало независимую связь между толщиной и артериальной жесткостью, предполагая, что эхокардиографическое измерение толщины ЭЖТ может быть инструментом для раннего выявления субклинического повреждения органов-мишеней [52].

ЭЖТ опосредует воспалительный процесс внутри атеросклеротической бляшки [53]. Паракриновая или вазокриновая секреция эпикардальных воспалительных адипокинов, таких как TNF- $\alpha$ , ингибитор-активатор плазминогена-1, IL-6, IL-1b, моноцитарный хемоаттрактант-белок 1 и резистин, способствуют метаболической и воспалительной среде, которая стимулирует атерогенез [53]. Окислительный стресс также играет роль в развитии атеросклероза. ЭЖТ подавляет выработку активных форм кислорода и запускает более низкую активность каталазы по сравнению с подкожной жировой тканью [54]. Однако связь эпикардального жира и окислительного стресса более сложна и включает в себя различные цитокины и вазоактивные факторы, такие как лептин

и ангиотензин II [55]. Кроме того, эти воспалительные медиаторы и растворимые молекулы межклеточной адгезии участвуют в нескольких стадиях атеросклеротического процесса, включая хемотаксис, пролиферацию гладкомышечных клеток, развитие и миграцию пенных клеток и дестабилизацию бляшек [55].

ЭЖТ может способствовать развитию атеросклероза не только через секрецию биоактивных молекул, но также и через специфические механические эффекты. Например, атеросклеротическая бляшка в коронарных артериях приводит к асимметричному расширению стенки сосуда с положительным ремоделированием [54]. Коронарные поражения, которые окружены эпикардальным жиром, более легко расширяются, чем очаги, окруженные миокардом, поскольку миокард относительно несжимаем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭЖТ – уникальное жировое депо в организме с точки зрения размера его адипоцитов, биохимического состава и метаболической активности. Она имеет значительно более высокие показатели липолиза и липогенеза по сравнению с другими базами висцерального жира. Учитывая его анатомическую близость к сердцу, ЭЖТ взаимодействует локально с коронарными артериями и миокардом. Ее увеличенная толщина коррелирует с висцеральным ожирением и, следовательно, связана с несколькими компонентами метаболического синдрома. Однако до настоящего времени нет убедительных доказательств, что ЭЖТ независимо связана со снижением риска развития ССЗ. При этом ЭЖТ может оказывать местное паракринное действие на сердце и кровообращение, о чем свидетельствует независимая ассоциация ее объема с коронарной кальцификацией. Разумеется, есть множество доказательств того, что ЭЖТ является потенциальной терапевтической целью. Таким образом, будущие клинические и экспериментальные исследования должны быть направлены на выяснение функции эпикардального жира в различных физиологических условиях, а также поиск новых терапевтических стратегий, которые будут ингибировать воспалительные процессы в ЭЖТ.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии источника финансирования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.Jr. 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*. 2009; 120 (6): 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.1640.
- Sacks H.S., Fain J.N. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.* 2007; 153: 907–917. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.03.019.
- Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22 (12): 1311–1319. DOI: 10.1016/j.echo.2009.10.013.
- Payne G.A., Kohr M.C., Tune J.D. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease. *British Journal of Pharmacology*. 2012; 165 (3): 659–669. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01370.x.
- Rohrbach S., Troidl C., Hamm C., Schulz R. Ischemia and reperfusion related myocardial inflammation: A Network of Cells and Mediators Targeting the Cardiomyocyte IUBMB. *Life*. 2015; 67 (2): 110–119. DOI: 10.1002/iub.1352.
- Şengül C., Özveren O. Epicardial adipose tissue: a review of physiology, pathophysiology and clinical applications. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2013; 13 (3): 261–265. DOI: 0.5152/akd.2013.075.
- Iacobellis G., di Gioia C.R., Di V.M., Petramala L., Cotesta D., De Santis V., Vitale D., Tritapepe L., Letizia C. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Horm. Metab. Res.* 2009; 41 (12): 855–860. DOI: 10.1055/s-0029-1231081.
- Antonopoulos A.S., Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J. Physiol.* 2017; 595 (12): 3907–3917. DOI: 10.1113/JP273049.
- Yi W., Sun Y., Yuan Y., Lau W.B., Zheng Q., Wang X., Wang Y., Shang X., Gao E., Koch W.J., Ma X.L. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3, a newly identified adipokine, is a novel antiapoptotic, proangiogenic, and cardioprotective molecule in the ischemic mouse heart. *Circulation*. 2012; 125 (25): 3159–3169. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.099937.
- Barber M.C., Ward R.J., Richards S.E., Salter A.M., Buttery P.J., Vernon R.G., Travers M.T. Ovine adipose tissue monounsaturated fat content is correlated to depot-specific expression of the stearoyl-CoA desaturase gene. *J. Anim. Sci.* 2000; 78 (1): 62–68.
- Pezeskian M., Noori M., Najjarpour-Jabbari H., Abolfathi A., Darabi M., Darabi M., Shaaker M., Shahmohammadi G. Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2009; 7: 125–131.
- Payne G.A., Kohr M.C., Tune J.D. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 165 (3): 659–669. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01370.x.
- Осихов И.А., Беспалова И.Д., Бычков В.А., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева С.Д., Мурашев Б.Ю. Нарушения межклеточных взаимодействий в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (6): 144–153. [Osychov I.A., Bepalova I.D., Bychkov V.A., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Afanasyeva S.D., Murashev B.Yu. Intercellular interactions in the pathogenesis of adipose tissue inflammation in metabolic syndrome. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12 (6): 144–153 (in Russ.)]. doi.org/10.20538/1682-0363-2013-6-144-153.
- Lopaschuk G.D. Metabolic abnormalities in the diabetic heart. *Heart Fail. Rev.* 2002; 7 (2): 149–159.
- Iozzo P. Metabolic toxicity of the heart: insights from molecular imaging. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010; 20 (3): 147–156. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.08.011.
- Iacobellis G., Bianco A.C. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011; 22 (11): 450–457. DOI: 10.1016/j.tem.2011.07.003.
- Fain J.N., Sacks H.S., Bahouth S.W., Tichansky D.S., Madan A.K., Cheema P.S. Human epicardial adipokine messenger RNAs: comparisons of their expression in substernal, subcutaneous, and omental fat. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2010; 59 (1): 379–386.
- Ouwens D.M., Sell H., Greulich S., Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J. Cell Mol. Med.* 2010; 14 (9): 2223–2234. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01141.x.
- Fox C.S., Gona P., Hoffmann U., Porter S.A., Salton C.J., Massaro J.M., Levy D., Larson M.G., D'Agostino R.B.Sr., O'Donnell C.J., Manning W.J. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119 (12): 1586–1591. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828970.
- Hatem S.N., Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2014; 102 (2): 205–213. DOI: 10.1093/cvr/cvu045.
- Corradi D., Maestri R., Callegari S., Pastori P., Goldoni M., Luong T.V., Bordi C. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc. Pathol.* 2004; 13 (6): 313–316. DOI: 10.1016/j.carpath.2004.08.005.
- Mazurek T., Zhang L., Zalewski A., Mannion J. D., Diehl J.T., Arafat H., Sarov-Blat L., O'Brien S., Kei-

- per E.A., Johnson A.G., Martin J., Goldstein B.J., Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003; 108 (20): 2460–2466.
23. Shibasaki I., Nishikimi T., Mochizuki Y., Yamada Y., Yoshitatsu M., Inoue Y., Kuwata T., Ogawa H., Tsuchiya G., Ishimitsu T., Fukuda H. Greater expression of inflammatory cytokines, adrenomedullin, and natriuretic peptide receptor-C in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Regul. Pept.* 2010; 165 (2–3): 210–217. DOI: 10.1016/j.regpep.2010.07.169.
  24. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Borodkina D., Akbashaeva O., Belik E., Karetnikova V., Brel N., Kokov A., Kashtalov V., Barbarash O. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipo-fibrokin indicator profiles post-myocardial infarction. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018; 17 (1): 40. doi.org/10.1186/s12933-018-0679-y.
  25. Verheule S., Tuyls E., Gharaviri A., Hulsmans S., van Hunnik A., Kuiper M., Serroyen J., Zeemering S., Kuipers N.H., Schotten U. Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomyocardial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013; 6: 202–211. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.975144.
  26. Verhagen S.N., Visseren F.L. Perivascular adipose tissue: as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011; 214: 3–10. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.034.
  27. Reilly S.N., Jayaram R., Nahar K., Antoniadis C., Verheule S., Channon K.M., Alp N.J., Schotten U., Casadei B. Atrial sources of reactive oxygen species vary with the duration and substrate of atrial fibrillation: implications for the antiarrhythmic effect of statins. *Circulation*. 2011; 124 (10): 1107–1117. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029223.
  28. Antoniadis C., Demosthenous M., Reilly S., Margaritis M., Zhang M.H., Antonopoulos A., Marinou K., Nahar K., Jayaram R., Tousoulis D., Bakogiannis C., Sayeed R., Triantafyllou C., Koumallos N., Psarros C., Miliou A., Stefanadis C., Channon K.M., Casadei B. Myocardial redox state predicts in-hospital clinical outcome after cardiac surgery effects of short-term pre-operative statin treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (1): 60–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.062.
  29. Mahajan R., Lau D.H., Brooks A.G., Shipp N.J., Manavis J., Wood J.P., Finnie J.W., Samuel C.S., Royce S.G., Twomey D.J., Thanigaimani S., Kalman J.M., Sanders P. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.
  30. Chilukoti R.K., Giese A., Malenke W., Homuth G., Bukowska A., Goette A., Felix S.B., Kanaan J., Wolpert H.G., Evert K., Verheule S., Jais P., Hatem S.N., Lendeckel U., Wolke C. Atrial fibrillation and rapid acute pacing regulate adipocyte/adipositas-related gene expression in the atria. *Int. J. Cardiol.* 2015; 187: 604–613. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.072.
  31. Uchida Y., Uchida Y., Shimoyama E., Hiruta N., Kishimoto T., Watanabe S. Pericoronary adipose tissue as storage and supply site for oxidized low-density lipoprotein in human coronary plaques. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0150862. DOI: 10.1371/journal.pone.0150862.
  32. Wang Y., Lau W.B., Gao E., Tao L., Yuan Y., Li R., Wang X., Koch W.J., Ma X.L. Cardiomyocyte-derived adiponectin is biologically active in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 298 (3): 663–670. DOI: 10.1152/ajpendo.00663.2009.
  33. Zhou Y., Wei Y., Wang L., Wang X., Du X., Sun Z., Dong N., Chen X. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011; 10: 2. DOI: 10.1186/1475-2840-10-2.
  34. Lau W.B., Zhang Y., Zhao J., Liu B., Wang X., Yuan Y., Christopher T.A., Lopez B., Gao E., Koch W.J., Ma X.L., Wang Y. Lymphotoxin- $\alpha$  is a novel adiponectin expression suppressor following myocardial ischemia/reperfusion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 304 (6): 661–667. DOI: 10.1152/ajpendo.00012.2013.
  35. Shibata R., Numaguchi Y., Matsushita K., Sone T., Kubota R., Ohashi T., Ishii M., Kihara S., Walsh K., Ouchi N., Murohara T. Usefulness of adiponectin to predict myocardial salvage following successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101 (12): 1712–1717. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.057.
  36. Wang Y., Lau W.B., Gao E., Tao L., Yuan Y., Li R., Wang X., Koch W.J., Ma X.L. Cardiomyocyte derived adiponectin is biologically active in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 298 (3): 663–670. DOI: 10.1152/ajpendo.00663.2009.
  37. Wong G.W., Wang J., Hug C., Tsao T.S., Lodish H.F. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101: 10302–10307.
  38. Smith C.C., Lim S.Y., Wynne A.M., Sivaraman V., Davidson S.M., Mocanu M.M., Hausenloy D.J., Yellon D.M. Failure of the adipocytokine, resistin, to protect the heart from ischemia-reperfusion injury. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16 (1): 63–71. DOI: 10.1177/1074248410382232.
  39. Iacobellis G., di Gioia C.R., Cotesta D., Petramala L., Travaglini C., De Santis V., Vitale D., Tritapepe L., Leticia C. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm. Metab. Res.* 2009; 41 (3): 227–231. DOI: 10.1055/s-0028-1100412.
  40. Fain J.N., Sacks H.S., Buehrer B., Bahouth S.W., Garrett E., Wolf R.Y., Carter R.A., Tichansky D.S., Madan A.K. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral

- al abdominal depots. *Int. J. Obes (Lond)*. 2008; 32 (5): 810–815. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803790.
41. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10): 812–819. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.031
  42. Беспалова И.Д., Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (1): 20–26. [Bespalova I.D. Leptin as an inducer of inflammation and oxidative stress in metabolic syndrome. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2014; 13 (1): 20–26 (in Russ.)]. doi.org/10.20538/1682-0363-2014-1-20-26.
  43. Wang T.D., Lee W.J., Shih F.Y., Huang C.H., Chang Y.C., Chen W.J., Lee Y.T., Chen M.F. Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (2): 662–669. DOI: 10.1210/jc.2008-0834.
  44. Gorter P.M., van Lindert A.S., de Vos A.M., Meijs M.F., van der Graaf Y., Doevendans P.A., Prokop M., Visseren F.L. Quantification of epicardial and pericoronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008; 197 (2): 896–903.
  45. Nakazato R., Rajani R., Cheng V.Y., Shmilovich H., Nakanishi R., Otaki Y., Gransar H., Slomka P.J., Hayes S.W., Thomson L.E., Friedman J.D., Wong N.D., Shaw L.J., Budoff M., Rozanski A., Berman D.S., Dey D. Weight change modulates epicardial fat burden: A 4-year serial study with non-contrast computed tomography. *Atherosclerosis*. 2012; 220 (1): 139–144. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.014.
  46. Iacobellis G., Willens H.J., Barbaro G., Sharma A.M. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity*. 2008; 16 (4): 887–892. DOI: 10.1038/oby.2008.6.
  47. Salgado-Somoza A., Teijeira-Fernandez E., Rubio J., Couso E., Gonzalez-Juanatey J.R., Eiras S. Coronary artery disease is associated with higher epicardial renin binding protein 4 (RBP4) and lower glucose transporter (GLUT) 4 levels in epicardial and subcutaneous adipose tissue. *Clin. Endocrinol.* 2012; 76 (1): 51–58. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04140.x.
  48. Iacobellis G., Ribaldo M.C., Assael F., Vecchi E., Tiberti C., Zappaterreno A., Di Mario U., Leonetti F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5163–5168. DOI: 10.1210/jc.2003-030698.
  49. Konishi M., Sugiyama S., Sugamura K., Nozaki T., Ohba K., Matsubara J., Matsuzawa Y., Sumida H., Nagayoshi Y., Nakaura T., Awai K., Yamashita Y., Jinnouchi H., Matsui K., Kimura K., Umemura S., Ogawa H. Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2010; 209 (2): 573–578. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.008.
  50. Sade L.E., Eroglu S., Bozbaş H., Ozbicer S., Hayran M., Haberal A., Mıderrisoğlu H. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2009; 204 (2): 580–585. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.038.
  51. Bachar G.N., Dicker D., Kornowski R., Atar E. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (4): 534–538. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.024.
  52. Kim B.J., Kim B.S., Kang J.H. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with arterial stiffness. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (5): 2234–2238. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.013.
  53. Cheng V.Y., Dey D., Tamarappoo B., Nakazato R., Gransar H., Miranda-Peats R., Ramesh A., Wong N.D., Shaw L.J., Slomka P.J., Berman D.S. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2010; 3 (4): 352–360. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.12.013.
  54. Salgado-Somoza A., Teijeira-Fernandez E., Fernandez A.L., Gonzalez-Juanatey J.R., Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010; 299: 202–209. DOI: 10.1152/ajpheart.00120.2010.
  55. Rodriguez A., Fortuno A., Gomez-Ambrosi J., Zalba G., Diez J., Fruhbeck G. The inhibitory effect of leptin on angiotensin II-induced vasoconstriction in vascular smooth muscle cells is mediated via a nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology*. 2007; 148: 324–331. DOI: 10.1210/en.2006-0940.

Поступила в редакцию 06.09.2018

Подписана в печать 09.11.2018

**Учасова Евгения Геннадьевна**, канд. мед наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0003-4321-8977.

**Дылева Юлия Александровна**, канд. мед наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-6890-3287.



Груздева Ольга Викторовна, д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово; доцент, кафедра паталогической физиологии, медицинской и клинической биохимии, КГМУ, г. Кемерово. ORCID iD 0000-0002-7780-829X.

Акбашева Ольга Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0680-8249.

Учасова Евгения Геннадьевна, e-mail: evg.uchasova@yandex.ru.

УДК 616.1-02:616-018.26-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-254-263>

For citation: Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Akbasheva O.E. Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 254–263.

## Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of cardiovascular diseases

Uchasova E.G.<sup>1</sup>, Gruzdeva O.V.<sup>1,2</sup>, Dyleva Yu. A.<sup>1</sup>, Akbasheva O.E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (SIRICICD)*  
6, Sosnovy Blv., Kemerovo, 650002, Russian Federation

<sup>2</sup> *Kemerovo State Medical University (KSMU)*  
22, Vorocshilov Str., Kemerovo, 650056, Russian Federation

<sup>3</sup> *Siberian State Medical University (SSMU)*  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

Visceral adipose tissue is an important predictor of cardiovascular diseases, which carry more risk than total fat accumulation. Epicardial fat, a special form of visceral fat deposited around the heart, is considered an important predictor of the risk of cardiovascular disease, taking into account the production and release of adipocytokines. Recently, the number of experimental and clinical data proving the physiological and metabolic significance of epicardial fat is increasing. The thickness and volume of epicardial adipose tissue (EAT) have a strong correlation with obesity, impaired fasting glucose, insulin resistance, metabolic syndrome and atherosclerosis. Moreover, it is now clear that the connection between EAT and the heart is regulated by complex two directional pathways, since not only adipokines regulate cardiac function, but the heart affects EAT via paracrine signaling. Further study of the molecular mechanisms regulating the interaction between the heart and EAT will improve our understanding of the role of the latter in cardiac physiology and the development of disease mechanisms.

**Key words:** cardiac physiology, metabolic syndrome, atherosclerosis, ischemia.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.