

РОЛЬ ПЕРИВАСКУЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ И НЕАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Учасова Е.Г.¹, Груздева О.В.^{1,2}, Дылева Ю.А.¹, Белик Е.В.¹

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

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Кемерово, Россия

Резюме. Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) окружает большинство крупных кровеносных сосудов и играет важную роль в сосудистом гомеостазе. Недавние исследования показали, что ПВЖТ влияет на вазодилатацию и вазоконстрикцию, что указывает на то, что ПВЖТ регулирует тонус и диаметр сосудов. Адипоцитокины и хемокины, секретируемые из ПВЖТ, по-видимому, имеют прямой доступ к соседней артериальной стенке путем диффузии или через *vasa vasorum*. Установленные данные свидетельствуют о том, что ПВЖТ играет важную роль в атеросклерозе, гипертонии. Недавно появились исследования, в которых изучалась роль ПВЖТ в неатеросклеротических сосудистых заболеваниях, таких как неоинтимальные новообразования, аневризма аорты, артериальная ригидность и васкулит. В этой обзорной статье мы обобщим данные о роли ПВЖТ в патогенезе атеросклероза, гипертонии и неатеросклеротических сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: периваскулярная жировая ткань, адипокины, цитокины, атеросклероз, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания

ROLE OF PERIVASCULAR ADIPOSE TISSUE IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROTIC AND NON- ATHEROSCLEROTIC DISEASES

Uchasova E.G.^a, Gruzdeva O.V.^{a,b}, Dyleva Yu.A.^a, Belik E.V.^a

^a Federal State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

^b Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract. Perivascular adipose tissue surrounds most large blood vessels and plays an important role in vascular homeostasis. Recent studies have shown that perivascular adipose tissue effects vasodilation and vasoconstriction, which indicates that the perivascular adipose tissue regulates tone and diameter of the vessels. Adipocytokines and chemokines, secreted from the perivascular adipose tissue, apparently have direct access

Адрес для переписки:

Учасова Евгения Геннадьевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
Тел.: 8 (3842) 64-05-53.
E-mail: evg.uchasova@yandex.ru

Address for correspondence:

Uchasova Evgenya G.
Federal State Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases
650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy bld, 6.
Phone: 7 (3842) 64-05-53.
E-mail: evg.uchasova@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.Г. Учасова, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик
«Роль периваскулярной жировой ткани в развитии
атеросклеротических и неатеросклеротических
заболеваний» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21,
№ 4. С. 633-642.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-633-642
© Учасова Е.Г. и соавт., 2019

For citation:

E.G. Uchasova, O.V. Gruzdeva, Yu.A. Dyleva, E.V. Belik
“Role of perivascular adipose tissue in the development of
atherosclerotic and non-atherosclerotic diseases”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2019,
Vol. 21, no. 4, pp. 633-642.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-633-642
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-633-642

to the adjacent arterial wall by diffusion, or through *vasa vasorum*. The present data indicate that perivascular adipose tissue plays an important role in atherosclerosis, hypertension. Recently, some studies were performed that examined the role of perivascular adipose tissue in non-atherosclerotic vascular diseases, such as neointimal formation, aortic aneurysm, arterial stiffness and vasculitis. The present review will discuss a role of perivascular adipose tissue in pathogenesis of atherosclerosis, hypertension and non-atherosclerotic vascular diseases.

Keywords: perivascular adipose tissue, adipokines, cytokines, atherosclerosis, hypertension, cardiovascular diseases

Введение

К периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) относят ее скопления вокруг сосудов, жировую клетчатку сосудистых сетей сердца, почек, мышц [9]. ПВЖТ является полноценным фрагментом сосудистой стенки, таким образом, что не один фасциальный слой не отделяет это жировое депо от сосудистой стенки. Отсутствие анатомического барьера предполагает, что медиаторы, такие как адипокины и цитокины, высвобождаемые из ПВЖТ, могут легко получить доступ к стенке кровеносного сосуда. Традиционно считалось, что ПВЖТ просто обеспечивает структурную поддержку кровеносных сосудов, однако за последние два десятилетия она была признана физиологически и метаболически активной эндокринной тканью с важными эффектами на сосудистую функцию и развитие заболеваний [15, 53]. Основная масса жировой ткани это — белая жировая ткань (БелЖТ), содержащаяся в висцеральных и подкожных складах, которая предназначена для хранения и мобилизации энергии. В зависимости от анатомического положения ПВЖТ проявляет признаки как белой, так и бурой жировой ткани (БурЖТ), последняя предназначена для термогенного расхода энергии [6]. Считается, что зрелые адипоциты внутри висцеральных и подкожных жировых складов происходят из клеток-предшественников с различными эмбриологическими линиями [1, 48], в то время как адипоциты ПВЖТ могут отличаться от других адипоцитов в силу их предполагаемого происхождения из предшественников сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) [7, 8]. Дифференциальная экспрессия генов развития *Epi-1*, *Epi-2* и *Nox-A10* предполагает, что адипоциты из анатомически разделенных жировых депо происходят из разных клеток-предшественников [48], что может вызвать фенотипические различия [9]. Периваскулярные коронарные адипоциты меньше и имеют более неправильную форму с меньшим накоплением липидов и сниженным состоянием дифференцировки по сравнению с подкожными и периренальными адипоцитами. Кроме того, экспрессия генов, ассоциированных с адипоцитами, таких как *PPAR γ* , *C/EBP α* и *FABP4*, синтаза жирных кислот, глицерина 3-фосфогидрогеназы 1, липопротеинлипаза, гормон-чувствительная липопротеинлипаза,

мРНК лептина и пептидных уровней, перилипина, и адипонектин ниже в ПВЖТ, чем в подкожных и периренальных жировых тканях [9]. Также периваскулярные адипоциты синтезируют более низкие уровни лептина, *TNF α* , *MSP-1* и адипонектина по сравнению с подкожной жировой тканью [34]. Адипоциты и клеточные компоненты ПВЖТ представляют собой сосудистую фракцию стромы, которая представляет собой гетерогенную популяцию клеток, содержащую различные иммунные клетки (главным образом макрофаги, В- и Т-лимфоциты), эндотелиальные и жировые стромальные клетки, известные своими регенеративными свойствами [4]. Кроме того, внеклеточный матрикс ПВЖТ образован коллагеновыми и эластичными волокнами [35].

Учитывая эти уникальные особенности ПВЖТ, существует большой интерес к пониманию ее роли в развитии сосудистой дисфункции. В различных исследованиях показано, что ПВЖТ у животных оказывает как защитное, так и пагубное воздействие на сосудистую функцию в зависимости от экспериментальной модели и связанных с ней патологических состояний, таких как ожирение и метаболические заболевания, которые влияют на производство и биологическую активность вазоактивных факторов и медиаторов воспаления. Установленные данные также свидетельствуют о том, что дисфункциональный ПВЖТ играет важную роль в развитии атеросклероза и гипертонии, путем частичного повышения инсулинорезистентности [14]. С другой стороны, функция ПВЖТ (как бурой ткани) может вызывать благоприятные метаболические эффекты, связанные не только с увеличением термогенеза, но и окислением свободных жирных кислот для улучшения атеросклероза [8]. В недавних исследованиях было показано, что ПВЖТ также может модулировать развитие других сосудистых заболеваний, включая артериальную ригидность сосудов, аневризму аорты и васкулит.

Периваскулярная жировая ткань и атеросклероз

В связи с тем, что ПВЖТ находится в непосредственном контакте с адвентицией сосудов она играет важную роль в развитии атеросклероза (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Адипоциты ПВЖТ, клетки иммунной системы и фибробласты высвобождают вазоактивные вещества, такие как *NO*, ангиотензин, лептин и адипонектин, которые обладают вазодилатационным действием.

ПВЖТ также выпускает релаксирующий фактор, полученный из адипоцитов, который противодействует вазоконстрикции и тем самым регулирует сосудистый тонус [32]. Как и у других жировых тканей, объем ПВЖТ увеличивается при ожирении. В результате в ПВЖТ запускаются процессы гипоксии, усиливается инфильтрация ткани иммунными клетками (моноциты, лимфоциты и гранулоциты) и продукция провоспалительных адипокинов, цитокинов и хемокинов [51]. Воспаление распространяется на стенку сосуда, вызывая локальную эндотелиальную дисфункцию, в конечном счете способствуя развитию атеросклероза [23, 51]. Более того, защитные антисократительные свойства ПВЖТ, которые присутствуют в здоровом состоянии, отсутствуют у пациентов с ожирением [34].

Фенотипические различия между различными депо ПВЖТ (т.е. БелЖТ-подобная в брюшной ПВЖТ и БурЖТ-подобный в грудной ПВЖТ) могут отражаться в различной восприимчивости ткани к развитию атеросклероза. Так, абдоминальная и грудная ПВЖТ действуют как буфер против токсических уровней жирных кислот в артериальной циркуляции, абдоминальная ПВЖТ очищает жирные кислоты путем хранения жирных кислот, тогда как грудной ПВЖТ делает это путем индукции термогенеза. Экспрессия воспалительных генов и маркеров инфильтрации иммунных клеток (т.е. макрофагов и Т-клеток) выше в абдоминальном ПВЖТ, чем в грудном [36]. Абдоминальная (фенотип БелЖТ) ПВЖТ может способствовать развитию атеросклероза, тогда как грудной (фенотип БурЖТ) ПВЖТ может защитить от развития атеросклероза. Действительно, недавно было показано, что нарушение термогенеза в ПВЖТ приводит к развитию атеросклероза [8]. Таким образом, функционально адаптивный термогенез в ПВЖТ может защитить от развития атеросклероза. Однако вполне вероятно, что ожирение приводит к уменьшению термогенеза в БурЖТ-подобном ПВЖТ, что способствует развитию атеросклероза. В целом ПВЖТ оказывает благотворное влияние на функцию сосуда в здоровых условиях, поскольку она оказывает вазодилатирующее действие и улучшает буферную способность жирных кислот. При ожирении это депо жировой ткани становится дисфункциональным и развиваются вазоконстриктивные эффекты. При нарушении функционирования в ПВЖТ высвобождают повышенные уровни провоспалительных адипокинов, которые способствуют развитию атеросклероза, воздействуя непосредственно на сосудистую стенку [2, 47].

ПВЖТ и гипертония

ПВЖТ выпускает ряд сосудорасширяющих факторов, таких как адипоцитарный фактор ги-

перполяризации (ADRF), лептин, адипонектин, ангиотензин 1-7 (Ang 1-7), перекись водорода и оксида азота (NO) [8, 18, 47]. Кроме того, ПВЖТ продуцирует вазоконстрикторные факторы, такие как ангиотензин II (Ang II) и супероксидный анион [18, 19]. В физиологических условиях ПВЖТ высвобождает вещества для поддержания вазомоторного тонуса. При патофизиологических состояниях периваскулярная жировая ткань подвергается структурным и функциональным изменениям. В ранний период ожирения в ПВЖТ происходит увеличение адаптивного производства NO, вероятно, направленное на защиту сосудистой функции [20]. Однако при установленном ожирении ПВЖТ теряет свои антиконтрактильные свойства за счет увеличения окислительного стресса, что приводит к эндотелиальной дисфункции [20]. Кроме того, при ожирении происходит увеличение лептина, концентрация которого в плазме коррелирует с количеством жировой ткани [45]. Лептин участвует в регуляции тонуса сосудов, хотя механизмы его влияния еще неясны и противоречивы [2, 27]. Сосудистые эффекты лептина, по-видимому, являются результатом двух разных действий: косвенной вазоконстрикции посредством стимуляции симпатической активности на уровне гипоталамуса и прямой вазодилатации, от которой зависит функциональное состояние эндотелия различных сосудов [45]. Эксперименты *in vivo* у крыс показали, что введение лептина снижает артериальное давление путем увеличения NO. В изолированной аорте вазодилатация включает высвобождение NO через механизм, связанный с активацией эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) через Akt-зависимое фосфорилирование eNOS [42]. В брыжеечных артериях крыс лептин вызывает высвобождение гиперполяризующего фактора, полученного из эндотелия [18].

Кроме того, был описан эндотелий-независимый антиконтрактный эффект лептина на Ang II-индуцированные сокращения. У людей лептин вызывает вазодилатацию в подкожной вене и внутренней молочной артерии через эндотелий-независимый механизм [18].

В последние время появились работы, изучающие роль макрофагов в развитии антиконтрактильного эффекта в ПВЖТ. Так, в недавнем исследовании Withers S.B. и соавт. [56] пришли к выводу, что активация макрофагов ответственна за потерю антиконтрактильного эффекта ПВЖТ в воспаленном периваскулярном жире. В другом исследовании Wenzel U.O. и соавт. [55] показали, что истощение моноцитов, которые являются предшественниками макрофагов, предотвращает экспериментально индуцированную гипертензию у мышей. Поэтому вполне возможно, что по-

теря антиконтрактильного эффекта ПВЖТ при гипертонии может быть связана с накоплением провоспалительных факторов, выделяемых макрофагами. Так, уровень TNF α продуцируемый макрофагами в воспаленной ПВЖТ, при гипертонии сильно повышен. Таким образом, ПВЖТ, помимо обеспечения механической поддержки кровеносных сосудов, регулирует тонус гладкой мускулатуры сосудов посредством выпуска адипонектина, лептина и различных воспалительных факторов. Гипертензия связана с нарушением антиконтрактильного эффекта в ПВЖТ, что указывает на роль периваскулярного жира в патогенезе гипертонии.

ПВЖТ и неатеросклеротические заболевания

ПВЖТ и неоинтимальное образование

Неоинтимальное образование инициируется механическим повреждением артериального эндотелия, а затем местным воспалительным клеточным вовлечением, продуцированием хемокинов и факторов роста, которые способствуют миграции VSMC и адвентициальных фибробластов в интимальный слой и неоваскуляризации [21]. ГМК сильно пролиферируют в интима и внеклеточной матрице, в процессе, аналогичном образованию рубца. ПВЖТ высвобождает множество адипокинов и цитокинов, которые потенциально могут регулировать различные стадии образования неоинтимы. У худых мышей адипонектин, продуцируемый ПВЖТ, оказывает противовоспалительное действие для ослабления образования неоинтимальной формации [33]. Напротив, Wang P. и соавт. показали, что висфатин (адипоцитокин с существенным влиянием на метаболизм глюкозы), продуцируемый в ПВЖТ, стимулирует пролиферацию ГМК [54]. В другом исследовании Schroeter M.R. и соавт. обнаружили увеличение экспрессии лептина в сонной артерии после повреждения сосудов [44]. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что рекомбинантный лептин человека значительно увеличивает пролиферацию ГМК *in vitro*, что указывает на то, что ПВЖТ может способствовать образованию неоинтимы посредством локального образования лептина. Лептин также ассоциировался с фенотипическим переключением ГМК на синтетический фенотип посредством активации сигнального пути митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) p38 [31]. Кроме того, при ожирении в периваскулярном жировом депо повышается экспрессия провоспалительного моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), что также способствует пролиферации ГМК [25].

В работе Rudic R.D. и соавт. было показано, что эндотелиальная дисфункция связана с уменьшением образования оксида азота (NO)

за счет нарушения активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и делеции гена eNOS, способствующего реконструированию сосудов, и усиленного образования неоинтимы после лигирования внешней сонной артерии [41]. Кроме того, делеция eNOS вызывала экспрессию фактора роста-1 стромальной клетки, который играет важную роль в рекрутировании клеток-предшественников ГМК в неоинтима [37, 58]. ПВЖТ также может ингибировать продукцию эндотелием NO путем увеличения экспрессии кавеолина-1, что отрицательно регулирует eNOS путем прерывания передачи сигнала на систему кальций/кальмодулин [30]. Эти данные свидетельствуют о том, что ПВЖТ может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции за счет нарушения сигнализации NO, тем самым способствуя образованию неоинтимы.

В настоящее время развитие неоваскуляризации адвентиции связывают с сосудистым рестенозом после повреждения артерии баллоном. Эти неососуды могут служить каналами для воспалительной клеточной транспортировки в поврежденный кровеносный сосуд, а разрывы неососудов потенциально могут способствовать кровоизлиянию внутри бляшки, приводящему к острой окклюзии сосудов [11]. Было продемонстрировано, что человеческие коронарные периваскулярные адипоциты выделяют более высокие уровни биологически активных проангиогенных факторов, чем подкожные адипоциты, что указывает на потенциальную роль в регуляции неоваскуляризации после повреждения сосудов [9]. В различных работах было показано: механическая артериальная травма индуцирует гистологические и фенотипические изменения локально в ПВЖТ, окружающей поврежденную артерию [38, 46]. Воспалительные лейкоциты были обнаружены в ПВЖТ только через 1 день после повреждения баллоном в коронарных артериях свиней, а экспрессия мРНК васкулярных молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM)-1 была увеличена в ПВЖТ через 3 дня после повреждения [46].

Интересно, что воспалительные изменения в ПВЖТ у людей могут обнаруживаться с помощью компьютерной томографии (КТ) [3]. В исследовании Antonopoulos A.S. и соавт. продемонстрировано, что степень воспаления коронарного ПВЖТ коррелирует с индексом поглощения жира (FAI), отражающим изменения баланса между липидной и водной фазой из-за изменений в размере адипоцитов и содержании липидов [3]. Эти данные свидетельствуют о том, что биологические и фенотипические характеристики ПВЖТ могут динамически меняться в ответ на спонтанную дестабилизацию поражением и меха-

ническую травму. Фенотипические изменения в ПВЖТ происходят вскоре после повреждения сосудов, что приводит к изменениям в экспрессии и высвобождении различных хемокинов, цитокинов и адипокинов, которые могут регулировать воспаление, пролиферацию ГМК, неоваскуляризацию.

ПВЖТ и аневризма аорты

С каждым годом растет количество смертей от аневризмы аорты (АА), лишь около 25% пациентов доживают до операции, из них около 50% умирают после операции [29]. АА характеризуются локализованным структурным повреждением стенки аорты, что приводит к прогрессирующей дилатации и разрыву аорты. Формирование аневризмы часто сосуществует с атеросклерозом. Основные патологические особенности АА включают выраженную воспалительную клеточную инфильтрацию, окислительный стресс, активацию металлопротеиназ (ММП) и апоптоз гладкомышечных клеток, которые кумулятивно приводят к деградации внеклеточного матрикса, потере структурной целостности и ослаблению стенки аорты [28]. Воспаление в аорте распространяется по всей стенке сосуда на адвентицию, что говорит о потенциальной роли ПВЖТ в патогенезе АА. Было показано, что наиболее значимым фактором риска для АА является усиление провоспалительного статуса ПВЖТ за счет усиления экспрессии и активности P2X7R-инфламмосомального комплекса [40, 52].

Наработка воспалительными клетками ММП и ГМК является фундаментальным для патогенеза АА [28]. Дефицит ангиопоэтинподобного протеина в ПВЖТ ослабляет активность ММП-2 в сосудах и активирует деградацию внеклеточного матрикса [40]. Ожирение является фактором риска для АА [12]. Thanassoulis G. и соавт. показали, что количество ПВЖТ вокруг грудной и брюшной аорты, оцененное с помощью компьютерной томографии, положительно связано с диаметром аневризмы [49]. В Framingham Heart Study было показано, что местные жировые отложения могут способствовать развитию ремоделирования аорты [17]. Folkesson M. и соавт. изучали характеристики ПВЖТ у пациентов, подвергающихся плановому хирургическому вмешательству, и продемонстрировали, что АА окружена ПВЖТ, обогащенной воспалительными клетками (нейтрофилы, макрофаги, тучные клетки и Т-клетки) и протеазами (катепсин К и S) [17]. В воспаленной ПВЖТ увеличивается количество воспалительных цитокинов и ROS, что дополнительно способствует окислительному стрессу и деградации матрикса в сосудистой стенке. Более того, экспрессия провоспалительного IL-6 была увеличена в ПВЖТ в 4 раза по сравнению

с интимой/медиа тканей АА. Эти данные свидетельствуют о том, что ПВЖТ может играть сложную и многогранную роль в развитии АА.

ПВЖТ и артериальная ригидность

Артериальная ригидность является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, таких как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт и дисфункция почек. Аортальная ригидность преимущественно определяется балансом белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген и эластин, находящихся в артериальной стенке [26]. Коллаген I типа представляет собой коллагеновую изоформу, повышенная экспрессия которого ассоциирована с аортальной ригидностью. Напротив, экспрессия эластина, апротеина, который обеспечивает эластичность артериям, обратно пропорциональна развитию аортальной ригидности. В последних работах есть данные о том, что аортальная жесткость положительно коррелирует с толщиной ПВЖТ, независимо от индекса массы тела [5].

В работе Schnabel R. и соавт. было показано, что IL-6, полученный из ПВЖТ, связан с увеличением аортальной жесткости [43]. Du и соавт. исследовали, способствует ли аортальный ПВЖТ у гиперлипидемических мышей развитию жесткости аорты и ремоделированию посредством секреции IL-6 из ПВЖТ. В своей работе они оценивали внутреннюю механическую жесткость в сегментах аорты *in vivo* по скорости пульсовой волны аорты и в методах *ex vivo* [13]. По сравнению с мышами дикого типа у гиперлипидемических мышей наблюдалась повышенная скорость распространения пульсовой волны в аорте и внутренняя механическая жесткость, которая была связана с более высокой экспрессией коллагена I-го типа и конечных продуктов гликирования. Важно отметить, что у мышей с повышенным уровнем липидов секреция IL-6 из ПВЖТ была выше, чем у мышей дикого типа, а усиленная внутренняя механическая жесткость аорты была отменена нейтрализующим антителом к IL-6 у гиперлипидемических мышей. Эти данные свидетельствуют о том, что дисфункциональный ПВЖТ может способствовать внутренней механической жесткости и ремоделированию посредством усиления продукции IL-6. Chen J.Y. и соавт. сообщили, что медиаторы, высвобождаемые из ПВЖТ, ослабляют активность лизилоксидазы, тем самым способствуя фрагментации эластина и аортальной жесткости [10]. Таким образом, накопление ПВЖТ потенциально может ухудшить устойчивость эластичного волокна и способствует развитию ригидности аорты.

Чтобы исследовать модуляционную роль ПВЖТ в артериальной ригидности, периваскулярную ткань трансплантировали от молодых

мышей (4–6 месяцев) старым мышам (26–28 месяцев) или от старых мышей (получавших темпол (миметик супероксиддисмутаза) на брюшную аорту молодых мышей-реципиентов [16]. Восемь недель спустя после трансплантации ПВЖТ молодые мыши-реципиенты с пересаженной жировой тканью от старых мышей имели большую аортальную активность *in vivo* (увеличенная скорость пульсовой волны аорты) и *ex vivo* (внутренняя механическая жесткость) по сравнению с теми, которым была трансплантирована жировая ткань от молодых доноров. Эти результаты свидетельствуют о том, что окислительный стресс в ПВЖТ может способствовать возраст-зависимой аортальной жесткости посредством увеличения экспрессии коллагена 1-го типа, который потенциально может быть аннулирован целенаправленной антиоксидантной терапией ПВЖТ.

ПВЖТ и синдром васкулита

Васкулит представляет собой гетерогенную группу комплексных расстройств, характеризующихся острым и хроническим воспалительным поражением сосудистой стенки. Ключевым компонентом васкулитов является инфильтрация макрофагов, которая особенно заметна в адвентиции сосудов [24]. Инфильтрация воспалительных клеток в ПВЖТ также была продемонстрирована в васкулитных синдромах [39].

Артериит Такаясу (АТ) является первичной воспалительной болезнью крупных эластичных артерий, таких как аорта и ее основные ветви, с заметным накоплением гранулем. Болезнь характеризуется острой фазой конституциональных симптомов, за которой следует сосудистая фаза, ведущая к артериальному стенозу, окклюзии и иногда образованию аневризмы. Артери-

ит Такаясу диагностируется по типичным клиническим признакам, визуализируется сужение аорты или ее ветвей вблизи их происхождения с помощью обычной компьютерной томографии, магнитно-резонансной ангиографии или ультразвукографии [22]. Интересно отметить, что у пациентов с артериитом Такаясу наблюдалась большая распространенность метаболического синдрома и более высокие уровни лептина и резистина, низкие уровни адипонектина по сравнению с сопоставимым по возрасту контролем [57]. В то время как в нескольких исследованиях была продемонстрирована связь между ПВЖТ и различными васкулитами, однако прямых доказательств патогенной роли ПВЖТ на настоящее время не найдено.

Заключение

Важность ПВЖТ как паракринного модулятора сосудистой функции становится все более очевидной. Сложные механизмы действия ПВЖТ на сосудистые сокращения, вероятно, связаны с патогенезом сосудистой дисфункции при ожирении/метаболическом синдроме, гипертонии и атеросклеротических и неатеросклеротических заболеваниях. Гипоксия, воспаление и окислительный стресс в ПВЖТ приводят к нарушению высвобождения вазоактивных факторов из жировой ткани и нарушению нормальной функции ПВЖТ. До сих пор остается неясным, как дисфункциональная, воспаленная периваскулярная жировая ткань влияет на сосудистую дисфункцию. Однако каким бы ни был конкретный механизм воспаления, который возникает на ранней стадии патогенеза сосудистого заболевания, он может дать направление для поиска новых методов диагностики и лечения.

Список литературы / References

1. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Учасова Е.Г., Фанаскова Е.В., Каретникова В.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2017. Т. 163, № 5. С. 560-563. [Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dyleva Yu.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Uchasova E.G., Fanaskova E.V., Karetnikova V.N., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2017, Vol. 163, no. 5, pp. 560-563. (In Russ.)]
2. Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения // Российский кардиологический журнал, 2016. Т. 4, № 132. С. 14-18. [Ott A.V., Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Resistance to leptin in development of different obesity phenotypes. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2016, Vol. 4, no. 132. pp. 14-18. (In Russ.)]
3. Antonopoulos A.S., Sanna F., Sabharwal N., Thomas S., Oikonomou E.K., Herdman L. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci. Transl. Med.*, 2017, Vol. 9, eaal2658. doi: 10.1126/scitranslmed.aal2658.

4. Bourlier V., Zakaroff-Girard A., Miranville A., de Barros S., Maumus M., Sengenès C. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. *Circulation*, 2008, Vol. 11, pp. 806-815.
5. Britton K.A., Wang N., Palmisano J., Corsini E., Schlett C.L., Hoffmann U. Thoracic periaortic and visceral adipose tissue and their cross-sectional associations with measures of vascular function. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, Vol. 21, no. 7, pp. 1496-1503.
6. Brown N.K., Zhou Z., Zhang J., Zeng R., Wu J., Eitzman D.T., Chen Y.E., Chang L. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014, Vol. 34, no. 8, pp. 1621-1630.
7. Cai X., Lin Y., Hauschka P.V., Grottkau B.E. Adipose stem cells originate from perivascular cells. *Biol. Cell*, 2011, Vol. 103, pp. 435-447.
8. Chang L., Villacorta L., Li R., Hamblin M., Xu W., Dou C., Zhang J., Wu J., Zeng R., Chen Y.E. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis. *Circulation*, 2012, Vol. 126, pp. 1067-1078.
9. Chatterjee T.K., Stoll L.L., Denning G.M., Harrelson A., Blomkalns A.L., Idelman G., Rothenberg F.G., Neltner B., Romig-Martin S.A., Dickson E.W., Rudich S., Weintraub N.L. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: Influence of high-fat feeding. *Circ. Res.*, 2009, Vol. 104, pp. 541-549.
10. Chen J.Y., Tsai P.J., Tai H.C., Tsai R.L., Chang Y.T., Wang M.C., Chiou Y.W., Yeh M.L., Tang M.J., Lam C.F., Shieh S.C., Li Y.H., Tsai W.C., Chou C.H., Lin L.J., Wu H.L., Tsai Y.S. Increased aortic stiffness and attenuated lysyl oxidase activity in obesity significance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2013, Vol. 33, pp. 839-846.
11. Chen Y.C., Huang, A.L., Kyaw T.S., Bobik A., Peter K. Atherosclerotic plaque rupture: identifying the straw that breaks the camel's back. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2016, Vol. 36, pp. 63-72.
12. Cronin O., Walker P. J., Gollidge J. The association of obesity with abdominal aortic aneurysm presence and growth. *Atherosclerosis*, 2013, Vol. 226, pp. 321-327.
13. Du B., Ouyang A., Eng J.S., Fleenor B.S. Aortic perivascular adipose-derived interleukin-6 contributes to arterial stiffness in low-density lipoprotein receptor deficient mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2015, Vol. 308, pp. 1382-1390.
14. Fernández-Alfonso M.S., Somoza B., Tsvetkov D., Kuczmanski A., Dashwood M., Gil-Ortega M. Role of perivascular adipose tissue in health and disease. *Compr. Physiol.*, 2018, Vol. 8, pp. 23-59.
15. Fitzgibbons T.P., Czech M.P. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J. Am. Heart Assoc.*, 2014, Vol. 3, e000582. doi: 10.1161/JAHA.113.000582.
16. Fleenor B.S., Eng J.S., Sindler A.L., Pham B.T., Kloor J.D., Seals D.R. Superoxide signaling in perivascular adipose tissue promotes age-related artery stiffness. *Aging Cell*, 2014, Vol. 13, pp. 576-578.
17. Folkesson M., Vorkapic E., Gulbins E., Japtok L., Kleuser B., Welander M., Länne T., Wågsäter D. Inflammatory cells, ceramides, and expression of proteases in perivascular adipose tissue adjacent to human abdominal aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.*, 2017, Vol. 65, pp. 1171-1179.
18. Gálvez-Prieto B., Somoza B., Gil-Ortega M., García-Prieto C.F., de Las Heras A.I., González M.C., Arribas S., Arangué I., Bolbrinker J., Kreutz R., Ruiz-Gayo M., Fernández-Alfonso M.S. Anticontractile effect of perivascular adipose tissue and leptin are reduced in hypertension. *Front. Pharmacol.*, 2012, Vol. 3, p. 103.
19. Gao Y.J., Takemori K., Su L.Y., An W.S., Lu C., Sharma A.M., Lee R.M. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion. *Cardiovasc. Res.*, 2006, Vol. 71, pp. 363-373.
20. Gil-Ortega M., Condezo-Hoyos L., García-Prieto C.F., Arribas S.M., González M.C., Arangué I., Ruiz-Gayo M., Somoza B., Fernández-Alfonso M.S. Imbalance between pro and anti-oxidant mechanisms in perivascular adipose tissue aggravates long-term high-fat diet-derived endothelial dysfunction. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, no. 4, e95312. doi: 10.1371/journal.pone.0095312.
21. Goel S.A., Guo L.W., Liu B., Kent K.C. Mechanisms of post-intervention arterial remodelling. *Cardiovasc. Res.*, 2012, Vol. 96, pp. 363-371.
22. Gotway M.B., Araoz P.A., Macedo T.A., Stanson A.W., Higgins C.B., Ring E.J., Dawn S.K., Webb W.R., Leung J.W., Reddy G.P. Imaging findings in Takayasu's arteritis. *Am. J. Roentgenol.*, 2005, Vol. 184, pp. 1945-1950.
23. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Borodkina D., Akbasheva 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, Vol. 17, p. 40.
24. Hansson G.K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat. Immunol.*, 2011, Vol. 12, pp. 204-212.
25. Horimatsu T., Kim H.W., Weintraub N.L. The role of perivascular adipose tissue in non-atherosclerotic vascular disease. *Front. Physiol.*, 2017, Vol. 8, p. 969.
26. Kitzman D.W., Herrington D.M., Brubaker P.H., Moore J.B., Eggebeen J., Haykowsky M.J. Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Hypertension*, 2013, Vol. 61, pp. 112-119.
27. Knudson J.D., Payne G.A., Borbouse L., Tune J.D. Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2008, Vol. 10, pp. 434-439.

28. Kuivaniemi H., Ryer E.J., Elmore J.R., Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2015, Vol. 13, pp. 975-987.
29. Lederle F.A., Johnson G.R., Wilson S.E., Ballard D.J., Jordan W.D. Jr., Blebea J., Littooy F.N., Freischlag J.A., Bandyk D., Rapp J.H., Salam A.A. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA*, 2002, Vol. 287, pp. 2968-2972.
30. Lee M.H., Chen S.J., Tsao C.M., Wu C.C. Perivascular adipose tissue inhibits endothelial function of rat aortas via caveolin-1. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, e99947. doi:10.1371/journal.pone.0099947.
31. Li H., Wang Y.P., Zhang L.N., Tian G. Perivascular adipose tissue derived leptin promotes vascular smooth muscle cell phenotypic switching via p38 mitogen-activated protein kinase in metabolic syndrome rats. *Exp. Biol. Med.*, 2014, Vol. 239, pp. 954-965.
32. Lohn M., Dubrovskaya G., Lauterbach B., Luft F.C., Gollasch M., Sharma A.M., Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J.: Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, 2002, Vol. 16, pp. 1057-1063.
33. Matsuda M., Shimomura I., Sata M., Arita Y., Nishida M., Maeda N., Kumada M., Okamoto Y., Nagaretani H., Nishizawa H., Kishida K., Komuro R., Ouchi N., Kihara S., Nagai R., Funahashi T., Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis the missing link of adipovascular axis. *J. Biol. Chem.*, 2002, Vol. 277, pp. 37487-37491.
34. Mauro C.R., Ilonzo G., Nguyen B.T., Yu P., Tao M., Gao I., Seidman M.A., Nguyen L.L., Ozaki C.K. Attenuated adiposopathy in perivascular adipose tissue compared with subcutaneous human adipose tissue. *Am. J. Surg.*, 2013, Vol. 206, pp. 241-244.
35. Miao C.Y., Li Z.Y. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. *Br. J. Pharmacol.*, 2012, Vol. 165, pp. 643-658.
36. Padilla J., Jenkins N.T., Vieira-Potter V.J., Laughlin M.H. Divergent phenotype of rat thoracic and abdominal perivascular adipose tissues. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2013, Vol. 304, pp. 543-552.
37. Payne G.A., Bohlen H.G., Dincer U.D., Borbouse L., Tune J.D. Periadventitial adipose tissue impairs coronary endothelial function via PKC beta-dependent phosphorylation of nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2009, Vol. 297, pp. 460-465.
38. Rajshaker S., Manka D., Blomkalns A.L., Chatterjee T.K., Stoll L.L., Weintraub N.L. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2010, Vol. 10, pp. 191-196.
39. Richards B.L., March L., Gabriel S.E. Epidemiology of large-vessel vasculidities. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2010, Vol. 24, pp. 871-883.
40. Rossi C., Santini E., Chiarugi M., Salvati A., Comassi M., Vitolo E., Solini A. The complex P2X7 receptor/ inflammasome in perivascular fat tissue of heavy smokers. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2014, Vol. 44, pp. 295-302.
41. Rudic R.D., Shesely E. G., Maeda N., Smithies O., Segal S.S., Sessa W.C. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *J. Clin. Invest.*, 1998, Vol. 101, pp. 731-736.
42. Sahin A.S., Bariskaner H., Gökbel H., Okudan N. The dual effects of leptin on aortic rings with and without endothelium isolated from streptozotocin-induced diabetic rats. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 2009, Vol. 31, pp. 325-329.
43. Schnabel R., Larson M.G., Dupuis J., Lunetta K.L., Lipinska I., Meigs J.B., Yin X., Rong J., Vita J.A., Newton-Cheh C., Levy D., Keaney J.F. Jr, Vasan R.S., Mitchell G.F., Benjamin E.J. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection. *Hypertension*, 2008, Vol. 51, pp. 1651-1657.
44. Schroeter M.R., Eschholz N., Herzberg S., Jerchel I., Leifheit-Nestler M., Czepluch F.S., Chalikias G., Konstantinides S., Schäfer K. Leptin dependent and leptin independent paracrine effects of perivascular adipose tissue on neointima formation significance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2013, Vol. 33, pp. 980-987.
45. Somoza B., Guzmán R., Cano V., Merino B., Ramos P., Díez-Fernández C. Fernández-Alfonso M.S., Ruiz-Gayo M. Induction of cardiac uncoupling protein-2 expression and adenosine 5-monophosphate-activated protein kinase phosphorylation during early states of diet-induced obesity in mice. *Endocrinology*, 2007, Vol. 148, pp. 924-931.
46. Takaoka M., Suzuki H., Shioda S., Sekikawa, K., Saito Y., Nagai R., Sata M. Endovascular injury induces rapid phenotypic changes in perivascular adipose tissue. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, Vol. 30, pp. 1576-1582.
47. Tanaka K., Sata M. Roles of Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of atherosclerosis. *Front. Physiol.*, Vol. 9, p. 3.
48. Tchkonina T., Lenburg M., Thomou T., Giorgadze N., Frampton G., Pirtskhalava T., Cartwright A., Cartwright M., Flanagan J., Karagiannides I., Gerry N., Forse R.A., Tchoukalova Y., Jensen M.D., Pothoulakis C., Kirkland J.L. Identification of depot-specific human fat cell progenitors through distinct expression profiles and developmental gene patterns. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007, Vol. 292, pp. 298-307.
49. Thanassoulis G., Massaro J.M., Corsini E., Rogers I., Schlett C.L., Meigs J.B., Hoffmann U., O'Donnell C.J., Fox C.S. Periaortic adipose tissue and aortic dimensions in the Framingham Heart Study. *J. Am. Heart Assoc.*, 2012, Vol. 1, e000885. doi:10.1161/JAHA.112.000885.
50. Tian Z., Miyata K., Tazume H., Sakaguchi H., Kadomatsu T., Horio E., Komohara Y., Araki K., Hirata Y., Tabata M., Takanashi S., Takeya M., Hao H., Shimabukuro M., Sata M., Kawasuji M., Oike Y. Perivascular adipose

tissue-secreted angiopoietin-like protein 2 (Angptl2) accelerates neointimal hyperplasia after endovascular injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2013, Vol. 57, pp. 1-12.

51. van Dam A.D., Boon M.R., Berbée J.F.P., Rensen P.C.N., van Harmelen V. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development. *Eur. J. Pharmacol.*, 2017, Vol. 816, pp. 82-92.

52. Vardulaki K.A., Walker N.M., Day N.E., Duffy S.W., Ashton H.A., Scott R.A. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br. J. Surg.*, 2000, Vol. 87, pp. 195-200.

53. Verhagen S.N., Visseren F.L. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2011, Vol. 214, pp. 3-10.

54. Wang P., Xu T.Y., Guan Y.F., Su D.F., Fan G.R., Miao C.Y. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide. *Cardiovasc. Res.*, 2009, Vol. 81, pp. 370-380.

55. Wenzel U.O., Bode M., Köhl J., Ehmke H. A pathogenic role of complement in arterial hypertension and hypertensive end organ damage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2017, Vol. 312, no. 3, pp. 349-354.

56. Withers S.B., Agabiti-Rosei C., Livingstone D.M., Little M.C., Aslam R., Malik R.A., Heagerty A.M. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2011, Vol. 31, no. 4, pp. 908-913.

57. Yilmaz H., Gerdan V., Kozaci D., Solmaz D., Akar S., Can G., Gulcu A., Goktay Y., Sari I., Birlik M., Akkoc N., Onen F. Ghrelin and adipokines as circulating markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2012, Vol. 14, p. 272.

58. Zhang L.N., Wilson D.W., Cunha V.D., Sullivan M.E., Vergona R., Rutledge J.C., Wang Y.X. Endothelial NO synthase deficiency promotes smooth muscle progenitor cells in association with upregulation of stromal cell derived factor-1a in a mouse model of carotid artery ligation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, Vol. 26, pp. 765-772.

Авторы:

Учасова Е.Г. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Груздева О.В. — д.м.н., заведующая лабораторией исследования гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; доцент кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

Authors:

Uchasova E.G., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Homeostasis Research, Federal State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Gruzdeva O.V., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Homeostasis Research, Federal State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Medical and Clinical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Дылева Ю.А. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Dyleva Yu.A., PhD (Medicine), |Senior Research Associate, Laboratory of Homeostasis Research, Federal State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Белик Е.В. — младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Belik E.V., Junior Research Associate, Laboratory of Homeostasis Research, Federal State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 04.09.2018
Принята к печати 19.09.2018

Received 04.09.2018
Accepted 19.09.2018