



## Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Ким О. Т., Дадаева В. А., Королев А. И., Драпкина О. М.

Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) является активным регулятором сосудистого гомеостаза. В физиологических условиях она поддерживает нормальную функцию сосудов, выделяя антиатерогенные, противовоспалительные и вазодилатирующие биологически активные вещества. Дисфункциональная периваскулярная жировая ткань секретирует провоспалительные цитокины и адипокины, играющие важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В этом обзоре рассматривается функция периваскулярной жировой ткани в норме и патологии, ее вклад в патогенез атеросклероза, артериальной гипертензии, аневризмы аорты и васкулитных синдромов. Кроме того, представлены новые методы неинвазивного исследования ПВЖТ и потенциальные стратегии для таргетного лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** периваскулярная жировая ткань, атеросклероз, артериальная гипертензия, аневризма аорты, васкулиты, хроническое воспаление.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Ким О. Т.\* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696, Дадаева В. А. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0348-

4480, Королев А. И. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9830-8959, Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
olgakimt06@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, FAI — аттенуация жировой ткани, eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота, NO — оксид азота, TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста  $\beta$ , TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ , IL — интерлейкин, IFN- $\gamma$  — интерферон  $\gamma$ , MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4, UCP-1 — разобщающий белок 1.

Рукопись получена 28.06.2021

Рецензия получена 17.07.2021

Принята к публикации 29.07.2021



**Для цитирования:** Ким О. Т., Дадаева В. А., Королев А. И., Драпкина О. М. Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4567. doi:10.15829/1560-4071-2021-4567

## Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease

Kim O. T., Dadaeva V. A., Korolev A. I., Drapkina O. M.

Perivascular adipose tissue (PVAT) is an active regulator of vascular homeostasis. In physiological conditions, it maintains normal function of vessels, releasing antiatherogenic, anti-inflammatory and vasodilating biologically active substances. Dysfunctional PVAT secretes pro-inflammatory cytokines and adipokines, which play an important role in the development of cardiovascular diseases. This review considers the PVAT function in health and disease, its contribution to the pathogenesis of atherosclerosis, hypertension, aortic aneurysm and vasculitis. In addition, novel methods of non-invasive PVAT assessment and potential strategies for targeted treatment of cardiovascular diseases are presented.

**Keywords:** perivascular adipose tissue, atherosclerosis, hypertension, aortic aneurysm, vasculitis, chronic inflammation.

**Relationships and Activities:** none.

National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Kim O. T.\* ORCID: 0000-0002-0332-7696, Dadaeva V. A. ORCID: 0000-0002-0348-4480, Korolev A. I. ORCID: 0000-0001-9830-8959, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
olgakimt06@gmail.com

**Received:** 28.06.2021 **Revision Received:** 17.07.2021 **Accepted:** 29.07.2021

**For citation:** Kim O. T., Dadaeva V. A., Korolev A. I., Drapkina O. M. Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4567. doi:10.15829/1560-4071-2021-4567

Хотя последние крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали относительную стабилизацию смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире, они остаются ведущей причиной смертности, ежегодно унося ~17,9 млн жизней [1]. При этом стремительно растущая распространенность ожирения дает основания также предполагать рост заболеваемости ССЗ и смертности от них в ближайшем будущем [2].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что жировая ткань является не только крупнейшим резервуаром энергии в организме, но и сложным эндокринным органом, продуцирующим ряд адипокинов, цитокинов и хемокинов, играющих важную роль в поддержании гомеостаза организма [3].

Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) долгое время не привлекала к себе внимания и обычно отделялась от кровеносного сосуда при исследованиях.

Ситуация изменилась в 1991г, когда было доказано, что в присутствии ПВЖТ значительно снижается чувствительность сосудистой стенки к норэпинефрину. Дальнейшие исследования в области физиологии жировой ткани предоставляли все больше доказательств о значительном воздействии ПВЖТ на сердечно-сосудистую систему [3].

### Материал и методы

Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз Pubmed и Elibrary, по ключевым словам: “perivascular adipose tissue”, “периваскулярная жировая ткань”, “brown adipose tissue”, “бурая жировая ткань”, годы поиска — 2016-2021гг, а также в атласе протеома человека Human Protein Atlas.

### Физиология ПВЖТ в норме и при патологии

ПВЖТ — это жировая ткань, окружающая артерии, крупные вены, артериолы и мелкие сосуды, расположенные в поперечнополосатой мускулатуре, а также вокруг почечной артерии и вены в почечной лоханке. В крупных сосудах ПВЖТ прилегает к адвентициальному слою сосудистой стенки без разделяющей фасции, в мелких сосудах периваскулярные адипоциты являются неотъемлемой частью сосудистой стенки [4]. ПВЖТ составляет ~3% от общей массы жировой ткани тела [5].

Особенностью ПВЖТ является ее фенотипическая и функциональная гетерогенность. В грудной периаортальной жировой ткани преобладают бурые адипоциты, содержащие небольшие липидные капли, большое количество митохондрий и экспрессирующие специфический белок UCP-1. Жировая ткань, окружающая брюшную аорту и сосуды брыжейки, имеет большее количество белых адипоцитов с одной большой липидной каплей, инфильтрирована макрофагами и имеет профиль секретома, характерный для белой жировой ткани [6]. Белая жировая ткань является основным видом жировой ткани у взрослых людей и составляет 10-20% массы тела. Она служит главным органом для накопления энергии в форме триацилглицеролов, а также действует как эндокринный орган, который производит и высвобождает биологически активные соединения, регулирующие метаболический и сердечно-сосудистый гомеостаз. Бурая жировая ткань играет решающую роль в процессе недрожательного термогенеза, вырабатывая тепло и ускоряя метаболизм глюкозы и липидов. Кроме того, в ПВЖТ были обнаружены бежевые (“брайтовые”) адипоциты, которые могут превращаться в бурые или белые адипоциты в зависимости от условий окружающей среды [7]. Адипоциты ПВЖТ не окончательно дифференцированы, меньше по размеру, накапливают меньше

Таблица 1

Цитокины и адипокины жировой ткани и их функция

Факторы, продуцируемые жировой тканью	Основные функции
Белая жировая ткань	
Лептин	Регуляция аппетита, ингибирование абсорбции глюкозы, индукция воспаления, ангиогенеза, апоптоза
Резистин, RBP4	Индукция воспаления, липолиза, подавление действия инсулина
Ангиотензин	Вазоконстрикция, индукция воспаления, фиброобразования и тромбообразования, усиление липогенеза, подавление липолиза
Альдостерон	Регуляция натрий-калиевого баланса, индукция воспаления
TGF-β	Регуляция пролиферации, клеточной дифференцировки и апоптоза, индукция воспаления
TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8	Индукция воспаления
PAI-1	Ингибирование фибринолиза
MCP-1	Хемотаксис иммунных клеток к участкам воспаления
VEGF	Активация ангиогенеза
Аполипопротеин E	Транспорт липидов
Адипонектин, оментин	Ингибирование воспаления, регуляция метаболизма глюкозы и липидов
VCAM-1, ICAM-1, L-, E-, P-селектины	Адгезия лейкоцитов к эндотелию
NO, H <sub>2</sub> S, EDHF, простаглицлин	Вазодилатация
Матриксные металлопротеиназы MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-12, MMP-13 MMP-14, MMP-16, MMP-24	Деградация внеклеточного матрикса
Буря жировая ткань	
UCP-1	Окисление глюкозы и жирных кислот с выработкой тепла, ускорение метаболизма

**Сокращения:** EDHF — гиперполяризующий фактор эндотелия, H<sub>2</sub>S — сероводород, ICAM-1 — межклеточная молекула адгезии 1, IL — интерлейкин, MMP — матриксная металлопротеиназа, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, NO — оксид азота, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4, TGF-β — трансформирующий фактор роста β, TNF-α — фактор некроза опухоли α, UCP-1 — разобщающий белок 1, VCAM-1 — васкулярная молекула клеточной адгезии 1, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

липидных капель, имеют более неправильную форму по сравнению с подкожными или периренальными адипоцитами, и обладают повышенной способностью привлекать иммунные клетки и индуцировать неоангиогенез [8].

Кроме адипоцитов, жировая ткань содержит межадипоцитарную стромальную фракцию, включающую мультипотентные стволовые клетки, эндотелиоциты и миоциты, фибробласты и полный спектр иммунных клеток (макрофаги, субпопуляции лимфоцитов, дендритные клетки и др.) [9].

С помощью транскриптомного анализа было установлено, что 74% (n=14491) всех белков человека (n=19670) экспрессируются в жировой ткани с различной степенью специфичности. Функция многих из них изучена не до конца. Характеристики наиболее изученных факторов, экспрессирующихся в жировой ткани и оказывающих значимое влияние на сердечно-сосудистую систему, представлены в таблице 1 [10].

В физиологических условиях ПВЖТ секретирует вазопротективные агенты, которые способствуют расширению сосудов и оказывают противовоспалительное, антиадгезионное и антиоксидантное действие, направленное на обеспечение гемодинамических и метаболических потребностей органов. Иммунные клетки активно взаимодействуют с адипоцитами для поддержания баланса цитокинов и регуляции воспалительных реакций на внешние раздражители [11].

При хроническом избытке калорий ПВЖТ подвергается патологическому ремоделированию: наблюдается гипертрофия и гипоксия адипоцитов, нарушение их буферной способности и некроз. Этот процесс сопровождается сдвигом секреторного профиля в сторону прооксидантного, провоспалительного и вазоконстрикторного действия, лежащих в основе структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы [12] (рис. 1).

### ПВЖТ и атеросклероз

Современная теория “изнутри наружу” гласит, что повреждение эндотелия сосуда является начальной стадией атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция ведет к накоплению липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в интимае и адгезии моноцитов из кровотока, последующему превращению их в макрофаги и образованию пенистых клеток. В интимае макрофаги вызывают локальное воспаление, секретирова воспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6 и др.), которые способствуют дальнейшему привлечению иммунных клеток в очаг поражения. Далее воспаление интимы распространяется на среднюю и адвентициальную оболочку и ПВЖТ [13].

Роль повреждения эндотелия в манифестации атеросклеротического процесса подтверждается тем,

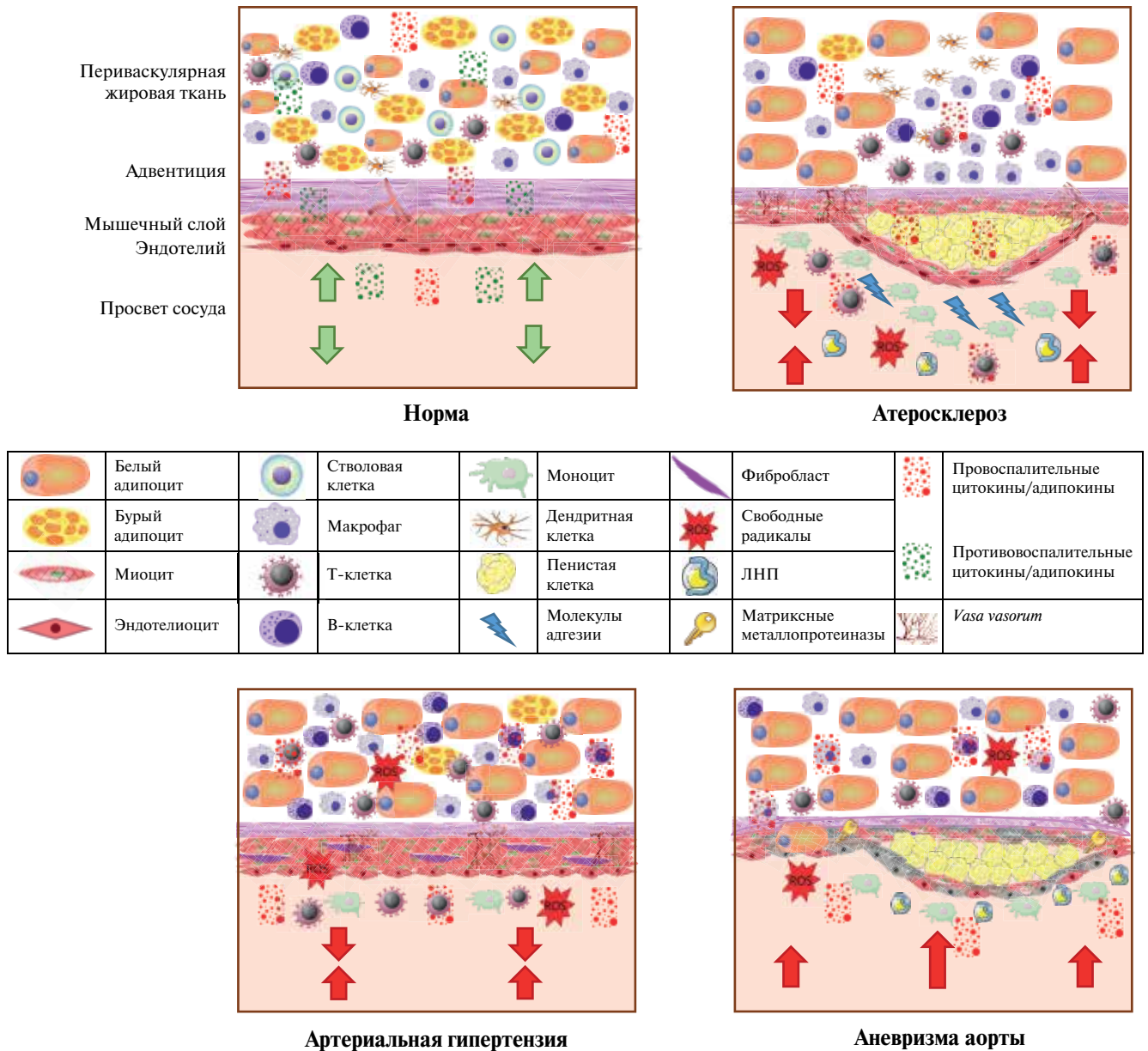
что бляшки чаще всего находятся в зонах бифуркаций и изгибов крупных сосудов. В этих областях в период изгнания крови из сердца чаще возникают завихрения, которые обнаруживаются чувствительными к ним эндотелиальными ресничками. Нарушение кровотока модулирует экспрессию и структуру белков межклеточных соединений, связанных с проницаемостью в эндотелиальных клетках. Эндотелиальный барьер становится проницаемым для липопротеинов, что приводит к накоплению и секвестрации ЛНП в интимае [14]. В эксперименте на животных повреждение эндотелия, вызванное введением проволоки, активировало воспалительные цитокины, снижало уровень адипонектина и усиливало неоинтимальную гиперплазию [15].

Согласно другой гипотезе, начальными явлениями коронарного атеросклероза являются увеличение толщины интимы с возрастом, нарушение диффузии кислорода, гипоксия клеток и компенсаторная неоваскуляризация интимы за счет *vasa vasorum*. В новообразованных сосудах отсутствуют муральные клетки, стабилизирующие структуру сосудов, что делает их проницаемыми для липопротеинов и воспалительных клеток. Накопление ЛНП в интимае ведет к закупорке *vasa vasorum*, ишемии стенки основного сосуда и манифестации воспалительного процесса [16].

Тем не менее накопились доказательства, что действие ПВЖТ “снаружи внутрь” оказывает значительно больше влияния на процесс атерогенеза, чем это считалось ранее.

Важность действия ПВЖТ на прилегающую сосудистую стенку подтверждается связью между региональным количеством ПВЖТ и атеросклеротическими бляшками в подлежащей коронарной артерии. У людей коронарные артерии, окруженные большим количеством ПВЖТ, имеют наибольшую предрасположенность к развитию атеросклероза. Для сравнения, коронарные артерии мышей лишены ПВЖТ, и они устойчивы к развитию атеросклероза [17].

Исследования на животных выявили преимущественное накопление ПВЖТ с гипертрофированными адипоцитами в участках сосудов, более склонных к атеросклерозу [18]. У мышей с дефицитом аполипопротеина Е, склонных к гиперлипидемическому атеросклерозу, основным местом скопления сосудистых воспалительных клеток была адвентиция, а не интима. В аорте воспалительные клетки были плотно сгруппированными на границе адвентиция и ПВЖТ, что свидетельствует об участии ПВЖТ в воспалительном процессе. Трансплантация участка висцеральной жировой ткани рядом с правой общей сонной артерией мышам с дефицитом аполипопротеина Е привела к более крупным атеросклеротическим поражениям и большей экспрессии провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, по сравнению с мышами, которым была



**Рис. 1.** Механизмы действия ПВЖТ в норме и в патогенезе ССЗ.  
**Сокращение:** ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

трансплантирована подкожная жировая ткань [19]. Трансплантация ПВЖТ на сонную артерию усиливала патологическое ремоделирование посредством воспаления и неоваскуляризации после созданного проволоккой повреждения эндотелия [20].

При патоморфологическом исследовании поперечных срезов левой передней нисходящей коронарной артерии объем ПВЖТ положительно коррелировал с такими характеристиками бляшки, как инфильтрация макрофагами и лимфоцитами. Также у значительного количества людей был обнаружен больший объем ПВЖТ при наличии неблагоприятного кардиометаболического риска на фоне нормального индекса массы тела [21].

Дисфункциональная ПВЖТ продуцирует провоспалительные адипокины и цитокины, которые могут проникать в сосудистую стенку путем диффузии или через *vasa vasorum*. Воспалительные цитокины модулируют активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), при этом снижается выработка NO, обладающей множественными антиатерогенными свойствами, такими как контроль пролиферации гладких мышц сосудов, ингибирование агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и воспаления сосудов [22, 23]. Относительно недавно было показано, что eNOS экспрессируется не только в эндотелии, но и в ПВЖТ, а полученный из нее NO можно визуализировать *in situ* с помощью флуоресцентного анализа [5].



Моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1) способствует захвату моноцитов из сосудистого русла и превращению их в макрофаги, где они, в свою очередь, поляризуются в фенотип M1 и секретируют большое количество провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  и др.). Белки VCAM-1, ICAM-1 и селектины способствуют адгезии макрофагов к эндотелию. Активация ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) ведет к гиперкоагуляции. Резистин, фактор роста эндотелия сосудов и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) стимулируют пролиферацию гладких мышц сосудов и неоваскуляризации *vasa vasorum*, что усиливает прямую передачу провоспалительных цитокинов между сосудистой стенкой и ПВЖТ [19]. Примечательно, что при гипертензии, не вызванной ожирением, инфильтрация иммунными клетками в ПВЖТ была выражена сильнее, чем в не-ПВЖТ [24].

Следовательно, связь между состоянием сосудистой стенки и ПВЖТ является двунаправленной, и последняя оказывает прямое локальное действие, действуя через многочисленные адипокины и цитокины.

#### ПВЖТ и артериальная гипертензия

Хотя этиология артериальной гипертензии (АГ) является многофакторной, ее развитие можно частично отнести к эндокринным эффектам жировой ткани. АГ связана с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и усилением оксидативного стресса сосудов. Практически все компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, кроме ренина, экспрессируются в ПВЖТ [11].

Дисфункциональная жировая ткань усиливает экспрессию ангиотензина II, который обладает не только вазоконстрикторным действием, но и индуцирует выработку провоспалительных цитокинов IL-6, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  из-за увеличения инфильтрации иммунных клеток в окружающие ткани [25]. Альдостерон влияет на реабсорбцию натрия и экскрецию калия почками, косвенно влияя на объем крови и артериальное давление (АД). Также он способствует ремоделированию сосудов, усиливая воспалительный процесс и пролиферацию гладкомышечных клеток [26].

Кроме компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункциональная жировая ткань продуцирует большое количество провоспалительных адипокинов/цитокинов, таких как члены суперсемейства TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, лептин, висфатин, резистин, RBP4, MCP-1, PAI-1 и др., а выработка факторов релаксации и противовоспалительных адипокинов, напротив, снижается. В совокупном итоге смещение равновесия в сторону проконтрактильных, пролиферативных, провоспалительных и фиброзообразующих факторов приво-

дит к сужению и снижению эластичности сосудов, увеличению скорости пульсовой волны и повышению уровня АД [27].

Также некоторые исследователи предполагают, что дисфункция ПВЖТ может быть одной из причин резистентной АГ, предположительно, за счет воздействия на калиевые каналы миоцитов сосудистой стенки и других еще неизвестных механизмов [28].

#### ПВЖТ и аневризмы аорты

Аневризмы аорты являются вторым наиболее распространенным заболеванием, поражающим аорту после атеросклероза, и 15-ой ведущей причиной смерти у лиц в возрасте  $\geq 55$  лет. Факторами риска являются возраст, пол, диета с высоким содержанием жиров, курение и АГ. Образование аневризмы часто сосуществует с атеросклерозом и коррелирует с уровнем абдоминального ожирения. Брюшная часть аорты является наиболее частым местом для этой патологии, что, вероятно, связано с различием морфологии ПВЖТ, окружающих грудной и брюшной отдел аорты [29].

Патологические изменения при аневризме аорты в основном проявляются в медиальном и адвентициальном слое. Установлено, что гипоперфузия сосудистой стенки из-за артериосклероза *vasa vasorum* может вызвать образование аневризмы. Также в патогенезе аневризматической дегенерации аорты лежат инфильтрация воспалительными клетками, разрушение эластина и коллагена матриксными металлопротеиназами, вырабатываемыми макрофагами, некроз гладкомышечных клеток и патологический ангиогенез, что в совокупности приводит к истончению стенки сосуда. Таким образом, развитие аневризмы аорты рассматривается как совокупность дегенеративных процессов вкупе с неблагоприятным ремоделированием в сосудистой стенке [30]. Закономерно, что дисфункциональная жировая ткань путем усиления оксидативного стресса, выработки провоспалительных цитокинов и усиления гипоперфузии вносит значительную долю в патологический процесс.

Кроме того, обнаружено, что разрывы аневризмы аорты были тесно связаны с наличием эктопических гипертрофических адипоцитов в сосудистой стенке. Их появление сопровождалось повышенной экспрессией протеолитических и воспалительных факторов вокруг адипоцитов в адвентиции [31]. Предполагается, что гипоперфузия, вызванная стенозом *vasa vasorum*, вызывает миграцию мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани, в норме участвующих в регенеративных процессах, в сосудистую стенку. В аномальных условиях, вызванных гипоксией, нарушается процесс дифференциации, и стволовые клетки превращаются в эктопические адипоциты [32].

### **ПВЖТ и васкулитные синдромы**

Васкулиты представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся острым и хроническим воспалительным поражением сосудистой стенки. Как и в случае атеросклероза и аневризмы аорты, инфильтрация макрофагами является критическим компонентом васкулитов и особенно заметна в адвентиции. Инфильтрация воспалительных клеток в ПВЖТ также была продемонстрирована при васкулитах [33].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что у пациентов с АНЦА-ассоциированными (гранулематоз Вегенера и синдром Чарга-Стросса), артериитом Такаясу на фоне метаболического синдрома наблюдался более высокий уровень воспалительных маркеров и частота рецидивов [34, 35].

Учитывая спектр продуцируемых жировой тканью воспалительных цитокинов, а также тот факт, что ожирение является фактором развития и более тяжелого течения других аутоиммунных заболеваний [36], логично предположить, что ПВЖТ также вносит вклад в развитие васкулитов.

### **ПВЖТ как биомаркер**

#### **и потенциальная терапевтическая мишень**

Научные данные все больше свидетельствуют, что ПВЖТ является одновременно перспективным биомаркером кардиометаболического риска и мишенью для таргетного лечения ССЗ.

Большой объем ПВЖТ, измеренный с помощью компьютерной томографии, коррелировал с более высокими уровнями триглицеридов, ЛНП, глюкозы крови, АД и уровнем провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1 и др. [21].

Объем ПВЖТ может отражать потенциальные кардиометаболические риски, но более важным показателем будет оценка ее качественных характеристик. Оценка индекса аттенуации жировой ткани (FAI) основана на изменении сигнала при выполнении компьютерной томографии при воспалительном процессе в жировой ткани. Гипертрофия адипоцита сопровождается изменением состава ПВЖТ от липидной к водной фазе. Это происходит из-за нескольких факторов: снижение содержания внутриклеточных липидов за счет усиления процесса липолиза, увеличения водной фазы, замещающей внутриклеточные липиды, увеличения внеклеточной жидкости из-за отека при воспалении. Метод FAI показал свою высокую прогностическую ценность как ранний маркер воспаления и атеросклероза даже при отсутствии видимых коронарных поражений. Интересно, что периваскулярный FAI оказался динамичным, уменьшаясь в размерах через несколько недель после инфаркта миокарда, что свидетельствует о снижении воспалительного процесса в очаге поражения. Недостатками метода компьютерной томо-

графии является воздействие радиации и не всегда доступная цена [37].

Оценка воспаления с помощью позитронно-эмиссионной томографии обнаружила связь между высоким уровнем поглощения  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) ПВЖТ и степенью стеноза коронарных артерий. Однако низкое пространственное разрешение, высокий фоновый шум от поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ миокардом, высокая радиационная нагрузка и низкая клиническая доступность ограничивают применение позитронно-эмиссионной томографии-визуализации у пациентов с низким риском ССЗ [22].

Снижение массы тела, вызванное ограничением калорийности рациона на 45% у крыс с ожирением, приводило к улучшению функции ПВЖТ — восстановлению размера гипертрофированных адипоцитов, увеличению количества eNOS и других вазодилатирующих факторов, нормализации уровня адипокинов и TNF- $\alpha$  в плазме крови [38]. Эти данные косвенно подтверждались результатами многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования CALERIE с участием здоровых людей молодых и среднего возраста (21-50 лет), не страдающих ожирением. Ограничение калорий на 25% в течение 2 лет привело к стойкому и значительному снижению всех традиционных факторов кардиометаболического риска, включая показатели холестерина ЛНП, коэффициента атерогенности, систолического и диастолического АД. Эти результаты свидетельствуют о явном положительном действии умеренного ограничения калорий на функционирование сердечно-сосудистой системы [39].

В многочисленных исследованиях на животных и людях показано, что регулярные физические упражнения модулируют функцию ПВЖТ, уменьшая размер адипоцитов, инфильтрацию воспалительными клетками, снижают продукцию провоспалительных цитокинов и увеличивают количество противовоспалительных агентов [40].

Увеличение количества бурой жировой ткани, оказывающей положительное воздействие на кардиометаболический профиль и стимуляция браунинга (“побурения”) бежевых адипоцитов является одним из путей восстановления физиологической функции ПВЖТ. На сегодняшний день не существует эффективных и безопасных фармакологических методов активации бурой жировой ткани, но имеются доказательства благоприятного воздействия некоторых пищевых ингредиентов. К ним относятся ментол, капсаицин и капсаиноиды, кофеин, катехины, ресвератрол, полиненасыщенные жирные кислоты [41].

Другим потенциальным методом воздействия является подавление воспаления в ПВЖТ. Роль воспалительного процесса в развитии атеросклероза подтвердилась результатами двойного слепого рандомизируемого плацебоконтролируемого исследо-

вания CANTOS, изучавшего действие канакинумаба, моноклонального тела IgG1/каппа изотипа к IL-1 $\beta$ . У участников группы контроля снизились уровни маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, IL-6 и фибриногена) без изменения показателей липидного обмена. Частота нефатальных сердечно-сосудистых событий снизилась на 15%, без изменения показателей сердечно-сосудистой смертности. У участников, принимавших канакинумаб, отмечалось повышение смертности от инфекционных заболеваний и сепсиса. Значительно снизилась смертность от онкологических заболеваний, что согласуется с экспериментальными данными, связывающими IL-1 с прогрессированием и инвазивностью некоторых опухолей [42]. Результаты CANTOS представили убедительные доказательства в поддержку воспалительной природы атеротромбоза и возможного применения противовоспалительной терапии в комплексном подходе, направленном на снижение смертности от ССЗ. Однако, учитывая количество побочных действий и ограниченную эффективность, на сегодняшний момент применение антагониста IL-1 $\beta$  далеко от клинической практики.

Помимо CANTOS, существует несколько продолжающихся испытаний колхицина, препарата, обладающего мощным противовоспалительным действием, в исследованиях LoDoCo2 и COLCOT у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда. Колхицин в дозе 0,5 мг в сут. снижал уровень смертности и частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий, но доказательства такого снижения риска у пациентов с хронической коронарной болезнью ограничены [43, 44].

Рекомбинантный адипонектин и мелатонин в исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировал проти-

вовоспалительное действие, но применение его в качестве потенциального терапевтического препарата требует дальнейших клинических исследований [44-46].

### Заключение

Жировая ткань в настоящее время признана не только пассивным хранилищем энергии, но и основным эндокринным органом, продуцирующим большое количество биологически активных веществ. В физиологических условиях ПЖТ выделяет ряд биологически активных веществ, участвующих в поддержании нормального функционирования сосудистой сети. При дисфункции ПЖТ профиль ее секретора сдвигается в сторону провоспалительного и вазоконстрикторного действия, лежащего в патогенезе ССЗ.

Адекватная физическая активность, умеренный дефицит калорий и включение в рацион компонентов средиземноморской диеты является наиболее оптимальным способом восстановления физиологической функции ПЖТ. Снижение воспалительного процесса в ПЖТ фармакологическими препаратами является перспективной стратегией профилактики и лечения ССЗ, однако на сегодняшний день сопряжено с многочисленными неблагоприятными эффектами.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск терапевтических подходов, нацеленных на стимуляцию браунинга адипоцитов и снижения воспаления в ПЖТ, обладающих оптимальным соотношением рисков и пользы.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Amini M, Zayeri F, Salehi M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: results from global burden of disease study 2017. BMC Public Health. 2021;21(1):401. doi:10.1186/s12889-021-10429-0.
- Yatsuya H, Li Y, Hilaire EH, et al. Global trend in overweight and obesity and its association with cardiovascular disease incidence. Circ J. 2014;78(12):2807-18. doi:10.1253/circ.ij.14-0850.
- Costa RM, Neves KB, Tostes RC et al. Perivascular Adipose Tissue as a Relevant Fat Depot for Cardiovascular Risk in Obesity. Front Physiol. 2018;9:253. doi:10.3389/fphys.2018.00253.
- Small HY, McNeilly S, Mary S, et al. Resistin Mediates Sex-Dependent Effects of Perivascular Adipose Tissue on Vascular Function in the Shrsp. Sci Rep. 2019;9(1):6897. doi:10.1038/s41598-019-43326-z.
- Siegel-Axel DI, Häring HU. Perivascular adipose tissue: An unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2016;17(1):51-60. doi:10.1007/s11154-016-9346-3.
- van Dam AD, Boon MR, Berbée JFP, et al. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development. Eur J Pharmacol. 2017;816:82-92. doi:10.1016/j.ejphar.2017.03.051.
- Marlatt KL, Ravussin E. Brown Adipose Tissue: an Update on Recent Findings. Curr Obes Rep. 2017;6(4):389-96. doi:10.1007/s13679-017-0283-6.
- Chatterjee TK, Aronow BJ, Tong WS, et al. Human coronary artery perivascular adipocytes overexpress genes responsible for regulating vascular morphology, inflammation, and hemostasis. Physiol Genomics. 2013;45(16):697-709. doi:10.1152/physiolgenomics.00042.2013.
- Chung KJ, Nati M, Chavakis T, et al. Innate immune cells in the adipose tissue. Rev Endocr Metab Disord. 2018;19(4):283-92. doi:10.1007/s11154-018-9451-6.
- The human protein atlas <https://www.proteinatlas.org/humanproteome/tissue/adipose+tissue> (ссылка активна на 16.04.2021).
- Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. Br J Pharmacol. 2017;174(20):3496-513. doi:10.1111/bph.13705.
- Fernández-Alfonso MS, Somoza B, Tsvetkov D, et al. Role of Perivascular Adipose Tissue in Health and Disease. Compr Physiol. 2017;8(1):23-59. doi:10.1002/cphy.c170004.
- Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
- Souilhol C, Serbanovic-Canic J, Fragiadaki M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. Nat Rev Cardiol. 2020;17(1):52-63. doi:10.1038/s41569-019-0239-5.
- Tanaka K, Sata M. Roles of Perivascular Adipose Tissue in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Front Physiol. 2018;9:3. doi:10.3389/fphys.2018.00003.
- Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Belik EV. Role of perivascular adipose tissue in the development of atherosclerotic and nonatherosclerotic diseases. Medical Immunology (Russia). 2019;21(4):633-42. (In Russ.) Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В. Роль периваскулярной жировой ткани в развитии атеросклеротических и неатеросклеротических заболеваний. Медицинская иммунология. 2019;21(4):633-42. doi:10.15789/1563-0625-2019-4-633-642.
- Golforoush P, Yellon DM, Davidson SM. Mouse models of atherosclerosis and their suitability for the study of myocardial infarction. Basic Res Cardiol. 2020;115(6):73. doi:10.1007/s00395-020-00829-5.
- Schäfer K, Drosos I, Konstantinides S. Perivascular adipose tissue: epiphenomenon or local risk factor? Int J Obes (Lond). 2017;41(9):1311-23. doi:10.1038/ijo.2017.121.

19. Lin A, Dey D, Wong DTL, et al. Perivascular Adipose Tissue and Coronary Atherosclerosis: from Biology to Imaging Phenotyping. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(12):47. doi:10.1007/s11883-019-0817-3.
20. Manka D, Chatterjee TK, Stoll LL, et al. Transplanted perivascular adipose tissue accelerates injury-induced neointimal hyperplasia: role of monocyte chemoattractant protein-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(8):1723-30. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303983.
21. Romantsova TI, Ovsyannikovna AV. Perivascular adipose tissue: role in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology. *Obesity and metabolism*. 2015;12(4):5-13. (In Russ.) Романцова Т.И., Овсянникова А.В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(4):5-13. doi:10.14341/omet201545-13.
22. Antoniadou C, Kotanidis CP, Berman DS. State-of-the-art review article. Atherosclerosis affecting fat: What can we learn by imaging perivascular adipose tissue? *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019;13(5):288-96. doi:10.1016/j.joct.2019.03.006.
23. Cejkova S, Kubatova H, Thieme F, et al. The effect of cytokines produced by human adipose tissue on monocyte adhesion to the endothelium. *Cell Adh Migr*. 2019;13(1):293-302. doi:10.1080/19336918.2019.1644856.
24. Fantin F, Gianì A, Zoico E, et al. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients*. 2019;11(7):1667. doi:10.3390/nu11071667.
25. Satou R, Penrose H, Navar LG. Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(12):100. doi:10.1007/s11906-018-0900-0.
26. Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, et al. Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2021;34(1):15-27. doi:10.1093/ajh/hpaa137.
27. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*. 2013;2013:139239. doi:10.1155/2013/139239.
28. Gollasch M, Welsh DG, Schubert R. Perivascular adipose tissue and the dynamic regulation of  $K_{v7}$  and  $K_{v}$  channels: Implications for resistant hypertension. *Microcirculation*. 2018;25(1). doi:10.1111/micc.12434. PMID: 29211322.
29. Borodkina DA, Gruzdeva OV, Kvitkova LV, Barbarash OL. Body fat distribution: the answer to the apparent paradox of obesity in cardiology? *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):3-8. (In Russ.) Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(2):3-8. doi:10.14341/omet201723-8.
30. Parvizi M, Petersen AH, van Spreuwel-Goossens CAFM, et al. Perivascular scaffolds loaded with adipose tissue-derived stromal cells attenuate development and progression of abdominal aortic aneurysm in rats. *J Biomed Mater Res A*. 2018;106(9):2494-506. doi:10.1002/jbm.a.36445.
31. Kugo H, Tanaka H, Moriyama T, et al. Pathological Implication of Adipocytes in AAA Development and the Rupture. *Ann Vasc Dis*. 2018;11(2):159-68. doi:10.3400/avd.ra.17-00130.
32. Kugo H, Moriyama T, Zaima N. The role of perivascular adipose tissue in the appearance of ectopic adipocytes in the abdominal aortic aneurysmal wall. *Adipocyte*. 2019;8(1):229-39. doi:10.1080/21623945.2019.1636625.
33. Horimatsu T, Kim HW, Weintraub NL. The Role of Perivascular Adipose Tissue in Non-atherosclerotic Vascular Disease. *Front Physiol*. 2017;8:969. doi:10.3389/fphys.2017.00969.
34. Petermann Smits DR, Wilde B, Kianersi Adegani M, et al. Metabolic syndrome in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):197-203. doi:10.1093/rheumatology/kes345.
35. da Silva TF, Levy-Neto M, Bonfá E, Pereira RM. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1897-904. doi:10.3899/jrheum.130162.
36. Nikiphorou E, Fragoulis GE. Inflammation, obesity and rheumatic disease: common mechanistic links. A narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(8):157-67. doi:10.1177/1759720X18783894.
37. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*. 2018;392(10151):929-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)31114-0.
38. Bussey CE, Withers SB, Aldous RG, et al. Obesity-Related Perivascular Adipose Tissue Damage Is Reversed by Sustained Weight Loss in the Rat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(7):1377-85. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307210.
39. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al.; CALERIE Investigators. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):673-83. doi:10.1016/S2213-8587(19)30151-2.
40. Boa BCS, Yudkin JS, van Hinsbergh WVM, et al. Exercise effects on perivascular adipose tissue: endocrine and paracrine determinants of vascular function. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3466-81. doi:10.1111/bph.13732.
41. Saito M, Matsushita M, Yoneshiro T, et al. Brown Adipose Tissue, Diet-Induced Thermogenesis, and Thermogenic Food Ingredients: From Mice to Men. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:222. doi:10.3389/fendo.2020.00222.
42. Aday AW, Ridker PM. Antiinflammatory Therapy in Clinical Care: The CANTOS Trial and Beyond. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:62. doi:10.3389/fcvm.2018.00062.
43. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.
44. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-47. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
45. Wang Y, Ma XL, Lau WB. Cardiovascular Adiponectin Resistance: The Critical Role of Adiponectin Receptor Modification. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(7):519-30. doi:10.1016/j.tem.2017.03.004.
46. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3425-42. doi:10.1111/bph.13650.