



Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Мустафина И.А.¹, Ионин В.А.², Долганов А.А.¹, Ишметов В.Ш.¹, Пушкарева А.Э.¹, Ягудин Т.А.¹, Данилко К.В.¹, Загидуллин Н.Ш.¹

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) обладает уникальными свойствами благодаря особой анатомической структуре, функции терморегуляции, метаболической активности. Дисрегуляция ЭЖТ провоцирует синтез провоспалительных цитокинов, нарушения в обмене жиров, глюкозы, способствует жировой дистрофии миокарда и развитию хронической сердечной недостаточности. ЭЖТ может служить фактором риска и биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний, а также является потенциальной терапевтической мишенью. Целью данного обзора было освещение данных актуальных исследований по ЭЖТ, секретируемых адипокинов, их влияние на метаболизм тканей-мишеней и систематизация взаимосвязей между ЭЖТ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, освещены вопросы её функции, роль при хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, а также прогностическое значение различных микроРНК, определяемых в ЭЖТ.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань, сердечно-сосудистый риск, адипокины, микроРНК.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00065.

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ²ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Мустафина И.А.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, н.с. НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-8314-9032, Ионин В.А. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, с.н.с. ИСССЗ НКЦ, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Долганов А.А. — зав. отделением сосудистой хирургии

Клиники БГМУ, ORCID: 0000-0001-7475-5850, Ишметов В.Ш. — д.м.н., профессор, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Клиники БГМУ, ORCID: 0000-0002-5527-4477, Пушкарева А.Э. — к.м.н., врач-кардиолог отделения сосудистой хирургии Клиники БГМУ, доцент кафедры госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0002-4637-4724, Ягудин Т.А. — к.м.н., врач, сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии Клиники БГМУ, ORCID: 0000-0001-6915-1673, Данилко К.В. — к.м.н., с.н.с. ЦНИЛ, руководитель лаборатории клеточных культур, ORCID: 0000-0002-4374-2923, Загидуллин Н.Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
iramust@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ЭхоКГ — эхокардиография, ФНО-α — фактора некроза опухоли-альфа, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 04.02.2022

Рецензия получена 17.02.2022

Принята к публикации 24.02.2022



Для цитирования: Мустафина И.А., Ионин В.А., Долганов А.А., Ишметов В.Ш., Пушкарева А.Э., Ягудин Т.А., Данилко К.В., Загидуллин Н.Ш. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1S):4872. doi:10.15829/1560-4071-2022-4872

Role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases

Mustafina I.A.¹, Ionin V.A.², Dolganov A.A.¹, Ishmetov V.Sh.¹, Pushkareva A.E.¹, Yagudin T.A.¹, Danilko K.V.¹, Zagidullin N.Sh.¹

Epicardial adipose tissue (EAT) has unique properties due to its special anatomical structure, thermoregulation, and metabolic activity. Dysregulated EAT provokes the synthesis of pro-inflammatory cytokines, disorders in the metabolism of fats and glucose, as well as contributes to fatty degeneration of the myocardium and heart failure development. EAT may serve as a risk factor and biomarker for cardiovascular diseases, and is also a potential therapeutic target. The purpose of this review was to highlight current research data on EAT, secreted adipokines, their effect on target tissue metabolism, and to systematize the relationship between EAT and cardiovascular diseases. In particular, its function, role in heart failure, atrial fibrillation, as well as the prognostic value of various microRNAs determined in EAT are highlighted.

Keywords: epicardial adipose tissue, cardiovascular risk, adipokines, microRNA.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 21-75-00065.

¹Bashkir State Medical University, Ufa; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Mustafina I.A.* ORCID: 0000-0002-8314-9032, Ionin V.A. ORCID: 0000-0001-7293-1144, Dolganov A.A. ORCID: 0000-0001-7475-5850, Ishmetov V.Sh. ORCID: 0000-0002-5527-4477, Pushkareva A.E. ORCID: 0000-0002-4637-4724, Yagudin T.A. ORCID: 0000-0001-6915-1673, Danilko K.V. ORCID: 0000-0002-4374-2923, Zagidullin N.Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:
iramust@mail.ru

Received: 04.02.2022 **Revision Received:** 17.02.2022 **Accepted:** 24.02.2022

For citation: Mustafina I.A., Ionin V.A., Dolganov A.A., Ishmetov V.Sh., Pushkareva A.E., Yagudin T.A., Danilko K.V., Zagidullin N.Sh. Role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4872. doi:10.15829/1560-4071-2022-4872

В настоящее время большое внимание уделяется метаболическим фенотипам ожирения. В первую очередь метаболически нездоровому фенотипу с преобладанием висцерального жира как возможной причине развития патологий сердца, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Активно изучаются патогенетические механизмы влияния эпикардального жира на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) — жировая ткань, расположенная между висцеральным листком перикарда и миокардом, её наибольшее содержание наблюдается в межжелудочковой борозде [1]. ЭЖТ анатомически наиболее тесно прилежит к миокарду и способна его разобщать механически, а также имеет с миокардом общую микроциркуляторную кровеносную сеть и оказывает активное влияние на кардиомиоциты через систему адипоцитокинов (лептин, резистин, висфатин и другие), интерлейкинов (ИЛ-1, 6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [2]. Адипоцитокины ЭЖТ участвуют в продукции других цитокинов, метаболизме глюкозы и липидов, регулируют функцию эндотелия сосудов, процессы коагуляции и воспаления. Происходит обмен синтезируемых в ЭЖТ биологически активных молекул с прилежащими тканями-мишенями. Таким образом, ЭЖТ не только косвенно отражает состояние миокарда и коронарных сосудов, но и может участвовать в развитии и прогрессировании ССЗ [3]. Однако до сих пор остаются дискуссионными вопросы целесообразности и эффективности определения ЭЖТ для стратификации риска развития ССЗ. Целями данного обзора явились систематизация взаимосвязей между ЭЖТ и ССЗ, определение значимости ЭЖТ как потенциального предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также систематический обзор данных по ЭЖТ-специфическим микроРНК. Для решения этой задачи были использованы базы данных PubMed, Elibrary, поисковыми словами служили: эпикардальный жир, ХСН, ФП, ИБС, адипокины, микроРНК. Глубина поиска составила 10 лет с акцентом на исследования последних 5 лет за исключением фундаментальных работ. В обзоре приведены данные 47 исследований, из них 5 метаанализов и системных обзоров.

Функции ЭЖТ

Известно, что ЭЖТ выполняет несколько важных функций, таких как защита сердца и коронарных артерий от механического воздействия, роль в иммунной защите от патогенов, участие в метаболизме свободных жирных кислот и терморегуляции [4]. В норме ЭЖТ обладает кардиопротективной активностью, в частности за счет продукции адипоцитами адипонектина и адреномедуллина, обладающих антиатеро-

склеротическими и противовоспалительными свойствами. Адипонектин увеличивает окисление свободных жирных кислот, уменьшают жировое депо сердца и подавляют синтез провоспалительных цитокинов [5]. Экспрессия адипонектина была ниже при увеличении объема ЭЖТ [6]. Исследование Mazurek T, et al. впервые показало лейкоцитарную инфильтрацию ЭЖТ и экспрессию генов воспаления, а также переход макрофагов ЭЖТ в активированное состояние у пациентов с ИБС [7]. При этом лейкоциты активируются через толл-подобные рецепторы лигандами липополисахаридов и свободных жирных кислот и реагируют последующей продукцией провоспалительных факторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, моноцитарный хемотаксический протеин-1) [8]. Выявлено, что адипокиново-цитокиновые профили адипоцитов ЭЖТ и подкожной жировой клетчатки отличаются между собой. У пациентов с ИБС концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α и ИЛ-1, были выше в ЭЖТ, чем в подкожной жировой клетчатке, а концентрации противовоспалительных цитокинов (адипонектина, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста бета) были ниже [9]. Данные факты свидетельствуют о “метаболическом воспалении” и возможном участии адипоцитов ЭЖТ в развитии ИБС путём возникновения адипокинового дисбаланса и активации провоспалительных реакций.

Визуализация ЭЖТ и ее количественная оценка

В настоящее время разработаны различные методики визуализации и количественной оценки объема и локализации ЭЖТ. Наиболее информативным считается метод компьютерной томографии (КТ), т.к. он позволяет не только точно определять объём ЭЖТ, но и позволяет оценивать состояние коронарных артерий и перикардальной жировой ткани [10]. Однако в рутинной практике использование данного метода представляет сложность ввиду высокой стоимости и лучевой нагрузки на пациента при выполнении исследования, но толщина ЭЖТ может быть измерена при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). ЭЖТ идентифицируется в виде негетерогенного гипоехогенного пространства кпереди от стенки правого желудочка, и её толщина измеряется между эпикардальной поверхностью и висцеральным листком перикарда в парастернальной позиции по длинной оси в конце систолы, рассчитывается среднее значение за три фазы сердечного цикла (рис. 1). Медиана значений толщины ЭЖТ в большой популяции пациентов, прошедших ЭхоКГ по стандартным показаниям, составила 7 мм у мужчин и 6,5 мм у женщин [1]. В другом исследовании верхняя граница нормальной толщины ЭЖТ равнялась 7 мм [11]. ЭхоКГ представляется перспективным методом скрининговой оценки толщины ЭЖТ, в т.ч. у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

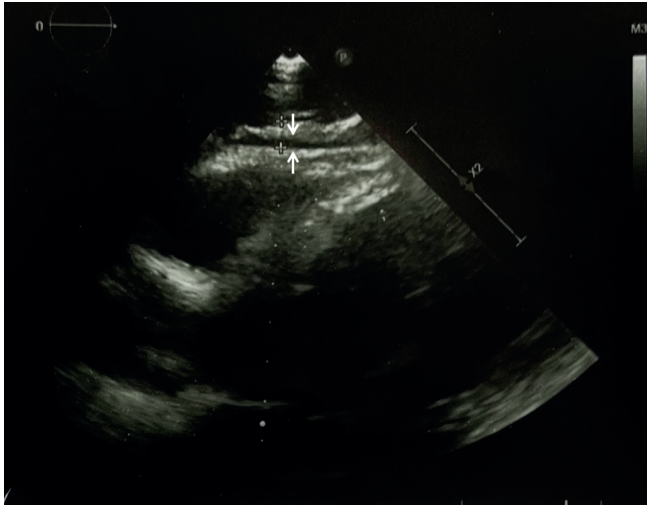


Рис. 1. Идентификация и количественная оценка толщины ЭЖТ при ЭхоКГ в парастернальной позиции по длинной оси.

ЭЖТ и ССЗ

ЭЖТ и атеросклероз коронарных артерий

ЭЖТ может локально влиять на коронарные артерии и играть значительную роль в развитии и прогрессировании ССЗ, а механизмы воздействия на сосуды коронарного русла комплексны и многофакторны. Большинство исследований сходятся в наличии ассоциаций между большим объемом ЭЖТ и компонентами МС, т.е. ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, инсулинорезистентностью, в отличие от подкожной жировой клетчатки [12, 13]. В работе Отт А. В. и др. выявлена значимая взаимосвязь эпикардиального ожирения с развитием дислипидемии и мультифокального субклинического атеросклероза [14]. Толщина ЭЖТ, измеренная методом ЭхоКГ, была значительно выше у пациентов с ИБС, чем у пациентов в группе контроля и коррелировала с тяжестью поражения коронарных сосудов по шкале SYNTAX [15]. Прослеживается также связь ЭЖТ с типом атеросклеротической бляшки. Метаанализ, включивший 9 исследований с 3772 участниками, 7 из которых исследовали объем ЭЖТ и 2 — толщину ЭЖТ, показал, что у пациентов с нестабильными бляшками в коронарных сосудах объем ЭЖТ, а не толщина, был выше, чем у пациентов без них [16]. В работе Поляковой Е. А. и др. при обследовании пациентов с ИБС проводилась оценка экспрессии мРНК гена лептина в биоптатах ЭЖТ после кардиохирургических вмешательств. Установлено, что у мужчин более высокий уровень мРНК гена лептина в ЭЖТ ассоциирован с поражением крупных коронарных артерий. У пациентов с ИБС при значимом стенозе трех и более коронарных артерий уровень экспрессии гена лептина был значимо выше, чем при стенозе 1-2 артерий, и выше, чем у обследованных без поражения коронарного русла. Повышение уровня экспрессии гена лептина в ЭЖТ

играет роль в патогенезе атеросклеротического поражения коронарных артерий у мужчин [17]. Что еще более важно, изучение ЭЖТ показало не только взаимосвязь с биомаркерами атеросклероза, но и его роль в прогнозировании основных сердечно-сосудистых событий. В когортном исследовании Heinz Nixdorf Recall проведено проспективное наблюдение за пациентами без ССЗ с различным объемом ЭЖТ, измеренным при КТ. Частота фатальных или нефатальных коронарных событий значительно возросла с увеличением на каждый квартиль объема ЭЖТ независимо от традиционных факторов риска, причем эта связь сохранялась даже после коррекции на оценку индекса коронарного кальция. Более 4 тыс. пациентов наблюдались в течение $8,0 \pm 1,5$ лет. Объем ЭЖТ у субъектов с фатальными и нефатальными коронарными событиями был больше, чем у обследованных без сердечно-сосудистых событий (121 мл и 95 мл, $p < 0,001$) [19]. Данные основных исследований по ЭЖТ как фактора риска сердечно-сосудистых событий представлены в таблице 1 [12, 18-25].

ЭЖТ и ХСН

Выявлена взаимосвязь ЭЖТ с сердечной недостаточностью, у этих пациентов был больший объем ЭЖТ по сравнению с контрольной группой, несмотря на сопоставимый индекс массы тела в обеих группах. Так, крупный метаанализ, включавший 26 исследований (>4 тыс. пациентов), продемонстрировал, что в большинстве исследований увеличение объема ЭЖТ на КТ или магнитно-резонансной томографии наблюдалось у пациентов с ЭхоКГ-признаками диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [18]. А толщина ЭЖТ по данным ЭхоКГ являлась предиктором диастолической дисфункции у пациентов в группе пациентов без значимого поражения коронарных артерий [26]. Важно отметить, что ЭЖТ играет роль в развитии ХСН как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса [27]. Системный обзор, включивший данные 12 исследований с 1983 участниками, показал, что повышенное содержание ЭЖТ было ассоциировано с концентрациями натрийуретического пептида у пациентов с МС, и ЭЖТ может быть использована в качестве индикатора сердечной недостаточности и её прогноза [28]. Провоспалительные (ИЛ-1, 6, ФНО- α) и профиброгенные (TGF- β 1, CT-1, галектин-3) адипокины ЭЖТ изменяют структуру миокарда, нарушая в первую очередь диастолическую функцию. Высокое содержание ЭЖТ вызывает повышение пред- и постнагрузки на сердце, что приводит к развитию гипертрофии ЛЖ, нарушению расслабления миокарда ЛЖ, избыточному накоплению коллагена в миокарде [29]. Кроме того, толщина ЭЖТ прямо пропорциональна содержанию жира в миокарде, что приводит к развитию жировой миокардиодистрофии [29]. Это, в свою очередь, провоцирует развитие диастолической дис-

Таблица 1

Исследования по ЭЖТ как фактора риска сердечно-сосудистых событий

Автор исследования	Исследуемая группа	Исследуемый параметр	Длительность наблюдения, лет	Исследуемые конечные точки	Вывод
Forouzandeh F, et al. [12]	760 пациентов с за грудиной болью	Объем ЭЖТ	3,3	ССС	В группе СССР объем ЭЖТ был выше, чем в группе без СССР (154 мл vs 116 мл; $p<0,01$).
Mahadabi AA, et al. [18]	4093 участника без СССР	Объем ЭЖТ	8	ССС	Частота СССР увеличивалась в зависимости от квартиля ЭЖТ (0,9% в первом квартиле vs 4,7% в четвертом квартиле, $p<0,001$). Увеличение объема ЭЖТ в 2 раза соотносилось с увеличением частоты СССР в 1,5 раза.
Nakanishi K, et al. [19]	517 пациентов с ИБС	Объем ЭЖТ	4,1	Инфаркт миокарда	Увеличение объема ЭЖТ на 10 мл увеличивало вероятность инфаркта миокарда (ОР 1,34, $p=0,004$).
Kunita E, et al. [20]	722 пациента без установленных СССР/37 СССР	Объем ЭЖТ	3,7	ССС	Комбинация объема ЭЖТ с кальциевым индексом коронарных сосудов повышала вероятность СССР (скорректированное ОР 11,6, $p<0,0001$).
Gitsioudis G, et al. [21]	177 пациента без установленных СССР	Объем ЭЖТ	3,2	ССС	Частота СССР увеличивалась в зависимости от объема ЭЖТ (скорректированное ОР 4,08 (95% ДИ 1,28-12,97); $p=0,009$).
Mahadabi AA, et al. [22]	3630 пациента без установленных СССР/241 СССР	Объем ЭЖТ	9,9	ССС	Объем ЭЖТ был ассоциирован с СССР (ОР 1,15 (95% ДИ 1,01-1,30); $p=0,031$).
Goeller M, et al. [23]	456 пациента без установленных СССР	Объем и плотность ЭЖТ	13,2	ССС	Сниженная плотность и повышенный объем ЭЖТ были ассоциированы с СССР. Плотность ЭЖТ была предпочтительней для определения СССР ((ОР 0,8, 95% ДИ 0,7-0,98), $p=0,029$).
Morales-Portano JD, et al. [24]	107 пациентов	Толщина ЭЖТ	1,3	ССС	ЭЖТ превосходил другие факторы риска для прогнозирования СССР (пороговая точка 4,6 мм, ОР 3,91; 95% ДИ 1,01-15,08; $p=0,04$).
Полякова Е. А. и др. [25]	217 человек: 182 пациента с ИБС, перенесших коронарную реваскуляризацию, и 35 обследованных лиц без ИБС	Толщина ЭЖТ	-	ССС	У пациентов с ИБС толщина ЭЖТ от 8,5 до 10,2 мм риск наступления СССР был в 4,3 раза выше, чем при большей или меньшей толщине ЭЖТ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОР — отношение рисков, СССР — сердечно-сосудистые заболевания, СССР — сердечно-сосудистые события, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань.

функции и ХСН с сохраненной фракцией выброса. С другой стороны, ЭЖТ ассоциирована с факторами риска развития ИБС, увеличивая риск развития инфаркта миокарда, ремоделирование ЛЖ и развитие ХСН со сниженной фракцией выброса.

ЭЖТ и ФП

В метаанализе 7 клинических исследований, включавших 5056 здоровых участников и 837 пациентов с ФП, показано, что у пациентов с ФП объем ЭЖТ был на 32 мл выше, чем у здоровых участников, а у пациентов с персистирующей ФП объем ЭЖТ был больше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП [30]. При висцеральном ожирении избыточное количество ЭЖТ может создавать механическое препятствие для проведения импульсов возбуждения, так ЭЖТ, проникая в миокард предсердий, формирует

эктопические поля жира между кардиомиоцитами, выделяющие большое число различных профиброгенных субстанций, что приводит к формированию локального фиброза, и как результат, нарушению проведения импульсов и созданию условий для формирования очагов re-entry [22]. При сопоставлении участков фиброза, полученных при электроанатомическом картировании у пациентов с ФП, установлено, что они преобладали в местах с наибольшей выраженностью прилежащей ЭЖТ [31]. ЭЖТ обладает проаритмическим эффектом также за счет влияния на вегетативную регуляцию сердца. Было показано, что вариабельность и турбулентность сердечного ритма были снижены в группе с более высоким содержанием ЭЖТ [32]. В группе пациентов с ФП объем ЭЖТ был выше, чем в группе контро-

ля [33]. В работе Заславской Е.Л. и др. установлено, что толщина ЭЖТ у пациентов с МС в сочетании с ФП больше, чем у пациентов с МС без аритмии ($4,7 \pm 1,9$ мм и $4,2 \pm 1,6$ мм, $p=0,023$). Следует также подчеркнуть, что толщина ЭЖТ у больных с ФП без МС больше, чем у здоровых обследованных без нарушений ритма и метаболических нарушений ($4,3 \pm 1,7$ мм и $2,3 \pm 0,9$ мм, $p=0,01$). В данном исследовании проводилось электроанатомическое картирование миокарда левого предсердия (ЛП) с помощью системы CARTO3 для определения распространенности фиброза миокарда, и была выявлена сильная положительная связь между толщиной ЭЖТ и процентом фиброза ЛП, что подтверждается по данным регрессионного анализа [34]. Толщина ЭЖТ значимо коррелировала с маркерами фиброза миокарда (матриксная металлопротеиназа-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (TIMP-1), трансформирующий фактора роста $\beta 1$) у пациентов с ФП, что было связано с диастолической дисфункцией у этой группы пациентов [35].

Ранее в работе Ионина В.А. и др. по изучению роли ЭЖТ в развитии ФП у пациентов с МС была установлена положительная связь между толщиной ЭЖТ и диаметром ЛП, а также объемом ЛП. Также в данной работе была выявлена сильная положительная корреляция между толщиной ЭЖТ и уровнем циркулирующего биомаркера фиброза — галектина-3. По данным линейного регрессионного анализа установлено, что антропометрические показатели, характеризующие ожирение, влияют на уровень галектина-3. По результату биномиального регрессионного анализа установлено, что галектин-3 и толщина ЭЖТ были ассоциированы с ФП у пациентов с МС. Установлено, что у пациентов с толщиной ЭЖТ $>3,5$ мм относительный риск развития ФП был почти в 4 раза выше, чем у лиц с меньшим значением данного показателя (относительный риск 3,92, 95% доверительный интервал 1,98-7,78, $p<0,001$) [36]. Объем перипредсердной ЭЖТ и общий объем ЭЖТ были признаны предикторами развития послеоперационной ФП у пациентов после коронарного шунтирования [37, 38]. Метаанализ, исследовавший взаимосвязь ЭЖТ и рецидивирующей ФП после процедуры аблации, проанализировал 12 исследований и выявил, что объемы перипредсердной и общей ЭЖТ, а также толщина ЭЖТ были значительно выше у пациентов с рецидивирующей ФП [39].

ЭЖТ и микроРНК

МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК, состоящие из 19-22 нуклеотидов, которые задействованы во многих биологических процессах как негативные регуляторы экспрессии генов на посттранскрипционном уровне [40]. ЭЖТ секретирует микроРНК, которые путем паракринной регуляции воздействуют на прилежащие ткани и влия-

ют на их метаболизм, а также циркулирующие микроРНК, которые присутствуют в периферическом кровотоке в стабильном состоянии в виде экзосом, что позволяет использовать их в качестве лабораторных индикаторов.

Была изучена взаимосвязь циркулирующих микроРНК с эпикардальным жиром, обнаружено 54 микроРНК у пациентов с высоким содержанием ЭЖТ, из них 5 микроРНК (микроРНК-15b-3p, микроРНК-22-3p, микроРНК-148a-3p, микроРНК-148b-3p, микроРНК-590-5p) были ассоциированы с объемом ЭЖТ после поправки на факторы смещения [41]. Циркулирующие микроРНК-55-5p и 302a-3p были ассоциированы с повышенным объемом перипредсердной ЭЖТ у пациентов с ФП. Предполагается, что данные микроРНК участвуют в регуляции адипогенеза и секреции ИЛ-8, который является медиатором воспаления, способствуя развитию ФП [42]. В другом исследовании установлено, что микроРНК-103-3p модулирует секрецию хемоаттрактанта В-лимфоцитов в ЭЖТ, что обуславливает метаболический и провоспалительный сдвиг в ЭЖТ, снижая чувствительность тканей к инсулину и повышая выработку других хемокинов. Хемоаттрактант В-лимфоцитов является центральным воспалительным хемокином и агонистом многих хемокиновых рецепторов. Концентрации хемокина лиганда-13 повышаются в крови у пациентов с ИБС [43]. В исследовании Liu Y, et al. были исследованы микроРНК ЭЖТ у пациентов с ИБС, было установлено, что микроРНК-135b-3p (стимуляция экспрессии медиаторов воспаления), микроРНК-455-3p (участие в дифференцировке адипоцитов), микроРНК-193b-3p (стимуляция секреции адипонектина адипоцитами) и микроРНК-127-3p (подавление экспрессии медиаторов воспаления) были задействованы в развитии ИБС [44]. В другом исследовании было найдено, что ЭЖТ пациентов с сахарным диабетом 2 типа продуцирует вещества, активирующие синтез ангиотензина 2, что, в свою очередь, замедляет митохондриальное окисление и сократительную функцию кардиомиоцитов. Концентрации ангиотензина 2 были повышены у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с группой контроля. ЭЖТ способствует развитию кардиометаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом через активацию ренин-ангиотензиновой системы и подавление микроРНК-208a [45]. В случаях внезапной коронарной смерти толщина ЭЖТ при аутопсии была выше, чем в группе контроля. При анализе 14 микроРНК, экспрессируемых в ЭЖТ, было установлено, что микроРНК-34a-3p и микроРНК-34a-5p были повышены в исследуемой группе, также их концентрации коррелировали с тяжестью поражения коронарных артерий и коррелировали с повышением высокочувствительного С-реактивного белка. Это указывает

на влияние данных микроРНК на дестабилизацию атеросклеротической бляшки через процессы воспаления и нарушение метаболизма глюкозы [46].

Заключение

Таким образом, ЭЖТ служит важным источником информации в дополнение к стандартному исследованию кардиологических больных, а количественное определение ЭЖТ имеет прогностическое значение в отношении риска развития ССЗ. ЭЖТ влияет на кардиомиоциты путем паракринной секреции, а также подвергается воздействию прилежащих тканей, что изменяет её регуляцию и секрецию. ЭЖТ реализует большой спектр функций через секрецию экзосом, содержащих микроРНК, белки, на

которую влияют множество факторов. В обзоре была подчеркнута эпигенетическая роль микроРНК ЭЖТ в развитии ССЗ. Перспективными направлениями будущих исследований остаются установление механизмов воздействия ЭЖТ на миокард и коронарные артерии, уточнение механизмов взаимодействия между циркулирующими микроРНК ЭЖТ и клетками-мишенями. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку таргетной терапии эпикардиального ожирения для снижения сердечно-сосудистого риска.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00065.

Литература/References

- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-9; quiz 1417-8. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013.
- Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:1. doi:10.1186/1475-2840-5-1.
- Berg G, Mikszutowicz V, Morales C, et al. Epicardial Adipose Tissue in Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1127:131-43. doi:10.1007/978-3-030-11488-6_9.
- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(10):536-43. doi:10.1038/npcardio0319.
- Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1321. doi:10.3390/ijms18061321.
- Wu Q, Chen Y, Chen S, et al. Correlation between adiponectin, chemerin, vascular endothelial growth factor and epicardial fat volume in patients with coronary artery disease. *Exp Ther Med*. 2020;19(2):1095-102. doi:10.3892/etm.2019.8299.
- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6. doi:10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5.
- Achari AE, Hain AL, Howell N, et al. Epicardial adipose tissue as a source of nuclear factor-kappaB and c-Jun N-terminal kinase mediated inflammation in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):261-7. doi:10.1210/jc.2007-2579.
- Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva YA, et al. Adipokine and Cytokine Profiles of Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissue in Patients with Coronary Heart Disease. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):608-11. doi:10.1007/s10517-017-3860-5.
- Guglielmo M, Lin A, Dey D, et al. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis*. 2021;321:30-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.008.
- Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(4):549-55. doi:10.1093/ejehocardiography/jep002.
- Forouzanmehr F, Chang SM, Muhieddeen K, et al. Does quantifying epicardial and intrathoracic fat with noncontrast computed tomography improve risk stratification beyond calcium scoring alone? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):58-66. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.976316.
- Sato F, Maeda N, Yamada T, et al. Association of Epicardial, Visceral, and Subcutaneous Fat With Cardiometabolic Diseases. *Circ J*. 2018;82(2):502-8. doi:10.1253/circj.CJ-17-0820.
- Ott AV, Chumakova GA. Epicardial obesity as one of the basic criteria for metabolically unhealthy obesity phenotype and the predictor of subclinical atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):21-8. (In Russ.) Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардиальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(1):21-8. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28.
- Rostamzadeh A, Khamdavatani K, Seyed Mohammadzadeh MH, et al. Association of epicardial fat thickness assessed by echocardiography with the severity of coronary artery disease. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2020;12(2):114-9. doi:10.34172/jcvtr.2020.19.
- Nerlekar N, Brown AJ, Muthalaly RG, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue and High-Risk Plaque Characteristics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e006379. doi:10.1161/JAHA.117.006379.
- Polyakova EA, Kolodina DA, Miroshnikova VV, et al. Leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease. *Arterial hypertension*. 2019;6(3):25-35. (In Russ.) Полякова Е.А., Колодина Д.А., Мирошникова В.В. и др. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2019;6(3):25-35.
- Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(13):1388-95. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.062.
- Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Persistent epicardial adipose tissue accumulation is associated with coronary plaque vulnerability and future acute coronary syndrome in non-obese subjects with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):353-60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.015.
- Kunita E, Yamamoto H, Kitagawa T, et al. Prognostic value of coronary artery calcium and epicardial adipose tissue assessed by non-contrast cardiac computed tomography. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):447-53. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.038.
- Gitsioudis G, Schmahl C, Missiou A, et al. Epicardial Adipose Tissue Is Associated with Plaque Burden and Composition and Provides Incremental Value for the Prediction of Cardiac Outcome. A Clinical Cardiac Computed Tomography Angiography Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155120. doi:10.1371/journal.pone.0155120.
- Mahabadi AA, Balcer B, Dykun I, et al. Cardiac computed tomography-derived epicardial fat volume and attenuation independently distinguish patients with and without myocardial infarction. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183514. doi:10.1371/journal.pone.0183514.
- Goeller M, Achenbach S, Marwan M, et al. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(1):67-73. doi:10.1016/j.jcct.2017.11.007.
- Morales-Portano JD, Peraza-Zaldivar JA, Suárez-Cuenca JA, et al. Echocardiographic measurements of epicardial adipose tissue and comparative ability to predict adverse cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(9):1429-37. doi:10.1007/s10554-018-1360-y.
- Polyakova EA, Berkovich OA, Baranova EI. Prognostic value of epicardial fat thickness in coronary heart disease patients after myocardial revascularization. *Kardiologiya*. 2020;60(3):4-13. (In Russ.) Полякова Е.А., Беркович О.А., Баранова Е.И. Прогностическое значение толщины эпикардиальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда. Кардиология. 2020;60(3):4-13. doi:10.18087/cardio.2020.3.n874.
- Topuz M, Dogan A. The effect of epicardial adipose tissue thickness on left ventricular diastolic functions in patients with normal coronary arteries. *Kardiol Pol*. 2017;75(3):196-203. doi:10.5603/KP.a2016.0139.
- Karason K, Jamaly S. Heart failure development in obesity: mechanistic pathways. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3485. doi:10.1093/eurheartj/ehaa422.
- Nyawa TA, Dlodla PV, Mazibuko-Mbeje SE, et al. A systematic review exploring the significance of measuring epicardial fat thickness in correlation to B-type natriuretic peptide levels as prognostic and diagnostic markers in patients with or at risk of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2021. doi:10.1007/s10741-021-10160-3.
- Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol*. 2010;105(12):1831-5. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.368.
- Gaeta M, Bandera F, Tassinari F, et al. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2017;19(5):747-52. doi:10.1093/europace/euw398.

31. Zghaib T, Ipek EG, Zahid S, et al. Association of left atrial epicardial adipose tissue with electrogram bipolar voltage and fractionation: Electrophysiologic substrates for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(12):2333-9. doi:10.1016/j.hrthm.2016.08.030.
32. Balcioglu AS, Cicek D, Akinci S, et al. Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue: heart rate variability and turbulence are influenced by epicardial fat thickness. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(1):99-106. doi:10.1111/pace.12512.
33. van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, et al. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1559-66. doi:10.1002/ehfj.1283.
34. Zaslavskaya EL, Ionin VA, Nifontov SE, et al. Are epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 risk factors of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome? *Arterial Hypertension*. 2018;24(3):281-92. (In Russ.) Заславская Е.Л., Ионин В.А., Нифонтов С.Е. и др. Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 — факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом? Артериальная гипертензия. 2018;24(3):281-92. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292.
35. Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, et al. Epicardial fat and atrial fibrillation: the role of profibrinogenic mediators. *Cardiology*. 2018;58(7):59-65. (In Russ.) Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И. и др. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов. Кардиология. 2018;58(7):59-65. doi:10.18087/cardio.2018.7.10145.
36. Ionin VA, Listopad OV, Nifontov SE, et al. Role of galectin 3 and epicardial fat thickness in the development of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2015;22(1):43-6. (In Russ.) Ионин В.А., Листопад О.В., Нифонтов С.Е. и др. Роль галектина-3 и эпикардального жира в развитии фибрилляции предсердий у пациентов при метаболическом синдроме. Ученые записки СПбГМУ имени академика И.П. Павлова. 2015;22(1):43-6. doi:10.24884/1607-4181-2015-22-1-43-46.
37. Kogo H, Sezai A, Osaka S, et al. Does Epicardial Adipose Tissue Influence Postoperative Atrial Fibrillation? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;25(3):149-57. doi:10.5761/atcs.0a.18-00212.
38. Gunturk EE, Topuz M, Serhatlioglu F, et al. Echocardiographically Measured Epicardial Fat Predicts New-onset Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(3):339-45. doi:10.21470/1678-9741-2019-0388.
39. Sepehri Shamloo A, Dagres N, Dinov B, et al. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:132-8. doi:10.1016/j.ijcha.2019.01.003.
40. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*. 2010;11(9):597-610. doi:10.1038/nrg2843.
41. de Gonzalo-Calvo D, Vilades D, Martinez-Cambor P, et al. Plasma microRNA Profiling Reveals Novel Biomarkers of Epicardial Adipose Tissue: A Multidetector Computed Tomography Study. *J Clin Med*. 2019;8(6):780. doi:10.3390/jcm8060780.
42. Tran KV, Majka J, Sanghai S, et al. Micro-RNAs Are Related to Epicardial Adipose Tissue in Participants With Atrial Fibrillation: Data From the MiRhythm Study. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:115. doi:10.3389/fcvm.2019.00115.
43. Vacca M, Di Eusanio M, Cariello M, et al. Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2016 Feb 1;109(2):228-39. doi:10.1093/cvr/cvv266.
44. Liu Y, Fu W, Lu M, et al. Role of miRNAs in Epicardial Adipose Tissue in CAD Patients with T2DM. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1629236. doi:10.1155/2016/1629236.
45. Blumensatt M, Fahlbusch P, Hilgers R, et al. Secretory products from epicardial adipose tissue from patients with type 2 diabetes impair mitochondrial β -oxidation in cardiomyocytes via activation of the cardiac renin-angiotensin system and induction of miR-208a. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(1):2. doi:10.1007/s00395-016-0591-0.
46. Mari-Alexandre J, Barceló-Molina M, Sanz-Sánchez J, et al. Thickness and an Altered miRNA Expression in the Epicardial Adipose Tissue Is Associated With Coronary Heart Disease in Sudden Death Victims. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(1):30-9. doi:10.1016/j.rec.2017.12.007.