

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

И. В. Сергиенко, П.П. Малышев, А.Б. Попова, Д.Н. Нозадзе,  
М.Ю. Зубарева, А.А. Аншелес, Ю.Ш. Халимов

## АТЕРОСКЛЕРОЗ И ОЖИРЕНИЕ

Учебное пособие для слушателей дополнительного профессионального образования  
по специальностям: кардиология, эндокринология, врач общей практики,  
терапия, лучевая диагностика, лучевая терапия

Москва, 2021

ISBN 978-5-90363-411-8

УДК 612.015: 616 – 008.9(075.8)

ББК 52.57. я73



Атеросклероз и ожирение. Учебное пособие для медицинских вузов. И.В. Сергиенко, П.П. Малышев, А.Б. Попова, Д.Н. Нозадзе, А.А. Аншелес, Ю.Ш. Халимов. Москва. 2021. 55 с.

Утверждено на заседании Ученого Совета ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России от 24 февраля 2021 г., Протокол № 2.

Рецензенты:

Арабидзе Григорий Гурамович, доктор медицинских наук, профессор, зав. учебной частью кафедры госпитальной терапии №2.

Жиров Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России.

Аннотация

Учебно-методическое пособие содержит современные данные об этиологии дислипидемий, о механизмах развития атеросклероза и связи атеросклероза с ожирением. Подробно рассмотрены современные механизмы вклада ожирения в прогрессировании атеросклероза. Описаны возможные терапевтические мишени, воздействие на которые должно привести к улучшению клинического течения заболевания. Продемонстрирована роль белой и бурой жировой ткани, функция париетальной и висцеральной ткани, роль периваскулярной жировой ткани. Жировая ткань рассматривается как секреторно активная и описываются ее проатерогенные и антиатерогенные влияния.

Ожирение рассматривается как важный фенотип атеросклероза, который, к сожалению, принял характер пандемии. В настоящее время мы только подошли к разработке лекарственных препаратов, влияющих на процесс перехода белой жировой ткани в бурую, однако в последнюю декаду ряд препаратов внедрён в реальную клиническую практику.

Авторы:

Игорь Владимирович Сергиенко

Д.м.н., профессор кафедры кардиологии, руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, директор Национального общества по изучению атеросклероза

Павел Прокопьевич Малышев

Д.м.н., с.н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Анна Борисовна Попова

К.м.н., н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Диана Нодариевна Нозадзе

К.м.н., н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Марина Юрьевна Зубарева

К.м.н., с.н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Алексей Аркадьевич Аншелес

Д.м.н., с.н.с. отдела радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Юрий Шавкатович Халимов

Д.м.н., врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, заслуженный врач РФ, главный врач-эндокринолог министерства обороны РФ, ведущий врач-эндокринолог в комитете здравоохранения администрации города Санкт-Петербурга, заместитель главного врача-терапевта министерства обороны РФ

## Оглавление

Список сокращений.....	5
Эпидемиология атеросклероза и ожирения .....	7
Механизмы развития атеросклероза.....	9
Профилактика и лечение атеросклероза и дислипидемий .....	11
Жировая ткань и атеросклероз .....	14
Характеристики ПВЖТ .....	16
ПВЖТ и атеросклероз .....	18
Антиатерогенные эффекты жировой ткани .....	18
Проатерогенные эффекты ПВЖТ .....	20
Адипокины ПВЖТ и атеросклероз .....	21
Жировая ткань и воспаление .....	22
Хемокины, цитокины и жировая ткань .....	24
Иммунные клетки и жировая ткань .....	24
Клеточно-молекулярные связи между ПВЖТ и стенкой сосуда при прогрессировании атеросклероза .....	28
Связь между атеросклерозом и сахарным диабетом.....	31
Жировая ткань и vasa vasorum адвентиции.....	34
Клиническое значение визуализации ПВЖТ.....	36
Жировая ткань как терапевтическая мишень .....	37
Заключение.....	43
Тестовые задания для усвоения материала .....	44
Список литературы.....	47

## Список сокращений

АГ – Артериальная гипертензия	РААС – Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АД – Артериальное давление	РАС – Ренин-ангиотензиновая система
АПО – Аполипопротеин	РФП – Радиофармпрепарат
АСБ – Атеросклеротическая бляшка	СД – Сахарный диабет
АМРК – Аденозин-монофосфат-активируемая протеинкиназа	СКФ – Скорость клубочковой фильтрации
БРА – Блокаторы рецепторов ангиотензина	ССО – Сердечно-сосудистые осложнения
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания
ВСУЗИ – Внутрисосудистое ультразвуковое исследование	ССС – Сердечно-сосудистая система
ГМГ-КоА-редуктазу – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза	ТГ – Триглицериды
ГМК – Гладкомышечная клетка	ТЗД – Тиазолидиндионы
ГТГ – Гипертриглицеридемия	ФР – Факторы риска
ГХС – Гиперхолестеринемия	ФРК – Фракционный резерв коронарного кровотока
ДК – Дендритная клетка	ОХС – Общий холестерин
ЖК – Жирные кислоты	ОЭКТ – Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
иАПФ – Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ХМ – Хиломикроны
ИБС – Ишемическая болезнь сердца	ХС – Холестерин
ИМ – Инфаркт миокарда	ЧКВ – Чрескожное коронарное вмешательство
ИР – Инсулинорезистентность	ЭКГ – Электрокардиограмма
КАГ – Коронароангиография	Akt – activity states of Protein kinase (активатор протеинкиназы)
КТ – Компьютерная томография	AGE – конечные продукты гликирования
КШ – Коронарное шунтирование	Ang – Ангиотензин
ЛВП – Липопротеиды высокой плотности	АРОЕ – Аполипопротеин Е
ЛНП – Липопротеидов низкой плотности	АТ1а – Ангиотензин II типа 1а
ЛОНП – Липопротеиды очень низкой плотности	АТ1R – Рецептор ангиотензина типа 1
Лп(а) – Липопротеид(а)	ANGPTL2 – Ангиопоэтин-подобный белок 2
МРТ – Магнитно-резонансная томография	АТЛО – Артериальные третичные лимфоидные органы
МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография	ВАТ – Бурая жировая ткань
НАДФН – Никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат	ВеАТ – бежевая жировая ткань
ПВЖТ – Периваскулярная жировая ткань	ВМР – Костный морфогенетический белок
ПНЖК – Полиненасыщенные жирные кислоты	DPP-4 – Ингибиторы дипептидилпептидазы-4
ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография	eNOS – Эндотелиальная NO-синтаза
	ER – Эндоплазматический ретикулум
	ERK – Сигнально-регулируемая киназа

FABP – белок, связывающий жирные кислоты  
 FAI – Количественный индекс ослабления жировой ткани  
 FALC – Жировые ассоциированные лимфоидные кластеры  
 FOXO3 – ген, кодирующий транскрипционный фактор  
 GLP-1- Агонисты/аналоги рецепторов глюкагоноподобного пептида-1  
 GLUT-4 – транспортер глюкозы-4  
 GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальная колониестимулирующий фактор  
 HU – Шкала Хаунсфила  
 ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии-1  
 Ig – Иммуноглобулин  
 IFN- $\gamma$  – Интерферон гамма  
 IL-1- Интерлейкина-1  
 IL2 – Врожденные лимфоидные клетки группы 2  
 iNKT – Т-киллеры  
 IRS-1- субстрата-1 инсулинового рецептора  
 kDa – килодальтон  
 LCN2 – липокалин-2  
 LDLR – Липопротеиды низкой плотности  
 LRP1- Белок, родственник рецептору липопротеидов низкой плотности  
 MAPK- Ммитоген-активируемая протеинкиназа  
 MCP-1 – Моноцитарный хемотаксический фактор-1  
 MMP – матриксной металлопептидазы  
 MSC – мезенхимальных стволовых клеток  
 NF-kB – Ядерный фактор «каппа-би»  
 mTOR – Мишень рапамицина млекопитающих  
 NO – оксида азота  
 PAI-1 – Ингибиторы активации плазмогена первого типа  
 PCSK9 – Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9  
 PKC – Протеинкиназа C  
 PPAR- $\gamma$  – Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом-гамма  
 ROS – Активные формы кислорода  
 SOCS2 – Супрессор цитокиновой сигнализации 2  
 sPLA2 – Секреторные фосфолипазы A2  
 TAIP6 – TNF- $\alpha$ -индуцированный белок 6  
 Tc – Цитотоксические Т-клетки  
 TGF- $\beta$  – Трансформирующий фактор роста бета  
 Th – Т-хелперы  
 TLR – Толл-подобные рецепторы  
 TNF- $\alpha$  – Фактора некроза опухоли- $\alpha$   
 Treg – Регуляторные Т-клетки  
 UCP-1– белок расщепления-1  
 VCAM-1 – Молекула адгезии сосудистых клеток-1  
 VEGF – Сосудистый эндотелиальный фактор роста  
 WAT – Белая жировая ткань

## Эпидемиология атеросклероза и ожирения

Основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) является атеросклероз. Согласно определению всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), атеросклероз – это переменная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии).

К факторам риска (ФР) развития атеросклероза относят гиперхолестеринемию (ГХС), артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), гиподинамию, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез. Профилактические и терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию ФР, позволяют снизить вероятность развития атеросклероза и его осложнений.

Многочисленные эпидемиологические и экспериментальные исследования повысили наше понимание связи между ожирением и атеросклерозом, и всё больше данных свидетельствует о том, что образование АСБ начинается с повреждения эндотелия факторами, высвобождающимися из жировых тканей в кровоток, способствуя адгезии циркулирующих иммунных клеток, которые запускают дальнейшее прогрессирование атеросклероза. Ожирение приобретает характер пандемии (рис. 1).

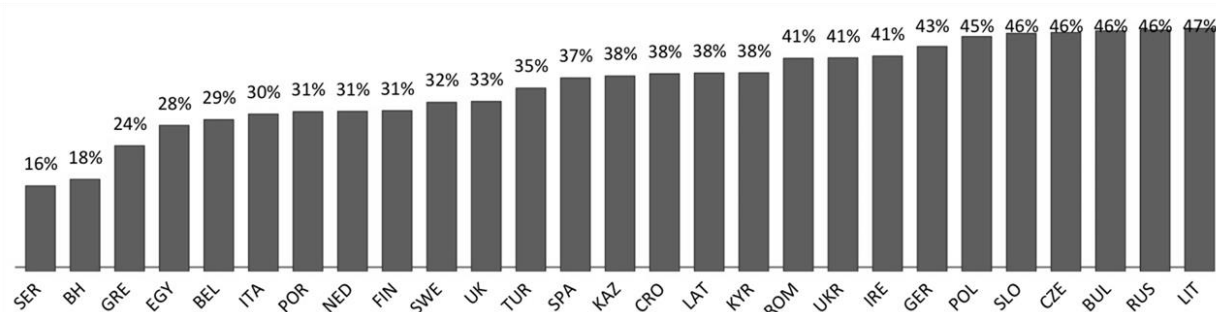


Рис. 1. Доля лиц с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> в разных странах (%)

По данным National Cholesterol Education Program (NCEP) снижение массы тела на 4.5 кг приводит к снижению уровня ХС ЛНП на 5-8 мг/дл. У пациентов, получавших гипокалорийную диету с низким содержанием насыщенных жиров и низким содержанием холестерина в сочетании с повышенной физической активностью снижался уровень ТГ, ЛНП и повышался уровень ЛВП до 15%. Показано, что распространённость дислипидемии нарастает вместе с ИМТ (рис. 2).

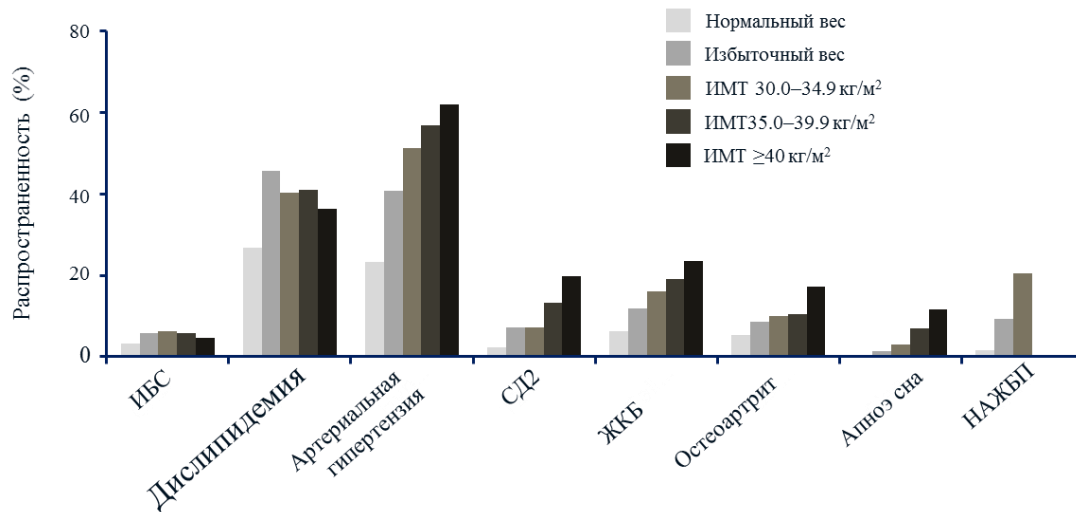


Рис. 2. Взаимосвязь дислипидемии и индекса массы тела (ИМТ)

Также имеется прямая взаимосвязь уровня общего холестерина и триглицеридов с массой тела, рис. 3.

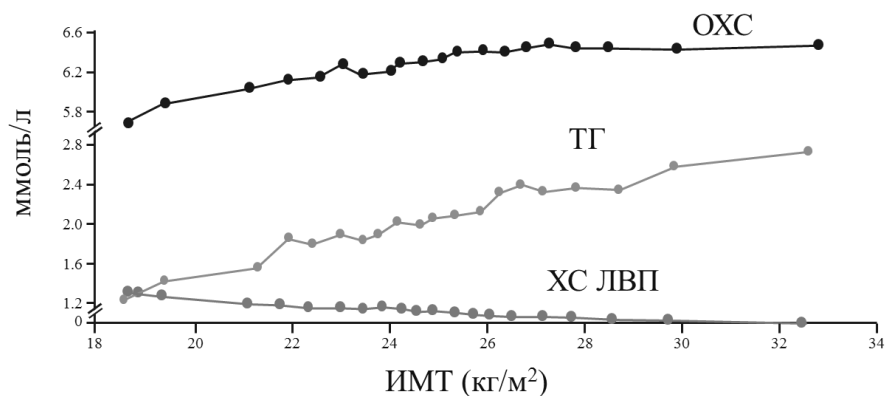


Рис. 3. Увеличение концентрации ОХС и ТГ, снижение ХС ЛВП с ростом массы тела.

Напротив, снижение массы тела ведёт к нормализации показателей липидного профиля, рис.4.

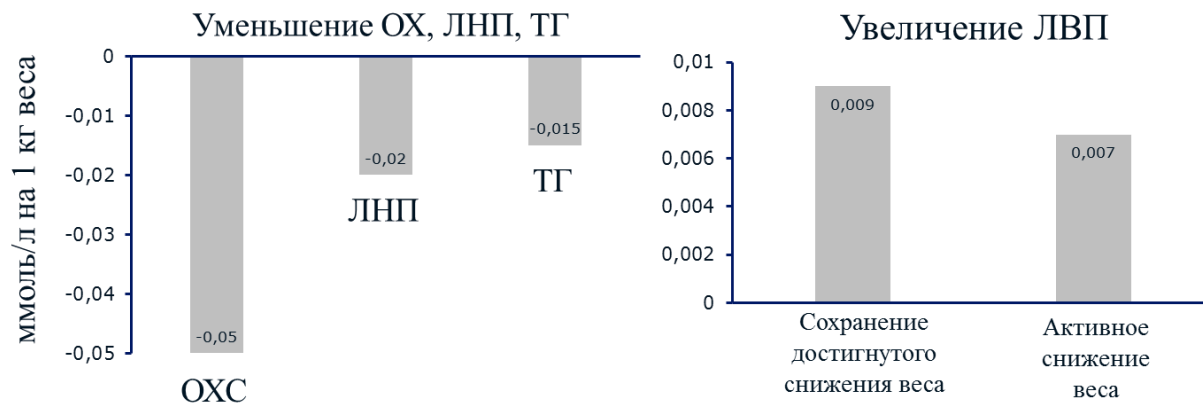


Рис. 4. Снижение массы тела уменьшает уровень ОХС, ЛНП и ТГ



## Механизмы развития атеросклероза

Основным элементом атеросклеротического поражения является атеросклеротическая бляшка (АСБ), которые могут быть стабильными и нестабильными. Такая дифференциация для клинициста даже более важна, чем степень стенозирования артерии. Стабильные бляшки характеризуются толстой, плотной фиброзной покрышкой, богатой коллагеном. Нестабильные бляшки характеризуются тонкой (<65 мкм) фиброзной капсулой, признаками активного воспаления, крупным липидным ядром (>40% от объема АСБ), участками микрокальциноза и кровоизлияниями в ядро.

Ранним триггером атерогенеза является повреждение эндотелия различными факторами, действующими со стороны просвета артерии, которые обуславливают высвобождение синглетного кислорода, что сопровождается окислением липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Окисленные ЛНП проникают в субинтимальное пространство и захватываются макрофагами. Активные формы кислорода (ROS) воздействуют на эндотелиальные клетки и вызывают их активацию. Активированные эндотелиальные клетки вырабатывают молекулы клеточной адгезии и хемокины, что способствует адгезии лейкоцитов, в особенности, моноцитов, которые проникают в интиму, фагоцитируют окисленные ЛНП и потенцируют воспаление в сосудистой стенке. Макрофаги, по мере накопления в них липидов, превращаются в пенистые клетки. Эти клетки на первом этапе формирования атеросклероза, накапливаясь в интиме, образуют липидные пятна и полоски (стадия липоидоза) и становятся основой липидного ядра будущей бляшки.

По мере прогрессирования атеросклероза в участках отложения липидов разрастается соединительная ткань, чему способствует увеличение количества липидов, высвобождающихся в результате гибели (апоптоза), главным образом, пенистых клеток. Кроме того, могут быть активированы процессы, ведущие к неоваскуляризации ядра АСБ. При этом вновь образованные сосуды обладают повышенной проницаемостью и ломкостью, что ведет к кровоизлиянию в ядро бляшки и развитию локального воспаления. Одновременно с этим происходит рост соединительной ткани в районе атеросклеротического поражения. Количество клеточных элементов в ней уменьшается, а коллагеновые волокна утолщаются, формируя соединительнотканый каркас (покрышку) АСБ, который отделяет липидное ядро от просвета сосуда. Так формируется типичная фиброзная бляшка, выступающая в просвет сосуда.

Завершающей стадией атеросклероза является атерокальциноз – отложение солей кальция в атероматозные массы, межклеточное вещество и фиброзную ткань, что существенно увеличивает плотность АСБ. Следует отметить, что при равномерном

отложении кальциноз не увеличивает, тогда как гетерогенная кальцификация АСБ – повышает риск развития ССО.

Развитие атеросклеротического процесса является результатом постоянного взаимопотенцирования процессов, протекающих в артериальной стенке, с участием клеточных и гуморальных факторов. Последующие этапы атерогенеза фактически протекают параллельно, а длительность формирования бляшки и ее дестабилизация зависят от преобладания некоторых механизмов над остальными.

Дестабилизация бляшки и формирование тромба. Физиологические антитромботические свойства эндотелия нарушаются при воздействии интерлейкина-1 (IL-1), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и эндотоксинов. При этом возрастает прокоагулянтная активность эндотелия и подавляется антикоагулянтная, опосредованная системой тромбомодулин – протеин С (фактор свертывания XIV), благодаря снижению транскрипции гена их рецептора. Ограничение активации протеина С вызывает формирование тромба. Кроме того, провоспалительные цитокины подавляют активность сосудистых гепариноподобных веществ, изменяют фибринолитические свойства эндотелиальных клеток, уменьшают образование тканевого активатора плазминогена и увеличивают выработку его ингибитора, ингибиторы активации плазмогена первого типа (PAI-1), что ведет к снижению тромболитической активности эндотелия. Кроме того, IL-6 является тромбогенным фактором, повышая число тромбоцитов в очаге атеросклероза.

Патогенез дислипидемии при ожирении продемонстрирован на рис. 5.

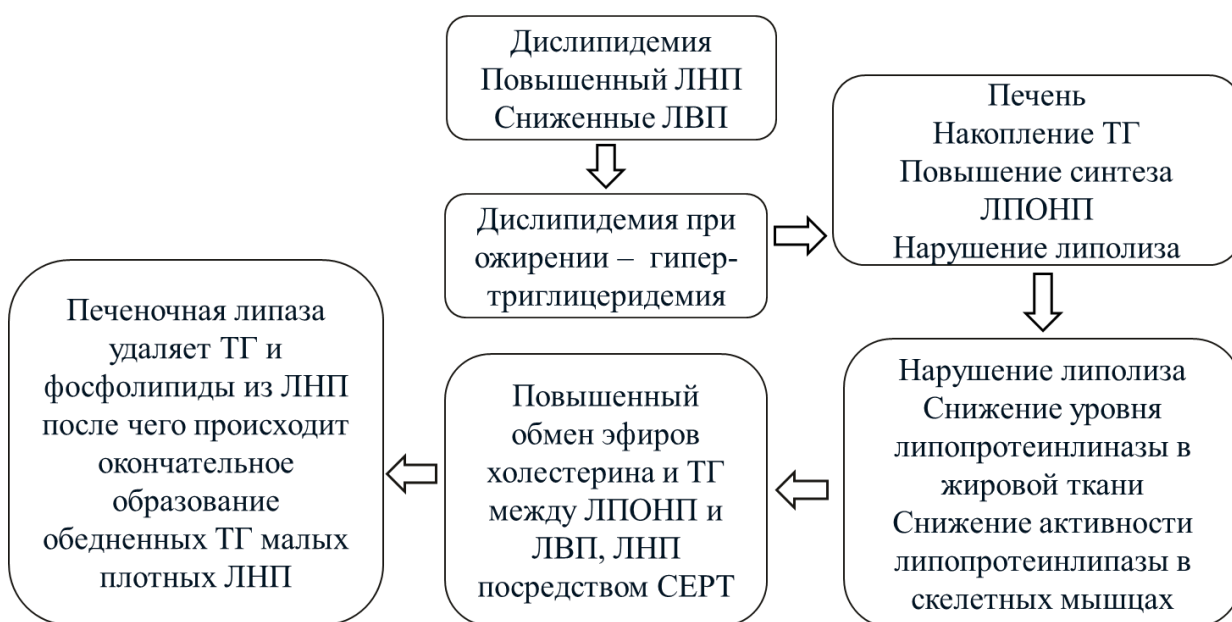


Рис. 5. Схема развития дислипидемии у пациентов с ожирением.

Показатели липидного профиля. Оценка липидного профиля наиболее важна при обследовании пациентов с атеросклерозом или подозрением на его наличие. Кроме того, патологические изменения липидного спектра являются основанием для назначения соответствующей диеты и терапии. Для каждой категории риска существуют целевые уровни холестерина (ХС) ЛНП, как главного атерогенного фактора, достижение которых позволяет во многих случаях остановить прогрессирование атеросклероза. В лабораторной практике ХС ЛНП обычно рассчитывается по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ТГ}/2,2) \text{ (при определении показателей в ммоль/л)}$$

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ТГ}/5) \text{ (при определении показателей в мг/дл).}$$

Уровень ХС, не связанного с ЛВП, холестерина не ЛВП (ХС – ХС ЛВП) рекомендуется определять у лиц с уровнем ТГ  $\geq 2,3$  ммоль/л. Дело в том, что при гипертриглицеридемии (ГТГ) количество частиц, богатых ТГ, хиломикроны (ХМ), липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеиды промежуточной плотности), существенно возрастает, следовательно, увеличивается количество ХС, содержащегося в этих частицах. Формула Фридвальда в таких случаях уже не отражает реального количества атерогенного ХС. В настоящее время показатель ХС не-ЛВП (non HDL-C) рекомендуется использовать в качестве целевого у больных с СД и метаболическим синдромом, поскольку именно у них чаще встречаются ГТГ и низкий уровень ХС ЛВП. Целевое значение показателя ХС не-ЛВП для соответствующих категорий риска вычисляется путем прибавления к целевому уровню ХС ЛНП 0,8 ммоль/л.

Уровень липопротеида (а) свыше 50 мг/дл свидетельствует в пользу высокого риска развития ССО и требует более интенсивной липидснижающей терапии даже при нормальных значениях ХС ЛНП или ХС не-ЛВП.

### **Профилактика и лечение атеросклероза и дислипидемий**

Применительно к атеросклерозу и дислипидемиям понятия «профилактика» и «лечение» в большой степени пересекаются и между ними нет четкой грани. Это связано с тем, что при лечении больных всех категорий риска, в том числе умеренного и низкого, большая роль уделяется коррекции факторов риска, то есть собственно профилактике. Терапия дислипидемий включает в себя два основных компонента:

1. Немедикаментозная терапия, направленная на изменение образа жизни и на

коррекцию основных факторов риска.

2. Медикаментозная терапия, к которой прибегают у больных очень высокого и высокого риска, а также у лиц без клинических проявлений атеросклероза, но с выраженной дислипидемией.

Основным показателем липидного профиля, уровень которого требуется достигать, является холестерин ЛНП.

Существуют целевые уровни и для ХС не-ЛВП: <2,2, <2,6 и <3,4 ммоль/л для больных очень высокого, высокого и умеренного риска, соответственно, однако эта цель вторична. Для уровня ХС ЛВП и ТГ нет целевых значений, однако желателен уровень ХС ЛВП >1,0 ммоль/л у мужчин, >1,2 ммоль/л у женщин, и уровень ТГ <1,7 ммоль/л, поскольку такие уровни связаны с меньшим риском развития ССО. Назначение медикаментозной терапии (фибраты, ПНЖВ) необходимо при уровне ТГ >2.3 ммоль/л.

В 2020 году Национальным обществом по изучению атеросклероза представлены новые рекомендации по лечению нарушений липидного обмена. К четырём категориям сердечно-сосудистого риска добавлена еще одна – экстремальный риск. Соответственно представлены целевые значения уровня холестерина ЛНП, которые требуется достигать, табл. 1.

Табл. 1. Категории сердечно-сосудистого риска и целевые уровни ХС ЛНП.

Риск	Определение	ЦУ ХС ЛНП (ммоль/л)
Экстремальный	Сочетание АССЗ, с СД 2 типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых осложнения в течение 2-х лет у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л	<1,4 Оптимально <1,0
Очень высокий	Документированное ССЗ, клинически или по результатам обследования (перенесённый ОКС, стабильная стенокардия, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, атеросклероз периферических артерий). Значимая АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз $\geq 50\%$ в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(-ы) $>50\%$ ) СД + поражение органов-мишеней, $\geq 3$ ФР, а также раннее начало СД 1 т с длительностью $> 20$ лет Выраженная ХБП с СКФ $<30$ мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> Оценка риска по шкале SCORE $\geq 10\%$	<1,4 и снижение $\geq 50\%$ от исходного

	СГХС+ ССЗ или ФР	
Высокий	Значимо выраженный ФР – ХС >8 ммоль/л и/или ХС ЛНП >4,9 ммоль/л. и/или АД ≥180/110 мм рт. ст. СГХС без ФР СД без поражения органов-мишеней, СД с длительностью заболевания ≥10 лет или с ФР Умеренная ХБП со СКФ 30-59 мл/мин/1.73 м2 Оценка риска по шкале SCORE ≥5% и <10% Гемодинамически незначимый атеросклероз периферических артерий (стеноз(-ы) >25-49%)	<1,8 и снижение ≥50% от исходного
Умеренный	Молодые пациенты (СД 1 типа у лиц моложе 35, СД 2 типа у лиц моложе 50 лет) с длительностью течения СД <10 лет без поражения органов-мишеней и ФР Оценка риска по шкале SCORE ≥1% и <5%	<2,6
Низкий	Оценка риска по шкале SCORE <1%	<3,0

Основные гиполипидемические препараты, наиболее часто применяемые в современной клинической практике, представлены ниже.

*Статины* конкурентно ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза (ГМГ-КоА-редуктазу), ключевой фермент синтеза холестерина на этапе превращения ацетил-КоА в мевалоновую кислоту. В России зарегистрированы следующие статины: ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин. В настоящее время целесообразно использовать аторвастатин, розувастатин и питавастатин.

*Ингибитор всасывания холестерина – эзетимиб.* Препарат снижает всасывание ХС в желудочно-кишечном тракте. Уменьшение содержания ХС в гепатоцитах ведёт к увеличению числа рецепторов к ЛНП на поверхности клеток. Препарат назначают обычно в комбинации со статинами у больных с ИБС и дислипидемией, с СД, а также у лиц с высоким риском осложнений атеросклероза в случае недостаточной эффективности высоких доз статинов в достижении целевого уровня ХС ЛНП. В качестве монотерапии эзетимиб можно назначать пациентам с непереносимостью статинов. Также эзетимиб, в отличие от статинов, показан лицам старше 75 лет в целях первичной профилактики.

*Ингибиторы PCSK9.* В последние годы в ряду гиполипидемических препаратов появился принципиально новый класс биологических соединений – ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), которые представляют собой моноклональные антитела (что видно из их международного непатентованного

названия с универсальным окончанием «-маб», то есть monoclonal antibodies).

Разработка антител – ингибиторов PCSK9 тесно связана с открытием роли гена и белка PCSK9 в гомеостазе и метаболизме ХС. Направленное ингибирование PCSK9 с помощью моноклонального антитела увеличивает число активных рецепторов к ЛНП, что ведет к усилению захвата ЛНП из кровотока и снижению его ХС ЛНП в плазме крови. У тяжелых пациентов, не достигающих рекомендованного снижения ХС ЛНП с помощью стандартной терапии и имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск, ингибиторы PCSK9 (эволокумаб и алирокумаб), благодаря значительному снижению уровня ХС ЛНП на фоне их применения, высокой безопасности и переносимости, являются эффективным терапевтическим решением, с классом и уровнем доказанности IA.

*Фибраты.* Относятся к производным фиброевой кислоты. В настоящее время в России в продаже имеется только фенофибрат. Механизм действия фибратов заключается в стимуляции внутриклеточных (ядерных) рецепторов PPAR- $\alpha$ , активация которых ведет к пролиферации пероксисом – специфических внутриклеточных органелл, регулирующих катаболизм жирных кислот (ЖК), образование аполипопротеина (апо)СIII и апоAI/AII. Конечным результатом такого взаимодействия является усиление липолиза частиц, богатых ТГ (ЛОНП, ХМ) и повышение синтеза апоА-содержащих липопротеидов. Поэтому фибраты эффективно снижают уровень ТГ и повышают уровень ХС ЛВП, а также умеренно снижают уровень ХС ЛНП. Использование фибратов выглядит перспективным в гиполипидемической терапии больных СД, учитывая особенности диабетической дислипидемии: высокий уровень ТГ и сниженное содержание ХС ЛВП. Фибраты остаются средством первой линии у больных с уровнем ТГ >5,6 ммоль/л; в этих случаях они назначаются с целью предупреждения развития острого панкреатита.

*Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.* Омега-3-полиненасыщенные ЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая жирные кислоты, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)) выделены из рыбьего жира. Омега-3-ПНЖК снижают уровень ТГ примерно на 30%, существенно не влияя на уровень ОХС и ХС ЛНП.

### **Жировая ткань и атеросклероз**

Жировая ткань распределена по всему организму. Существует два основных типа жировой ткани: белая (white adipose tissue, WAT) и бурая жировая ткань (brown adipose tissue, BAT), рис. 6.

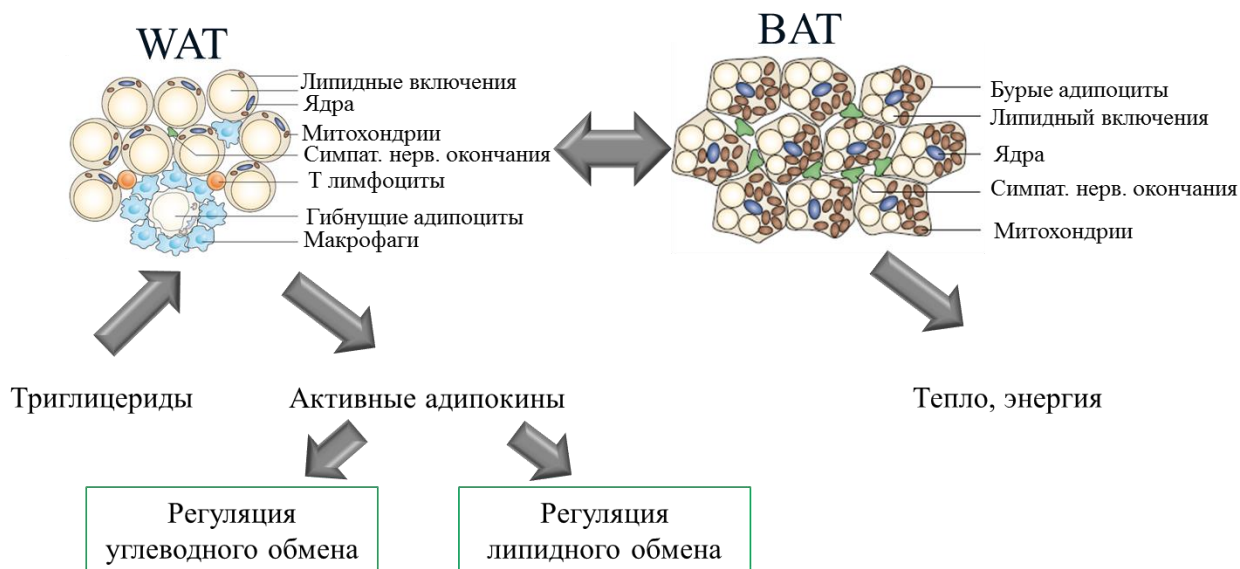


Рис. 6. Белая и бурая жировая ткань

В последние годы жировую ткань рассматривают в качестве важного эндокринного органа, вырабатывающего большое количество адипокинов, таких как лептин, резистин, адипонектин, и воспалительных цитокинов. Избыточное накопление липидов в WAT вызывает гипертрофию и дисфункцию адипоцитов, в результате чего повышается секреция проатерогенных адипокинов и воспалительных цитокинов в кровоток, что приводит к нарушению функции эндотелия кровеносных сосудов. BAT, в отличие от WAT, захватывает липиды для получения тепла, что способствует выведению липидов из плазмы и предотвращает их накопление в WAT и других органах. Нарушение функции WAT может быть прямо связано с развитием атеросклероза, тогда как активация BAT может обуславливать антиатерогенный эффект. Эта гипотеза подкрепляется данными о снижении выраженности ГХС и развития атеросклероза при активации BAT с помощью стимуляции  $\beta_3$ -адренорецепторов у мышей с гиперлипидемией. Ключевыми вехами в изучении BAT являются открытие активных участков этого типа жировой ткани у взрослых людей и способность «обурения» WAT с помощью гормональных или холодовых стимулов. «Обурение» WAT в настоящее время определяется как третий тип жировой ткани – бежевая жировая ткань (beige adipose tissue, BeAT), которая характеризуется высокой экспрессией маркёрного белка расщепления-1 (UCP-1) бурых адипоцитов. Фактически, важной задачей является перевод белой в бурую жировую ткань, рис. 7.

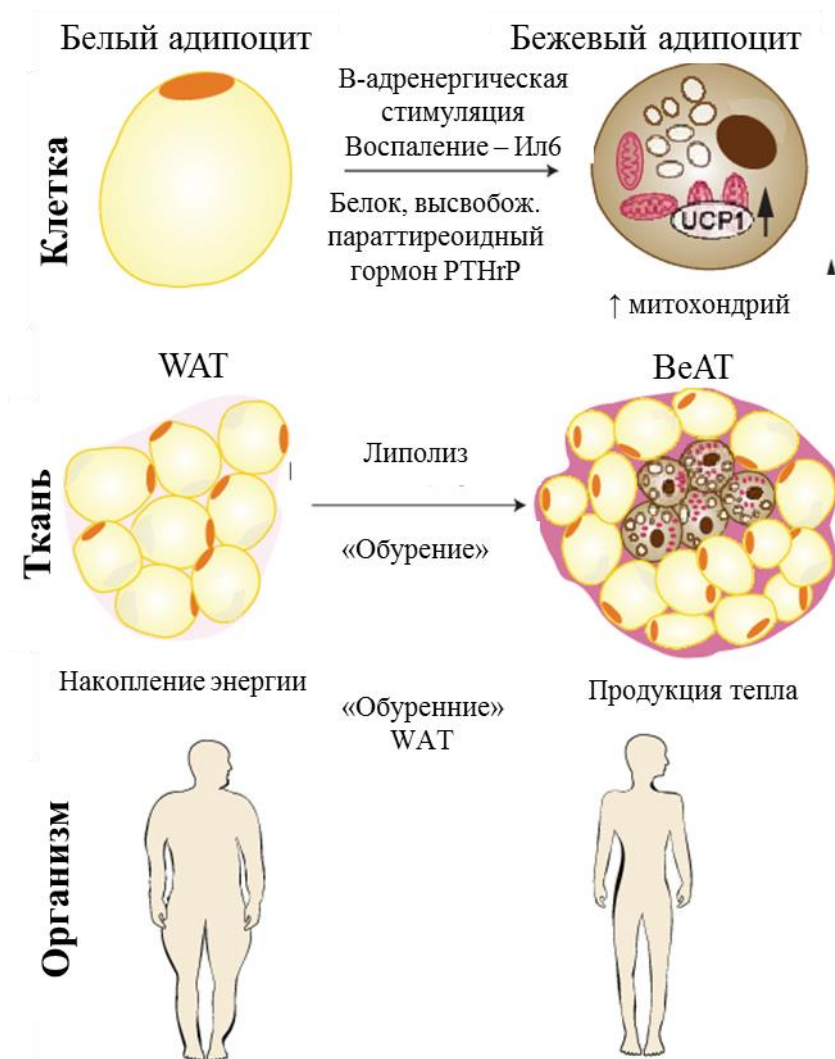


Рис. 7. Принцип воздействия на жировую ткань.

В дополнение к классификации жировой ткани по окраске, жировая ткань также может быть классифицирована согласно анатомическому расположению. Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) – это тип жировой ткани, которая окружает кровеносные сосуды. По своим характеристикам ПВЖТ напоминает как ВАТ, так и WAT, является активным компонентом стенок кровеносных сосудов и участвует в сосудистом гомеостазе. Проведены всесторонние исследования связи между ПВЖТ и атеросклерозом, которые проливают свет на про- и антиатерогенные эффекты ПВЖТ и её потенциальное значение в качестве возможной терапевтической мишени.

### Характеристики ПВЖТ

Хотя окружающая сосуды жировая ткань в избытке встречается как у животных, так и человека, её долгое время игнорировали. В 1991 году Soltis и Cassis определили ПВЖТ и её влияние на гладкую мускулатуру аорты крыс. В 2001 году Okamoto et al.



сообщили о проникновении лейкоцитов в периваскулярный жировой слой в ответ на повреждение коронарных артерий после ангиопластики, предположив, что воспаление ПВЖТ может быть связано с ССЗ.

Современные данные показывают, что ПВЖТ в грудной аорте больше похожа на ВАТ, тогда как ПВЖТ в брюшной аорте напоминает фенотипы как WAT, так и ВАТ, и называется ВеАТ. Артерии меньшего диаметра окружены WAT-подобной ПВЖТ. У человека коронарные артерии с обильным окружением ПВЖТ в наибольшей степени подвержены развитию атеросклерозу. Однако у мышей отсутствует ПВЖТ в области коронарных артерий. Интересно, что коронарные артерии мышей устойчивы к развитию атеросклероза; таким образом, существование ПВЖТ может быть связано с развитием атеросклероза. Однако на возникновение и развитие атеросклероза влияет множество факторов, определяющих сосудистую восприимчивость к факторам сердечно-сосудистого риска. В действительности, различные сегменты аорты дифференцируются из различных источников, и, таким образом, неясно, связана ли восприимчивость артерии к атеросклерозу с её происхождением.

Адиipoциты в классической WAT, такой как подкожная, могут дифференцироваться из мезенхимальных стволовых клеток (MSC) в периваскулярных областях. Tang et al. показали, что большинство постнатальных белых адипоцитов возникает из клеточных линий, пренатально экспрессирующих рецептор- $\gamma$ , активируемый пролифератором пероксисом (PPAR- $\gamma$ ), которые расположены в стромальной части сосудистого русла. Несмотря на то, что ПВЖТ имеет много общих биохимических и морфологических признаков с классическими бурыми или белыми адипоцитами, неизвестно, происходят ли адипоциты в ПВЖТ из предшественников в WAT или ВАТ.

Результаты проведённых исследований, концентрировавшихся на характеристиках ПВЖТ, свидетельствуют о том, что ПВЖТ является активным компонентом стенки кровеносных сосудов и способствует сосудистому гомеостазу, вырабатывая ряд биологически активных молекул, включая адипокины (например, лептин, адипонектин, оментин, висфатин, резистин, апелин), цитокины/хемокины (например, IL-6; TNF- $\alpha$ ; моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1)), газообразные молекулы (например, оксид азота (NO), и сероводород, H<sub>2</sub>S), простагландин, ангиотензин-1-7 (Ang 1-7), Ангиотензин II, метилпальмитат и ROS. Таким образом, биоактивные факторы, вырабатываемые ПВЖТ, координированно способствуют регуляции сосудистого тонуса. Образованные в ПВЖТ факторы релаксации, такие как адипонектин, NO, H<sub>2</sub>S, простагландин, Ang 1-7 и метилпальмитат могут способствовать расширению кровеносных

сосудов путем воздействия на среднюю и внутреннюю оболочки кровеносных сосудов, в то время как сократительные факторы, вырабатываемые в ПВЖТ, такие, как Ангиотензин II, ROS и другие, могут вызывать сужение кровеносных сосудов; таким образом, ПВЖТ активно участвует в регуляции артериального давления (АД). Циркадный ритм является одним из основных физиологических регуляторов АД и контролируется супрахиазматическим ядром посредством координированной экспрессии генов циркадных часов в соответствии со световыми циклами. Недавно стало известно, что гены циркадных часов экспрессируются в ПВЖТ и контролируют локальную продукцию Ангиотензин II, тем самым предполагая, что ПВЖТ участвует в циркадной регуляции АД.

### **ПВЖТ и атеросклероз**

Атеросклероз – прогрессирующее хроническое нарушение обмена веществ, которое характеризуется дисфункцией эндотелия, отложением липидов и воспалительной инфильтрацией. Хорошо известно, что эндотелиальная дисфункция/повреждение, стимулированные механической нагрузкой, являются начальной стадией развития атеросклероза. Поэтому АСБ чаще всего обнаруживаются в местах бифуркации аорты/артерий. Данные, свидетельствующие о том, что адгезия воспалительных клеток на дисфункциональном эндотелии вызывает накопление ХС в стенке артерии, подтверждают теорию развития атеросклероза «изнутри наружу». АСБ возникает и прогрессирует в слое неоинтимы с интактной внутренней эластической мембраной, а бляшки практически не встречаются в медиальном и адвентициальном слоях. Однако функция эндотелия кровеносных сосудов постепенно ухудшается при ожирении. Quesada et al. было показано, что медиаторы воспаления, образующиеся в ПВЖТ, могут оказывать негативный эффект на формирование и стабильность АСБ. Интересны данные о том, что ПВЖТ может оказывать защитное влияние при эндотелиальной дисфункции у мышей с ГХС вследствие дефицита рецепторов к липопротеидам низкой плотности (LDLR), тем самым указывая на то, что некоторые факторы, связанные с ПВЖТ, могут быть вовлечены в регуляцию эндотелиальной функции. Таким образом, ПВЖТ может активно влиять на развитие атеросклероза «снаружи внутрь».

### **Антиатерогенные эффекты жировой ткани**

Атерогенез тесно связан с дисфункцией эндотелия, которая характеризуется снижением биодоступности NO. NO синтезируется при участии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая обладает множеством антиатерогенных свойств, включая

контроль пролиферации гладкой мускулатуры сосудов и ингибирование агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и воспаления сосудов. Исследования последних лет показали, что eNOS экспрессируется не только в эндотелии, но и в ПВЖТ. Кроме того, NO, синтезированный в ПВЖТ, может быть непосредственно визуализирован *in situ* с помощью флуоресценции. У здоровых людей базальная продукция NO в небольших артериях снижается при удалении ПВЖТ, что позволяет предположить, что ПВЖТ способствует выработке сосудистого NO. Кроме того, ПВЖТ может секретировать адипонектин, который, как известно, нормализует функцию эндотелия по механизму, включающему увеличение фосфорилирования eNOS. Другой механизм, с помощью которого ПВЖТ защищает от развития атеросклероза, включает термогенную способность ткани, что сопровождается удалением липидов плазмы из сосудистого русла, т.е. коррекцией еще одного критического фактора в патогенезе атеросклероза.

Данные проведенных исследований указывают на наличие разных фенотипов ПВЖТ в различных анатомических областях. В брюшной ПВЖТ больше белых адипоцитов, тогда как грудная ПВЖТ содержит больше бурых адипоцитов. С морфологической и функциональной точек зрения грудная ПВЖТ больше напоминает классическую ВАТ, чем ВеАТ. В физиологических условиях и WAT, и ВАТ обладают общими антиатерогенными свойствами. WAT действует как липидное депо, предотвращая повышение липидов в кровотоке, в то время как ВАТ потребляет большое количество ЖК благодаря термогенезу. Действительно, активация ВАТ защищает от развития атеросклероза у мышей. Хотя ПВЖТ в различных местах может отличаться морфологически и функционально, принято считать, что в физиологических условиях ПВЖТ подавляет развитие атеросклероза благодаря термогенным свойствам и влиянию на ЖК. Проведенные экспериментальные исследования показали, что холодное воздействие стимулирует активацию термогенеза в ПВЖТ, сопровождающуюся ослаблением атеросклеротического процесса у апоЕ<sup>-/-</sup>-мышей, тогда как у мышей с отсутствием ПВЖТ такая защита утрачивается, что позволяет предположить, что термогенные свойства ПВЖТ оказывают антиатерогенное влияние. Кроме того, адипокины, образующиеся в ПВЖТ, такие как адипонектин, могут подавлять образование АСБ и уменьшать воспаление, что указывает на атеропротективный характер эндокринной функции ПВЖТ. Все больше данных указывает на то, что некоторые эндогенные биологически активные газообразные молекулы, такие, как H<sub>2</sub>S, могут замедлять развитие атеросклероза. Хотя ПВЖТ может секретировать такие антиатерогенные газообразные молекулы, необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить, может ли это быть еще одним механизмом,

лежащим в основе антиатерогенных эффектов ПВЖТ. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что ПВЖТ обладает антиатерогенными свойствами, включая влияние на функцию эндотелия, а также метаболические и воспалительные реакции.

### **Проатерогенные эффекты ПВЖТ**

Эпидемиологические исследования у детей подтвердили, что атеросклероз начинается в детском возрасте. В Bogalusa Heart Study было показано, что атеросклеротические поражения обнаруживаются в артериях лиц уже в возрасте 6-30 лет. Эти популяционные исследования убедительно доказывают, что атеросклеротические поражения начинаются в очень молодом возрасте. ВАТ имеется у маленьких детей, и постепенно, с ростом, заменяется WAT. Однако ВАТ все еще имеется у взрослых и может активироваться при определенных условиях, таких, как холодовые стимулы.

Ketonen et al. показали, что эндотелиальная дисфункция у мышей C57BL/6, индуцированная ожирением, сопровождается повышением экспрессии воспалительных цитокинов и усилением окислительного стресса в ПВЖТ. В другом исследовании было установлено, что трансплантация ПВЖТ от тучных мышей мышам с LDLR<sup>-/-</sup> усугубляла формирование очагов поражения с усилением воспалительной клеточной инфильтрации и патологического ангиогенеза в адвентиции. Ожирение связано с повышенным риском развития ССЗ и ремоделированием жировой ткани. Очевидно, что воспаление в жировой ткани при ожирении тесно связано с развитием атеросклероза. Увеличение объема WAT и ВАТ вследствие ожирения приводит к повышению базальных значений липолиза и усиленному высвобождению ЖК, сопровождающемуся секрецией провоспалительных факторов, способствующих развитию инсулинорезистентности (ИР) и воспаления. В дополнение к этому, ИР ведёт к снижению удаления ЖК, которые эктопически откладываются в мышцах или печени, что, в свою очередь, усиливает ИР. Кроме того, ЖК могут активировать Toll-like receptor (TLR) 2 и TLR4, которые регулируют сигнальный путь ядерный фактор «каппа-би» (NF-κB) в макрофагах, играющих ключевую роль в развитии атеросклероза. Дисфункциональная ВАТ под влиянием ожирения подвергается «отбеливающему» переключению, фенотип которой усугубляет атерогенез, о чем свидетельствуют накопление липидов и митохондриальная дисфункция. При ожирении, ПВЖТ, независимо от её фенотипа или анатомического расположения, также становится дисфункциональной и высвобождает в повышенном количестве провоспалительные факторы, цитокины и хемокины непосредственно в сосудистую стенку, вызывая эндотелиальную дисфункцию и воспаление. Поскольку ожирение, вероятно, стимулирует

«обеление» ВАТ-подобной ПВЖТ, термогенная емкость ПВЖТ снижается. Таким образом, дисфункция ПВЖТ, стимулируемая ожирением, может приводить к дисфункции эндотелия, инфильтрации иммунных клеток, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, которые способствуют развитию атеросклероза. Поскольку ПВЖТ находится рядом с кровеносными сосудами, паракринные эффекты дисфункциональной ПВЖТ могут иметь более выраженные последствия для прогрессирования атеросклероза, чем жировые ткани в других депо.

### **Адипокины ПВЖТ и атеросклероз**

Адипокины адипоцитов могут регулировать несколько физиологических функций, включая потребление пищи, метаболизм глюкозы и липидов, термогенез, нейроэндокринную функцию, АД и иммунитет. Дисфункциональные адипоциты при избыточном весе/ожирении способствуют несбалансированному высвобождению адипокинов, что может выступать в качестве потенциальной связи между ПВЖТ и атеросклерозом. Прогрессирование атеросклероза тесно связано с эндотелиальной функцией, транспортом ХС, воспалением, иммунным ответом и пролиферацией ГМК, и всё это связано с адипокинами. Известно, что адипонектин защищает от развития атеросклероза. Адипонектин может подавлять образование ROS, экспрессию молекул адгезии и ингибировать апоптоз ГМК. Кроме того, данные, полученные в последние годы, показали, что адипонектин является негативным регулятором врожденного иммунного ответа и может подавлять высвобождение провоспалительных факторов, экспрессию TLR4, способствовать оттоку ХС из макрофагов и поляризации макрофагов в сторону фенотипа M2. Как агонист АМФ (АМФ-активированная протеинкиназа), адипонектин обладает антиатерогенными свойствами. Кроме того, васпин, апелин и оментин-1 оказывают атеропротективное действие благодаря ингибированию образования ROS, усилению оттока ХС и подавлению активации воспалительных макрофагов, соответственно. В отличие от адипонектина, адипокины, такие как лептин, чемерин и резистин, связаны с пролиферацией эндотелиальных клеток, ангиогенезом, образованием ROS и экспрессией молекул адгезии. В частности, было показано, что лептин способствует инфильтрации макрофагов, пролиферации ГМК и высвобождению TNF- $\alpha$  и IL-6. Кроме того, резистин способствует привлечению макрофагов в жировую ткань и АСБ, в то время как привлечение лейкоцитов коррелирует с чемерином. Клинические данные, указывающие на несбалансированный профиль адипокинов (снижение уровня адипонектина, апелина, оментина-1 и повышение концентрации лептина, резистина,

чемерина в сыворотке крови) у больных с коронарным атеросклерозом, дополнительно подчеркивают важность адипокинов как биомаркеров атеросклероза.

Адипокины, высвобождаемые ПВЖТ, включают адипонектин, лептин, резистин, висфатин, чемерин, липокалин-2 (LCN2), белок, связывающий ЖК (FABP). Всё больше данных свидетельствует о потенциально важной роли адипокинов в развитии атеросклероза. Показано, что адипонектин ингибирует атеросклероз, стимулируя аутофагию макрофагов через сигнальный путь Akt/FOXO3, и улучшает синтез NO, активируя eNOS благодаря фосфорилированию PI3/Akt. Лептин, образующийся в ПВЖТ, напротив, способствует переключению ГМК на синтетический фенотип через p38 митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК) – зависимый путь, который может быть ингибирован антагонистом лептина. Уже показано, что лептин, высвобождаемый ПВЖТ, усиливает эндотелиальную дисфункцию коронарных артерий через C-beta-протеинкиназный путь. Три недавно открытых адипокина, висфатин, LCN-2 и FABP представляют собой еще одно звено между жировой тканью и атеросклерозом благодаря способности активировать макрофаги и регулировать их фенотипы. Уже продемонстрировано, что висфатин секретируется в ПВЖТ и стимулирует пролиферацию ГМК в зависимости от дозы и времени посредством внеклеточных сигнально-регулируемых киназ (ЕРК) 1/2 и сигнальных путей p38 МАРК. FABP4, образующийся в периваскулярном жире, повышает экспрессию генов воспалительных маркеров в зависимости от дозы и является независимым предиктором тяжести коронарного стеноза.

Таким образом, в физиологическом состоянии ПВЖТ оказывает антиатерогенное влияние частично за счет подавления воспаления, которое в значительной степени опосредовано защитными адипокинами, такими, как адипонектин. Однако при ожирении, сопровождающемся повышением воспалительных адипокинов, таких, как лептин, защитное действие ПВЖТ снижается. Следовательно, баланс между про – и противовоспалительными адипокинами, секретируемыми адипоцитами, будет определять влияние ПВЖТ на процесс ремоделирования сосудов.

### **Жировая ткань и воспаление**

Данные многочисленных исследований подтверждают ключевую роль воспалительной реакции в развитии атеросклероза. В ранней стадии атерогенеза центральное место отводится лейкоцитам и провоспалительным цитокинам. В настоящее время не подлежит сомнению, что дисфункциональная жировая ткань при ожирении служит важнейшим источником воспалительных факторов, влияющих на сердечно-

сосудистую систему и способствующих развитию атеросклероза. В дисфункциональной жировой ткани секреция адипонектина снижается, в то время как секреция провоспалительных цитокинов увеличивается, что приводит к усилению местного воспаления и оказывает существенное влияние на функцию и морфологию сердечно-сосудистой системы. Тогда как ранние исследования воспаления при атеросклерозе были сосредоточены на неоинтимае и АСБ, сейчас становится ясным, что воспалительная реакция при атеросклерозе затрагивает не только ту сторону сосудов, которая обращена в просвет, но и адвентицию. Недавнее исследование показало, что воспаление ПВЖТ и адвентиции предшествуют эндотелиальной дисфункции и образованию АСБ. Всё больше данных свидетельствует о том, что у животных моделей инфильтрация макрофагами более выражена в адвентиции, чем в интимае, что отводит воспалению ПВЖТ критическую роль в развитии атеросклероза.

Адиipoциты ПВЖТ и иммунные клетки высвобождают вазоактивные молекулы, такие, как адипонектин и IL-10, которые в физиологических условиях оказывают противовоспалительное действие. Кроме того, анализ перимезентериальных адипоцитов с помощью микрочипов выявил повышенную экспрессию некоторых «противовоспалительных генов», включая TNF- $\alpha$ -индуцированный белок 6 (TAIP6) и супрессор цитокиновой сигнализации 2 (SOCS2). С другой стороны, трансплантация ПВЖТ на сонную артерию приводила к усилению ремоделирования сосудов после индуцированного механической травмой воспаления адвентиции и ангиогенеза у животных, нокаутированных по LDLR. Как и другие жировые депо, ПВЖТ увеличивается и становится дисфункциональной, а затем инфильтрируется клетками воспаления при некоторых патологических состояниях. Стимулирование воспаления в ПВЖТ ведёт к усилению секреции хемокинов и цитокинов, таких как MCP-1, который привлекает клетки, моноциты и макрофаги. Иммунные клетки, производные IL-6 и TNF- $\alpha$ , вызывают повреждение эндотелия и повышенную экспрессию молекул адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), а также молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), запуская развитие атеросклероза. Важно отметить, что непосредственный контакт ПВЖТ с сосудами обеспечивает существенную анти- или провоспалительную сигнализацию, опосредованную иммунными клетками, адипокинами, хемокинами и цитокинами, которые играют ключевую роль в развитии атеросклероза.

## **Хемокины, цитокины и жировая ткань**

Хемокины играют решающую роль в стимулировании и регуляции воспаления, особенно иммунного ответа. Хемокины – это малые молекулы (8-12 kDa), которые можно разделить на 4 канонических подкласса на основе положения N-концевого цистеина: C, CC, CXC и CX3C-хемокины. Хемокины и их рецепторы экспрессируются в сосудистых клетках, таких, как эндотелиальные клетки, ГМК и лейкоцитах. Хемокины, образованные в ПВЖТ, стимулируют привлечение моноцитов и Т-клеток, которые, в свою очередь, образуют дополнительные хемокины, приводя к усилению инфильтрации воспалительных клеток по механизму положительной обратной связи. Цитокины дисфункциональной ПВЖТ стимулируют пролиферацию ГМК, эндотелиальную дисфункцию, повышенную секрецию провоспалительных адипокинов и подавляют высвобождение противовоспалительных адипокинов. Большое количество данных указывает на ключевую роль IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-6 и TNF- $\alpha$  в регуляции этого патогенетического процесса, тогда как противоположное действие IL-10 может улучшать функцию эндотелия благодаря ингибированию никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) – зависимого окислительного стресса и увеличению синтеза NO.

## **Иммунные клетки и жировая ткань**

*Т-клетки.* Инфильтрация иммунных клеток является ключевым фактором воспаления ПВЖТ. В отличие от висцерального жира, инфильтрация ПВЖТ Т-клетками может предшествовать и превышать инфильтрацию макрофагов на животных моделях. Периваскулярные Т-клетки представляют собой морфологически и функционально неоднородную клеточную популяцию. В ПВЖТ присутствуют как CD4+ Т-хелперы (Th), так и CD8+ Т-цитотоксические (Tc), Т-регуляторные (Treg) и  $\gamma/\delta$  Т-клетки. Th1-, Tc1- и Th17-клетки являются проатерогенными клетками, которые секретируют провоспалительные цитокины, такие, как IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17. Напротив, Treg-клетки являются атеропротективными, которые высвобождают противовоспалительные цитокины (IL-10), играющие важную роль в иммунном гомеостазе и предотвращающие избыточный иммунный ответ. Показано, что подгруппа CD8+ Treg-клеток контролирует иммунные реакции, влияя на апоптоз и функцию соседних сосудистых клеток. Между тем, другие субпопуляции Т-клеток, такие, как iNKT, обнаруженные в ПВЖТ, в основном способствуют выработке IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Наконец, показано, что  $\gamma/\delta$ -Т-клетки представляют значительную долю Т-клеток в ПВЖТ, но их функциональное значение неясно.



*В-клетки.* При атеросклерозе В-клетки локализуются преимущественно внутри бляшки и в третичных лимфоидных органах артерии (ATLO). Влияние В-клеток на развитие атеросклероза зависит от их подгруппы, причем В-1-клетки ослабляют, а В-2 – усугубляют развитие атеросклероза. В-1-клетки проявляют антиатерогенную активность через секрецию IgM, ингибируя образование пенистых клеток, тогда как В-2-клетки стимулируют Th1-клетки и дендритные клетки (ДК), которые оказывают проатерогенные эффекты. Мало что известно о характеристиках В-клеток и их функции в ПВЖТ, но недавнее исследование у мышей дает доказательства того, что большинство В-клеток в аорте и вокруг нее получены из ПВЖТ. Кроме того, в экспериментах на АРОЕ-/--мышях с В-клеточным специфическим нокаутом гена, кодирующего Id3-фактор, который, как известно, ослабляет атеросклероз, индуцированный питанием, было показано увеличение числа В-1-клеток и клеток, секретирующих IgM, в ПВЖТ. Наиболее важным является факт, что при иммуностейнинге ПВЖТ коронарных артерий человека были выявлены жировые ассоциированные лимфоидные кластеры (FALC), содержащие большое количество В-клеток, а проточная цитометрия продемонстрировала наличие Т- и В-клеток, включая клетки В-1. В совокупности, эти данные показывают, что ПВЖТ содержит атеропротективные В-1 клетки, продуцирующие IgM.

*Макрофаги.* Резидентные макрофаги жировой ткани представляют собой антигены для лимфоцитов, фагоцитируют патогены, высвобождают антимикробные пептиды и привлекают другие иммунные клетки. Макрофаги составляют около 10-15% стромально-сосудистой фракции, тогда как при ожирении наблюдается их резкое увеличение до 45-50%. При ГХС и гипертензии макрофаги могут накапливаться в ПВЖТ и высвобождать свободные радикалы через НАДФН-оксидазу 2 (NOX2) даже в отсутствие ожирения. В физиологических условиях макрофаги M2, продуцирующие IL-10, рассеиваются в жировых тканях, тогда как в патологических условиях поляризованные макрофаги M1 накапливаются в короноподобных структурах, окружающих адипоциты, и вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как IL-6, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . В ПВЖТ макрофаги играют важную роль в регуляции активации Т-клеток через демонстрацию антигена и экспрессию ко-стимулирующих лигандов. Действительно, реакции, связанные с Т-клетками, могут регулировать инфильтрацию макрофагов ПВЖТ на взаимной основе, указывая на двунаправленную связь между хемотаксисом Т-клеток и инфильтрацией макрофагов при воспалении ПВЖТ.

*Дендритные клетки и естественные клетки-киллеры.* ДК являются наиболее эффективными клетками-антигенами, которые расположены преимущественно на границе

адвентиция-ПВЖТ, но также обнаружены внутри ПВЖТ. Продемонстрирована тесная взаимосвязь между ДК и Т-клетками. При воспалении ПВЖТ ДК высвобождают медиаторы воспаления (например, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23), стимулируя Т-клетки к выработке провоспалительных цитокинов, таких как IL-17, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Кроме того, блокирование оси ко-стимуляции CD28/CD80/CD86 между ДК и Т-клетками предотвращает воспаление ПВЖТ. По сравнению с ДК, роль клеток-киллеров в воспалении ПВЖТ менее ясна. Поскольку эти клетки регулируют поляризацию макрофагов и ИР посредством высвобождения IFN- $\gamma$  в висцеральной жировой ткани, необходимы дальнейшие исследования, посвященные роли клеток-киллеров в ПВЖТ.

*Воспаление адвентиции и провоспалительный фенотип ПВЖТ.* Расположение ПВЖТ, примыкающей к адвентиции кровеносных сосудов без физического анатомического барьера, облегчает возможность её влияния на сосудистую среду посредством паракринных и вазокринных путей. Традиционная модель патогенеза атеросклероза «изнутри наружу» сосредоточена на дисфункции эндотелиальных клеток, воспалении и образовании пенистых клеток интимы как основной причине атеросклеротического поражения сосудов. Однако большинство исследователей систематически удаляли ПВЖТ из кровеносных сосудов до проведения биохимических тестов, иммуностейнинга или функциональных исследований, поскольку ПВЖТ считалась инертной, несосудистой тканью. Более поздние данные свидетельствуют о том, что связь между сосудистой стенкой и ПВЖТ может быть двунаправленной, причем воспалительная сигнализация «снаружи внутрь», вызванная дисфункциональной ПВЖТ, более значительна, чем считалось ранее. Например, было показано, что у мышей с дефицитом апоЕ с гиперлипидемией, склонных к развитию атеросклероза, основным местом накопления воспалительных клеток в сосудах является скорее адвентиция, а не интима, а у человека в аорте с атеросклеротическим поражением воспалительные клетки были обнаружены плотно сгруппированными в ПВЖТ со стороны адвентиции, тем самым предполагая, что ПВЖТ обладает значительным потенциалом в отношении развития сосудистого воспаления.

Интерес к биологии ПВЖТ в значительной степени был вызван исследованиями, в которых изучали фенотип ПВЖТ, полученной от пациентов, перенесших хирургические вмешательства. Эпикардальная жировая ткань, удалённая у пациентов во время операции КШ, продемонстрировала достоверно более высокие уровни хемокинов (например, MCP-1) и воспалительных цитокинов (например, IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) по сравнению с подкожно-жировой клетчаткой, полученной от тех же самых больных. Экспрессия

противовоспалительного адипонектина, напротив, была значительно ниже в образцах эпикардального жира у пациентов со значимым коронарным атеросклерозом по сравнению с таковыми без него, что свидетельствует о дисбалансе воспаления ПВЖТ при атеросклерозе. Кроме того, имеются сообщения о совместной локализации инфильтрации макрофагов в ПВЖТ человека с резистином – адипокином, который увеличивает проницаемость эндотелиальных клеток *in vitro*, проливая свет на многочисленные механизмы, посредством которых ПВЖТ может вносить вклад в патогенез атеросклероза.

Эпикардиально расположенные коронарные артерии человека богаты ПВЖТ и особенно восприимчивы к атеросклерозу. Chatterjee et al. исследовали фенотип ПВЖТ и *in vitro* дифференцировали адипоциты, окружающие коронарные артерии здоровых лиц. Выделенные перикоронарные периваскулярные адипоциты выделяли значительно больше IL-8, IL-6 и MCP-1, чем адипоциты, полученные из других жировых депо в базальных условиях, что позволяет предположить, что они создают основу для усиления воспаления адвентиции и привлечения воспалительных клеток. Более того, содержание остеопротегерина, члена семейства TNF, который коррелирует с прогрессированием и нестабильностью атеросклеротического процесса, было значительно повышено в коронарных периваскулярных адипоцитах человека. Эти и другие исследования показывают, что ПВЖТ может быть более восприимчивой к воспалению, чем другие региональные жировые депо. Степень воспаления в ПВЖТ повышает вероятность того, что его распространение может также усиливать поражение в отдаленных участках сосудистого русла. Действительно, трансплантация белой ПВЖТ брюшной аорты, взятой от мышей, находившихся на кормлении с высоким содержанием жира, способствовала развитию воспаления (повышенной экспрессии TNF- $\alpha$  и MCP-1), эндотелиальной дисфункции и атеросклероза удаленно в грудной аорте – эффектов, которые не присущи подкожной или висцеральной жировой ткани.

ПВЖТ также обладает эндогенными противовоспалительными свойствами, которые могут ограничивать выраженность локального местного воспаления. Белок, родственник рецептору липопротеидов низкой плотности (LRP1), является трансмембранным белковым рецептором 1 типа, который повсеместно экспрессируется, в том числе и особенно в жировой ткани, и принимает участие в эндоцитарной и клеточной передаче сигнала. Известно, что дисфункция LRP1 в печени, ГМК и макрофагах усиливает развитие атеросклероза. При изучении роли LRP1 в ПВЖТ, Konaniah et al. обнаружили, что ПВЖТ с дефицитом LRP1 демонстрировала провоспалительный фенотип и повышенную экспрессию резистина. Кроме того, трансплантация ПВЖТ с дефицитом

по LRP1 в сонную артерию приводила к трехкратному усилению развития атеросклероза по сравнению с контролем, что было обусловлено усилением привлечения макрофагов и экспрессии MCP-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ . ПВЖТ с дефицитом LRP1 демонстрировала нарушение депонирования липидов, тем самым предполагая увеличение содержания свободных ЖК, которые могут усиливать липотоксичность и воспалительную сигнализацию адвентиции.

Окисленные липопротеиды считаются атерогенными и способствуют развитию сосудистого воспаления благодаря нескольким механизмам. Uchida et al., используя иммуногистохимию, показали наличие окисленных ЛНП и ЛВП в коронарной ПВЖТ человека. Это наблюдалось во всех коронарных образцах ПВЖТ, независимо от выраженности коронарного поражения, что позволяет предположить, что накопление липопротеидов может происходить до образования атеросклеротических жировых полос. Тщательное изучение структуры отложения окисленных ЛНП привело к предположению, что макрофаги поглощают окисленные ЛНП в пределах коронарной ПВЖТ и мигрируют в интиму через интерстициальное пространство или *vasa vasorum*, в то время как окисленные частицы ЛВП, вероятно, поступают из ПВЖТ в интиму главным образом через *vasa vasorum*. Эти данные позволяют предположить, что ПВЖТ может быть скрытым поставщиком окисленных липопротеидов в интиму сосудов.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) вносит важный вклад в воспаление сосудов и развитие атеросклероза. Irie et al. показали, что у мышей с дефицитом апоЕ, которых кормили пищей с высоким содержанием ХС, компоненты РАС (т.е. ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент и рецептор ангиотензина II типа 1a (AT1a)) были особенно повышены в ПВЖТ в сочетании с повышенными маркерами макрофагов (например, CD68 и CD206); трансплантация ПВЖТ от этих мышей мышам-реципиентам с дефицитом апоЕ приводила к поразительному усилению развития атеросклероза. Интересно, что выраженность воспаления и атеросклероза значительно снижалась при назначении этих мышам блокаторов рецептора ангиотензина II или при трансплантации ПВЖТ от мышей, не имеющих рецепторов к AT1, что предполагает существование механизма воспаления, зависящего от рецептора AT1, регулирующего фенотип ПВЖТ в патогенезе атеросклероза.

### **Клеточно-молекулярные связи между ПВЖТ и стенкой сосуда при прогрессировании атеросклероза**

Морфологические исследования выявили определенный ряд изменений в сосудистой стенке при развитии атеросклероза, включая дисфункцию эндотелия,

инфильтрацию воспалительными клетками, образование пенистых клеток, перегрузку липидами, миграцию и пролиферацию ГМК и образование фиброзных бляшек. ПВЖТ высвобождает биологически активные молекулы и секретирует адипокины/цитокины, которые могут регулировать патофизиологический процесс атеросклероза.

*Возникновение поражения – эндотелиальная дисфункция.* Эндотелий функционирует как селективный проницаемый барьер между кровью и окружающими тканями. Эндотелий также продуцирует эффекторные молекулы, которые регулируют ключевые процессы, такие, как воспаление, сосудистый тонус, ремоделирование сосудов и тромбоз. Хорошо известно, что эндотелиальная дисфункция является отличительной чертой начала атеросклеротического процесса. Поврежденный эндотелий способствует развитию атеросклероза за счет повышения адгезии лейкоцитов, проницаемости сосудов для липопротеидов, агрегации тромбоцитов и выработки цитокинов. Как упоминалось ранее, в физиологических условиях ПВЖТ высвобождает ряд защитных факторов, таких, как NO, H<sub>2</sub>S и адипонектин. Они хорошо известны как защитные эндотелиальные факторы, обладающие антиатерогенными свойствами. Действительно, недостаток NO и H<sub>2</sub>S ускоряет прогрессирование атеросклероза. У животных при наличии ожирения снижается содержание NO, H<sub>2</sub>S и адипонектина, образованных в ПВЖТ, а гипертрофия адипоцитов ПВЖТ способствует эндотелиальной дисфункции благодаря усилению окислительного стресса НАДФН-оксидазой и воспаления. Однако данные, полученные в исследованиях у человека, указывают на повышенную экспрессию адипонектина в периваскулярной ткани, что может служить компенсаторным механизмом для сохранения функции эндотелия у пациентов с ожирением.

*Развитие поражения – привлечение и активация макрофагов, образование пенистых клеток и разрыв бляшки.* Влияние ПВЖТ на развитие экспериментального атеросклеротического поражения изучено менее широко. В условиях гомеостаза преобладают противовоспалительные эффекты ПВЖТ, тогда как секреция провоспалительных паракринных факторов остаётся на относительно низком уровне. В одном из исследований было показано, что адипонектин, образованный в ПВЖТ, подавляет атеросклеротическое поражение сонных артерий у апоЕ<sup>-/-</sup>-мышей на питании с высоким содержанием жира за счет увеличения аутофагии макрофагов. Макрофаги накапливаются в сосудистой стенке и поглощают модифицированные липопротеиды (в основном, окисленные ЛНП) с образованием пенистых клеток, что является отличительной чертой раннего атерогенеза. В этой модификации, предположительно, участвуют ROS, секреторные фосфолипазы А<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>), продуцируемые эритроцитами и

макрофагами. Быстрое поглощение макрофагами высокомодифицированных ЛНП-частиц связано со скэвенджер-рецепторами CD36, которое регулируется PPAR- $\gamma$ . Известно, что дисфункциональная ПВЖТ вырабатывает воспалительные адипокины/цитокины, такие как лептин, TNF- $\alpha$  и IL-6, которые стимулируют выработку эндотелием VCAM-1, ICAM-1 и MCP-1, что способствует адгезии и миграции моноцитов в субэндотелиальный слой интимы. Оказавшись внутри интимы, моноциты приобретают свойства резидентных макрофагов и секретируют провоспалительные цитокины, такие как IL-6, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , усиливая привлечение воспалительных клеток, повреждение эндотелия и окисление ЛНП; накопление модифицированных частиц ЛНП в этих макрофагах в конечном итоге превращает их в пенистые клетки. Экспериментальные данные показывают, что селективное истощение ПВЖТ у мышей с делецией PPAR- $\gamma$  в ГМК связано с нарушением сосудистой терморегуляции и эндотелиальной дисфункцией. Продемонстрировано также, что специфическая делеция PPAR- $\gamma$  бурых адипоцитов нарушает развитие ПВЖТ и усиливает атеросклероз у мышей, тем самым предполагая, что PPAR- $\gamma$  может быть ключевым звеном между ПВЖТ и развитием атеросклеротического поражения. На более поздних стадиях развития атеросклероза отмечается также усиление апоптоза ГМК под влиянием макрофагов. Наконец, активированные макрофаги экспрессируют эффекторные молекулы, такие как матриксные металлопротеиназы, которые способствуют разрыву атеросклеротических бляшек. В совокупности, повышение экспрессии воспалительных адипокинов/цитокинов в дисфункциональной ПВЖТ усиливает эндотелиальную дисфункцию, что ведёт к привлечению и активации макрофагов, которые способствуют формированию и прогрессированию сосудистого поражения.

*Образование неоинтимы – пролиферация и миграция гладкомышечных клеток.* Неоинтима характеризуется накоплением ГМК и образуемого ими внеклеточного матрикса, которые способствуют дальнейшему развитию стеноза. Влияние ПВЖТ на инфильтрацию ГМК в интиму было исследовано после трансплантации грудной ПВЖТ в механически поврежденные сонные артерии, где присутствие ПВЖТ ускоряло образование неоинтимы с помощью MCP-1. Кроме того, трансплантация ПВЖТ, полученной от трансгенных мышей с повышенной экспрессией специфического для жировой ткани ангиопоэтин-подобный белок 2 (ANGPTL2), ускоряла гиперплазию неоинтимы в области механического повреждения бедренной артерии, которая ослаблялась после трансплантации ПВЖТ от ANGPTL2<sup>-/-</sup>-мышей. Помимо этого, воспаление ПВЖТ усиливает пролиферацию ГМК с помощью трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), тем самым предполагая, что TGF- $\beta$ , высвобождаемый из

ПВЖТ, может усиливать образование неоинтимы. Кроме того, как было рассмотрено в других работах, такие факторы, как лептин, виафастин, TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-8, способствуют пролиферации и миграции ГМК. Следует отметить, что роль миграции и пролиферации ГМК при атеросклерозе остается спорной, и пролиферацию ГМК в основном рассматривают как стабилизатор АСБ, а не как фактор их формирования.

### **Связь между атеросклерозом и сахарным диабетом**

Необходимо отметить, что атеросклероз тесно связан с метаболическим синдромом и усиливается при его наличии, особенно в сочетании с СД. Поскольку метаболический синдром отмечается у большинства больных с СД 2 типа, вероятно, большую часть высокой распространённости ССЗ при СД 2 типа можно объяснить наличием метаболического синдрома. С другой стороны, наличие СД увеличивает риск ССЗ выше того риска, который связан только с метаболическим синдромом. Окислительный стресс, воспаление и ИР играют ключевую роль в развитии атеросклероза, СД и их осложнений. ИР является основной особенностью диабета 2 типа и развивается во многих органах, включая скелетные мышцы, печень, жировую ткань и сердце. Клинической гипергликемии всегда предшествует многолетняя ИР, которая связана с ожирением. Действительно, значительная часть больных СД страдает ожирением. Жировая ткань является основным источником свободных ЖК и провоспалительных молекул. При гипертрофии жировой ткани высвобождается большое количество свободных ЖК, связывающих TLR с фосфорилированием субстрата-1 инсулинового рецептора (IRS-1), что ведёт к подавлению транспортера глюкозы-4 (GLUT-4) и, следовательно, ИР. Фосфорилированный IRS-1 изменяет свою способность активировать нижележащую PI3-киназу, а Akt приводит к подавлению eNOS и снижению образования NO. Кроме того, при внутриклеточном окислении накопленных свободных ЖК образуются ROS, что приводит к воспалению сосудов, усилению синтеза конечных продуктов гликирования (AGE) и активации протеинкиназы C (PKC). Исходными пусковыми факторами нарушения функции сосудов при диабете являются снижение биодоступности NO, связанное с гипергликемией, и накопление ROS, что ведёт к эндотелиальной дисфункции. На самом деле, избыточное образование ROS митохондриями служит той причинной связью между высокой концентрацией глюкозы и биохимическими путями, которые лежат в основе развития сосудистых осложнений при СД. Действительно, образование ROS, стимулируемое гипергликемией, запускает несколько клеточных механизмов, включая синтез AGE, активацию PKC и воспаление, опосредованное NF- $\kappa$ B. PKC и её мишени

играют важную роль в дисфункции сосудов. РКС не только запускает связывание eNOS, но и повышает синтез эндотелина-1, способствуя вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов. Кроме того, накопление аниона супероксида также запускает стимуляцию провоспалительных генов MCP1, VCAM-1 и ICAM-1 через активацию NF- $\kappa$ B-сигнализации. Интересен также факт, что непереносимость глюкозы связана с понижением активности PPAR- $\gamma$  в жировой ткани, что нарушает развитие ПВЖТ и способствует ускорению атеросклероза. Тем не менее, гипергликемия и ИР сами по себе не могут полностью объяснить постоянное бремя сердечно-сосудистого риска, связанного с диабетом 2 типа. Поскольку нормализация гликемии не снижает частоты макрососудистых осложнений, предполагается, что посредники других ФР, кроме глюкозы, принимают важное участие в увеличении остаточного сердечно-сосудистого риска у больных с диабетом. В связи с этим особое значение может иметь дисфункция жировой ткани, приводящая к нарушению высвобождения адипокинов/цитокинов, окислительному стрессу, гипоксии и воспалению. Одно из исследований показало, что скормливание крысам фруктозы может стимулировать изменения в составе ЖК ПВЖТ и биомаркеров окислительного стресса, которые связаны с реактивностью сосудов. Окислительно-восстановительное состояние ПВЖТ также изменялось при нагрузке фруктозой, о чем свидетельствуют снижение активности антиоксидантных ферментов и усиление окислительного стресса. Было высказано предположение, что дисфункция ПВЖТ связана со снижением транспорта глюкозы за счет снижения мышечной перфузии.

Известно, что дисфункциональная жировая ткань приводит к изменению секреторного профиля. Адипокины и цитокины связаны с ИР, окислительным стрессом, воспалением или иммунным ответом. Сообщалось, что адипонектин, высвобождаемый из ПВЖТ, влияет на чувствительность к инсулину, воспалительные реакции, аппетит, атеросклероз. У мышей с нокаутом по адипонектину дефицит адипонектина уменьшал сигнализацию инсулина, опосредованную IRS-1, что приводило к тяжелой, индуцированной диетой ИР. Кроме того, было показано, что у тучных животных введение адипонектина повышает чувствительность к инсулину и снижает степень гипергликемии и уровень ЖК в плазме. Увеличение объема жировой ткани сопровождается снижением экспрессии адипонектина и усилением высвобождения провоспалительных цитокинов, таких, как TNF- $\alpha$  и IL-6. В то же время другое исследование показало причинную связь между высоким уровнем адипонектина в сыворотке крови и увеличением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с диабетом 2 типа, что указывает на неожиданное неблагоприятное действие. Биологическая природа, лежащая в основе этого пагубного



воздействия, пока не ясна. Какую роль, на самом деле, играет адипонектин в усилении атеросклеротического процесса – ещё предстоит узнать в дальнейших, специально разработанных исследованиях. И, наоборот, в другом исследовании экспрессия лептина была повышена в ПВЖТ, что приводило к воспалению, фиброзу и васкуляризации у пациентов, перенесших операцию КШ. Кроме того, выявлена корреляция между повышением уровня лептина в плазме крови и ИР и сердечной дисфункцией в модели СД 2 типа. Эффекты лептина, приводящие к ИР, могут быть косвенно опосредованы активацией симпатической нервной системы. Описан другой адипокин, резистин, который увеличивает синтез TNF- $\alpha$  и IL-6. Обнаружено, что в эндотелиальных клетках резистин увеличивает экспрессию VCAM-1 и ICAM-1. Ирисин, новый гормон, выделяемый жировой тканью, может быть причастен к проатерогенным нарушениям эндотелия, которые сопровождают ожирение и СД2т. Было обнаружено, что оментин-1, новый адипоцитокин, главным образом экспрессирующийся в висцеральной жировой ткани, ингибирует воспалительную реакцию и уменьшает ИР, а также другие расстройства, связанные с ожирением. Недавно было показано, что у пациентов с ИБС были снижены уровни циркулирующего и эпикардиального оментина-1, образованного в эпикардиальной жировой ткани. Кроме того, экспрессия оментина-1 у пациентов с ИБС была ниже в эпикардиальной жировой ткани, прилегающей к коронарным стенотическим сегментам, чем в нестенотических сегментах. Требуется дополнительное уточнение, связана ли экспрессия оментина-1 с локальным коронарным атеросклерозом. Воспалительные цитокины, такие, как TNF- $\alpha$ , могут быть связаны с ИР, связанной с ожирением. В экспериментах на тучных мышах с дефицитом TNF- $\alpha$  было показано, что эти животные отличались более низкими уровнями циркулирующих свободных ЖК и были предохранены от снижения сигнализации рецептора инсулина, обусловленного ожирением, в мышечной и жировой тканях. Эти данные свидетельствуют о том, что TNF- $\alpha$  является важным посредником ИР при ожирении благодаря его влиянию на некоторые важные стороны действия инсулина. В совокупности, жировая ткань является источником множества активных молекул, влияющих на общий патогенез атеросклероза и диабета. ПВЖТ привлекает всё больше внимания вследствие её уникального местоположения, но, чтобы продемонстрировать её центральную роль в сердечно-сосудистой системе и при метаболических заболеваниях, должно быть получено больше прямых доказательств.

## **Жировая ткань и vasa vasorum адвентиции**

Vasa vasorum – это сеть микрососудов, происходящих, главным образом, из адвентиции артерий, которая служит для доставки кислорода, питательных веществ и т.д. к медиальному и наружному слоям артериальной стенки. Считается, что при атеросклерозе утолщение неоинтимы ограничивает диффузию кислорода из просвета сосуда, вызывая тем самым гипоксию более глубоких слоев сосудистой стенки, что, в свою очередь, стимулирует ангиогенез vasa vasorum адвентиции. Действительно, исследования на животных поддержали идею, что нарушение vasa vasorum могло способствовать некрозу меди и утолщению интимы, что привело к представлению о том, что vasa vasorum является атеропротективной. Однако более поздние исследования бросили вызов этой догме. Во-первых, на модели свиней с ГХС пролиферация vasa vasorum была обнаружена в течение первых нескольких недель кормления с высоким содержанием жира, еще до начала эндотелиальной дисфункции, что позволяет предположить, что за ее пролиферацию ответственны факторы, отличные от гипоксии интимы. Во-вторых, на той же модели профилактика пролиферации vasa vasorum с использованием фармакологического подхода тормозила развитие атеросклероза. Кроме того, все чаще признается, что пролиферация vasa vasorum в АСБ способствует прогрессированию и дестабилизации поражения у человека. Посмертные ретроспективные исследования показали, что плотность vasa vasorum положительно коррелирует с прогрессирующим истончением фиброзной покрышки; эти хрупкие неососуды, возникающие на границах некротического ядра бляшки, могут пропускать макромолекулы, включая нагруженные ХС эритроциты, которые поглощаются макрофагами, тем самым способствуя воспалению и быстрому росту бляшки. В совокупности эти исследования показывают, что пролиферация vasa vasorum способствует уязвимости бляшек; таким образом, понимание механизмов, которые способствуют пролиферации и функции vasa vasorum при атеросклерозе, имеет решающее значение для разработки новых подходов к профилактике и лечению ИБС.

Жировая ткань по своей природе ангиогенна, что позволяет предположить, что ПВЖТ могла играть ранее неизвестную, но важную роль в пролиферации vasa vasorum при атеросклерозе. Используя модель трансплантации ПВЖТ в сонную артерию мыши, Manka et al. продемонстрировали значительное увеличение неоваскуляризации адвентиции по сравнению с фиктивным контролем. Этот механизм был частично опосредован MCP-1, поскольку ПВЖТ от мышей с нокаутом по MCP-1 не демонстрировала таких же мощных ангиогенных свойств. Кроме того, в том же

исследовании дифференцированные периваскулярные адипоциты человека демонстрировали больший ангиогенный потенциал по сравнению с подкожными и периренальными адипоцитами, полученными от тех же пациентов. Таким образом, в дополнение к усилению воспаления, периваскулярные адипоциты способны стимулировать ангиогенез, приводя к пролиферации *vasa vasorum*.

Ying et al. исследовали потенциальное значение ПВЖТ для уязвимости бляшек, используя модель трансплантации ПВЖТ. ПВЖТ от мышей, получавших корм с высоким содержанием жира в течение 4 недель, имплантировали в область сонной артерии мышам с дефицитом апоЕ, предрасположенных к развитию атеросклероза. Трансплантация ПВЖТ приводила к повышению уязвимости бляшки с увеличением числа макрофагов внутри бляшки, увеличению размера липидного ядра, повышению экспрессии матриксной металлопептидазы (ММП)-2 и -9, а также к истончению фиброзной покрышки по сравнению с трансплантированной подкожной жировой тканью и процедурой симуляции. Кроме того, трансплантированная ПВЖТ усиливала ангиогенез внутри бляшки наряду с повышением ряда проангиогенных факторов, MCP-1, IL-6 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), а также регуляцию антиангиогенного фактора 4. Интересно, что большинство этих изменений корректировалось введением ингибитора стресса эндоплазматического ретикулума (ER) в трансплантированную ПВЖТ, предполагая, что паракринный стресс ER может способствовать дисфункции ПВЖТ. Используя модели *in vitro*, Ying et al. представили доказательства того, что стимуляция GM-CSF стрессом ER в ПВЖТ может способствовать патогенезу уязвимых бляшек посредством механизма, зависящего от NF- $\kappa$ B. GM-CSF представляет собой провоспалительный, проангиогенетический фактор роста кроветворения, который может играть существенную роль в дестабилизации бляшки, способствуя апоптозу макрофагов и некрозу бляшки. В совокупности эти данные позволяют предположить, что стресс ER в ПВЖТ может способствовать дестабилизации АСБ, а ингибитор стресса ER может служить перспективным терапевтическим средством для воздействия на АСБ высокого риска.

В дополнение к стимулированию неоваскуляризации, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), продуцируемый ПВЖТ, может увеличивать пролиферацию ГМК сосудов. Schlich et al. показали, что обусловленная ПВЖТ среда стимулировала пролиферацию ГМК посредством механизма, зависящего от VEGF. Добавление олеиновой кислоты вызывало синергическую пролиферативную реакцию, которая была значительно больше, чем при использовании условных сред из подкожной или

висцеральной жировой ткани. Вызывает интерес тот факт, что ПВЖТ у тучных пациентов с СД 2 типа показала высокий уровень VEGF, наряду с повышенной экспрессией VEGF-R1 и -2, а также сильное пролиферативное влияние на ГМК. Специфические антитела к VEGF только частично ослабляли пролиферацию ГМК, предполагая, что другие адипокины, такие, как активин А, IL-6, IL-8 или MCP-1, также могут вносить определённый вклад. Эти результаты показывают, что дисфункциональная ПВЖТ может играть особенно важную роль в ускорении атеросклероза у больных с ожирением и диабетом.

### **Клиническое значение визуализации ПВЖТ**

Неинвазивное выявление уязвимых АСБ представляет собой заманчивое направление в сердечно-сосудистой медицине в надежде, что это позволит раньше обнаруживать уязвимые бляшки и улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска. В настоящее время большинство доступных методов оценки сосудистого воспаления предоставляет только структурную информацию и не может конкретно выделить уязвимых атеросклеротических поражений. Тем не менее, коронарные артерии с АСБ, по-видимому, обладают бóльшим объёмом ПВЖТ, проникающей в адвентицию, как это показано при КТ. Кроме того, размер АСБ и состав липидного ядра положительно коррелировали с объёмом ПВЖТ и инфильтрацией макрофагов в патологоанатомическом исследовании у человека. Таким образом, визуализация коронарной ПВЖТ является перспективным неинвазивным методом выявления нестабильных коронарных поражений.

Antonopoulos et al. продемонстрировали ключевые особенности как эпикардиальной, так и грудной ПВЖТ, которые можно потенциально контролировать с помощью неинвазивной визуализации. Используя тот факт, что воспаление ПВЖТ связано с нарушением дифференцировки и снижением содержания липидов в адипоцитах, авторы исследовали сканы КТ высокого разрешения и количественный индекс ослабления жировой ткани (FAI), индекс отношения воды к липидам, в ПВЖТ. Было показано, что FAI обладает высокой чувствительностью и специфичностью для определения воспаления ПВЖТ, что подтверждено при сравнении с образцами жировой ткани. Важно отметить, что FAI ПВЖТ был выше в ПВЖТ, окружающей нестабильные бляшки, и предсказывал сердечно-сосудистую смертность в ретроспективной когорте пациентов. Авторы пришли к выводу, что визуализация ПВЖТ может обеспечить пространственно-локализованную информацию о воспалительном микроокружении коронарных артерий человека, что

может позволить раньше выявлять бляшки высокого риска и создать основу для проведения более интенсивной терапии.

Oikonomou et al. проанализировали две проспективные когорты, которым проводили коронарную КТ, и обнаружили, что FAI ПВЖТ является значимым предиктором общей и сердечной смертности. Кроме того, было отмечено, что FAI ПВЖТ был полезен при стратификации риска пациентов без ИБС, которые могут нуждаться в интенсивных мерах по первичной профилактике для снижения риска ССЗ. Elnabawi et al. изучали эффективность новых биологических методов лечения (например, анти-TNF- $\alpha$ , анти-IL-17 и анти-IL12/23-терапии) у больных псориазом. Они впервые продемонстрировали, что эти виды лечения значительно уменьшают коронарное воспаление, измеренное с помощью FAI ПВЖТ, у пациентов с ИБС и без нее. Включение FAI ПВЖТ в стандартный анализ коронарной КТ может представлять собой перспективный метод количественной оценки коронарного воспаления и ознаменовать начало первичной или интенсивной стратегии вторичной профилактики у пациентов, не распознанных с помощью традиционных ФР ССЗ.

### **Жировая ткань как терапевтическая мишень**

*Агонисты PPAR- $\gamma$  и ось адипонектина.* PPAR- $\gamma$  является важным регулятором функции адипоцитов, оказывающим разнообразное влияние на метаболизм глюкозы и липидов всего организма. Активация PPAR- $\gamma$  в различных тканях, таких, как печень и скелетные мышцы, снижает ИР. Доказано, что утрата ПВЖТ при делеции PPAR- $\gamma$  в гладкомышечных клетках или в ВАТ ухудшает внутрисосудистую терморегуляцию и усиливает атеросклероз, что указывает на PPAR- $\gamma$  как на ключевой посредник между ПВЖТ и атеросклерозом. Тиазолидиндионы (ТЗД), включая росиглитазон и пиоглитазон, относятся к классу антидиабетических препаратов, которые обладают также антиатерогенным и противовоспалительным действием. Что еще более важно, пиоглитазон может оказывать новое воздействие на всю сосудистую стенку, способствуя стабильности прогрессирующих атеросклеротических АСБ. Однако следует отметить, что применение ТЗД связано с риском задержки жидкости, что может усугубить сердечную недостаточность. Это подчеркивает необходимость лучшего понимания тканеспецифических эффектов PPAR- $\gamma$ , чтобы более эффективно воздействовать на его сигнализацию.

На сегодняшний день адипонектин является одним из наиболее изученных адипокинов, представляя известную мишень для PPAR- $\gamma$ . Недавно группа исследователей

использовала ТЗД для стимуляции адипогенеза в клетках-предшественниках из грудной и брюшной аорты. Они обнаружили, что клетки аорты принимают морфологию адипоцитов, экспрессируют маркеры адипоцитов и секретируют адипонектин, тем самым предполагая, что ТЗД могут не только способствовать периваскулярному адипогенезу, но и стимулировать секрецию из ПВЖТ. Многочисленные данные выявили множество противовоспалительных, инсулин-сенсibiliзирующих и антиоксидантных функций адипонектина. Действительно, адипонектин, синтезированный в ПВЖТ, непосредственно связан с функцией эндотелия, где он подавляет образование ROS и снижает экспрессию молекул адгезии. Кроме того, адипонектин задерживает развитие атеросклероза, усугубляя аутофагию макрофагов. В дополнение, адипонектин стимулирует поляризацию макрофагов М2, подавляя воспалительную инфильтрацию и снижая содержание липидов в жировой ткани. Показано, что фармацевтический адипонектин, который нацелен на его рецептор, и агонист рецептора адипонектина для перорального приема улучшают чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе у мышей, тем самым предполагая, что, хотя сигнализация адипонектина может быть полезной *in vivo*, однако его клиническую значимость при сосудистых заболеваниях еще предстоит оценить.

*Агонисты/аналоги рецепторов GLP-1 и ингибиторы DPP-4.* Агонисты/аналоги рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) или ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) являются антидиабетическими препаратами, которые также оказывают благоприятное воздействие на сосудистые заболевания. Известно, что жировая ткань секретирует небольшие количества GLP-1, который уменьшает накопление липидов, увеличивает экспрессию адипонектина и способствует поляризации макрофагов М2. Специфическое влияние этих факторов на ПВЖТ, и могут ли они быть вовлечены в паракринное перекрестное взаимодействие между ПВЖТ и сосудистой стенкой все еще остаются под вопросом. DPP-4 ферментативным способом изменяют GLP-1, способствуя его разрушению и снижая его биодоступность. Разумно предположить, что влияние ингибиторов DPP4 на жировую ткань и ССЗ будет вытекать из сопутствующего потенцирования действия GLP-1. Однако недавно полученные данные показывают, что влияние DPP-4 на жировую ткань и сосудистую систему выходит за рамки GLP-1. DPP-4 способна регулировать эндотелиальные клетки-предшественники, метаболические пути воспаления и реакцию на ишемию. Следовательно, антиатерогенное действие ингибиторов DPP-4 зависит как от GLP-1, так и от других факторов. Показано, что тенегилиптин, ингибитор DPP-4, тормозил атерогенез, изменяя воспалительный фенотип

ПВЖТ. Таким образом, блокирование DPP4 может быть решающим регулятором перекрестных связей между ПВЖТ и сосудистой стенкой.

Многочисленные исследования показали положительные эффекты агонистов GLP-1 при атеросклерозе на экспериментальных моделях. Так, лечение лираглутидом крыс с диабетом приводило к уменьшению образования атеросклеротических повреждений и утолщения комплекса интима-медиа за счет снижения секреции макрофагами микровезикул, вызванных ER-стрессом. Сверхэкспрессия GLP1 у грызунов с диабетом снижает утолщение интимы-медиа, гладкомышечных клеток и миграцию моноцитов, а также воспалительные в сосудистой стенке.

У мышей ApoE<sup>-/-</sup> – лираглутид подавлял экспрессию ацил-кофермента А холестерина ацилтрансферазы 1 (Acac 1), образование пенистых клеток, снижал выраженность атеросклероза и подавлял его раннее прогрессирование. Введение лираглутида также улучшило сердечную функцию за счет снижения сердечного фиброза, гипертрофии и некроза за счет улучшения экспрессии эндотелиальной NOS и реакции на стресс-стресс у мышей на высокожировой диете. В другом исследовании лечение лираглутидом и семаглутидом уменьшало развитие СС-повреждений у нокаутных мышей с дефицитом апоЕ<sup>-/-</sup> и ЛПНП (Ldlr<sup>-/-</sup>), получавших «западную» диету, вследствие значительных изменений маркеров воспаления в ткани аорты.

Положительное влияние GLP-1 агониста (лираглутид) на сердечно-сосудистые события и на такие факторы риска как ожирение и АД у больных с СД 2т продемонстрировано в исследовании LEADER - двойном слепом рандомизированном исследовании с включением 9340 больных СД 2 т высокого СС- риска, получавших лираглутид 1.8 мг/сут или плацебо, время наблюдения которых в среднем составило 3.8 лет.

В группе лираглутида отмечены более низкие показатели сердечно-сосудистых событий и смерти от любой причины, а также сниженный риск развития MACE, определяемой как совокупность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инсульта и нефатального ИМ. Анализ также показал снижение массы тела и САД, а также частоту микрососудистых осложнений со стороны сетчатки и почек. При субанализе исследования LEADER, в котором учитывались только пациенты с СД2 с СС-заболеваниями атеросклеротического генеза, лираглутид также снижал частоту сердечно-сосудистых событий. В другом клиническом исследовании лечение лираглутидом больных СД2 приводило к более низкой скорости развития и прогрессирования диабетической болезни почек, чем в группе плацебо.

Другой аналог человеческого GLP-1 семаглутид, вводимый один раз в неделю в одной из доз (0,5 мг или 1,0 мг) в течение 104 недель в исследовании SUSTAIN-6), снижал частоту сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, а также инсульта у пациентов с СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском. Как и в случае с с лираглутидом, на фоне лечения снижалась выраженность ожирения и САД, хотя средняя частота сердечных сокращений несколько увеличилась. Пероральный прием семаглутида один раз в сутки в исследовании PIONEER 6 не изменил профиль сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском, но снизил параметры САД и ХС ЛПНП. На рис. 8 представлено влияние агонистов рецепторов GLP-1 на атерогенез (A.Sharma, S.Verma, Canad. J. Diabetes, Vol.44, I.1, 2020, P.93-102 с изм.).

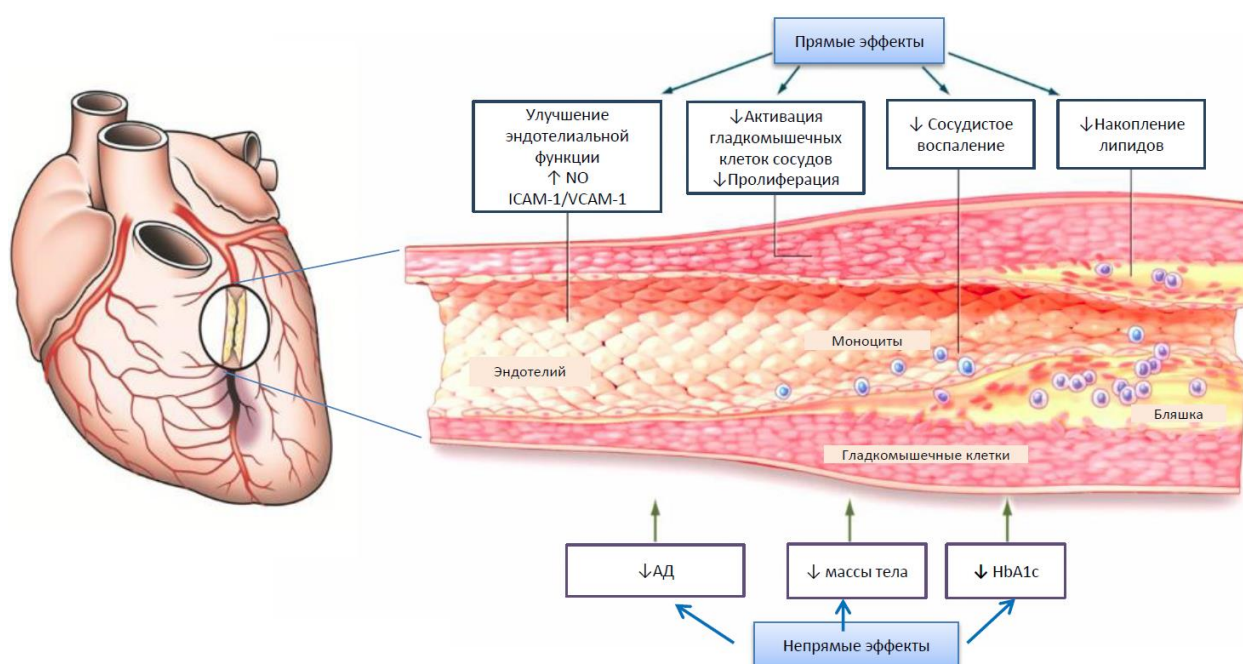


Рис. 8. Антиатеросклеротические эффекты арГПП-1. (HbA1c –гликированный гемоглобин, АД –артериальное давление, NO – окись азота, ICAM-1 – молекула клеточной адгезии – 1, VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии -1)

«Обурение» WAT. Альтернативным терапевтическим подходом является стимулирование образования бежевых адипоцитов в ПВЖТ. Подобно классическим бурым адипоцитам, бежевые адипоциты также могут использовать ТГ для термогенеза. Таким образом, «обурение» ПВЖТ, вероятно, будет способствовать снижению уровня ТГ в плазме и профилактике атеросклероза. Низкая температура и катехоламиновая стимуляция представляют собой известные способы стимулирования «обурения» WAT. Кроме того, появились многочисленные способы/стимулы, способствующие формированию фенотипа, подобного бурому, в том числе активация β3-адренорецепторов,



активация AMPK, ингибиторы Notch-сигнализации, лактат, кишечная микробиота, тиреоидный гормон, фактор роста фибробластов 21, костный морфогенетический белок (BMP) 4 и BMP7. Кроме того, различные компоненты иммунной системы, включая макрофаги, эозинофилы и врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2), также причастны к процессу «обурения» жировой ткани.

*Противовоспалительные стратегии.* Как описано выше, высвобождение адипокинов, хемокинов и цитокинов в дисфункциональной ПВЖТ может способствовать развитию локального воспаления ПВЖТ и усиливать прогрессирование атеросклероза. На сегодняшний день не существует эффективных стратегий, непосредственно нацеленных на локальное воспаление ПВЖТ. Повышение уровня противовоспалительных адипокинов, снижение уровня воспалительных цитокинов или подавление инфильтрации иммунных клеток представляется перспективным подходом для уменьшения воспаления в ПВЖТ. Существующие противовоспалительные препараты, анти-TNF-моноклональные антитела, оказывают преимущественно системное сосудистое действие, частично за счет повышения уровня циркулирующего адипонектина. Обнаружено, что агонисты PPAR- $\alpha$  и статины, которые часто используют при лечении ССЗ, уменьшают воспаление жировой ткани, усиливая действие адипонектина и ингибируя активацию макрофагов через сигнальный путь TLR4. Кроме того, показано, что салицилаты могут способствовать поляризации макрофагов в противовоспалительный (CD206+) M2-фенотип в WAT и стабилизировать уже существующие атеросклеротические поражения частично за счет ингибирования NF- $\kappa$ B-метаболического пути. Кроме того, для ослабления воспаления в жировой ткани предложено использование флавоноидов пищи и эстрогенов. Остается неизвестным, оказывают ли приведённые способы прямое воздействие на воспаление ПВЖТ, и требуется проведение дальнейших исследований для разработки новых стратегий, нацеленных на локальное воспаление внутри ПВЖТ.

*Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.* Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) участвует в системной регуляции АД и в гомеостазе электролитов почками. За исключением ренина, все компоненты системы РААС экспрессируются в жировой ткани. Действительно, имеются данные, свидетельствующие о наличии локальной активности РААС в ПВЖТ. Ангиотензин II является основным компонентом РААС с многоплановым физиологическим влиянием, включая вазоконстрикцию, стимуляцию высвобождения альдостерона из надпочечников, почечную реабсорбцию натрия и воды, повышение АД, рост клеток, воспалительный процесс, сердечно-сосудистое ремоделирование, активацию симпатической нервной

системы и образование ROS. Ангиотензин II реализует свою функцию через два основных мембранных рецептора: рецептор ангиотензина типа 1 (AT1R) и 2 (AT2R). AT1R отвечает за большинство биологических эффектов Ангиотензин II, таких, как давление, трофическое и провоспалительное действие. Sakaue et al. сообщили о том, что рецептор AT1R в ПВЖТ способствует воспалению сосудов и образованию аневризмы. Предшествующие исследования показали, что блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) уменьшают воспаление ПВЖТ, что связано с ослаблением атерогенеза. Кроме того, некоторые антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА) также способны действовать как частичные агонисты PPAR- $\gamma$ , регулируя экспрессию адипонектина. В дополнение к Ангиотензин II, альдостерон также служит важным посредником эффектов РААС, который может подавлять физиологическую сигнализацию инсулина и стимулировать локальное воспаление посредством активации Т-клеток и макрофагов. Результаты недавно выполненной работы подтверждают, что прямое действие альдостерона на жировую ткань было связано с метаболическим синдромом, ИР и провоспалительным фенотипом жировой ткани, что было показано на мышинной модели с высокой экспрессией специфичного для жировой ткани минералокортикоидного рецептора. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов продемонстрировали благоприятные эффекты в отношении окислительно-восстановительного состояния сосудов, системной чувствительности к инсулину, ремоделирования сосудов, функции эндотелия и воспаления жировой ткани. Следовательно, ингибиторы РААС, такие, как ИАПФ, БРА и ингибиторы альдостерона, могут воздействовать на жировую ткань, оказывая благоприятное влияние на метаболизм и сердечно-сосудистую систему.

*Активаторы АМПК.* АМПК является протеинкиназой, участвующей в регуляции метаболизма, а именно: транспорта глюкозы, функционирования митохондрий, окисления ЖК и воспаления. АМПК имеет важное значение для поддержания нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, и некоторые препараты, обычно используемые для лечения ССЗ и метаболических заболеваний, также могут работать посредством АМПК (например, статины, метформин и ТЗД). В ряде исследований была выявлена неопровержимая связь между АМПК, ожирением и воспалением. Известно, что активация АМПК оказывает противовоспалительное действие посредством повышения активности IL-10 и снижения активности TNF- $\alpha$  и IL-6. Изменённый профиль липидов и липотоксичность, наблюдаемые при ожирении и СД 2 типа, предрасполагают к развитию ССЗ. АМПК является основным регулятором липидного обмена посредством стимуляции

окисления липидов. Действительно, имеются сообщения о том, что ПВЖТ способствует дисфункции сосудов вследствие нарушения регуляции метаболического пути mTOR у крыс с ожирением, вызванным высоким содержанием жира в пище. Обработка ПВЖТ, полученной из грудной аорты крыс, активаторами АМПК АICAR, салицилатом, метформинном, ресвератролом или диосгенином подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1) и усиливает экспрессию противовоспалительных факторов (адипонектина, PPAR- $\gamma$ ) в ПВЖТ, что связано с повышением фосфорилирования eNOS и улучшением функционирования ПВЖТ. Таким образом, таргетирование АМПК в ПВЖТ обладает антиатерогенным терапевтическим потенциалом.

### **Заключение**

ПВЖТ играет ключевую тканеспецифическую роль в развитии атеросклероза. В физиологических условиях ПВЖТ способна накапливать и сжигать липиды, выделять тепло и поглощать ЖК из крови. ПВЖТ также высвобождает многочисленные вазоактивные молекулы, такие, как NO, H<sub>2</sub>S и адипонектин, которые предотвращают развитие атеросклероза. При некоторых патологических состояниях (например, ожирении, гиперлипидемии и диабете) функция ПВЖТ нарушается. Наряду со снижением термогенной емкости вследствие «обеления» ВАТ-подобной ПВЖТ, дисфункция ПВЖТ приводит к высвобождению провоспалительных адипокинов, которые способствуют эндотелиальной дисфункции, инфильтрации воспалительных клеток и миграции ГМК, стимулируя развитие атеросклероза. Следовательно, таргетирование функции ПВЖТ становится новым терапевтическим подходом для лечения атеросклероза, который требует подтверждения в будущих исследованиях.

## Тестовые задания для усвоения материала

1. Нестабильная атеросклеротическая бляшка характеризуется:
  - А) тонкой (<65 мкм) фиброзной капсулой, признаками активного воспаления, крупным липидным ядром (>40% от объема АСБ), участками микрокальциноза и кровоизлияниями в ядро
  - Б) тонкой (<65 мкм) фиброзной капсулой, признаками активного воспаления, мелким липидным ядром (<40% от объема АСБ), участками микрокальциноза и кровоизлияниями в ядро
  - В) тонкой (<65 мкм) фиброзной капсулой, мелким липидным ядром (<40% от объема АСБ), признаки активного воспаления отсутствуют
2. К основным гиполипидемическим препаратам для снижения уровня ХС ЛНП относятся:
  - А) статины, эзетимиб, иРССК9
  - Б) фибраты, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты
  - В) статины, эзетимиб
3. Формула Фридвальда:
  - А)  $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛВП}/2,2 - \text{ТГ})$
  - Б)  $\text{ОХС} = \text{ХС ЛНП} + \text{ХС ЛВП} + \text{ТГ}$
  - В)  $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}$
  - Г)  $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ТГ}/2,2)$
4. Адипоциты ПВЖТ и иммунные клетки высвобождают вазоактивные молекулы, такие, как адипонектин и IL-10, которые в физиологических условиях оказывают
  - А) провоспалительное действие
  - Б) противовоспалительное действие
5. Цитокины дисфункциональной ПВЖТ
  - А) стимулируют пролиферацию ГМК, эндотелиальную дисфункцию, повышенную секрецию провоспалительных адипокинов и подавляют высвобождение противовоспалительных адипокинов
  - Б) могут улучшать функцию эндотелия благодаря ингибированию НАДФ
  - В) не влияют на процесс воспаления
6. Влияние В-клеток на развитие атеросклероза
  - А) В-1 и В-2 – усугубляют развитие атеросклероза
  - Б) В-1-клетки проявляют антиатерогенную активность, тогда как В-2-клетки оказывают проатерогенные эффекты
  - В) вклад В-клеток в развитие атеросклероза не ясен

7. Адипонектин:
- А) активирует макрофаги, способствуя прогрессированию атеросклероза
  - Б) в зависимости от выраженности атеросклероза может как способствовать прогрессированию атеросклероза (в момент когда атеросклеротическая бляшка уже образовалась), так и задерживать (в процессе формирования атеросклеротической бляшки)
  - В) задерживает развитие атеросклероза, усугубляя аутофагию макрофагов.
8. В процессе жизнедеятельности под белая жировая (активных участки этого типа жировой ткани) у взрослых людей
- А) имеет способность «обурения» с помощью гормональных или холодовых стимулов
  - Б) имеет способность «обурения» на фоне терапии статинами
  - В) приобретает атерогенные свойства на фоне стимуляции гормональными препаратами
9. Периваскулярная жировая ткань – это тип жировой ткани,
- А) расположенной в абдоминальной области
  - Б) которая окружает кровеносные сосуды
  - В) любая жировая ткань в организме
10. Жировая ткань, которая приводит к развитию и прогрессирования атеросклероза
- А) Белая
  - Б) Бурая
  - В) Parietalная

## ОТВЕТЫ

1. А
2. А
3. Г
4. Б
5. А
6. Б
7. В
8. А
9. Б
10. А

## Список литературы

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020. №1.
2. Akoumianakis I, Antoniades C. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors as novel regulators of vascular disease. *Vasc Pharmacol.* 2017;96–98:1–4.
3. Antonopoulos, A.S., Sanna, F., Sabharwal, N., Thomas, S., Oikonomou, E.K., Herdman, L. et al. (2017) Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci. Transl. Med.* 9, eaal2658.
4. Baltieri N, Guizoni DM, Victorio JA, Davel AP. Protective role of perivascular adipose tissue in endothelial dysfunction and insulin-induced vasodilatation of hypercholesterolemic LDL receptor-deficient mice. *Front Physiol.* 2018;9:229.
5. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(1):24–36.
6. Beltowski J. Endogenous hydrogen sulfide in perivascular adipose tissue: role in the regulation of vascular tone in physiology and pathology. *Can J Physiol Pharmacol.* 2013;91(11):889–98.
7. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):692–702.
8. Bi P, Shan T, Liu W, Yue F, Yang X, Liang XR, et al. Inhibition of Notch signaling promotes browning of white adipose tissue and ameliorates obesity. *Nat Med.* 2014;20(8):911–8.
9. Bickel C, Schnabel RB, Zeller T, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Predictors of leptin concentration and association with cardiovascular risk in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *Biomarkers.* 2017;22(3–4):210–8.
10. Boon MR, van den Berg SA, Wang Y, van den Bossche J, Karkam-pouna S, Bauwens M, et al. BMP7 activates brown adipose tissue and reduces diet-induced obesity only at subthermoneutrality. *PLoS ONE.* 2013;8(9):e74083.
11. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature.* 2015;519(7542):242–6.
12. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2012;59(5):1069–78.
13. Brown N, Zhou Z, Zhang J, Zeng R, Wu J, Eitzman D, et al. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(8):1621–30.
14. Carriere A, Jeanson Y, Berger-Muller S, Andre M, Chenouard V, Arnaud E, et al.

Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure. *Diabetes*. 2014;63(10):3253–65.

15. Chatterjee T, Aronow B, Tong W, Manka D, Tang Y, Bogdanov V, et al. Human coronary artery perivascular adipocytes overexpress genes responsible for regulating vascular morphology, inflammation, and hemostasis. *Physiol Genomics*. 2013;45(16):697–709.

16. Chen Y, Xu X, Zhang Y, Liu K, Huang F, Liu B, et al. Diosgenin regulates adipokine expression in perivascular adipose tissue and ameliorates endothelial dysfunction via regulation of AMPK. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;155(Pt A):155–65.

17. Church et al. *Gastroenterology* 2006;130:2023–30

18. Cybularz M, Langbein H, Zatschler B, Brunssen C, Deussen A, Matschke K, et al. Endothelial function and gene expression in perivascular adipose tissue from internal mammary arteries of obese patients with coronary artery disease. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:149–58.

19. Dattilo AM and Kris-Etherton PM. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(2):320-8

20. Dib LH, Ortega MT, Fleming SD, Chapes SK, Melgarejo T. Bone marrow leptin signaling mediates obesity-associated adipose tissue inflammation in male mice. *Endocrinology*. 2014;155(1):40–6.

21. Ding, Y., Xian, X., Holland, W.L., Tsai, S. and Herz, J. (2016) Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 protects against hepatic insulin resistance and hepatic steatosis. *EBioMedicine* 7, 135–145.

22. Drosos I, Chalikias G, Pavlaki M, Kareli D, Epitropou G, Bougioukas G, et al. Differences between perivascular adipose tissue surrounding the heart and the internal mammary artery: possible role for the leptin - inflammation - fibrosis - hypoxia axis. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(11):887–900.

23. Du Y, Ji Q, Cai L, Huang F, Lai Y, Liu Y, et al. Association between omentin - 1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:90.

24. Fabbiano S, Suarez-Zamorano N, Rigo D, Veyrat-Durebex C, Stevanovic Dokic A, Colin DJ, et al. Caloric restriction leads to browning of white adipose tissue through type 2 immune signaling. *Cell Metab*. 2016;24(3):434–46.

25. Fadini GP, Avogaro A. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: beyond GLP-1. *Vasc Pharmacol*. 2011;55(1–3):10–6.

26. Fernandez-Alfonso MS, Gil-Ortega M, Garcia-Prieto CF, Aranguéz I, Ruiz-Gayo M, Somoza B. Mechanisms of perivascular adipose tissue dysfunction in obesity. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:402053.

27. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, et al. FGF21 regulates PGC-1 $\alpha$  and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev*. 2012;26(3):271–81.

28. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J Am Heart*



Assoc. 2014;3(2):e000582.

29. Fitzgibbons TP, Kogan S, Aouadi M, Hendricks GM, Straubhaar J, Czech MP. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet - induced inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(4):H1425–37.
30. Furuhashi M, Fuseya T, Murata M, Hoshina K, Ishimura S, Mita T, et al. Local production of fatty acid-binding protein 4 in epicardial/perivascular fat and macrophages is linked to coronary atherosclerosis. *Arterio- scler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(5):825–34.
31. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129–39.
32. Gauthier MS, O'Brien EL, Bigornia S, Mott M, Cacicedo JM, Xu XJ, et al. Decreased AMP-activated protein kinase activity is associated with increased inflammation in visceral adipose tissue and with whole-body insulin resistance in morbidly obese humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;404(1):382–7.
33. Gollasch M. Vasodilator signals from perivascular adipose tissue. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):633–42.
34. Guzik T, Skiba D, Touyz R, Harrison D. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):1009–23.
35. Hoeke G, Kooijman S, Boon MR, Rensen PC, Berbee JF. Role of brown fat in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(1):173–82.
36. James et al. Chapter 8. Comparative Quantification of Health Risks. WHO. 2004
37. Klop B et al *Nutrients*. 2013; 5(4):1218-40
38. Konaniah, E.S., Kuhel, D.G., Basford, J.E., Weintraub, N.L. and Hui, D.Y. (2017) Deficiency of LRP1 in mature adipocytes promotes diet-induced inflammation and atherosclerosis-brief report. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 37, 1046–1049.
39. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
40. Liu G, Ding M, Chiuvè SE, Rimm EB, Franks PW, Meigs JB, et al. Plasma levels of fatty acid-binding protein 4, retinol-binding protein 4, high-molecular-weight adiponectin, and cardiovascular mortality among men with type 2 diabetes: a 22-year prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(11):2259–67.
41. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019.
42. Mancio, J., Oikonomou, E.K. and Antoniades, C. (2018) Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Heart* 104, 1654–1662.
43. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22.
44. Must et al. *JAMA* 1999;282:1523–9; 3. Li et al. *Prev Med* 2010;51:18–23;

45. Nature Reviews Drug Discovery, 2016, v15, p 405-424 DOI: 10.1038/nrd.2016.31
46. Nava, E. and Llorens, S. (2019) The local regulation of vascular function: from an inside-outside to an outside-inside model. *Front. Physiol.* 10, 729.
47. Ortega Moreno L, Copetti M, Fontana A, De Bonis C, Salvemini L, Trischitta V, et al. Evidence of a causal relationship between high serum adiponectin levels and increased cardiovascular mortality rate in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:17.
48. Pantalone et al. *BMJ Open.* 2017;7:e017583;
49. Pereira VH, Marques F, Lages V, Pereira FG, Patchev A, Almeida OF, et al. Glucose intolerance after chronic stress is related with downregulated PPAR- $\gamma$  in adipose tissue. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):114.
50. Quesada I, Cejas J, Garcia R, Cannizzo B, Redondo A, Castro C. Vascular dysfunction elicited by a cross talk between periaortic adipose tissue and the vascular wall is reversed by pioglitazone. *Cardiovasc Ther.* 2018;36(3):e12322.
51. Rana KS, Pararasa C, Afzal I, Nagel DA, Hill EJ, Bailey CJ, et al. Plasma irisin is elevated in type 2 diabetes and is associated with increased E-selectin levels. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):147.
52. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(2):101–9.
53. Sakaue T, Suzuki J, Hamaguchi M, Suehiro C, Tanino A, Nagao T, et al. Perivascular adipose tissue angiotensin II type 1 receptor promotes vascular inflammation and aneurysm formation. *Hypertension.* 2017;70(4):780–9.
54. Salim H, Fukuda D, Higashikuni Y, Tanaka K, Hirata Y, Yagi S, et al. Teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, attenuated pro-inflammatory phenotype of perivascular adipose tissue and inhibited atherogenesis in normoglycemic apolipoprotein-E-deficient mice. *Vasc Pharmacol.* 2017;96–98:19–25.
55. Sanchez-Gurmaches J, Hung CM, Guertin DA. Emerging complexities in adipocyte origins and identity. *Trends Cell Biol.* 2016;26(5):313–26.
56. Sedding, D.G., Boyle, E.C., Demandt, J.A.F., Sluimer, J.C., Dutzmann, J., Haverich, A. et al. (2018) Vasa Vasorum angiogenesis: key player in the initiation and progression of atherosclerosis and potential target for the treatment of cardiovascular disease. *Front. Immunol.* 9, 706.
57. Sena C, Pereira A, Fernandes R, Letra L, Seica R. Adiponectin improves endothelial function in mesenteric arteries of rats fed a high-fat diet: role of perivascular adipose tissue. *Br J Pharmacol.* 2017;174(20):3514–26.
58. Skarulis MC, Celi FS, Mueller E, Zemsanova M, Malek R, Hugendubler L, et al. Thyroid hormone induced brown adipose tissue and amelioration of diabetes in a patient with extreme insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):256–62.
59. Skiba DS, Nosalski R, Mikolajczyk TP, Siedlinski M, Rios FJ, Montezano AC, et al. Anti-atherosclerotic effect of the angiotensin 1–7 mimetic AVE0991 is mediated by inhibition of

- perivascular and plaque inflammation in early atherosclerosis. *Br J Pharmacol.* 2017;174(22):4055–69.
60. Srikakulapu P, Upadhye A, Rosenfeld SM, Marshall MA, McSkimming C, Hickman AW, et al. Perivascular adipose tissue harbors atheroprotective IgM-producing B cells. *Front Physiol.* 2017;8:719.
61. Szasz T, Webb R. Perivascular adipose tissue: more than just structural support. *Clin Sci.* 2012;122(1):1–12.
62. Tanaka K, Sata M. Roles of perivascular adipose tissue in the pathogenesis of atherosclerosis. *Front Physiol.* 2018;9:3.
63. Wang S, Liang X, Yang Q, Fu X, Rogers CJ, Zhu M, et al. Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) alpha1. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(6):967–76.
64. Wang Z, Wang D, Wang Y. Cigarette smoking and adipose tissue: the emerging role in progression of atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3102737.
65. Wood PD et al. *N Engl J Med* 1991;325:461–466
66. Wueest S, Item F, Lucchini FC, Challa TD, Muller W, Bluher M, et al. Mesenteric fat lipolysis mediates obesity - associated hepatic steatosis and insulin resistance. *Diabetes.* 2016;65(1):140–8.

Приложение 1. Шкала SCORE для определения риска развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет.

САД	Женщины				Лет	Мужчины														
	Не курит		Курит			Не курит		Курит												
180	12	13	14	15	17	19	20	21	24	26	30	33	33	36	40	45				
160	10	11	12	13	14	15	16	18	20	22	25	28	27	31	34	39				
140	8	9	10	10	12	13	14	15	16	18	21	24	23	26	29	33				
120	7	7	8	9	10	10	11	12	13	15	17	20	19	22	25	28				
180	7	8	8	9	11	12	13	15	15	17	20	23	23	26	30	34				
160	5	6	6	7	9	9	10	11	12	14	16	18	18	21	24	27				
140	4	4	5	5	7	7	8	9	9	11	12	14	14	16	19	22				
120	3	3	4	4	5	5	6	7	7	8	10	11	11	13	15	17				
180	4	4	5	5	7	8	9	10	10	11	13	15	16	19	22	25				
160	3	3	3	4	5	6	6	7	7	8	10	11	12	14	16	19				
140	2	2	2	3	4	4	4	5	5	6	7	8	9	10	12	14				
120	1	1	2	2	3	3	3	3	4	4	5	6	6	7	9	10				
180	2	2	3	3	5	5	6	7	6	7	9	10	11	13	16	18				
160	1	2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8	9	11	13				
140	1	1	1	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	6	7	9				
120	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	5	6				
180	1	1	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8	9	11	13				
160	1	1	1	1	2	2	2	3	2	3	3	4	5	6	7	9				
140	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	5	6				
120	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	4				
180	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	4	4	5	7				
160	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	4				
140	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	2	2				
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1				
		4	5	6	7		4	5	6	7		4	5	6	7		4	5	6	7

<span style="background-color: #00FF00; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 15px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> <1%	<span style="background-color: #FFFF00; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 15px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> 1-4%	<span style="background-color: #FF0000; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 15px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> 5-9%	<span style="background-color: #800000; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 15px; height: 15px; vertical-align: middle;"></span> ≥10%
---	--	--	--