

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И СЕКРЕТОМ АДИПОЦИТОВ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ И ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

М. Ю. СЕНИЦКИЙ^{1,2}, А. В. ПОНАСЕНКО¹, О. В. ГРУЗДЕВА^{1,3}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

²Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН, Кемерово, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Жировая ткань представляет особый интерес в контексте ее ключевой роли в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, дисфункции эндотелия и миокарда, гипертонии, атеросклероза и ряда других патологических состояний. На настоящий момент накоплено достаточное количество сведений о секреторной функции адипоцитов, что ведет к признанию роли жировой ткани в регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы. Изучения молекулярно-генетических основ функционирования жировой ткани может помочь более глубокому пониманию этиопатогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний и разработать эффективную стратегию их профилактики и контроля. В данном обзоре проанализирована информация об особенностях профиля адипокинов и цитокинов, секретируемых различными типами жировой ткани (подкожная, эпикардальная, периваскулярная), а также об изменении экспрессии ряда ключевых генов в адипоцитах, полученных из различных жировых депо, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: жировая ткань, адипоциты, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, адипокины, экспрессия генов.

GENETIC PROFILE AND SECRETOME OF ADIPOCYTES FROM VISCERAL AND SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

M. Y. SINITSKY^{1,2}, A. V. PONASENKO¹, O. V. GRUZDEVA^{1,3}

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russia

²Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of SB RAS, Kemerovo, Russia

³Federal State Budgetary Educational Institution Higher Education Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Adipose tissue is of interest in the context of its role in pathogenesis of cardiovascular diseases, endothelium and myocardium dysfunction, hypertension, atherosclerosis and a number of other pathological conditions. The accumulation of knowledge about secretory functions of adipocytes is leading to recognition of the role of adipose tissue in regulation of cardiovascular system functioning. Studies of molecular-genetic basis of the functioning of adipose tissue can help to understand etiopathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases and develop an effective strategy for their prevention and control. In this review, the information about adipokines and cytokines secreted by various types of adipose tissue (subcutaneous, epicardial, perivascular), as well as changes in the expression of key genes in adipocytes obtained from various fat depots in patients with cardiovascular diseases was analyzed.

Key words: Adipose tissue, adipocytes, obesity, cardiovascular diseases, adipokines, gene expression.

Стратегия поиска

В данный обзор включены данные релевантных статей, описывающих особенности секреции и экспрессии генов адипокинов и цитокинов в контексте их влияния на патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, опубликованных до мая

2017 г. и представленных в базах данных PubMed и Google Scholar. Поисковые запросы задавались посредством следующих сочетаний слов: для русскоязычных публикаций – «жировая ткань», «адипоциты», «адипокины», «цитокины», «экспрессия генов», «сердечно-сосудистые заболевания»; для англоязычных публикаций – «adipose

tissue», «adipocytes», «adipokines», «cytokines», «gene expression», «cardiovascular diseases».

Введение

Жировая ткань (ЖТ) представляет особый интерес в контексте ее ключевой роли в патогенезе некоторых серьезных патологий, например, диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также в развитии таких состояний, как дисфункция эндотелия и миокарда, гипертония, дислипидемия и атеросклероз [1-3]. Накопление сведений о секреторной и эндокринной функции адипоцитов ведет изменению существующих парадигм и признания роли ЖТ в регуляции энергетического гомеостаза, репродуктивной функции, иммунитета и функционирования сердечно-сосудистой системы [1,3,4]. Взаимодействие ЖТ с другими тканями и органами осуществляется посредством множества биологически активных белков, образующих группу адипокинов и/или адипоцитокинов [5]. Первоначально в группу таких белков включали молекулы гормоноподобных веществ (например, лептин или адипонектин), а также провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1, IL-10 и др.), однако более поздние исследования показали сложность человеческого адипокинома, который состоит из сотни различных факторов, многие из которых до сих пор не идентифицированы [4,6,7]. Кроме того, было установлено, что адипокином различных депо ЖТ существенно различается. Известно, что висцеральная (ВЖТ) и подкожная ЖТ (ПЖТ), локализованные в двух наиболее крупных жировых депо, характеризуются уникальными профилями адипокинов [7]. В этом контексте ВЖТ заслуживает особого внимания, так как различные исследования показали положительную корреляцию между количеством висцерального жира и особенностями секрета данного жирового депо и ССЗ [3,7-12]. Важно отметить, что конкретные участки ВЖТ, расположенные вокруг кровеносных сосудов и сердца (периваскулярная [ПВЖТ] и эпикардальная [ЭЖТ] жировая ткань), могут влиять на сердечно-сосудистую функцию миокарда [11,13]. Секретируемые компоненты данной ЖТ могут непосредственно воздействовать на основную сосудистую сеть и вызывать патологические изменения, такие как утолщение стенок сосудов и образования жировых прослоек, и способство-

вать образованию атеросклеротических бляшек [13,14]. Присутствие воспалительных медиаторов в тканях, окружающих эпикардальные коронарные артерии, может приводить к активации сосудистого воспаления, индукции фибротического изменения миокарда, нестабильности атероматозных бляшек и манифестации острых коронарных событий [14].

Принято считать, что профиль адипокинов также изменяется при таких патологических состояниях, как ожирение. В данном случае уровни провоспалительных адипоцитокинов в плазме крови увеличиваются, способствуя развитию хронического воспаления [15]. При ожирении наблюдается также повышенная экспрессия лептина и провоспалительных цитокинов в ПВЖТ, в то время секреция адипонектина, наоборот, снижается [4]. Этой молекуле приписывают кардиопротекторную функцию из-за ее противовоспалительного и антипролиферативного эффекта. Недавно были изучены новые кардиопротективные адипокины, такие как оментин и апеллин [16].

Таким образом, на настоящий момент проблема воздействия различных адипокинов на сосудистую стенку представляет особый интерес. В общей сложности было выявлено более 30 адипокинов, ассоциированных с ССЗ [17]. Наиболее подробно изучены адипокины, способные модулировать процессы миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, что, в свою очередь, играет центральную роль в развитии атеросклероза. Кроме того, известно, что активация адипоцитокинами (такими, как TNF- α и лептин) провоспалительных сигнальных путей в значительной степени провоцирует развитие ССЗ. В этом контексте ведущую роль играет фактор транскрипции NF- κ B, так как его гены-мишени кодируют молекулы адгезии, провоспалительные цитокины и медиаторы пролиферации [17].

Адипонектин и лептин

Адипонектин и лептин являются одними из наиболее хорошо изученных адипокинов в контексте их участия в патогенезе и манифестации ССЗ. Недавно было показано, что в крови пациентов с инфарктом миокарда возрастает концентрация лептина, провоспалительных цитокинов на фоне снижения содержания адипонектина [10]. Известно, что адипонектин оказывает противо-

воспалительный и антиатерогенный эффект. Снижение его концентрации в висцеральном жире эпикарда связано с наличием атеросклероза коронарных артерий [18]. Таким образом, представляется актуальным изучение экспрессии генов адипонектина (ADIPOQ) у пациентов с различными формами сердечно-сосудистых патологий. Так, итальянские ученые в своей работе изучили уровень экспрессии мРНК гена ADIPOQ в ЭЖТ и ПЖТ у 11 мужчин, прошедших процедуру АКШ и 10 мужчин с заменой клапана сердца, а также оценили размер адипоцитов и их ассоциации с инсулиновой резистентностью, концентрацией лептина и адипонектина в плазме. В результате проведенного исследования было установлено, что экспрессия мРНК была достоверно ($P < 0,01$) выше в ПЖТ, чем в ЭЖТ ($10,33 \pm 6,97$ против $6,25 \pm 2,20$). Пациенты с протезом клапана сердца характеризовались некоторым снижением экспрессии мРНК данного гена по сравнению с пациентами, перенесшими АКШ, однако данные различия не были достоверны. Размер адипоцитов (клетки из ЭЖТ были значительно меньше, чем клетки из ПЖТ) положительно коррелировал с инсулиновой резистентностью и содержание лептина в плазме, и отрицательно коррелировал с экспрессией мРНК адипонектина и его циркулирующем уровнем [19].

Сходная тенденция по снижению экспрессии мРНК адипонектина в ЭЖТ по сравнению с ПЖТ была получена в более поздней работе, выполненной С. Vambase и соавторами. В целом, снижение уровня адипонектина с одновременным повышением экспрессии CD-48 и MCP-1 было отмечено в обоих типах изученной ЖТ у пациентов с диабетом 2-го типа по сравнению с пациентами, не страдающими от данного заболевания [20].

Снижение экспрессии ADIPOQ и одновременное увеличение экспрессии лептина (LEP) было установлено при анализе транскриптома адипоцитов, полученных из ЭЖТ пациентов с метаболическим синдромом, подвергнутых процедуре АКШ (в контрольную группу были включены пациенты с метаболическим синдромом, не осложненным ССЗ). Нужно отметить, что экспрессия ADIPOQ не менялась в ПЖТ в изученных группах, в то время как более активно экспрессировался LEP и в клетках из данного жирового депо [21].

В другой работе был изучен уровень экспрес-

сии гена ADIPOQ, а также TNF- α , CD-45, IL-6, MCP-1 у пациентов, перенесших черезкожное коронарное вмешательство (введение «голого» металлического стента). ЭЖТ распределена вокруг коронарных артерий, и эндovasкулярные повреждения, вызванные стентированием, провоцируют воспалительные изменения в ЭЖТ, способствуя рестенозу сосудов. В исследовании были включены образцы ($n = 22$) ЭЖТ от 11 пациентов (по два образца на каждого донора), у которых развился рестеноз после проведения стентирования «голыми» металлическими стентами. Один образец был получен из тканей вокруг стента, а другой – из ткани, расположенной вокруг коронарной артерии без стента. В двух образцах авторы не смогли обнаружить экспрессию ADIPOQ, в остальных образцах экспрессия носила гетерогенный характер, однако достоверных различий по ее уровню в тканях, расположенных вблизи стента и в тканях, отдаленных от него, отмечено не было [22].

Известно, что экспрессия ADIPOQ снижается у пациентов с гипертонией [23], а также с ИБС [24,25], несмотря на увеличение объема ЭЖТ [26] по сравнению с контрольной группой. В то же время для ПЖТ отмечено незначительное повышение экспрессии данного гена у пациентов с ИБС [27].

В недавнем исследовании пациентов с ИБС, выполненном коллективом российских исследователей, были получены результаты, согласующиеся с данными других ученых. Так, в адипоцитах ЭЖТ была отмечена более низкая концентрация адипонектина по сравнению с ПЖТ и одновременное повышение концентрации лептина [12].

В ряде работ была показана взаимосвязь между уровнем секреции адипокинов ЭЖТ и инсулиновой резистентностью [28] и кальцификацией коронарных артерий [29]. Таким образом, отдельный интерес представляет изучение изменения экспрессии адипонектина при обработке адипоцитов различными концентрациями глюкозы. Так, Fernandez-Trasancose с соавторами индуцировали адипогенез в образцах ЭЖТ и ПЖТ, полученных от пациентов с ИБС, перенесших хирургическую операцию ($n = 15$, из них 4 – с диабетом 2-го типа и 11 – с ожирением). Адипогенез индуцировался путем обработки препаратов глюкозой в различных концентрациях (117, 200 и 295 мг/дл). После этого измерялась

экспрессия генов ADIPOQ, β -актина (ACTB), рецептора к инсулину (INSR) и GLUT-4 с помощью метода real-time ПЦР. В результате исследования была получена U-образная кривая зависимости экспрессии гена адипонектина от концентрации глюкозы, но только для образцов ЭЖТ (концентрация глюкозы в 200 мг/дл не модифицировала уровень экспрессии ADIPOQ, что достоверно отличалось от эффектов концентрации в 117 и 295 мг/дл), в то время как общий уровень экспрессии данного гена был достоверно выше в адипоцитах из ПЖТ в сравнении с адипоцитами из ЭЖТ. Кроме того, адипоциты из ПЖТ отвечали повышенной экспрессии гена ADIPOQ в ответ на действие всех трех концентраций глюкозы. Оценка экспрессии других генов показала только одно достоверное превышение – по гену GLUT-4 в ЭЖТ при экспозиции самой высокой концентрацией глюкозы. В клетках ПЖТ значимых различий получено не было [30].

В работе научной группы из Дании были изучены концентрации адипонектина, лептина и ЖК-связывающего белка адипоцитов (AFABP) у 37 пациентов после кардиохирургических операций. Было установлено, что средняя концентрация лептина в перикардиальной жидкости составила 4,3 мкг/л и была сопоставима с концентрацией данного адипокина в плазме крови (5,9 мкг/л). Концентрация AFABP была значительно выше (73 против 8,4 мкг/л), а концентрация адипонектина была значительно ниже (2,8 против 13 мг/л) в перикардиальной жидкости, чем в плазме. Концентрация адипонектина в перикардиальной жидкости в отличие от плазмы не была достоверно связана с возрастом, индексом массы тела, содержанием триглицеридов в плазме или ИБС. Уровень адипонектина, но не AFABP в перикардиальной жидкости, был связан с размером эпикардиальных адипоцитов. Таким образом, у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов в перикардиальной жидкости наблюдается повышение концентрации AFABP и снижение концентрации адипонектина [31].

Известно, что висцеральный жир оказывает влияние на патогенез атеросклероза коронарных артерий, однако характер такого влияния изучен еще не в достаточной степени. В частности, неясно, оказывает ли увеличение ЭЖТ такой же эффект на коронарный атеросклероз, как увеличение абдоминального висцерального жира. В исследовании 164 пациентов, страдающих

ИБС (возраст 65 ± 10 лет; 70% мужчин; индекс массы тела – $23,8 \pm 3,6$ кг/м²), у которых была измерена концентрация адипонектина, IL-6, VEGF и серпина E1 в плазме. Было установлено, что концентрация адипокинов (в том числе и лептина) не коррелировала с объемом ЭЖТ. В то же время концентрация адипонектина в плазме достоверно коррелировала с количеством абдоминального жира у пациентов с коронарным атеросклерозом ($r = 0,49$). Таким образом, можно предположить, что механизмы влияния ЭЖТ на развитие коронарного атеросклероза уникальны и отличаются от механизмов, описанных для абдоминальной ЖТ [32]. В недавнем обзоре приведены данные о том, что выработка адипонектина также снижалась в ПЖТ у пациентов, страдающих от атеросклероза [11].

Интересно, что мРНК адипонектина и лептина более активно экспрессируется у женщин, чем у мужчин. Подобные различия у пациентов с разной половой принадлежностью были обнаружены при изучении 46 пациентов, перенесших кардиохирургические операции (например, АКШ или протезирование клапанов в митральной/аортальной позиции). При этом общий уровень экспрессии данных адипокинов был ниже в ЭЖТ, чем в ПЖТ, что согласуется с имеющимися литературными данными [33].

Также имеется работа, посвященная изучению изменения экспрессии мРНК ряда адипокинов и провоспалительных цитокинов в течение кардиохирургической операции. Результаты исследования, выполненного в Чехии, не показали значимых различий по уровню экспрессии лептина и адипонектина в ЭЖТ и ПЖТ в течение операции [34].

DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4)

Данные полного протеомного профилирования секрета адипоцитов позволили идентифицировать DPP-4 в качестве нового адипокина [35]. DPP-4 представляет собой повсеместно экспрессируемую на клеточной поверхности протеазу, которая широко известна в качестве регулятора уровня глюкозы в крови, реализующегося путем расщепления и инактивации инкретиннов. Концентрации DPP-4 положительно коррелируют с различными параметрами метаболического синдрома, такими как индекс массы тела, уровень лептина и инсулина, и увеличиваются при

воспалительных заболеваниях и атеросклерозе [35]. Интересно, что сравнение различных жировых депо показало, что самая высокая экспрессия белка DPP-4 отмечается в ВЖТ пациентов с ожирением (пятикратное превышение) по сравнению с ПЖТ [35,36]. В дополнение к своей пептидазной активности, еще одной важной функцией DPP-4 является ее взаимодействие с различными лигандами, в том числе с аденозиндезаминазой, кавеолом-1, рецептором тромбоспандина-2 и фибронектином [37]. Связывание DPP-4 с данными лигандами играет определенную роль в различных процессах, в том числе иммунорегуляторных функциях. Недавние исследования показали, что DPP-4 может оказывать как прямое, так и косвенное воздействие на функционирование сердечно-сосудистой системы. Существуют данные о том, что ингибиторы DPP-4 оказывают важные протективные эффекты на сердечно-сосудистую систему, в частности способствуют репарации эндотелия, обладают противовоспалительным эффектом и снижают ишемические повреждения. В частности, *dpp4*^{-/-} мыши обладали лучшей выживаемостью после инфаркта миокарда по сравнению с *dpp4*^{+/+} мышами [38]. В то же время, ингибирование DPP-4 было ассоциировано с тенденцией к повышению риска инсульта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [39]. В другой работе по изучению влияния терапии диабета на состояние сердечно-сосудистой системы, напротив, были показаны нейтральные эффекты ингибитора DPP-4 на риск инфаркта миокарда и инсульта [40]. Было также обнаружено, что секреция DPP-4 адипоцитами возрастает при воздействии на данные клетки фактором роста FGF-21 [41]. Все вышеперечисленные результаты свидетельствуют о сложности и комплексном характере эффектов адипокина DPP-4 на сердечно-сосудистую систему. При этом следует отметить, что исследований особенностей генной экспрессии данного адипокина у пациентов с ССЗ на настоящий момент не проводилось.

Липокалин-2 и висфатин

Липокалин-2 представляет собой небольшой липид-связывающий белок с неизвестными еще лигандами [42], в большей степени экспрессирующийся зрелыми адипоцитами. Несмотря на хорошо изученную роль липокалина в иммунном

ответе на бактериальные инфекции, есть также свидетельства о его роли как провоспалительного адипокина в ожирении и связанных с ним метаболических заболеваниях. Наблюдается увеличение циркулирующего липокалина у пациентов с атеросклерозом, гипертонией, ишемической болезнью сердца и коронарными ССЗ [15]. Повышение его концентрации может рассматриваться как предиктор смертности после инфаркта миокарда. Кроме того, липокалин отмечается в атеросклеротических бляшках в ассоциации с повышением активности MMP-9.

Висфатин был впервые описан как адипокин, связывающий и активирующий рецепторы инсулина, а также активатор липогенеза и стимулятор поглощения глюкозы [43]. Помимо его роли в развитии диабета 2-го типа и метаболического синдрома [44,45], висфатин рассматривается в качестве маркера эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2-го типа и у пациентов с заболеванием почек. У пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, циркулирующие уровни висфатина были предложены в качестве маркера развития атеросклероза сонных артерий [44,46], а также было отмечено локальное повышение его продукции адипоцитами ПЖТ при атеросклерозе коронарных артерий и аорты [47], при этом особенности экспрессии мРНК у пациентов данными диагнозами не изучались.

Ометин и апеллин

Как адипокин, ометин был впервые описан в 2005 году, когда он был идентифицирован с помощью библиотеки кДНК ЖТ сальника [48]. Ометин сильнее экспрессируется в ВЖТ, чем в ПЖТ. Кроме того, этот адипокин преимущественно экспрессируется в стромально-сосудистой фракции ЖТ, и его экспрессия значительно уменьшается у пациентов с ожирением. Первая функция ометина как адипокина заключается в том, что он усиливает поглощение глюкозы, стимулируемое инсулином. Кроме того, ометин также был описан как кардиопротекторный фактор [49,50]. Эффекты и функции апеллина сходны с функциями ометина, при этом он был описан в качестве адипокина, оказывающего протективное воздействие на кардиомиоциты [51]. Работ по изучению экспрессии генов, кодирующих данные белки, в контексте развития ССЗ нам также не удалось обнаружить.

FABP-4, RBR-4, P53, S100A9, sPLA2-IIA

S100A9 (calgranulin B) – кальций-связывающий белок, который может модифицировать воспаление и оксидативный стресс и ассоциирован с атеросклерозом и ожирением [52,53]. Одним из генов, который может регулировать транскрипцию S100A9, является p53. В недавнем исследовании был изучен уровень экспрессии таких генов, как FABP-4, RBR-4 (адипогенные гены), P53 и S100A9 (гены контроля клеточного цикла) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Адипоциты и стромальные клетки были получены из ЭЖТ и ПЖТ от 48 пациентов, подвергнутых аортокоронарному шунтированию (АКШ) и/или заменой клапана. Диаметр адипоцитов измеряли с помощью оптической микроскопии. Было обнаружено, что в адипоцитах ЭЖТ в значительно более низкой степени экспрессируются изучаемые гены, чем в адипоцитах ПЖТ. В то же время пациенты с ожирением характеризовались повышением экспрессии данных генов по сравнению с пациентами без данной патологии. Увеличение размера адипоцитов было связано с экспрессией FABP4, S100A9 и p53 в клетках ПЖТ, и только с экспрессией p53 в клетках ЭЖТ у пациентов с ожирением ($p = 0,003$). Экспрессия p53, но не S100A9 в адипоцитах ЭЖТ связана с увеличением адипоцитов у пациентов с ожирением и ССЗ [54].

Сходные результаты были получены при изучении экспрессии мРНК гена p53 у 63 пациентов с сердечной недостаточностью [55]. Было установлено, что в ЭЖТ p53 экспрессируется активнее, чем в ПЖТ ($1,73 \pm 0,07$ против $1,69 \pm 0,04$, $P < 0,001$), и уровень экспрессии был выше у пациентов с сердечной недостаточностью ($1,75 \pm 0,07$ против $1,70 \pm 0,04$, $P < 0,01$ в ЭЖТ и $1,70 \pm 0,04$ против $1,67 \pm 0,04$, $P < 0,05$ в ПЖТ). Кроме того, уровень экспрессии p53 отрицательно коррелировал с концентрацией адипонектина в ЭЖТ. После адренергической стимуляции изопреналином экспрессия p53 в ЭЖТ увеличивалась. Данные результаты могут быть объяснены тем, что белок p53 является опухолевым супрессором, который регулирует репарацию ДНК, остановку клеточного цикла и апоптоз [56], а также контролирует адипогенез [57]. Он оказывает влияние на небольшие адипоциты, контролирует экспрессию генов, кодирующих белки, участвующих в нейтрализации активных форм кислорода (АФК),

и, возможно, повышает липогенные возможности данных клеток. Слишком низкая экспрессия белка p53 может приводить к утрате его функций и повреждению клеток за счет действия АФК и липотоксических эффектов [58].

В 2010 году впервые было описано повышение экспрессии белка sPLA2-IIA (secretory type II phospholipase A2) в ЭЖТ у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми донорами ($49,3 \pm 13$ против $17,4 \pm 9,7$ $P < 0,01$), при этом уровень экспрессии был выше в ЭЖТ, чем в ПЖТ ($P < 0,001$). Данные результаты позволили сделать предположение о возможности использования данной фосфолипазы в качестве независимого фактора риска для ИБС [59].

Цитокины

Помимо вышеописанных адипокинов, ЖТ продуцирует ряд цитокинов, обладающих про- и противовоспалительными эффектами, в том числе фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкины (IL) -1, -6, -8, макрофагальный хемотаксический протеин-1, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), фактор комплемента С3 и ряд других. Данные молекулы ассоциированы с развитием воспалительного ответа и тканевых изменений при гипоксии. Кроме того, PAI-1 усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток, а С3 компонент комплемента способствует миграции фибробластов. По имеющимся данным, содержание провоспалительных цитокинов в ПЖТ существенно возрастает при атеросклерозе, артериальной гипертензии и ожирении [11].

Изменение цитокинового профиля у пациентов с ССЗ и связь данного феномена с ЖТ подтверждается исследованием концентрации IL-6 в плазме крови 216 пациентов из Японии, страдающих от атеросклероза коронарных артерий. Так, была обнаружена достоверная корреляция концентрации циркулирующего IL-6 с количеством абдоминального висцерального жира у пациентов, в результате чего было предположено, что данное жировое депо может участвовать в механизмах развития атеросклероза коронарных артерий ($r=0,20$) [32]. Помимо увеличения концентрации данного цитокина в крови у больных ССЗ, была также обнаружена и повышенная экспрессия мРНК IL-6 в ЭЖТ (но не в ПЖТ) у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без данного диагноза [24,27]. Кроме того, у пациен-

тов с ИБС в ЭЖТ также была зарегистрирована повышенная экспрессия генов таких цитокинов, как IL-1beta, MCP-1, NPR-C, а в целом экспрессия изученных генов была выше в ЭЖТ, чем в ПЖТ [27].

В работе Sacks et al. (2011) была изучена экспрессия мРНК 70 генов в ЭЖТ и ПЖТ у пациентов с ИБС. В результате проведенных исследований было обнаружено, что 39 из 70 изученных генов характеризуются повышенной экспрессией в ЭЖТ и только 3 – в ПЖТ. Среди наиболее активно экспрессирующихся в ЭЖТ мРНК можно выделить IL-8, который показал трехкратное повышение экспрессии. Однако превышения циркулирующего уровня IL-8 у пациентов с ИБС, в сравнении с контролем, а также достоверных различий по уровню экспрессии его мРНК у пациентов и в контроле отмечено не было [60].

Недавно было продемонстрировано увеличение концентрации циркулирующего TNF-α, а также экспрессии его мРНК как в ЭЖТ, так и в ПЖТ у пациентов с ожирением, страдающих ИБС (37 человек) по сравнению с пациентами без нарушений сердечно-сосудистой системы (20 человек). Данные результаты подтверждают взаимосвязь изменения секретомы и транскриптома ЖТ при ССЗ [61]. Сходные результаты были получены и в группе пациентов с метаболическим синдромом, подвергнутых операции АКШ [21].

В адипоцитах ЭЖТ больных ИБС из российской популяции была выявлена более высокая концентрация TNF-α и IL-1 и низкое содержание защитных регуляторных молекул — IL-10 и FGF-beta по сравнению с адипоцитами ПЖТ [12].

Результаты оценки экспрессии провоспалительных цитокинов на различных этапах кардиохирургических операций показали, что экспрессия мРНК TNF-α и CD45 возрастает во время хирургического вмешательства только в ПЖТ, а экспрессия IL-6, резистина и MCP-1 – и в ПЖТ, и в ЭЖТ [34].

Использование транскриптомного анализа для выявления новых адипокинов

Исходя из данных вышеизложенной информации, подробно изучено довольно небольшое количество адипокинов (к числу наиболее изученных можно отнести адипонектин) и генов, задействованных в процессах адипогенеза и секреции адипоцитами белкового продукта. Однако в

литературе встречаются сведения об изучении некоторых других факторов. Так, в адипоцитах ЭЖТ и ПЖТ было проведено сравнение экспрессии 307 генов, задействованных в регуляции ангиогенеза, формировании морфологии сосудов, воспалении и свертывании крови. Из 156 апрегуляторных генов, экспрессируемых в ЭЖТ, 59 были ассоциированы с ангиогенезом и воспалением (например, TNFRSF11B, PLAT, TGFB1, THBS2, HIF1A, GATA6 и SERPINE1), а из 166 даунрегуляторных – 21 ген показал подобные ассоциации (в том числе, ANGPT1, ANGPTL1 и VEGFC). Эти данные свидетельствуют о том, что эпикардальные адипоциты могут принимать участие в значимой модуляции сосудистого воспаления [62].

В результате транскриптомного анализа адипоцитов из разных жировых депо шести мужчин с ИБС, подвергнутых процедуре АКШ, было обнаружено, что ЭЖТ характеризуется повышенной экспрессией рецептора к аденозину (ADORA1), участвующего в патогенезе ишемии миокарда, а также гена простагландинсинтетазы (PTGDS), ассоциированного с прогрессированием атеросклероза. Данные результаты дают представление о биологии ЭЖТ и ее роли в развитии ИБС [63].

Заключение

Накопленные к настоящему моменту данные о секреторной функции жировой ткани и ее роли в патогенезе различных социально-значимых заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, артериальная гипертензия, позволяют утверждать о важности продолжения изучения молекулярных основ ее функционирования, что поможет более глубокому пониманию этиопатогенетических механизмов данных заболеваний и разработать эффективную стратегию их профилактики и контроля. Учитывая проблему высокой заболеваемости ССЗ, представляется актуальным изучение белков, секретируемых ЖТ (в особенности ЭЖТ), а также генетического профиля адипоцитов как факторов, влияющих на риск развития и тяжесть протекания различных патологий сердца и сосудов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gualillo O., Gonzalez-Juanatey J.R., Lago

F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2007; 17(8): 275-283. doi:10.1016/j.tcm.2007.09.005.

2. Самородская И.В., Кондрикова Н.В. Сердечно-сосудистые заболевания и ожирение. Возможности бариатрической хирургии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 3: 53-60. doi:10.17802/2306-1278-2015-3-53-60.

Samorodskaya I.V., Kondrikova N.V. Cardiovascular diseases and obesity. Possibilities of bariatric surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015; 3: 53-60. [In Russ]. doi:10.17802/2306-1278-2015-3-53-60.

3. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? Проблемы эндокринологии. 2016; 6: 33-39. doi:10.14341/probl2016626?-.?

Borodkina D.A., Gruzdeva O.V., Kvitkova L.V., Barbarash O.L. Is visceral obesity the cause of obesity paradox? *Problems of endocrinology*. 2016; 6: 33-39. [In Russ]. doi:10.14341/probl2016626?-.?

4. Wronkowitz N., Romacho T., Sell H., Eckel G. Adipose Tissue Dysfunction and Inflammation in Cardiovascular Disease. *Front Horm Res*. 2014; 43: 79-92. doi:10.1159/000360560.

5. Trayhurn P., Drevon C.A., Eckel J. Secreted proteins from adipose tissue and skeletal muscle – adipokines, myokines and adipose/muscle cross-talk. *Arch Physiol Biochem*. 2011; 117(2): 47-56. doi:10.3109/13813455.2010.535835.

6. Lehr S., Hartwig S., Lamers D., Famulla S., Muller S., Hanisch F.G. et al. Identification and validation of novel adipokines released from primary human adipocytes. *Mol Cell Proteomics*. 2012; 11(1): M111.010504. doi:10.1074/mcp.M111.010504.

7. Yim J., Rabkin S.W. Differences in Gene Expression and Gene Associations in Epicardial Fat Compared to Subcutaneous Fat. *Horm Metab Res*. 2017; 49(5): 327-337. doi:10.1055/s-0042-119202.

8. Bosello O., Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2000; 1(1): 47-56.

9. Gaborit B., Venteclef N., Ancel P., Pelloux V., Gariboldi V., Leprince P. et al. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or peri-coronary location. *Cardiovasc*

Res. 2015; 108(1): 62-73. doi:10.1093/cvr/cvv208.

10. Barbarash O., Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Belik E., Akbasheva O. et al. The role of adipose tissue and adipokines in the manifestation of type 2 diabetes in the long-term period following myocardial infarction. *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8: 24. doi:10.1186/s13098-016-0136-6.

11. Романцова Т.И., Овсянникова А.В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. Ожирение и метаболизм. 2015; 12(4): 5-13. doi:10.14341/OMET201545-13.

Romantsova T.I., Ovsiannikova A.V. Perivascular adipose tissue: role in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology. *Obesity and metabolism*. 2015; 12(4): 5-13. [In Russ]. doi:10.14341/OMET201545-13.

12. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г. и соавт. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017; 163(5): 560-563.

Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dyleva Y.A., Antonova L.V., Matveeva V.G. et al. Adipokinovyj i citokinovyj profili ehpiikardial'noj i podkozhnoj zhirovoj tkani u pacientov s ishemicheskoj boleznyu serdca. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i medicyny*. 2017; 163(5): 560-563. [In Russ].

13. Wu F.G., Wu C.C., Kuo P.L., Wu M.T. Differential impacts of cardiac and abdominal ectopic fat deposits on cardiometabolic risk stratification. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016; 6: 20. doi:10.1186/s12872-016-0195-5..

14. Venteclef N., Guglielmi V., Balse E., Gaborit B., Cotillard A., Atassi F. et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokines. *Eur. Heart J*. 2015; 36(13): 795-805a. doi: 10.1093/eurheartj/ehv099.

15. Sell H., Habich C., Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8(12): 709-716. doi:10.1038/nrendo.2012.114.

16. Greulich S., Chen W.J., Maxhera B., Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Jonker J.T. et al. Cardioprotective properties of omentin-1 in type 2 diabetes: evidence from clinical and in vitro studies. *PLoS One*. 2013; 8(3): e59697. doi:10.1371/journal.

pone.0059697.

17. Taube A., Schlich R., Sell H., Eckardt K., Eckel J. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302(11): H2148-65. doi:10.1152/ajpheart.00907.2011.

18. Rothenbacher D., Brenner H., März W., Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J.* 2005; 26(16): 1640-1646.

19. Bambacea C., Telescab M., Zoicoa E., Sepea A., Oliosoa D., Rossia A. et al. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. *Cardiovascular Pathology.* 2011; 20(5): e153-156. doi:10.1016/j.carpath.2010.07.005.

20. Bambace C., Sepe A., Zoico E., Telesca M., Oliosoa D., Venturi S. et al. Inflammatory profile in subcutaneous and epicardial adipose tissue in men with and without diabetes. *Heart Vessels.* 2014; 29(1): 42-48. doi:10.1007/s00380-012-0315-9.

21. Gormez S., Demirkan A., Atalar F., Caynak B., Erdim R., Sozer V. et al. Adipose tissue gene expression of adiponectin, tumor necrosis factor-alpha and leptin in metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Intern Med.* 2011; 50(8): 805-910.

22. Spener R.F., Breda J.R., Pires A.C., Pinhal M.A., Souto R.P. Adiponectin expression in epicardial adipose tissue after percutaneous coronary intervention with bare-metal stent. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011; 26(3): 427-432.

23. Teijeira-Fernandez E., Eiras S., Grigorian-Shamagian L., Fernandez A., Adrio B., Gonzalez-Juanatey J.R. Epicardial adipose tissue expression of adiponectin is lower in patients with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2008; 22(12): 856-863. doi:10.1038/jhh.2008.75.

24. Eiras S., Teijeira-Fernandez E., Shamagian L.G., Fernandez A.L., Vazquez-Boquete A., Gonzalez-Juanatey J.R. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine.* 2008; 43(2): 174-180. doi:10.1016/j.cyto.2008.05.006.

25. Iacobellis G., Pistilli D., Gucciardo M., Leonetti F., Miraldi F., Brancaccio G. et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine.* 2005; 29(6): 251-255.

26. Bettencourt N., Toshke A.M., Leite D.,

Rocha J., Carvalho M., Sampaio F. et al. Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiol.* 2011; 158(1): 26-32. doi:10.1016/j.ijcard.2010.12.085.

27. Shibasaki I., Nishikimi T., Mochizuki Y., Yamada Y., Yoshitatsu M., Inoue Y. et al. Greater expression of inflammatory cytokines, adrenomedullin, and natriuretic peptide receptor-C in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Regul Pept.* 2010; 165(2-3): 210-217. doi:10.1016/j.regpep.2010.07.169.

28. Iacobellis G., Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11): 6300-6302.

29. Mahabadi A.A., Lehmann N., Kalsch H., Robens T., Bauer M., Dykun I. et al. Association of epicardial adipose tissue with progression of coronary artery calcification is more pronounced in the early phase of atherosclerosis: Results from the Heinz Nixdorf recall study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(9): 909-916.

30. Fernández-Trasancos Á., Guerola-Segura R., Paradelo-Dobarro B., Álvarez E., García-Acuña J.M., Fernández Á.L. et al. Glucose and Inflammatory Cells Decrease Adiponectin in Epicardial Adipose Tissue Cells: Paracrine Consequences on Vascular Endothelium. *J. Cell. Physiol.* 2016; 231(5): 1015-1023. doi:10.1002/jcp.25189.

31. Elie A.G., Jensen P.S., Nissen K.D., Geraets I.M., Xu A., Song E. et al. Adipokine Imbalance in the Pericardial Cavity of Cardiac and Vascular Disease Patients. *PLoS One.* 2016; 11(5): e0154693. doi:10.1371/journal.pone.0154693.

32. Harada K., Amano T., Kataoka T., Takeshita M., Harada K., Kunimura A. et al. Impact of abdominal and epicardial fat on the association between plasma adipocytokine levels and coronary atherosclerosis in nonobese patients. *Atherosclerosis.* 2014; 237(2): 671-676. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.014.

33. Iglesias M.J., Eiras S., Piñeiro R., López-Otero D., Gallego R., Fernández A.L. et al. Gender differences in adiponectin and leptin expression in epicardial and subcutaneous adipose tissue. Findings in patients undergoing cardiac surgery. *Rev española Cardiol.* 2006; 59(12): 1252-1260.

34. Kremen J., Dolinkova M., Krajickova J., Blaha J., Anderlova K., Lacinova Z. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;

91(11): 4620-4627.

35. Lamers D., Famulla S., Wronkowitz N., Hartwig S., Lehr S., Ouwens D.M. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011; 60(7): 1917-1925. doi:10.2337/db10-1707.

36. Sell H., Bluher M., Kloting N., Schlich R., Willems M., Ruppe F. et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care*. 2013; 36(12): 4083-4090. doi:10.2337/dc13-0496.

37. Zhong J., Rao X., Rajagopalan S. An emerging role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) beyond glucose control: potential implications in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2013; 226(2): 305-314. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.012.

38. Fadini G.P., Avogaro A. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: beyond GLP-1. *Vascul Pharmacol*. 2011; 55(1-3): 10-16. doi:10.1016/j.vph.2011.05.001.

39. Bonnet F., Scheen A.J. Impact of glucose-lowering therapies on risk of stroke in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017; pii: S1262-3636(17)30075-7. doi:10.1016/j.diabet.2017.04.004.

40. LeBras M.H., Barry A.R., Koshman S.L. Cardiovascular safety outcomes of new antidiabetic therapies. *Am J Health Syst Pharm*. 2017; pii: e285. doi:10.2146/ajhp160279.

41. Berti L., Hartwig S., Irmeler M., Rädle B., Siegel-Axel D., Beckers J. et al. Impact of fibroblast growth factor 21 on the secretome of human perivascular preadipocytes and adipocytes: a targeted proteomics approach. *Arch Physiol Biochem*. 2016; 122(5): 281-288.

42. Wang Y. Small lipid-binding proteins in regulating endothelial and vascular functions: focusing on adipocyte fatty acid binding protein and lipocalin-2. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(3): 603-621. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01528.x.

43. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M., Segawa K., Tanaka M., Kishimoto K. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307(5708): 426-430.

44. Romacho T., Sanchez-Ferrer C.F., Peiro C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 946427. doi:10.1155/2013/946427.

45. Sommer G., Garten A., Petzold S., Beck-Sickingher A.G., Bluher M., Stumvoll M. et al. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and

potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)*. 2008; 115(1): 13-23. doi:10.1042/CS20070226.

46. Filippatos T.D., Randeve H.S., Derdemezis C.S., Elisaf M.S., Mikhailidis D.P. Visfatin/PBEF and atherosclerosis-related diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010; 8(1): 12-28.

47. Spiroglou S.G., Kostopoulos C.G., Varakis J.N., Papadaki H.H. Adipokines in Periaortic and Epicardial Adipose Tissue: Differential Expression and Relation to Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2010; 17(2): 115-130. doi:10.5551/jat.1735.

48. Tan B.K., Adya R., Randeve H.S. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2010; 20(5): 143-148. doi:10.1016/j.tcm.2010.12.002.

49. Yamawaki H. Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses. *Biol Pharm Bull*. 2011; 34(3): 307-310.

50. Moreno-Navarrete J.M., Ortega F., Castro A., Sabater M., Ricart W., Fernandez-Real J.M. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(8): 1552-1559. doi:10.1038/oby.2010.351.

51. Barnes G., Japp A.G., Newby D.E. Translational promise of the apelin-APJ system. *Heart*. 2010; 96(13): 1011-1016. doi:10.1136/hrt.2009.191122.

52. Averill M.M., Barnhart S., Becker L., Li X., Heinecke J.W., Leboeuf R.C. et al. S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages, and dendritic cells: implications for atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Circulation*. 2011; 123(11): 1216-1226. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985523.

53. Zhao F., Hoechst B., Duffy A., Gamrekashvili J., Fioravanti S., Manns M.P. et al. S100A9 a new marker for monocytic human myeloid derived suppressor cells. *Immunology*. 2012; 136(2): 176-183. doi:10.1111/j.1365-2567.2012.03566.x.

54. Agra R.M., Fernández-Trasancos Á., Sierra J., González-Juanatey J.R., Eiras S. Differential association of S100A9, an inflammatory marker, and p53, a cell cycle marker, expression with epicardial adipocyte size in patients with cardiovascular disease. *Inflammation*. 2014; 37(5): 1504-1512. doi:10.1007/s10753-014-9876-3.

55. Agra R.M., Teixeira-Fernández E., Pascual-

Figal D., Sánchez-Más J., Fernández-Trasancos A., González-Juanatey J.R. et al. Adiponectin and p53 mRNA in epicardial and subcutaneous fat from heart failure patients. *Eur J Clin Invest*. 2014; 44(1): 29-37. doi:10.1111/eci.12186. Epub 2013 Nov 14.

56. Zhao R., Xiang N., Domann F.E., Zhong W. Expression of p53 enhances selenite-induced superoxide production and apoptosis in human prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2006; 66(4): 2296-304.

57. Molchadsky A., Shats I., Goldfinger N., Pevsner-Fischer M., Olson M., Rinon A. et al. p53 plays a role in mesenchymal differentiation programs, in a cell fate dependent manner. *PLoS ONE*. 2008; 3(11): e3707. doi:10.1371/journal.pone.0003707.

58. Bazuine M., Stenkula K.G., Cam M., Arroyo M., Cushman S.W. Guardian of corpulence: a hypothesis on p53 signaling in the fat cell. *Clin Lipidol*. 2009; 4(2): 231-243.

59. Dutour A., Achard V., Sell H., Naour N., Collart F., Gaborit B. et al. Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(2): 963-967. doi:10.1210/jc.2009-1222.

60. Sacks H.S., Fain J.N., Cheema P., Bahouth S.W., Garrett E., Wolf R.Y. et al. Depot-specific overexpression of proinflammatory, redox, endothelial cell, and angiogenic genes in epicardial fat adjacent to severe stable coronary atherosclerosis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011; 9(6): 433-439. doi:10.1089/met.2011.0024.

61. Bilgic Gazioglu S., Akan G., Atalar F., Erten G. PAI-1 and TNF- α profiles of adipose tissue in obese cardiovascular disease patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(12): 15919-15925.

62. Chatterjee T.K., Aronow B.J., Tong W.S., Manka D., Tang Y., Bogdanov V.Y. et al. Human coronary artery perivascular adipocytes overexpress genes responsible for regulating vascular morphology, inflammation, and hemostasis. *Physiol Genomics*. 2013; 45(16): 697-709. doi:10.1152/physiolgenomics.00042.2013.

63. Guauque-Olarte S., Gaudreault N., Piche M.E., Fournier D., Mauriege P., Mathieu P. et al. The transcriptome of human epicardial, mediastinal and subcutaneous adipose tissues in men with coronary artery disease. *PLoS One*. 2011; 6(5): e19908. doi:10.1371/journal.pone.0019908.

Статья поступила 28.06.2017

Для корреспонденции:

Понасенко Анастасия Валериевна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. +7 (3842) 64-41-56,

E-mail: ponaav@kemcardio.ru

For correspondence:

Ponassenko Anastasia

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002,

Russian Federation

Тел. +7 (3842) 64-41-56,

E-mail: ponaav@kemcardio.ru