

Морфофункциональные характеристики за грудинной жировой ткани и их связь с артериальной жесткостью у пациентов с коронарным атеросклерозом, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования

Нарыжная Н.В.¹, Кошельская О.А.¹, Харитонов О.А.¹, Жигалева Н.И.²,
Журавлева О.А.¹, Евтушенко В.В.¹, Андреев С.Л.¹, Евтушенко А.В.³, Бощенко А.А.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ)
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

РЕЗЮМЕ

Цель – исследование морфофункциональных характеристик адипоцитов за грудинной жировой ткани (ЗЖТ) в сравнении с другими типами жировой ткани (ЖТ), а также изучение их связи с показателями артериальной жесткости у пациентов с коронарным атеросклерозом, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материалы и методы. В настоящее пилотное исследование включены 17 пациентов (12 мужчин и 5 женщин) в возрасте 40–70 лет со стабильной ишемической болезнью сердца и документированным коронарным атеросклерозом, которым была проведена операция АКШ и которые подписали информированное согласие на участие в исследовании. Материалом для исследования явились экспланты эпикардиальной, подкожной и за грудинной жировой ткани (ЗЖТ), их забор осуществлялся в ходе операции. Для изучения состояния регионарной артериальной жесткости использовали осциллометрическую ангиографию (TensioMed, Венгрия). Определяли уровень адипонектина, лептина, инсулина в супернатантах адипоцитов.

Результаты. Обнаружено, что адипоциты ЗЖТ имели меньшие размеры, чем адипоциты подкожной ЖТ, и были сопоставимы по размеру с эпикардиальными адипоцитами. Выброс адипонектина адипоцитами ЗЖТ не имел различий с таковым в подкожной и эпикардиальной ЖТ, однако адипоциты ЗЖТ вырабатывали существенно меньше лептина и инсулина. Впервые продемонстрирована взаимосвязь выработки адипоцитами ЗЖТ лептина и инсулина с показателями регионарной артериальной жесткости: прямая корреляционная связь – между секрецией лептина адипоцитами ЗЖТ и аортальным индексом аугментации и обратная – между секрецией инсулина адипоцитами ЗЖТ и скоростью пульсовой волны. Линейных корреляций между размерами адипоцитов ЗЖТ, наличием адипоцитов >100 мкм ЗЖТ и выработкой адипоцитами ЗЖТ лептина, инсулина, а также параметрами регионарной артериальной жесткости выявлено не было.

Заключение. Продемонстрировано наличие у ЗЖТ секреторной активности, интенсивность которой не имеет линейных ассоциаций с размером адипоцитов и их гипертрофией. Полученные нами данные впервые указывают на взаимосвязь адипокинов, вырабатываемых ЗЖТ, с процессами нарушения эластических свойств магистральных артерий у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Ключевые слова: эпикардиальная, за грудинная и подкожная жировая ткань, артериальная жесткость, адипоциты, адипокины, коронарный атеросклероз.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

✉ Кошельская Ольга Анатольевна, e-mail: koshel@live.ru.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках темы фундаментальных исследований № АААА-А15-115123110026-3.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 146 от 16.06.2016).

Для цитирования: Нарыжная Н.В., Кошельская О.А., Харитонов О.А., Жигалева Н.И., Журавлева О.А., Евтушенко В.В., Андреев С.Л., Евтушенко А.В., Бощенко А.А. Морфофункциональные характеристики за грудиной жировой ткани и их связь с артериальной жесткостью у пациентов с коронарным атеросклерозом, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (2): 63–71. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-63-71>.

Morphological and functional characteristics of retrosternal adipose tissue and their relation to arterial stiffness parameters in patients after coronary artery bypass grafting

Naryzhnaya N.V.¹, Koshelskaya O.A.¹, Kharitonova O. A.¹, Zhigaleva N.Y.², Zhuravleva O.A.¹, Evtushenko V.V.¹, Andreev S.L.¹, Evtushenko A.V.³, Boshchenko A.A.¹

¹ *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation*

² *Siberian State Medical University 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

³ *Kuzbass Cardiology Center 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. The attention of many researchers is focused on studying the role of adipokines secreted by subcutaneous, visceral, epicardial, and perivascular adipose tissues in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system. At the same time, adipose tissue of retrosternal localization remains out of research focus. This pool of fat cells is formed at the site of the thymic involution and has a significant volume. However, their functional activity and participation in the development of cardiovascular pathology remain unexplored.

Aim. To study the morphological characteristics of adipocytes of the retrosternal adipose tissue (RSAT) and their production of adipokines in comparison with epicardial (EAT) and subcutaneous adipose tissue (SCAT) and to investigate their relationships with arterial stiffness parameters in patients who underwent coronary artery bypass grafting.

Materials and methods. The study included 17 patients (12 men/5 women aged 40–70 years) with the diagnosed coronary artery disease (CAD) who underwent coronary artery bypass grafting (CABG). Each patient underwent measurement of carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) and aortic augmentation index (AIx) with the oscillometric device. Isolated adipocytes were obtained enzymatically from explants of SCAT, EAT and RSAT during coronary artery bypass grafting. The adipocytes were analyzed under the microscope at 200x magnification. The release of adiponectin, leptin and insulin was studied in the adipocyte supernatant after 1 hour incubation using ELISA.

Results. It was found that adipocytes of the RSAT are smaller than adipocytes of SCAT: 83.96 ± 2.21 vs 98.62 ± 2.67 μm ($p = 0.00002$), respectively, and comparable in size to adipocytes of EAT: 86.65 ± 1.33 μm . The release of adiponectin by adipocytes of the RSAT turned out to be comparable to the production of this adipokine in SCAT and EAT, however, adipocytes of the RSAT produce less leptin than SCAT and EAT: 0.26 (0.19 ; 0.27) ng/l vs 0.37 (0.28 ; 0.55) ($p = 0.01$) and vs 0.32 (0.28 ; 0.44) ($p = 0.006$) ng/ml , respectively. Furthermore, RSAT produce less insulin than SCAT and EAT: 1.56 (1.03 ; 2.08) vs 1.70 (0.99 ; 2.18) ng/ml , ($p = 0.0022$) and 1.76 (1.16 ; 2.40) ng/ml ($p = 0.006$), respectively.

A positive correlation was found between the secretion of leptin by adipocytes of the RSAT and the AIx ($r_s = 0.52$, $p = 0.046$). An inverse relationship was found between insulin secretion by retrosternal adipocytes and PWV

($r_s = -0.55$, $p = 0.035$). There was no relationship between the size of the retrosternal adipocyte or hypertrophy of the thymic adipocytes (more than 100 μm) and the production of leptin and insulin and arterial stiffness parameters.

Conclusions. The data of our pilot study show that adipocyte hypertrophy of the retrosternal AT is not a significant marker of adipokine production disturbance. The observed relationships suggest that an increase in leptin production and reduced insulin secretion by retrosternal AT may contribute to the formation of adipokine-related arterial stiffness. Based on the data obtained, it can be assumed that adipokines produced by the retrosternal AT can participate in the formation of arterial stiffness in patients with coronary artery disease.

Key words: epicardial, retrosternal and subcutaneous adipose tissue, arterial stiffness, adipocyte, adipokines, coronary artery disease.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The article was prepared as part of the basic research topic No. AAAA-A15-115123110026-3.

Conformity with the principles of ethics. The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association “Ethical Principles for Conducting Scientific Medical Research with Human Participation” as amended in 2000 and the “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by the Order No. 266 of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 19, 2003. The research was approved by the local Ethics Committee of the Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Center (Protocol No.146 of June 16, 2016). All individuals included in the study signed an informed consent.

For citation: Naryzhnaya N.V., Koshelskaya O.A., Kharitonova O.A., Zhigaleva N.Y., Zhuravleva O.A., Evtushenko V.V., Andreev S.L., Evtushenko A.V., Boshchenko A.A. Morphological and functional characteristics of retrosternal adipose tissue and their relation to arterial stiffness parameters in patients after coronary artery bypass graftin. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 63–71. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-63-71>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время внимание большого числа исследователей направлено на изучение роли адипокинов, выделяемых висцеральной жировой тканью и ее эктопическими депо, в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы [1–3]. В многочисленных научных работах показана патологическая роль эпикардального ожирения, тогда как жировая ткань загрудинной локализации остается вне фокуса исследований. Этот пул жировых клеток имеет значительный объем и образуется, главным образом, в силу возрастной инволюции ключевого органа иммунной системы тимуса, когда происходит почти полное его замещение жировой тканью [4]. Морфологические характеристики адипоцитов загрудинной жировой ткани (ЗЖТ), их функциональная активность и возможное участие в развитии сердечно-сосудистой патологии до настоящего времени не изучены. Вместе с тем именно структурно-функциональные особенности жировых депо являются наиболее важным патологическим фактором формирования высокого кардиометаболического риска.

Как известно, и ожирение, и артериальная жесткость являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [5]. В публикациях последних лет сообщается

о тесной связи эпикардального жирового депо с возрастанием артериальной жесткости, что предположительно связывается с дисфункцией адипоцитов и нарушением выработки ими адипокинов [6], тогда как в отношении ЗЖТ каких-либо сведений на этот счет не существует.

Целью настоящей работы является исследование морфофункциональных характеристик адипоцитов ЗЖТ в сравнении с другими типами жировой ткани (эпикардальной и подкожной), а также изучение их потенциальной связи с показателями артериальной жесткости у пациентов с коронарным атеросклерозом, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования (АКШ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее пилотное исследование включены 17 пациентов (12 мужчин и 5 женщин) в возрасте 40–70 лет со стабильной ишемической болезнью сердца и документированным коронарным атеросклерозом, у которых имелись показания для проведения операции АКШ.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической

практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 146 от 16.06.2016). Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие.

Все пациенты находились на регулярной медикаментозной терапии, приближающейся к оптимальной. Доля курильщиков и пациентов с метаболическими нарушениями, которые соответствовали критериям метаболического синдрома [7], была высокой. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Критериями исключения являлись острые атеросклеротические осложнения в течение последних 6 мес, любое воспалительное заболевание, хроническая болезнь почек выше СЗб; онкологические, гематологические и иммунные заболевания.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, n = 17	
Показатель	Значение
Мужчины/женщины	12/5
Возраст, лет	63 (59; 66)
Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, n (%)	6 (35,3)
Пациенты с артериальной гипертонией, n (%)	15 (88,2)
Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, n (%)	4 (23,5)
Длительность артериальной гипертонии, лет, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	15 (10; 20)
Длительность ишемической болезни сердца, лет, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	2 (1,75; 5,5)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	135 (127; 142)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	77,5 (69,5; 84,5)
Пациенты-курильщики, n (%)	11 (64,7)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	29,4 (28,1; 31,2)
Пациенты с ожирением, n (%)	8 (47)

Всем пациентам выполняли селективную коронароангиографию на ангиографическом комплексе Cardioscop-V и компьютерной системе Digitron-3NAC (Siemens, Германия) в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (руководитель – канд. мед. наук А.Е. Баев). Проводили антропометрические измерения с оценкой общего ожирения по уровню индекса массы тела (ИМТ) и абдоминального ожирения – по величине окружности талии.

Для изучения состояния регионарной артериальной жесткости использовали осциллометрическую ангиографию (TensioMed, Венгрия). Оценивали скорость распространения пульсовой волны и аортальный индекс аугментации.

Материалом для исследования явились экспланты ЗЖТ, подкожной (ПЖТ) и эпикардиальной (ЭЖТ) массой 0,5–1 г. Забор эксплантов у пациентов осуществлялся в ходе операции АКШ. Образцы помещали в среду M199 и в течение 15 мин доставляли в лабораторию. Выделение клеток жировой ткани осуществляли энзиматически, стерильно в ламинарном шкафу II класса защиты БАВп-01-«Ламинар-с»-1,5 (ЗАО «Ламинарные системы», Россия) [8]. Ткань измельчали, инкубировали 35–40 мин при температуре 37 °С и постоянном мягком перемешивании (10 об./мин) в 5 мл стерильного раствора коллагеназы I типа (ПанЭко, Россия) 1 мг/мл в буфере Кребса – Рингера (2 mM D-глюкозы, 135 mM NaCl, 2,2 mM CaCl₂ × 2H₂O, 1,25 mM MgSO₄ × 7H₂O, 0,45 mM KH₂PO₄, 2,17 mM Na₂HPO₄, 25 mM HEPES, 3,5% BSA, 0,2 mM аденозина). Для нейтрализации коллагеназы добавляли буфер Кребса – Рингера в соотношении 1:1. Клеточную суспензию фильтровали через нейлоновый фильтр (FalconCell strainer, диаметр пор 100 мкм), трехкратно промывали теплым буфером Кребса – Рингера. Количество и размер полученных адипоцитов подсчитывали в камере Горяева с использованием световой микроскопии Axio Observer. Z1 (Carl Zeiss, Германия) (рис. 1).

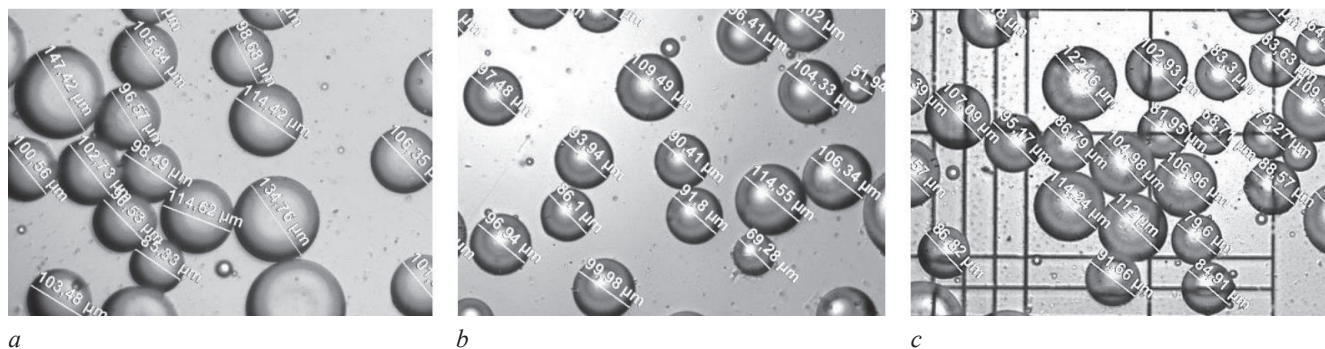


Рис. 1. Световая микроскопия изолированных адипоцитов подкожной (a), эпикардиальной (b) и за грудиной (c) жировой ткани. ×200

Адиipoциты >100 мкм относили к гипертрофированным. Для часового инкубирования адипоцитов в лунку стерильного 24-луночного планшета (Greiner, Германия) вносили адипоциты в количестве 20×10^5 и доводили объем содержимого лунки до 1 мл. Инкубировали в течение 1 ч при 37 °С и постоянном перемешивании со скоростью 10 об./мин. Супернатанты адипоцитов собирали со дна лунок, замораживали и хранили в морозильной камере при температуре –70 °С.

Для определения адипонектина в супернатантах адипоцитов использовали набор Adiponectin ELISA (Mediagnost, Германия), для определения лептина – набор Leptin Sensitive ELISA (Mediagnost, Германия), инсулин определяли с помощью набора Insulin Test System (Monobind Inc., США).

Статистический анализ результатов исследования выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку нормальности распределения выборочных данных производили по критерию Шапиро – Уилка. Для описания признаков с отличным от нормального распределения использовались медиана и межквартильный размах $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Проверку значимости различий между количественными признаками при отсутствии нормальности распределения данных проводили по критерию Вилкоксона. В случае, когда данные имели нормальное распределение, гипотезу о равенстве

математических ожиданий парных измерений выполняли по t -критерию Стьюдента. Для оценки взаимосвязи признаков, не имеющих нормального распределения выборочных данных, использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Все статистические гипотезы принимались по достигнутому уровню значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфометрическое исследование показало отсутствие различий размера адипоцитов ЗЖТ и ЭЖТ в исследуемой выборке пациентов, тогда как размер адипоцитов ЗЖТ оказался статистически значимо меньше такового для ПЖТ (табл. 2). Доля гипертрофированных адипоцитов, определяемых как процент клеток >100 мкм, в ЗЖТ была более чем в 2 раза меньше таковой для адипоцитов ПЖТ. Доля крупных адипоцитов ЭЖТ не отличалась от этого показателя для ЗЖТ, а доля мелких адипоцитов (<50 мкм) во всех трех тканях оказалась сопоставимой. Для ЗЖТ этот показатель составил 2,23 (1,08; 4,40)%, для ЭЖТ – 2,07 (0,83; 3,87)%, для ПЖТ – 1,92 (0,23; 4,68)%. Следовательно, адипоциты ЗЖТ имеют более мелкие размеры и в меньшей степени гипертрофированы, чем адипоциты ПЖТ, при этом адипоциты ЗЖТ сопоставимы по размеру с эпикардальными адипоцитами. Размер адипоцитов ЗЖТ не имел корреляционной связи с ИМТ.

Таблица 2

Размер адипоцитов подкожной, эпикардальной и за грудинной жировой ткани			
Показатель	Подкожная жировая ткань	Эпикардальная жировая ткань	За грудинная жировая ткань
Размер адипоцита, мкм, $M \pm SEM$	98,62 ± 2,67	86,65 ± 1,33	83,96 ± 2,21 $p_1 = 0,00002$ $p_2 = 0,23$
Доля гипертрофированных адипоцитов, %, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	47,66 (31,78; 55,50)	17,59 (9,84; 25,53)	16,11 (11,73; 30,20) $p_1 = 0,000062$ $p_3 = 0,81$

Примечание. Гипертрофированными считали адипоциты >100 мкм, p_1 – сравнение ЗЖТ с ПЖТ, p_2 – сравнение ЗЖТ с ЭЖТ (t -критерий Стьюдента для парных измерений), p_3 – сравнение ЗЖТ с ЭЖТ (тест согласованных пар Вилкоксона).

Выброс адипонектина адипоцитами ЗЖТ оказался сопоставим с его выработкой адипоцитами ЭЖТ и ПЖТ (табл. 3). Обнаружено, что уровень лептина в среде инкубации адипоцитов ЗЖТ был на 30 и 20% ниже этого показателя для ПЖТ и ЭЖТ соответственно.

Поскольку значимых различий выработки адипонектина исследуемыми типами жировых клеток не было, индекс лептин/адипонектин для ЗЖТ оказался в 1,5 раза ниже, чем для ПЖТ и ЭЖТ. Выработка инсулина адипоцитами ЗЖТ превышала таковую для ПЖТ на 8% ($p = 0,022$) и для ЭЖТ – на 11% ($p = 0,006$).

В ходе корреляционного анализа нами впервые была обнаружена взаимосвязь секреции адипоцитами ЗЖТ лептина и инсулина с показателями регионарной артериальной жесткости: прямая корреляционная связь имела место между секрецией лептина адипоцитами ЗЖТ и аортальным индексом аугментации (рис. 2) и обратная – между секрецией инсулина адипоцитами ЗЖТ и скоростью пульсовой волны (рис. 3). Вместе с тем мы не выявили линейных взаимосвязей между размерами адипоцитов ЗЖТ и наличием их гипертрофии, с одной стороны, и выработкой лептина, инсулина и соотношением лептин/адипонектин – с другой.

Таблица 3

Продукция адипокинов адипоцитами подкожной, эпикардиальной и за грудиной жировой ткани, Me (Q_2 ; Q_75)			
Показатель	Подкожная жировая ткань	Эпикардиальная жировая ткань	За грудиной жировая ткань
Адипонектин, нг/мл	10,59 (8,31; 12,25)	7,93 (6,77; 10,11)	10,21 (8,77; 12,78)
Лептин, нг/мл	0,37 (0,28; 0,55)	0,32 (0,28; 0,44)	0,26 (0,19; 0,27) $p_1 = 0,009$ $p_2 = 0,006$
Лептин/адипонектин	0,038 (0,028; 0,069)	0,033 (0,019; 0,044)	0,022 (0,019; 0,028) $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,004$
Инсулин, нг/мл	1,70 (0,99; 2,18)	1,76 (1,16; 2,40)	1,56 (1,03; 2,08) $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,006$

Примечание. Тест согласованных пар Вилкоксона: сравнение ЗЖТ и ПЖТ (p_1), сравнение ЗЖТ и ЭЖТ (p_2).

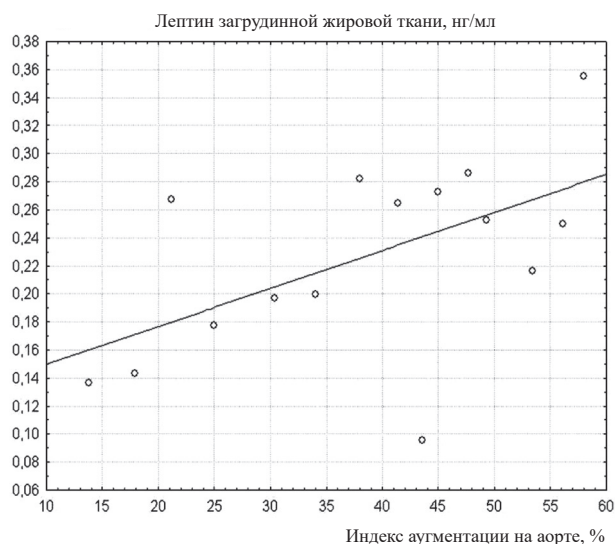


Рис. 2. Корреляционная связь между выработкой лептина адипоцитами ЗЖТ и аортальным индексом аугментации, $r_s = 0,52$; $p = 0,047$

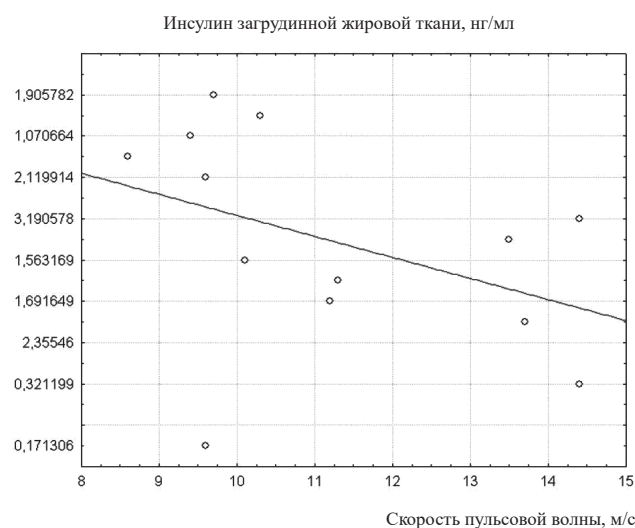


Рис. 3. Корреляционная связь между выработкой инсулина адипоцитами ЗЖТ и скоростью пульсовой волны, $r_s = -0,55$; $p = 0,035$

Многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь накопления и дисфункции висцеральной жировой ткани с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [9–11]. Ключевыми факторами этой патологической цепи являются избыточная выработка жировой тканью провоспалительных адипокинов и активных форм кислорода [2, 3, 12, 13]. Установлена связь дисфункции адипоцитов малых жировых депо – периваскулярной и эпикардиальной локализации – с развитием атеросклероза [14–16], нарушением эластичности артерий [6], артериальной гипертензией [17], сердечной недостаточностью и аритмией [18]. Сообщается об ассоциации висцерального ожирения и повышенной продукции жировой тканью лептина с наличием системной гипертензии и возрастанием артериальной жесткости [19–21], тогда как за грудиной жировое депо, формирующе-

ся в результате возрастной инволюции тимуса, до настоящего времени остается вне фокуса подобных исследований.

В нашей работе впервые изучены морфологические характеристики адипоцитов ЗЖТ, выработка ими инсулина и адипокинов у пациентов с коронарным атеросклерозом, подвергшихся операции АКШ. По результатам нашего исследования, размер адипоцитов ЗЖТ соответствует таковому в ЭЖТ. Полученные нами данные не подтверждают ассоциации размеров адипоцита ЗЖТ с ИМТ или интенсивностью выработки ими адипокинов, что не позволяет рассматривать гипертрофию адипоцитов ПЖТ в качестве значимого маркера нарушения выработки ими адипокинов. Отсутствие связи размера жировых клеток с ИМТ ранее было показано для эпикардиальных адипоцитов и, возможно, является характерным

для малых жировых депо [22]. Вместе с тем в литературе приводятся единичные данные о корреляции размеров адипоцитов ЭЖТ с содержанием лептина и адипонектина в сыворотке крови [23] и отсутствует информация о соотношении размер/выработка адипокинов адипоцитами ЭЖТ. Таким образом, существующее на данный момент мнение о зависимости секреторной активности адипоцита от его гипертрофии для малых жировых депо нуждается в дополнительном фактическом обосновании.

Как показали результаты нашего исследования, интенсивность секреции адипонектина клетками ЗЖТ не отличается от таковой в ЭЖТ и ПЖТ, что позволяет рассматривать ЗЖТ как полноценный секреторный орган. Тем не менее выработка лептина и инсулина адипоцитами ЗЖТ, согласно полученным нами данным, оказалась значимо ниже, чем в ЭЖТ и ПЖТ. Нельзя исключить, что этот факт может быть связан с формированием ЗЖТ на месте прежде функционально активного иммунно-регуляторного органа – вилочковой железы, подвергшейся возрастной инволюции.

Следует отметить, что нами впервые обнаружена прямая корреляционная связь между выработкой лептина ЗЖТ и индексом аугментации на аорте и обратная связь между выработкой адипоцитами ЗЖТ инсулина и скоростью пульсовой волны. Рассматривая механизм влияния лептина на состояние артериальной жесткости, можно предполагать, что он реализуется через «профибротический» эффект лептина. Так, в экспериментальном исследовании на модели изолированных гладкомышечных клеток, выделенных из аорты крыс с ожирением, было обнаружено, что добавление лептина в инкубационную среду приводило к возрастанию экспрессии гена коллагена II, повышению клеточного содержания этого белка, а также фибронектина, трансформирующего фактора роста (TGF)- β и фактора роста соединительной ткани (CTGF) [24]. Кроме того, сообщается о способности лептина индуцировать гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов, их остеогенную дифференциацию и экспрессию металлопротеиназ [25].

Полученные нами данные об обратной направленности взаимосвязи инсулина, вырабатываемого адипоцитами ЗЖТ, с артериальной жесткостью согласуются с литературными сведениями. Так, экспериментальные исследования показали снижение эластических свойств аорты у инсулинорезистентных крыс [26] и у крыс с диабетом [27]. Этот факт подтверждается результатами клинических исследований об обратной зависимости параметров артериальной жесткости (скорости пульсовой волны) от дозирования введенного инсулина у пациентов с

метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа [28]. Среди механизмов, опосредующих воздействие инсулина на эластические свойства артериальной стенки, можно рассматривать его эффекты на внутриклеточный защитный механизм, включающий фосфорилирование Akt, ERK-1/2 и JNK-1/2-киназ с последующей активацией гипоксия-индуцируемого фактора 1 α (HIF-1 α) [29], а также супрессирующее влияние инсулина на синтазу оксида азота второго типа (eNOS) [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты настоящего пилотного исследования демонстрируют наличие у загрудинной жировой ткани секреторной активности, интенсивность которой не имеет линейных взаимосвязей с размером адипоцитов и их гипертрофией. Полученные нами данные впервые указывают на существование ассоциации между выработкой загрудинной жировой тканью адипокинов и процессами нарушения эластических свойств магистральных артерий у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Ограничениями исследования являются его небольшой объем и отсутствие возможности отдельного изучения морфофункциональных особенностей ЗЖТ у мужчин, женщин, пациентов с сахарным диабетом и ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sato F., Maeda N., Yamada T., Namazui H., Fukuda S., Natsukawa T., Nagao H., Murai J., Masuda S., Tanaka Y., Obata Y., Fujishima Y., Nishizawa H., Funahashi T., Shimomura I. Association of epicardial, visceral, and subcutaneous fat with cardiometabolic diseases. *Circ. J.* 2018; 82 (2): 502–508. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0820.
2. Kologrivova I.V., Vinnitskaya I.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obesity and Metabolism.* 2017; 14 (3): 3–10. DOI: 10.14341/OMET201733-10.
3. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Boshchenko A.A., Popov S.V., Ivanov V.V., Oeltgen P.R. Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome? *Journal of Clinical and Translational Endocrinology.* 2018; 15: 1–5. DOI: 10.1016/j.jcte.2018.11.001.
4. Cavallotti C., D'Andrea V., Tonnarini G., Cavallotti C., Bruzone P. Age-related changes in the human thymus studied with scanning electron microscopy. *Microsc. Res. Tech.* 2008; 71 (8): 573–578. DOI: 10.1002/jemt.20588.
5. Safar M.E., Czernichow S., Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: S109–111. DOI: 10.1681/ASN.2005121321.
6. Al-Talabany S., Mordi I., Graeme Houston J., Colhoun H.M., Weir-McCall J.R., Matthew S.Z., Looker H.C., Levin D., Belch J.J.F., Dove F., Khan F., Lang C.C. Epicardial adipose tissue is related to arterial stiffness and inflammation in patients

- with cardiovascular disease and type 2 diabetes. *MC Cardiovasc. Disord.* 2018; 18 (1): 31. DOI: 10.1186/s12872-018-0770-z.
7. Akhmedzhanov N.M., Dedov I.I., Zvenigorodskaya L.A. et al. Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention, and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010; 9 (5): 4–11.
 8. Thalmann S., Juge-Aubry C.E., Meier C.A. Explant cultures of white adipose tissue. In: adipose tissue protocols. *Methods in Molecular Biology.* Humana Press. 2008; 456: 195–199. DOI: 10.1007/978-1-59745-245-8_14.
 9. Hiuge-Shimizu A., Kishida K., Funahashi T. et al. Coexistence of visceral fat and multiple risk factor accumulations is strongly associated with coronary artery disease in Japanese (The VACATION-J Study). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2012; 19 (7): 657–663. DOI: 10.5551/jat.13037.
 10. Abazid R., Kattea M., Sayed S. et al. Visceral adipose tissue influences on coronary artery calcification at young and middle-age groups using computed tomography angiography. *Avicenna Journal of Medicine.* 2015; 5 (3): 83–88. DOI: 10.4103/2231-0770.160242.
 11. Tanaka T., Kishi S., Ninomiya K., Tomii D., Koseki K., Sato Y., Okuno T., Sato K., Koike H., Yahagi K., Komiyama K., Aoki J., Tanabe K. Impact of abdominal fat distribution, visceral fat, and subcutaneous fat on coronary plaque scores assessed by 320-row computed tomography coronary angiography. *Atherosclerosis.* 2019; 287: 155–161. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.910.
 12. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology.* 2006; 64 (4): 355–365. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02474.-x.
 13. Ostanko V.L., Kalacheva T.P., Kalyuzhina E.V., Livshits I.K., Shalovay A.A., Chernogoryuk G.E., Bepalova I.D., Yunusov R.S., Lukashova L.V., Pomogaeva A.P., Teplyakov A.T., Kalyuzhin V.V. Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (4): 264–280. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280.
 14. Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Y.A., Akbasheva O.E. Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (4): 254–263. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-254-263.
 15. Neeland I.J., Ross R., Després J.P., Matsuzawa Y., Yamashita S., Shai I., Seidell J., Magni P., Santos R.D., Arsenault B., Cuevas A., Hu F.B., Griffin B., Zamboni A., Barter P., Fruchart J.C., Eckel R.H. International atherosclerosis society; International chair on cardiometabolic risk working group on visceral obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (9): 715–725. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
 16. Gullaksen S., Funck K.L., Laugesen E., Hansen T.K., Dey D., Poulsen P.L. Volumes of coronary plaque disease in relation to body mass index, waist circumference, truncal fat mass and epicardial adipose tissue in patients with type 2 diabetes mellitus and controls. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019; 16 (4): 328–336. DOI: 10.1177/1479164119825761.
 17. Austys D., Dobrovolskij A., Jablonskienė V., Dobrovolskij V., Valevičienė N., Stukas R. Epicardial adipose tissue accumulation and essential hypertension in non-obese adults. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (8): e456. DOI: 10.3390/medicina55080456.
 18. Ferrara D., Montecucco F., Dallegrì F., Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J. Cell Physiol.* 2019; 234 (12): 21630–21641. DOI: 10.1002/jcp.28821.
 19. Kohara K., Ochi M., Okada Y., Yamashita T., Ohara M., Kato T., Nagai T., Tabara Y., Igase M., Miki T. Clinical characteristics of high plasma adiponectin and high plasma leptin as risk factors for arterial stiffness and related end-organ damage. *Atherosclerosis.* 2014; 235 (2): 424–429. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.940.
 20. Mac Ananey O., McLoughlin B., Leonard A., Maher L., Gaffney P., Boran G., Maher V. Inverse relationship between physical activity, adiposity, and arterial stiffness in healthy middle-aged subjects. *J. Phys. Act Health.* 2015; 12 (12): 1576–1581. DOI: 10.1123/jpah.2014-0395.
 21. Zachariah J.P., Hwang S., Hamburg N.M., Benjamin E.J., Larson M.G., Levy D., Vita J.A., Sullivan L.M., Mitchell G.F., Vasan R.S. Circulating adipokines and vascular function: cross-sectional associations in a community-based cohort. *Hypertension.* 2016; 67 (2): 294–300. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05949.
 22. Aitken-Buck H.M., Babakr A.A., Coffey S., Jones P.P., Tse R.D., Lamberts R.R. Epicardial adipocyte size does not correlate with body mass index. *Cardiovasc. Pathol.* 2019; 43: 107144. DOI: 10.1016/j.carpath.2019.07.003.
 23. Bambace C., Telesca M., Zoico E., Sepe A., Olioso D., Rossi A., Corzato F., Di Francesco V., Mazzucco A., Santini F., Zamboni M. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. *Cardiovasc. Pathol.* 2011; 20 (5): e153–156. DOI: 10.1016/j.carpath.2010.07.005.
 24. Martínez-Martínez E., Miana M., Jurado-López R., Bartolomé M.V., Souza Neto F.V., Salaices M., López-Andrés N., Cachofeiro V. The potential role of leptin in the vascular remodeling associated with obesity. *Int. J. Obes (Lond.).* 2014; 38 (12): 1565–1572. DOI: 10.1038/ijo.2014.37.
 25. Trovati M., Doronzo G., Barale C., Vaccheris C., Russo I., Cavalot F. Leptin and vascular smooth muscle cells. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (4): 625–634. DOI: 10.2174/13816128113199990022.
 26. Sista A.K., O'Connell M.K., Hinohara T., Oommen S.S., Fenster B.E., Glassford A.J., Schwartz E.A., Taylor C.A., Reaven G.M., Tsao P.S. Increased aortic stiffness in the insulin-resistant Zucker fa/fa rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289 (2): H845–851. DOI: 10.1152/ajpheart.00134.2005.
 27. Sun H., Zhong M., Miao Y., Ma X., Gong H.P., Tan H.W., Zhang Y., Zhang W. Impaired elastic properties of the aorta in fat-fed, streptozotocin-treated rats. Vascular remodeling in diabetic arteries. *Cardiology.* 2009; 114 (2): 107–113. DOI: 10.1159/000219211.
 28. Gordin D., Saraheimo M., Tuomikangas J., Soro-Paavonen A., Forsblom C., Paavonen K., Steckel-Hamann B., Harjutsalo V., Nicolaou L., Pavo I., Koivisto V., Groop P.H. Insulin expo-

- sure mitigates the increase of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and albuminuria: an exploratory analysis. *Acta Diabetol.* 2019; 56 (11): 1169–1175. DOI: 10.1007/s00592-019-01351-4.
29. Doronzo G., Russo I., Mattiello L., Riganti C., Anfossi G., Trovati M. Insulin activates hypoxia-inducible factor-1alpha in human and rat vascular smooth muscle cells via phosphatidylinositol-3 kinase and mitogen-activated protein kinase pathways: impairment in insulin resistance owing to defects in insulin signalling. *Diabetologia.* 2006; 49 (5): 1049–1063. DOI: 10.1007/s00125-006-0156-0.
30. Mahmoud A.M., Ali M.M., Miranda E.R., Mey J.T., Blackburn B.K., Haus J.M., Phillips S.A. Nox2 contributes to hyperinsulinemia-induced redox imbalance and impaired vascular function. *Redox Biol.* 2017; 13: 288–300. DOI: 10.1016/j.redox.2017.06.001.

Вклад авторов

Нарыжная Н.В. – разработка концепции и дизайна, набор экспериментального материала, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи. Кошельская О.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Харитоновна О.А. – набор клинического материала, анализ и интерпретация данных. Жигалева Н.И. – набор экспериментального материала, анализ и интерпретация данных. Журавлева О.А. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи. Евтушенко В.В. – набор клинического материала, обоснование рукописи. Андреев С.Л. – набор клинического материала, обоснование рукописи. Евтушенко А.В. – разработка концепции и дизайна, набор клинического материала. Бощенко А.А. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2264-1928.

Кошельская Ольга Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6679-1269.

Харитоновна Ольга Анатольевна, лаборант-исследователь, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2818-5882.

Жигалева Надежда Игоревна, студентка, СибГМУ, г. Томск.

Журавлева Ольга Александровна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-0106-6813.

Евтушенко Владимир Валериевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение № 1, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5537-0864.

Андреев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, кардиохирургическое отделение № 1, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-4049-8725.

Евтушенко Алексей Валериевич, д-р мед. наук, зав. лабораторией кардиоваскулярного биопротезирования, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0001-8475-4667.

Бощенко Алла Александровна, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6009-0253.

✉ **Кошельская Ольга Анатольевна**, e-mail: koshel@live.ru.

Поступила в редакцию 11.11.2019

Подписана в печать 25.12.2019