

Милюков В. Е.<sup>1</sup>, Брюханов В. А.<sup>2</sup>, Нгуен К. К.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> Университет им. Йерсена, Далат, Вьетнам

## Морфофункциональный анализ роли эпикардиальной жировой ткани в формировании парадокса ожирения при хронической сердечной недостаточности

В статье на основе доступной современной медицинской литературы обобщены данные научных исследований морфофункционального значения эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) в здоровом организме и при развитии сердечной недостаточности, выполнен анализ вероятности и достоверности формирования парадокса ожирения, а также обсуждены возможные морфофункциональные механизмы его развития. Рассмотрены и проанализированы последовательности возникновения и развития парадокса ожирения с позиции оценки формирования защитных функций нормального фенотипа ЭЖТ, предложены пути дальнейшей исследовательской работы в этом направлении для глубокого анатомо-физиологического анализа и установления морфофункциональной роли ЭЖТ в приспособительных механизмах трофического обеспечения миокарда, что может являться важной частью выявления звеньев патогенетической связи ожирения и ХСН и, следовательно, может способствовать улучшению результатов лечения пациентов данной категории.

**Ключевые слова** Хроническая сердечная недостаточность; парадокс ожирения; эпикардиальная жировая ткань

**Для цитирования** Milyukov V. E., Bryukhanov V. A., Nguyen C. C. Morphofunctional Analysis of the Role of Epicardial Adipose Tissue in the Formation of the Obesity Paradox in Chronic Heart Failure. *Kardiologiia*. 2024;64(3):72–80. [Russian: Милюков В. Е., Брюханов В. А., Нгуен К. К. Морфофункциональный анализ роли эпикардиальной жировой ткани в формировании парадокса ожирения при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2024;64(3):72–80].

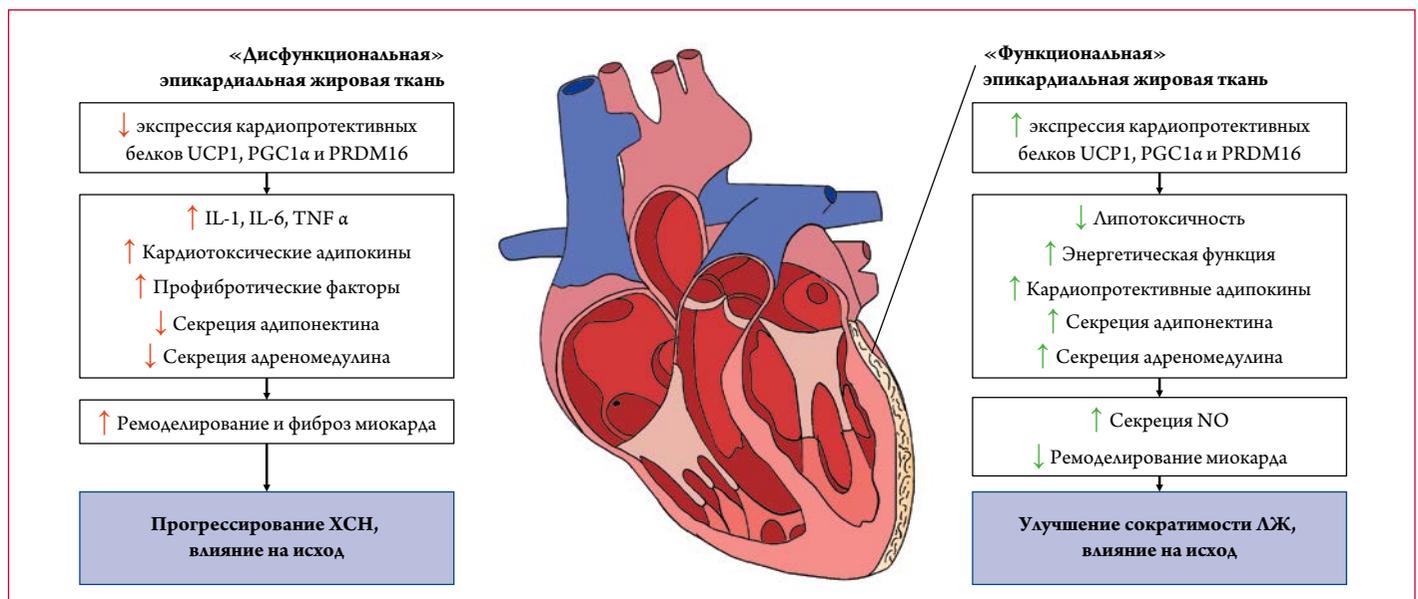
**Автор для переписки** Валерий Александрович Брюханов. E-mail: bryuhanov02@mail.ru

### Введение

Проблема ожирения в экономически развитых странах, в том числе и в нашей стране, является крайне актуальной. По данным исследования ЭССЕ-РФ в 2017 г., аб-

доминальное ожирение было зафиксировано у 24,5% мужчин и у 39,2% женщин в возрасте от 25 до 64 лет. В период с 1999 до 2019 г. распространенность ожирения выросла среди взрослого населения (от 18 лет и стар-

**Центральная иллюстрация.** Морфофункциональный анализ роли эпикардиальной жировой ткани в формировании парадокса ожирения при хронической сердечной недостаточности



UCP1 – разобщающий белок -1 (uncoupling protein 1); PGC1α – 1альфа-коактиватор гамма-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом; PRDM16 – PR domain containing protein 16; IL-1 – интерлейкин-1; IL-6 – интерлейкин-6; TNF-α – фактор некроза опухоли α; NO – оксид азота; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЛЖ – левый желудочек.

ше) в 7 раз, у детей 0–14 лет – в 4 раза, у подростков 15–17 лет – в 6 раз [1, 2].

Ожирение представляет собой проблему эпидемиологического масштаба, которая коррелирует по распространенности с частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частотой развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), тесно связанных через сопутствующие факторы риска и такие клинические исходы повышенного ИМТ (индекс массы тела), как артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, а также через прямые патофизиологические гемодинамические, гормональные и клеточные изменения [3–6].

Согласно представленным в медицинской литературе статистическим данным, несмотря на повышенный риск возникновения ХСН при увеличении ИМТ, отмечается достоверно лучшая выживаемость пациентов с высоким ИМТ при ХСН [7–9]. Именно эта противоречивая эпидемиологическая связь между результатами выживания и традиционными факторами риска, иногда называемая «обратной эпидемиологией», получила название «парадокс ожирения» [10].

В мета-анализе Sharma A. et al. (2015), в котором исследовали (n=22807) взаимосвязь между ИМТ и: 1) смертностью от всех причин, 2) смертностью от ССЗ, 3) госпитализациями с диагнозом ХСН, установлено, что у пациентов с низким ИМТ (<20 кг/м<sup>2</sup>) был самый высокий риск смертности и госпитализации по трем исследуемым параметрам, в то время как те пациенты, у которых был самый низкий риск негативных исходов, относились к группе избыточного веса (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) [7].

Doesch C. et al. (2010) установили, что у пациентов с тяжелой ХСН (фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <35%) снижены масса и объем эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) по сравнению с пациентами, у которых ФВЛЖ составляла 35–55% (p<0,05). Авторы утверждают, что индексированная масса и объем ЭЖТ представляют собой дополнительный предиктор сердечной смерти у пациентов с ХСН (снижение массы и объема ЭЖТ было связано с более высоким риском смертности от ХСН, p=0,02), который может помочь улучшить стратификацию риска у пациентов с сильно сниженной ФВЛЖ [11].

## Материал и методы

Проведен поиск публикаций на русском и английском языках в базах данных PubMed, Google Scholar и eLIBRARY.RU за 2015–2023 гг., также был произведен анализ списков литературы соответствующих исследований и обзоров. Поиск литературных источников осуществлялся с использованием основных ключевых слов: «абдоминальное ожирение», «хроническая сердечная недостаточность», «парадокс ожирения», «эпикардиальная

жировая ткань», «physiology of epicardial adipose tissue», «obesity paradox in heart failure», «role of epicardial adipose tissue in heart failure», «function of epicardial adipose tissue».

## Анатомия ЭЖТ

Эпикардиальная жировая ткань представляет собой слой жировой клетчатки, расположенный между миокардом и висцеральным листком перикарда. Увеличение ее объема является обязательным проявлением висцерального ожирения [12–14].

В исследованиях Perez-Miguelsanz J. et al. (2021) было установлено, что ЭЖТ развивается из спланхноплевральной мезодермы и появляется у плода уже в начале второго месяца эмбриогенеза (33–35-й дни). Небольшое количество жировой ткани также внедряется из эпикардиальной поверхности в миокард, следуя за адвентицией ветвей вечноартерий [13, 15]. Между ЭЖТ и миокардом нет мышечной фасции, из чего следует, что две ткани имеют единую организацию русла гемомикроциркуляции [13].

Клеточный состав ЭЖТ представлен в основном адипоцитами, но в ней также обнаружены нейроны с нервными окончаниями, макрофаги, тучные клетки, стромальные клетки, эндотелиальные клетки и иммунные клетки [12, 16, 17].

## Нормальная физиология ЭЖТ

Эпикардиальная жировая ткань представляет собой уникальное жировое депо, имеющее смежное топографическое расположение и общую гемомикроциркуляцию с миокардом, а также, как и все структурные компоненты организма человека, несущее определенную достаточно важную приспособительную функцию. Однако исследований, посвященных нормальной физиологии ЭЖТ, крайне мало.

## Роль ЭЖТ в терморегуляции

В организме человека существуют два вида жировой ткани – белая и бурая [18]. Белая жировая ткань распределена в организме человека достаточно широко в виде подкожного и висцерального жира [19]. Белые адипоциты содержат одну крупную липидную каплю, занимающую до 90% объема клетки с небольшим количеством митохондрий в цитоплазме [20]. Основная функция данного типа жировой ткани заключается в хранении метаболического субстрата энергии [18], но она при этом способна также секретировать химические соединения – адипоцитокينات, которые регулируют энергообмен, сосудистый гемостаз, ангиогенез, иммунитет и воспаление [21]. В белой жировой ткани продуцируются гормоны – лептин, адипонектин, висфатин и резистин, некоторые провоспалительные адипоцитокينات, такие как фактор

некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (IL-6) и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) [21].

Бурая жировая ткань представлена адипоцитами, в цитоплазме которых расположено множество мелких липидных капелек и большое количество митохондрий, которые и придают бурый цвет адипоцитам [19, 20]. Бурые адипоциты экспрессируют особый белок «uncoupling protein-1» UCP1, который разобщает тканевое дыхание в митохондриях и обеспечивает специализированную функцию бурых адипоцитов – теплопродукцию [19, 22]. Теплопродукция бурой ткани может активироваться в ответ на воздействие холода или на норадренергическую стимуляцию [18]. Однако у человека во взрослом возрасте бурый жир играет минимальную роль в терморегуляции, поскольку внутренняя температура тела регулируется с помощью других механизмов [19].

В современных научных работах также описывается третий тип жировой ткани – бежевая (beige) или светлая. Она представляет собой промежуточный фенотип, который характеризуется признаками белого и бурого жира [19, 20]. Происхождение бежевых адипоцитов до сих пор не выяснено, однако представлены исследования, в которых установлено, что в отличие от бурого и белого жира бежевая жировая ткань развивается постнатально и поддается индукции [14, 23]. Бежевая жировая ткань представлена адипоцитами с мультилокулярными липидными каплями в цитоплазме. Они также экспрессируют белок UCP-1 и имеют плотно расположенные митохондрии, что, следовательно, позволяет им регулировать энергетический баланс и термогенез [19]. В нормальных условиях бежевые адипоциты функционируют также, как белые адипоциты. Однако когда функциональная активность белой жировой ткани стимулируется, например, воздействием холода или норадренергической стимуляцией, они могут приобретать коричневый фенотип, называемый «потемнением», проявляющийся экспрессией термогенных генов и белков, таких как UCP1 [23].

Эпикардальная жировая ткань представляет собой депо белого висцерального жира, которая также имеет свойства бежевой жировой ткани [17, 19]. Клетки в ЭЖТ; подобно бурым адипоцитам, экспрессируют UCP-1 и могут трансформироваться (темнеть) из белых адипоцитов в бурые [17]. По данным Ojha S. et al. (2016), ЭЖТ на неонатальной стадии развития организма человека обладает паттерном экспрессии генов такой, как у бурой жировой ткани, а при взрослении происходит уменьшение термогенной функции ЭЖТ в связи с изменением экспрессии генов [24].

Таким образом, благодаря своему строению и экспрессии белка UCP-1 ЭЖТ способна выполнять функцию теплопродукции, которая имеет важное значение

в детском возрасте (Patel K. H. K. et al. 2022). Также исследованиями Thoonen (2015) было показано, что у мышей, нокаутированных по UCP1, прослеживается увеличение повреждения миокарда, фиброза и неблагоприятного ремоделирования сердца, а бурая жировая ткань, экспрессирующая этот белок, оказывает кардиопротективный эффект [25], и, возможно, выполняет эту функцию в условиях гипотермии, ишемии или гипоксии.

### Механическая функция ЭЖТ

Еще одной описанной значимой функцией ЭЖТ является механическая амортизация, проявляющаяся в виде защиты коронарных артерий от перекручивания, вызванного артериальной пульсовой волной и сердечным сокращением. В этой роли внутренняя сжимаемость эпикардального жира позволяет расширять и положительно ремоделировать коронарные сосуды [26].

В мета-анализе Nerlekar et al. (2018) было продемонстрировано, что повышенная масса ЭЖТ ассоциируется с диастолической дисфункцией, но такой связи с систолической дисфункцией не наблюдается [27].

### Метаболическая функция ЭЖТ

Основным источником энергии для миокарда является окислительный метаболизм жирных кислот (ЖК) и глюкозы [28]. При этом в здоровом организме сердце получает 60–100% запасов АТФ за счет окисления ЖК, метаболизм которых энергозатратнее окисления глюкозы [29].

ЭЖТ накапливает много насыщенных ЖК, обладая наибольшей способностью к высвобождению и поглощению свободных ЖК (СЖК) по сравнению с другими депо висцерального жира [26, 30]. Marchington J. M. et al. (1990) было показано, что скорость синтеза и липолиза СЖК в ЭЖТ была заметно выше, чем в других жировых депо [31]. Миокард метаболизирует СЖК, которые могут поступать как по коронарному кровотоку, так и посредством диффузии из прилегающей ЭЖТ [26]. По мнению Marchington et al. (1990), высокий уровень накопления и липогенеза ЖК в ЭЖТ позволяет быстро мобилизовывать энергетический субстрат для миокарда, поддерживая гомеостаз на уровне микроциркуляции, что играет важную роль в защите от липотоксичности [31]. Адипоциты ЭЖТ могут поглощать избыточное количество СЖК и липидов из коронарного кровотока, что обеспечивает защитную функцию [32]. Таким образом, высокая липолитическая способность ЭЖТ и препятствование липотоксичности могут обеспечивать защитную функцию в условиях повышенных энергетических потребностей миокарда, особенно при ишемических состояниях.

Однако исследований, посвященных связи обмена веществ ЭЖТ и миокарда, крайне мало, а представленные выше данные исследований требуют более убедительно го подтверждения.

### Гормональная активность ЭЖТ в физиологических условиях

Отсутствие фасции между миокардом и ЭЖТ является уникальной особенностью, так как ни одно другое депо висцерального жира не имеет такого тесного прилегания к органу-мишени (сердцу) и единства организации кровоснабжения, что обеспечивает возможность межклеточной коммуникации миокарда с адипоцитами ЭЖТ [12, 13].

ЭЖТ секретирует биологически активные вещества, которые участвуют как в физиологической регуляции обмена веществ кардиомиоцитов, так и в развитии ССЗ [33]. Влияние секреторных продуктов ЭЖТ на функцию кардиомиоцитов осуществляется как через паракринные механизмы, так и вазокринным способом (через коронарные сосуды *vasa vasorum*) или посредством секреции в коронарный кровоток [34].

Вещества, секретируемые адипоцитами, получили название адипокинов. Адипонектин, секретируемый ЭЖТ, обеспечивает ряд антиатерогенных, антиоксидантных и противовоспалительных функций [35], снижает выработку свободных радикалов и улучшает биодоступность оксида азота (NO), что оказывает защитную функцию на эндотелий в коронарной сосудистой сети [36, 37]. Адипонектин увеличивает окисление ЖК и уменьшает отложение липидов в миокарде [38]. Другими словами, адипонектин служит фактором кардиопротекции, ослабляя события ремоделирования миокарда, такие как гипертрофия ЛЖ/кардиомиоцитов, фиброз, гибель клеток [39].

Другим важным адипокином является адреномедулин, представляющий собой вазоактивный пептид с натрийуретическим и ангиогенным эффектами, опосредуемыми циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ), секрецией NO, простагландинов и ангиогенных факторов роста [40]. Установлено, что повышенная концентрация адреномедулина в крови, наблюдаемая после инфаркта миокарда, является защитным механизмом на фоне левожелудочковой недостаточности [41]. Увеличение синтеза адреномедулина может появляться в ответ на хроническую гипоксемию, уменьшая прогрессирующее ремоделирование ЛЖ или ХСН, стимулируя секрецию регуляторных цитокинов, модулируя проницаемость сосудов и индуцируя проангиогенный фактор и вазодилатацию [39].

Адипокины, такие как апелин, оментин, орозомукоид, также выполняют кардиопротективные функции, способ-

ствующие компенсаторно-приспособительным изменениям в условиях ССЗ [42–45].

### Гормональная активность ЭЖТ в патологических условиях

В исследовании Iacobellis G. (2021) показано, что в условиях прогрессирующей ишемической болезни сердца (ИБС) может изменяться секреторная активность ЭЖТ, а экспрессия ранее упомянутых кардиопротекторных адипокинов снижается. Более низкая экспрессия генов адипонектина в ЭЖТ может способствовать накоплению СЖК в миокарде [46]. В других исследованиях [47, 48] установлено, что экспрессия адипонектина значительно ниже у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, а низкие уровни адипонектина в настоящее время считаются фактором риска развития ИБС.

В ЭЖТ могут экспрессироваться вещества с кардиотоксическими свойствами, такие как лептин. По данным Zhang et al. (2019), повышенная экспрессия лептина ЭЖТ обнаруживается у пациентов с ИБС, что является независимым фактором риска коронарного атеросклероза [49]. D'Marco et al. (2020) считают, что региональная секреция лептина и других адипоцитокинов может снижать сократительную способность миокарда [38]. Предполагается, что соотношение адипонектин/лептин связано с кардиометаболическими факторами риска и его можно использовать в качестве маркера дисфункциональной жировой ткани [38, 50].

В научной литературе часто встречается термин «дисфункциональная жировая ткань», которым объясняют патогенетическую связь ожирения и ССЗ [19, 51, 52]. В контексте ЭЖТ данный термин используется в условиях, когда при патологических состояниях ЭЖТ увеличивается и претерпевает фенотипический сдвиг от выполнения защитных и приспособительных функций к повреждающим, за счет развития воспалительного процесса [19, 51].

Возникающий дисбаланс между защитными и повреждающими медиаторами приводит к эндотелиально-микрососудистой дисфункции и, как следствие, к диастолической дисфункции ЛЖ, как, например, при ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) [51]. По данным исследования Vyas et al. (2021), в ЭЖТ у пациентов с ожирением повышена экспрессия иммунных медиаторов, включая интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), и присутствуют клетки адаптивного иммунитета (Т- и В-лимфоциты), причем наличие различных ССЗ в отличие от ожирения не влияет на иммунный профиль [53]. Следует отметить, что дисфункциональная ЭЖТ секретирует профибротические факторы ( $\alpha_1$ -антихимотрипсин, матриксную металлопротеиназу 14), которые стимулируют развитие фиброза [54].

## Роль ЭЖТ в патогенезе ХСН

ХСНсФВ является наиболее распространенным заболеванием миокарда у пациентов с ожирением [55, 56]. По данным исследования Obokata M. et al. (2017), у пациентов с ХСНсФВ и ожирением обнаруживаются более высокий объем плазмы, более концентрическое ремоделирование ЛЖ, большая дилатация правого желудочка (ПЖ), более выраженная дисфункция ПЖ, увеличенная толщина ЭЖТ, несмотря на более низкие уровни N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа по сравнению с пациентами с ХСНсФВ и без ожирения [57]. Также пациенты с ожирением и с ХСНсФВ демонстрировали худшую толерантность к физической нагрузке (пиковое потребление кислорода  $7,7 \pm 2,3$  против  $10,0 \pm 3,4$  и  $12,9 \pm 4,0$  мл/мин/кг;  $p < 0,0001$ ), чем пациенты без ожирения и с ХСНсФВ [57].

Pérez-Belmonte L.M. et al. (2017) было продемонстрировано, что экспрессия матричных РНК кардиопротективных белков UCP1, PGC1 $\alpha$  и PRDM16 mRNA в ЭЖТ значительно ниже у пациентов с ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ), чем у пациентов с ХСНсФВ [58]. В свою очередь, полноценная экспрессия термогенных генов может являться защитным фактором, препятствуя развитию ХСНнФВ. В научной литературе убедительно представлено, что увеличение ЭЖТ коррелирует с циркулирующими биомаркерами, связанными с воспалением и фиброзом, концентрическими изменениями сердца, а также с общим риском возникновения СН [59, 60]. В мета-анализе 19 709 пациентов Chong B. et al. (2023) были сделаны выводы, что увеличение толщины и объема ЭЖТ связано с более высоким риском сердечной смерти, инфаркта, коронарной реваскуляризации и фибрилляции предсердий [61].

Тем не менее роль ЭЖТ в патогенезе и прогнозе у пациентов с ХСНнФВ и у пациентов с ХСНсФВ различается.

Pugliese N. et al. (2021) выяснили, что накопление ЭЖТ было более заметно при ХСНсФВ, чем при ХСНнФВ, и оно имеет разное прогностическое значение в фенотипах ХСН. При ХСНсФВ утолщение ЭЖТ предвещает неблагоприятный исход, что может быть связано с усилением секреции провоспалительных адипокинов.

При ХСНнФВ большая толщина ЭЖТ играет защитную роль, в то время как истончение ЭЖТ связано с худшим прогнозом, вероятно, отражая катаболическое состояние (то есть сердечную кахексию) [62]. Jin X. et al. (2022) установили, что большая толщина ЭЖТ ассоциировалась с лучшей сократительной функцией ЛЖ и левого предсердия (ЛП) при ХСНнФВ/ХСНпФВ (промежуточная ФВ), но не при ХСНсФВ [63].

Положительная связь увеличения ЭЖТ, наблюдаемого при ожирении, и благоприятного прогноза у пациентов с ХСНнФВ/ХСНпФВ может являться одним из компонентов парадокса ожирения.

Предполагается, что разница в связи ЭЖТ и исхода между ХСНнФВ и ХСНсФВ, возможно обусловлена ассоциацией между ЭЖТ и общим кардиометаболическим профилем [64]. При ХСНнФВ более высокая масса и объем ЭЖТ связаны с более низкими уровнями С-реактивного белка, тропонина Т и IL-6, что позволяет предположить, что повышенная масса и объем ЭЖТ при ХСНнФВ связаны с благоприятным кардиометаболическим профилем. Напротив, при ХСНсФВ более высокая масса и объем ЭЖТ связаны с повышенными уровнями С-реактивного белка, тропонина Т и креатинкиназы МВ, что свидетельствует о неблагоприятном кардиометаболическом профиле [64, 65]. Venkateshvaran A. et al. (2022) показали, что у пациентов с ХСНсФВ увеличение ЭЖТ было ассоциировано со структурными изменениями сердца и белками, вызывающими ожирение, воспаление, снижение чувствительности к инсулину и эндотелиальную дисфункцию [66].

## Обсуждение

Распространенность ожирения за последние десятилетия достигла эпидемических показателей. Проблема ожирения актуальна независимо от социальной и профессиональной принадлежности, зоны проживания, возраста и пола [67].

В научных исследованиях доказано, что развитие ХСН тесно связано с ожирением. Согласно представленным в медицинской литературе статистическим данным, основанным как на обобщении результатов клинических, популяционных исследований, мета-анализов, так и на экспертных мнениях специалистов, несмотря на повышенный риск возникновения ХСН при увеличении ИМТ, отмечается достоверно лучшая выживаемость пациентов с высоким ИМТ при ХСН [12–14].

В дискуссиях, посвященных парадоксу ожирения, достаточно большой группой исследователей утверждается, что «парадокс ожирения» обусловлен погрешностью самого критерия оценки, т.к. ожирение не может достаточно надежно оцениваться с помощью ИМТ [11]. По результатам мета-анализа 5819 пациентов Marcks N. et al. (2021), были сделаны выводы, что ожирение является маркером менее запущенного заболевания и не имеет самостоятельного защитного эффекта у пациентов с ХСН [68].

Однако каждый год появляются результаты новых исследований в пользу парадокса ожирения [69–73], поэтому на данный момент вопрос существования парадокса остается не до конца изученным.

Одним из примеров висцеральной жировой ткани является ЭЖТ, которая располагается между миокардом и эпикардом. Мы предполагаем, что именно ее роль может являться недостающим компонентом механизма связи ожирения с ХСН, объясняющим парадокс ожирения.

Увеличение объема ЭЖТ является обязательным проявлением висцерального ожирения, и при этом ЭЖТ является полноценной эндокринноактивной структурой, выполняющей различные функции [12, 13]. Адекватная экспрессия термогенных генов выполняет кардиопротективную функцию и является возможным защитным фактором от ХСНсФВ. Это позволяет предположить, что потеря функциональных свойств ЭЖТ, как у бурой живой ткани, будет отрицательно влиять на метаболизм сердца [58, 59].

Предполагается, что ЭЖТ можно использовать в качестве терапевтической мишени с целью индукции экспрессии термогенных генов для лечения различных ССЗ [74]. Другой важной функцией ЭЖТ является механическая, проявляющаяся в виде защиты коронарных артерий от механических воздействий. Есть данные о том, что повышенная масса ЭЖТ ассоциируется с диастолической дисфункцией, но вопрос влияния ЭЖТ при разных функциональных состояниях гемодинамики остается не до конца изученным.

Стоит отметить, что ЭЖТ, накапливая и отдавая жирные кислоты, обеспечивает энергетическую функцию для подлежащего миокарда, что вместе с защитой от липотоксичности помогает миокарду адаптироваться в условиях ишемии [26, 31]. Наконец, ЭЖТ, секретируя адипокины, выполняет кардиопротективные функции, способствующие приспособлению организма в условиях ХСН [42–45]. В совокупности все эти функциональные особенности ЭЖТ составляют анатомо-физиологический субстрат парадокса ожирения, при котором ЭЖТ оказывает защитно-приспособительные свойства в условиях повышенной нагрузки на миокард.

Клинически связь ЭЖТ подтверждается корреляцией между снижением массы ЭЖТ и увеличением риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН [10, 11]. Peczkowski K. K. et al. (2022) продемонстрировали, что у пациентов с тяжелой СН обнаруживается меньшее количество ЭЖТ по сравнению со здоровыми пациентами и данную закономерность можно использовать как прогностический показатель, учитывающий содержание ЭЖТ, которое прямо пропорционально тяжести и/или длительности СН [75].

Однако это входит в противоречие с результатами других исследований, где показано, что увеличение ЭЖТ является фактором риска развития ХСН и неблагоприятных исходов [59–61]. Установлено также, что ЭЖТ, переходя в дисфункциональное (провоспалительное) состояние, способствует развитию ССЗ, что требует отдельного рассмотрения.

Важно отметить также, что в условиях ХСНсФВ утолщение ЭЖТ ассоциируется с неблагоприятным исходом, связанным с провоспалительным кардиометаболическим

профилем и ухудшением сократительной функции ЛЖ [62–65]. При этом большая толщина ЭЖТ при ХСНнФВ ассоциируется с улучшенным кардиометаболическим профилем и улучшенной сократительной функцией ЛЖ по сравнению с ХСНсФВ, что обеспечивает лучшую выживаемость пациентов [62–65].

Такая гетерогенность в результатах исследований может быть связана с разным дизайном исследований и разной выборкой пациентов по степени снижения ФВЛЖ, что требует дальнейшего изучения. Мы предполагаем, что морфофункциональное состояние ЭЖТ может различаться у пациентов с ХСНнФВ и с ХСНсФВ, где ЭЖТ при ХСНнФВ имеет более выраженный противовоспалительный профиль, а при ХСНсФВ – провоспалительный профиль с прямым неблагоприятным влиянием на миокард.

Важным показателем состояния ЭЖТ может являться оценка ее плотности на компьютерной томографии (КТ). По результатам исследования Liu J. et al. (2023), более низкая плотность ЭЖТ на снимках КТ была в значительной степени связана с несколькими кардиометаболическими факторами риска (независимо от ИМТ и объема ЭЖТ) и с комбинированными конечными результатами у пациентов с ХСНсФВ [76]. Предполагается, что пониженная плотность ЭЖТ на КТ может быть проявлением перехода бурой жировой ткани в белую, которая является более плотной, крупной и выделяет больше воспалительных факторов по сравнению с бурой жировой тканью [76].

Таким образом, ЭЖТ имеет все необходимые морфофункциональные характеристики, которые позволяют ей выполнять роль анатомо-физиологического субстрата реализации парадокса ожирения у пациентов с ХСНнФВ, при котором она оказывает защитно-приспособительные свойства в условиях повышенной нагрузки на миокард. Однако, переходя в дисфункциональное состояние, ЭЖТ способствует развитию ХСН, атеросклерозу коронарных артерий и аритмиям, что клинически проявляется в виде неблагоприятных исходов у пациентов с ХСНсФВ и требует отдельного рассмотрения и изучения.

В дальнейших мультидисциплинарных исследованиях необходимо уточнить момент перехода и условия, при которых ЭЖТ из функционально защитной структуры переходит в дисфункциональную агрессивную структуру. Установление недостающих морфофункциональных звеньев и патофизиологии ЭЖТ позволит разработать новые терапевтические стратегии для модификации фенотипа ЭЖТ.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 23.03.2023**

- Shalnova S.A., Drapkina O.M. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):209–15. [Russian: Шальнова С.А., Драпкина О.М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):209-15]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2602
- Savina A.A., Feyginova S.I. Obesity prevalence in population of Russian Federation: before COVID-19 pandemic. *Social Aspects of Population Health*. 2022;68(5):4. [Russian: Савина А.А., Фейгинова С.И. Распространенность ожирения среди населения Российской Федерации: период до пандемии COVID-19. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2022;68(5):4]. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-5-4
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie CJ et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
- Zhai AB, Haddad H. The impact of obesity on heart failure. *Current Opinion in Cardiology*. 2017;32(2):196–202. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000370
- Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Okhai H, Davies M, Huang W et al. Risk Factors for Heart Failure: 20-Year Population-Based Trends by Sex, Socioeconomic Status, and Ethnicity. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(2):e006472. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006472
- Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F et al. Meta-Analysis of the Relation of Body Mass Index to All-Cause and Cardiovascular Mortality and Hospitalization in Patients With Chronic Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(10):1428–34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.024
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):789–95. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01448-6
- Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: Analysis of body mass index and inhospital mortality for 108927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *American Heart Journal*. 2007;153(1):74–81. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.09.007
- Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018;61(2):151–6. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.05.005
- Doesch C, Suselbeck T, Leweling H, Fluechter S, Haghi D, Schoenberg SO et al. Bioimpedance Analysis Parameters and Epicardial Adipose Tissue Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Heart Failure. *Obesity*. 2010;18(12):2326–32. DOI: 10.1038/oby.2010.65
- Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nature Reviews Cardiology*. 2022;19(9):593–606. DOI: 10.1038/s41569-022-00679-9
- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2005;2(10):536–43. DOI: 10.1038/ncpcardio0319
- Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: Structure, foetal development and biochemical properties. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B*. 1989;94(2):225–32. DOI: 10.1016/0305-0491(89)90337-4
- Perez-Miguelsanz J, Jiménez-Ortega V, Cano-Barquilla P, Garaulet M, Esquifino AI, Varela-Moreiras G et al. Early Appearance of Epicardial Adipose Tissue through Human Development. *Nutrients*. 2021;13(9):2906. DOI: 10.3390/nu13092906
- Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, Ojha S, Frontini A, Budge H et al. Adult Epicardial Fat Exhibits Beige Features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(9):E1448–55. DOI: 10.1210/jc.2013-1265
- Chen P-S, Turker I. Epicardial Adipose Tissue and Neural Mechanisms of Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(4):618–20. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.974956
- Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus White Adipose Tissue: A Mini-Review. *Gerontology*. 2012;58(1):15–23. DOI: 10.1159/000321319
- Patel KHK, Hwang T, Se Liebers C, Ng FS. Epicardial adipose tissue as a mediator of cardiac arrhythmias. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2022;322(2):H129–44. DOI: 10.1152/ajpheart.00565.2021
- Martínez-Sánchez N. There and Back Again: Leptin Actions in White Adipose Tissue. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6039. DOI: 10.3390/ijms21176039
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science*. 2013;9(2):191–200. DOI: 10.5114/aoms.2013.33181
- Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 is essential for adaptive adrenergic nonshivering thermogenesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006;291(2):E350–7. DOI: 10.1152/ajpendo.00387.2005
- Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang A-H et al. Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell*. 2012;150(2):366–76. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.016
- Ojha S, Fainberg HP, Wilson V, Pelella G, Castellanos M, May ST et al. Gene pathway development in human epicardial adipose tissue during early life. *JCI Insight*. 2016;1(13):e87460. DOI: 10.1172/jci.insight.87460
- Thoonen R, Ernande L, Cheng J, Nagasaka Y, Yao V, Miranda-Bezerre A et al. Functional brown adipose tissue limits cardiomyocyte injury and adverse remodeling in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015;84:202–11. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.05.002
- Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(6):363–71. DOI: 10.1038/nrendo.2015.58
- Nerlekar N, Muthalaly RG, Wong N, Thakur U, Wong DTL, Brown AJ et al. Association of Volumetric Epicardial Adipose Tissue Quantification and Cardiac Structure and Function. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(23):e009975. DOI: 10.1161/JAHA.118.009975
- Sörensen J, Harms HJ, Aalen JM, Baron T, Smiseth OA, Flackskampf FA. Myocardial Efficiency. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(7):1564–76. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.08.030
- Birkenfeld AL, Jordan J, Dworak M, Merkel T, Burnstock G. Myocardial metabolism in heart failure: Purinergic signalling and other metabolic concepts. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;194:132–44. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.08.015
- Pezeshkian M, Noori M, Najjarpour-Jabbari H, Abolfathi A, Darabi M, Darabi M et al. Fatty Acid Composition of Epicardial and Subcutaneous Human Adipose Tissue. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2009;7(2):125–32. DOI: 10.1089/met.2008.0056
- Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *International Journal of Obesity*. 1990;14(12):1013–22. PMID: 2086494
- Ernault AC, Meijborg VMF, Coronel R. Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(17):1730–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.037

33. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Failure Reviews*. 2017;22(6):889–902. DOI: 10.1007/s10741-017-9644-1
34. Antonopoulos AS, Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *The Journal of Physiology*. 2017;595(12):3907–17. DOI: 10.1113/JP273049
35. Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, Rojas J, Ferreira A, Rivas-Ríos JR et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Cardiology Research and Practice*. 2016;2016:1291537. DOI: 10.1155/2016/1291537
36. Antonopoulos AS, Margaritis M, Verheule S, Recalde A, Sanna F, Herdman L et al. Mutual Regulation of Epicardial Adipose Tissue and Myocardial Redox State by PPAR- $\gamma$ /Adiponectin Signalling. *Circulation Research*. 2016;118(5):842–55. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.307856
37. Antonopoulos AS, Margaritis M, Coutinho P, Shirodaria C, Psarros C, Herdman L et al. Adiponectin as a Link Between Type 2 Diabetes and Vascular NADPH Oxidase Activity in the Human Arterial Wall: The Regulatory Role of Perivascular Adipose Tissue. *Diabetes*. 2015;64(6):2207–19. DOI: 10.2337/db14-1011
38. D’Marco L, Puchades MJ, Gorriiz JL, Romero-Parra M, Lima-Martínez M, Soto C et al. Epicardial Adipose Tissue, Adiponectin and Leptin: A Potential Source of Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):978. DOI: 10.3390/ijms21030978
39. Song Y, Song F, Wu C, Hong Y-X, Li G. The roles of epicardial adipose tissue in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2022;27(1):369–77. DOI: 10.1007/s10741-020-09997-x
40. Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014;52(10):1433–5. DOI: 10.1515/cclm-2014-0222
41. Yasu T, Nishikimi T, Kobayashi N, Ikeda N, Ueba H, Nakamura T et al. Up-regulated synthesis of mature-type adrenomedullin in coronary circulation immediately after reperfusion in patients with anterior acute myocardial infarction. *Regulatory Peptides*. 2005;129(1–3):161–6. DOI: 10.1016/j.regpep.2005.02.008
42. Wang W, McKinnie SMK, Patel VB, Haddad G, Wang Z, Zhabyeyev P et al. Loss of Apelin Exacerbates Myocardial Infarction Adverse Remodeling and Ischemia-reperfusion Injury: Therapeutic Potential of Synthetic Apelin Analogues. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(4):e000249. DOI: 10.1161/JAHA.113.000249
43. Japp AG, Crudden NL, Barnes G, Van Gemeren N, Mathews J, Adamson J et al. Acute Cardiovascular Effects of Apelin in Humans: Potential Role in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2010;121(16):1818–27. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911339
44. Lage R, Moscoso I, Fernández-Trasancos Á, Cebro M, Couselo M, Fandiño-Vaquero R et al. Differential behaviour of epicardial adipose tissue-secretomes with high and low orosomucoid levels from patients with cardiovascular disease in H9C2 cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015;416:77–87. DOI: 10.1016/j.mce.2015.08.025
45. Cherian S, Lopaschuk GD, Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012;303(8):E937–49. DOI: 10.1152/ajpendo.00061.2012
46. Iacobellis G. Aging Effects on Epicardial Adipose Tissue. *Frontiers in Aging*. 2021;2:666260. DOI: 10.3389/fragi.2021.666260
47. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5
48. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H et al. Adiponectin, an Adipocyte-Derived Plasma Protein, Inhibits Endothelial NF- $\kappa$ B Signaling Through a cAMP-Dependent Pathway. *Circulation*. 2000;102(11):1296–301. DOI: 10.1161/01.CIR.102.11.1296
49. Zhang T, Yang P, Li T, Gao J, Zhang Y. Leptin Expression in Human Epicardial Adipose Tissue Is Associated with Local Coronary Atherosclerosis. *Medical Science Monitor*. 2019;25:9913–22. DOI: 10.12659/MSM.918390
50. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. *International Journal of Endocrinology*. 2015;2015:534320. DOI: 10.1155/2015/534320
51. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(20):2360–72. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.509
52. Poggi AL, Gaborit B, Schindler TH, Liberale L, Montecucco F, Carbone F. Epicardial fat and atrial fibrillation: the perils of atrial failure. *EP Europace*. 2022;24(8):1201–12. DOI: 10.1093/europace/euac015
53. Vyas V, Blythe H, Wood EG, Sandhar B, Sarker S-J, Balmforth D et al. Obesity and diabetes are major risk factors for epicardial adipose tissue inflammation. *JCI Insight*. 2021;6(16):e145495. DOI: 10.1172/jci.insight.145495
54. Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2020;43(1):133–45. DOI: 10.1111/pace.13825
55. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
56. Kitzman DW, Shah SJ. The HFpEF Obesity Phenotype: The Elephant in the Room. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(2):200–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.019
57. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6–19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807
58. Pérez-Belmonte LM, Moreno-Santos I, Gómez-Doblas JJ, García-Pinilla JM, Morcillo-Hidalgo L, Garrido-Sánchez L et al. Expression of epicardial adipose tissue thermogenic genes in patients with reduced and preserved ejection fraction heart failure. *International Journal of Medical Sciences*. 2017;14(9):891–5. DOI: 10.7150/ijms.19854
59. Choy M, Huang Y, Peng Y, Liang W, He X, Chen C et al. Association between epicardial adipose tissue and incident heart failure mediating by alteration of natriuretic peptide and myocardial strain. *BMC Medicine*. 2023;21(1):117. DOI: 10.1186/s12916-023-02836-4
60. Ateş K, Demir M. Importance of epicardial adipose tissue as a predictor of heart failure with preserved ejection fraction. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2022;68(9):1178–84. DOI: 10.1590/1806-9282.20220069
61. Chong B, Jayabaskaran J, Ruban J, Goh R, Chin YH, Kong G et al. Epicardial Adipose Tissue Assessed by Computed Tomography and Echocardiography Are Associated With Adverse Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2023;16(5):e015159. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.122.015159
62. Pugliese NR, De Biase N, Mazzola M, Paneni F, Del Punta L, Gargani L et al. Prognostic significance of epicardial adipose tissue in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *European Heart Journal*. 2021;42(Suppl 1):ehab724.0820. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab724.0820
63. Jin X, Hung C, Tay WT, Soon D, Sim D, Sung K et al. Epicardial adipose tissue related to left atrial and ventricular function in heart failure with preserved versus reduced and mildly reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(8):1346–56. DOI: 10.1002/ejhf.2513
64. Van Woerden G, Van Veldhuisen DJ, Westenbrink BD, De Boer RA, Rienstra M, Gorter TM. Connecting epicardial adipose tissue and

- heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, management and modern perspectives. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(12):2238–50. DOI: 10.1002/ejhf.2741
65. Pugliese NR, Paneni F, Mazzola M, De Biase N, Del Punta L, Gargani L et al. Impact of epicardial adipose tissue on cardiovascular haemodynamics, metabolic profile, and prognosis in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(11):1858–71. DOI: 10.1002/ejhf.2337
  66. Venkateshvaran A, Faxen UL, Hage C, Michaëlsson E, Svedlund S, Saraste A et al. Association of epicardial adipose tissue with pro-teomics, coronary flow reserve, cardiac structure and function, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the PROMIS-HFpEF study. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(12):2251–60. DOI: 10.1002/ejhf.2709
  67. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Ким О.Т., Неймарк А.Е. Obesity: assessment and management tactics of patients. Collective monograph. -М.: NMIC TPM of the Ministry of Health of Russia, LLC 'Silicea-Polygraph';2021. - 176 p. [Russian: Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Ким О.Т., Неймарк А.Е. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. - М.: НМИЦ ТПМ Минздрава России, ООО «Силицея-Полиграф»; 2021. – 176с]. ISBN 978-5-9907556-0-4
  68. Marcks N, Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, Clerico A, Latini R et al. Reappraisal of the obesity paradox in heart failure: a meta-analysis of individual data. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(8):1280–91. DOI: 10.1007/s00392-021-01822-1
  69. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *The American Journal of Cardiology*. 2003;91(7):891–4. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00031-6
  70. Futter JE, Cleland JGF, Clark AL. Body mass indices and outcome in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(2):207–13. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq218
  71. Brgdar A, Gharbin J, Elawad A, Khalafalla S, Bishaw A, Balogun AF et al. The Effects of Body Mass Index on In-Hospital Mortality and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nationwide Analysis. *Cureus*. 2022;14(2):e22691. DOI: 10.7759/cureus.22691
  72. Adamson C, Jhund PS, Docherty KF, Bělohávek J, Chiang C, Diez M et al. Efficacy of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to body mass index. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(10):1662–72. DOI: 10.1002/ejhf.2308
  73. Zaikina M.P., Kapustina V.A., Savel'ev S.I. Obesity paradox in patients with cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2 (analytical review). *Health Care of the Russian Federation*. 2021;65(2):135–42. [Russian: Заикина М.П., Капустина В.А., Савельев С.И. Парадокс ожирения при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете (аналитический обзор). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021;65(2):135-42]. DOI: 10.47470/0044-197X-2021-65-2-135-142
  74. Aldiss P, Davies G, Woods R, Budge H, Sacks HS, Symonds ME. 'Browning' the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *International Journal of Cardiology*. 2017;228:265–74. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.074
  75. Peczkowski KK, Mashali MA, Saad NS, Hare A, Campbell CM, Whitson BA et al. Quantification of Cardiac Adipose Tissue in Failing and Nonfailing Human Myocardium. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(13):e025405. DOI: 10.1161/JAHA.121.025405
  76. Liu J, Yu Q, Li Z, Zhou Y, Liu Z, You L et al. Epicardial adipose tissue density is a better predictor of cardiometabolic risk in HFpEF patients: a prospective cohort study. *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22(1):45. DOI: 10.1186/s12933-023-01778-8