

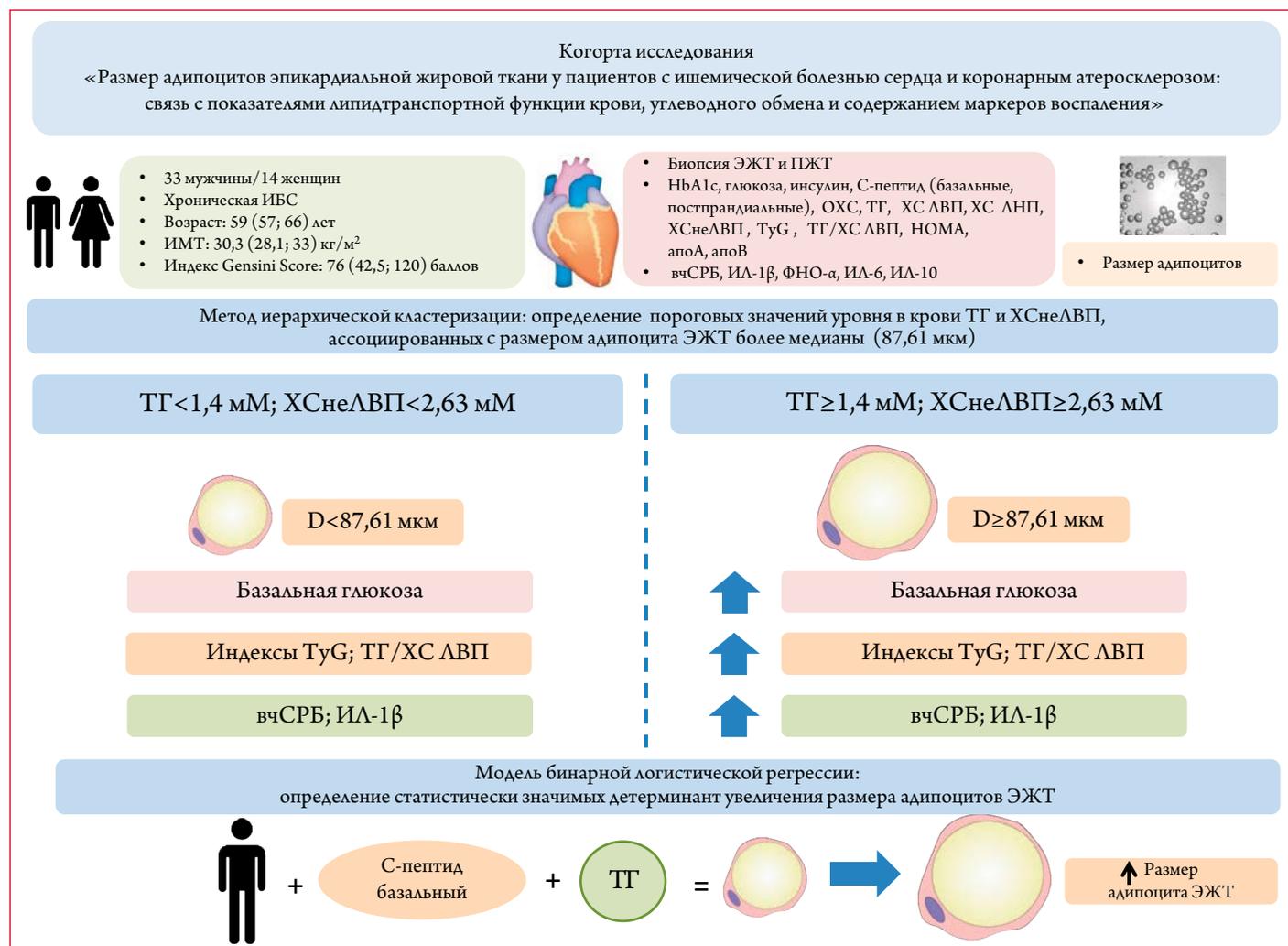
Кошельская О. А., Кравченко Е. С., Нарыжная Н. В., Кологривова И. В., Крапивина А. С., Харитоновна О. А., Связова Н. Н., Андреев С. Л., Сусллова Т. Е.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

## РАЗМЕР АДИПОЦИТОВ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: СВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ, УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И СОДЕРЖАНИЕМ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ

<i>Цель</i>	Оценить потенциальную взаимосвязь морфометрических характеристик адипоцитов эпикардиальной и подкожной жировой ткани (ЭЖТ, ПЖТ) с состоянием липидтранспортной функции крови, метаболизма глюкозы и биомаркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергнутых операции аорто-коронарного шунтирования.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 47 пациентов (33 мужчины и 14 женщин) в возрасте 53–72 лет с хронической ИБС. Материалом для исследования служили адипоциты ЭЖТ и ПЖТ, полученные из интраоперационных эксплантов. Определяли размер адипоцитов ЭЖТ, ПЖТ и долю адипоцитов ЭЖТ, ПЖТ размером $\geq 100$ мкм и $\leq 50$ мкм. Оценивали показатели углеводного обмена, липидтранспортной функции крови, биомаркеры воспаления. Рассчитывали суррогатные индексы инсулинорезистентности (ИР).
<i>Результаты</i>	Средний размер адипоцитов ЭЖТ, в отличие от адипоцитов ПЖТ, коррелировал ( $p < 0,05$ ) с сывороточными уровнями фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) ( $r_s = 0,43$ ), триглицеридов (ТГ) ( $r_s = 0,36$ ), интерлейкина (ИЛ)- $1\beta$ ( $r_s = 0,29$ ), базального С-пептида ( $r_s = 0,40$ ) и индексом $TyG$ ( $r_s = 0,32$ ). Мужской пол, уровни в крови базального С-пептида и ТГ в комбинации идентифицированы, как статистически значимые детерминанты увеличения среднего размера адипоцитов ЭЖТ. Определены пороговые значения уровней ТГ и холестерина (ХС), не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХСнеЛВП), ассоциированные с увеличением среднего размера адипоцитов ЭЖТ $\geq 87,61$ мкм, которые составили 1,4 и 2,63 мМ. У пациентов с уровнем ТГ $\geq 1,4$ мМ наблюдались более высокие значения среднего размера и доли гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ, индексов ИР и более высокое содержание в крови базальной глюкозы, высокочувствительного С-реактивного белка, ФНО- $\alpha$ и ИЛ- $1\beta$ . При уровнях ТГ 1,2–1,4 мМ, в сравнении с уровнем $< 1,2$ мМ, определялись более высокие средний размер адипоцитов ЭЖТ и концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови. У пациентов с уровнем ХСнеЛВП $\geq 2,63$ мМ, по сравнению с его более низким содержанием, выявлена более выраженная гипертрофия адипоцитов ЭЖТ.
<i>Заключение</i>	Нарушения морфометрических характеристик адипоцитов ЭЖТ, в отличие от адипоцитов ПЖТ, имеют связь с увеличением в крови уровней ТГ, ХСнеЛВП, маркеров воспаления и возрастанием индексов ИР. Впервые показано, что комбинация трех факторов: мужской пол, уровни в крови базального С-пептида и ТГ, независимо от других показателей описывают вариабельность среднего размера адипоцитов ЭЖТ. Повышение уровней ТГ от 1,2 до 1,4 мМ ассоциируется с увеличением размера адипоцитов ЭЖТ и цитокиновым дисбалансом. Полученные нами данные подтверждают правомерность выделения оптимальных уровней в крови ТГ и ХСнеЛВП у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом.
<i>Ключевые слова</i>	Эпикардиальная жировая ткань; гипертрофия адипоцитов; коронарный атеросклероз; триглицериды; холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; инсулинорезистентность; маркеры воспаления
<i>Для цитирования</i>	Koshelskaya O.A., Kravchenko E.S., Naryzhnaya N.V., Kologrivova I.V., Krapivina A.S., Charitonova O.A. et al. Adipocytes Size of the Epicardial Adipose Tissue in Patients With Coronary Artery Disease and Coronary Atherosclerosis: Relationship With Parameters of Blood Lipid Transport Function, Carbohydrate Metabolism and Inflammatory Markers. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(9):48–57. [Russian: Кошельская О.А., Кравченко Е.С., Нарыжная Н.В., Кологривова И.В., Крапивина А.С., Харитоновна О.А. и др. Размер адипоцитов эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом: связь с показателями липидтранспортной функции крови, углеводного обмена и содержанием маркеров воспаления. <i>Кардиология</i> . 2024;64(9):48–57].
<i>Автор для переписки</i>	Кошельская Ольга Анатольевна. E-mail: koshel@live.ru

**Центральная иллюстрация.** Размер адипоцитов эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом: связь с показателями липидтранспортной функции крови, углеводного обмена и содержанием маркеров воспаления



**Введение**

Остаточный сердечно-сосудистый риск (ССР) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) представляет собой сложную проблему, в которую вовлечено множество патологических факторов. Этот остаточный ССР может отражать альтернативные пути атерогенеза и хронического низкоинтенсивного воспаления, в том числе связанные с липопротеинами, богатыми триглицеридами (ТГ), и с дисфункцией висцеральной жировой ткани (ВЖТ) [1].

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) представляет собой сложный эндокринный орган, который выполняет широкий спектр регуляторных функций на клеточном, тканевом и системном уровнях. Это депо жировой ткани (ЖТ) находится в непосредственном контакте с миокардом и коронарными артериями (КА) без фасциального барьера, что обеспечивает двунаправленное перекрестное взаимодействие факторов воспаления и свободных жирных кислот (СЖК) с миокардом и КА через пара- и вазокринные пути. Липотоксичность признана новым патофизиологическим механизмом, который способствует развитию коронарно-

го атеросклероза, связанного с дисфункцией ЭЖТ [2]. Исследовательский интерес к изучению ЭЖТ связан не только с ее непосредственной близостью к КА, но и с особенностями ее транскриптома и протеома, которые отличаются от таковых в подкожной жировой ткани (ПЖТ) [3].

Хотя изменения морфометрических характеристик адипоцитов ЭЖТ могут представлять собой полезную биологическую модель для изучения патологической роли дисфункции ВЖТ в развитии кардиометаболических нарушений, количество клинико-экспериментальных исследований в этой области до настоящего времени очень ограничено. Ранее нами установлена связь гипертрофии адипоцитов ЭЖТ с низким уровнем в циркуляции адипонектина, повышенным содержанием в крови базальной глюкозы, маркеров воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса [4, 5]. Несмотря на то, что гипертрофия адипоцитов и присущая ей дисфункция ЖТ критично связаны с нарушениями системных метаболических процессов [6], литературные сведения о потенциальной ассоциации между морфометрическими характеристиками адипоци-

тов ЭЖТ, состоянием липидтранспортной функции крови и углеводного обмена у пациентов с коронарным атеросклерозом крайне ограничены.

Мы предположили, что увеличение среднего размера и доли гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом может быть связано с повышением содержания биомаркеров воспаления и системной метаболической дисфункцией: дислипидемией (ДЛП), периферической инсулинорезистентностью (ИР) и нарушениями метаболизма глюкозы.

### Цель

Оценить потенциальную взаимосвязь изменений морфометрических характеристик адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ с состоянием липидтранспортной функции крови, метаболизмом глюкозы и содержанием биомаркеров воспаления у пациентов с ИБС, подвергнутых операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ).

### Материал и методы

В настоящее исследование включены 47 пациентов в возрасте 53–72 лет с хронической ИБС и выраженным коронарным атеросклерозом, у которых имелись показания к хирургической операции АКШ. Все исследования и манипуляции проведены 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 г. № 266. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 210 от 18.02.2021). Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие.

Критериями исключения являлись острые атеросклеротические осложнения в течение последних 6 мес; любое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек выше стадии 3б; онкологические, гематологические и иммунные заболевания; сахарный диабет (СД) 1-го типа; отказ пациента от участия в исследовании.

Все пациенты получали регулярную медикаментозную терапию. Доля пациентов с метаболическими нарушениями, которые соответствовали критериям метаболического синдрома [7], была высокой. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Материалом для исследования служили экспланты ЭЖТ и ПЖТ массой 0,2–1 г, полученные во время операции АКШ. Экспланты ЭЖТ брали из ткани, окружающей проксимальные отделы правой КА. Экспланты ПЖТ получали после разреза кожи в проекции средней трети грудины на глубину около 1 см. Клетки ЖТ выделяли в стерильных условиях в 0,1% растворе коллагеназы I типа («ПанЭко»,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины), n (%)	33 (70,2)/14 (29,8)
Возраст, годы	59 (57–66)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	26 (55,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	47 (100)
Ожирение, n (%)	26 (55,3)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (23,4)
Длительность артериальной гипертензии, годы	17 (12–21)
Длительность ИБС, годы	5 (2–0)
Систолическое АД/ Диастолическое АД, мм рт. ст.	131 (123–140)/ 80 (70–85)
Курильщики, n (%)	30 (63,8)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,3 (28,1–33)
Окружность талии, см	107 (100–115)
Индекс GS, баллы	76 (42,5–120)
Толщина ЭЖТ, мм	5,6 (4,4–7,0)
Общий холестерин, мМ	3,80 (3,22–4,72)
ХС ЛВП, мМ	1,02 (0,88–1,18)
ХС ЛНП, мМ	2,02 (1,68–2,4)
ХСнеЛВП, мМ	2,71 (2,21–3,36)
Триглицериды, мМ	1,63 (1,08–1,99)
Терапия статинами, n (%)	46 (97,9)

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Me (Q1–Q3), если не указано иное. ИБС – ишемическая болезнь сердца; АД – артериальное давление; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХСнеЛВП – холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Москва, Россия) в буфере Кребса–Рингера в течение 30–40 мин [8]. Размер полученных адипоцитов подсчитывали с помощью световой микроскопии (Axio Observer.Z1, Carl Zeiss Surgical GmbH, Оберкохен, Германия) (рис. 1).

Толщину ЭЖТ измеряли на неподвижном изображении в парастернальной проекции по длинной оси левого желудочка перпендикулярно свободной стенке правого желудочка, используя в качестве анатомического ориентира кольцо аорты [9]. Всем пациентам выполняли селективную коронароангиографию на ангиографическом комплексе Cardioscop-V и компьютерной системе Digitron-3NAC, Siemens (Германия), тяжесть коронарного атеросклероза оценивали путем расчета индекса Gensini Score (GS) [10].

С использованием автоматического биохимического анализатора Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Япония) оценивали содержание глюкозы в сыворотке крови, триглицеридов (ТГ), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда, анализировали уровень холестерина, не связанного с липопротеинами высо-



**Таблица 2.** Клинические характеристики пациентов, показатели ожирения и морфометрические параметры адипоцита ЭЖТ в зависимости от уровней триглицеридов крови

Показатель	1-я группа, ТГ $\geq 1,4$ мМ (n=25)	2-я группа, ТГ $< 1,4$ мМ (n=22)	p
Мужчины/Женщины, %	17 (68)/8 (32)	16 (72,8)/6 (27,2)	0,789
Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, %	18 (32)	4 (18)	0,228
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,29 (29,22–32,96)	30,3 (28,63–32,87)	0,453
Окружность талии, см	110,4 (104,6; 113,2)	105,8 (100,8; 107,5)	0,004
Толщина ЭЖТ, мм	5,61 (4,22–7,08)	5,59 (4,63–6,25)	0,807
Индекс GS, баллы	76 (59,94–110,21)	76 (24,08–113,89)	0,605
Средний размер адипоцитов ЭЖТ, мкм	88,93 (87,16–93,68)	86,14 (81,06–88,59)	0,011
Средний размер адипоцитов ПЖТ, мкм	100,57 (96,32–104,62)	98,59 (92,99–105,57)	0,696
Адипоциты ЭЖТ $> 100$ мкм, %	17,77 (12,94–38,97)	12,01 (6,79–21,55)	0,008
Адипоциты ПЖТ $> 100$ мкм, %	52,78 (42,56–59,05)	47,73 (35,07–65,44)	0,680
Адипоциты ЭЖТ $< 50$ мкм, %	1,93 (0,82–4,2)	1,18 (0,7–3,47)	0,493
Адипоциты ПЖТ $< 50$ мкм, %	1,48 (0,97–5,54)	1,69 (0,95–2,87)	0,661

Здесь и далее значения скорректированы с учетом различий по окружности талии. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме (Q1–Q3), если не указано иное. ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; ИМТ – индекс массы тела; ПЖТ – подкожная жировая ткань.

ЛНП, апоВ и ХС ЛВП не выявлено. Из всех суррогатных индексов ИР только индекс TyG был статистически значимо взаимосвязан с размером адипоцитов ЭЖТ ( $r_s = 0,32$ ) и количеством гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ ( $r_s = 0,30$ ).

Для определения комбинации статистически значимых предикторов увеличения среднего размера адипоцитов ЭЖТ была построена модель бинарной логистической регрессии с кодами зависимой переменной: 0 – средний размер адипоцитов ЭЖТ менее медианы выборки (87,61 мкм), 1 – средний размер адипоцитов ЭЖТ не менее медианы. Уровень значимости модели в целом составил  $p=0,002$ , коэффициент псевдодетерминации –  $R_{N2}=0,41$ . В качестве независимых детерминант увеличения среднего размера адипоцитов ЭЖТ в модель вошли пол пациента (отношение шансов – ОШ 0,083, 95% доверительный интервал – ДИ 0,011–0,613;  $p=0,015$ ), уровень в крови базального С-пептида (ОШ 5,278, 95% ДИ 1,291–21,574;  $p=0,020$ ) и ТГ (ОШ 1,147, 95% ДИ 0,433–3,040;  $p=0,78$ ). Прогностическая точность модели составила 85%, специфичность 83,3%, чувствительность 86,4%, площадь под кривой (AUC) 0,86.

Методом иерархической кластеризации определены пороговые значения уровней ТГ и ХСнеЛВП, ассоциированные с увеличением среднего размера адипоцита ЭЖТ более 87,61 мкм, которые составили 1,4 мМ и 2,63 мМ соответственно.

Для дальнейшего анализа вся выборка была разделена на две группы: в 1-й группе уровень ТГ крови составил  $\geq 1,4$  мМ, во 2-й группе  $< 1,4$  мМ (табл. 2). У пациентов 1-й группы наблюдались более высокие значения ОТ, ИМТ, среднего размера и доли гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ, тогда как морфометрические характеристики адипоцитов ПЖТ, доля мелких адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ межгрупповых различий не имели. Статистически значимые различия ОТ в 1-й и 2-й группах были скорректированы

методом стратификации, после этого потеряли значимость и имевшиеся изначально различия по ИМТ.

При сравнении сывороточных уровней маркеров воспаления обнаружено, что у пациентов 1-й группы наблюдалось более высокое содержание в крови ИЛ-1 $\beta$  и вчСРБ (табл. 4).

Согласно консенсусному заявлению экспертов Европейского Общества атеросклероза, оптимальный уровень ТГ в крови составляет менее 1,2 мМ [12], тогда как в современных рекомендациях у пациентов высокого и очень высокого ССР, получающих статины, фармакологическая коррекция рассматривается лишь при уровнях ТГ выше 1,5–1,7 мМ [13, 14].

Мы изучили морфометрические характеристики адипоцитов ЭЖТ, метаболические показатели и содержание биомаркеров воспаления в зависимости от того, превышает ли содержание ТГ крови свой оптимальный уровень ( $< 1,2$  мМ) или нет. Как оказалось, у пациентов с уровнем ТГ  $\geq 1,2$  мМ (n=31), в сравнении с его оптимальным уровнем (n=16), определялась более выраженная степень гипертрофии адипоцитов ЭЖТ: средний размер адипоцита ЭЖТ составлял 89,09 (86,37; 93,06) мкм против 85,49 (79,60; 89,21) мкм ( $p=0,023$ ), а доля адипоцитов ЭЖТ  $\geq 100$  мкм была почти в 2 раза выше – 18,65 (10,82; 33,40) % против 9,88 (5,80; 16,59) %, ( $p=0,004$ ). Кроме того, при уровне ТГ  $\geq 1,2$  мМ имели место более высокие индексы TyG и ТГ/ЛВП и признаки цитокинового дисбаланса в виде более высокого содержания в крови ИЛ-10: 2,79 (1,85; 4,85) пг/мл против 2,21 (1,42; 3,08) пг/мл у пациентов с оптимальным контролем уровня ТГ ( $p=0,033$ ).

Поскольку ХСнеЛВП и апоВ, которые включают липопротеины, богатые ТГ, считаются лучшими предикторами риска сердечно-сосудистых осложнений [15] и являются вторичной целью при фармакологической коррекции [12], мы проанализировали морфометрические характери-

**Таблица 3. Показатели метаболизма глюкозы и липидтранспортной функции крови в зависимости от уровней триглицеридов крови**

Показатель	1-я группа, ТГ ≥ 1,4 мМ (n=25)	2-я группа, ТГ < 1,4 мМ (n=22)	p
Базальная гликемия, мМ	6,01 (5,61–7,74)	5,71 (5,42–5,84)	0,028
Постпрандиальная гликемия, мМ	7,1 (5,56–10,16)	6,92 (6,07–8,8)	1,000
HbA1c, %	6,27 (5,8–6,75)	5,93 (5,64–6,15)	0,062
Базальная инсулинемия, мкМЕд/мл	4,06 (3,09–8,16)	5,81 (3,68–9,93)	0,257
Постпрандиальная инсулинемия, мкМЕд/мл	16,15 (9,33–27,06)	17,73 (11,83–24,05)	0,625
Базальный С-пептид, нг/мл	2,53 (2,05–2,83)	2,29 (1,95–2,74)	0,342
Постпрандиальный С-пептид, нг/мл	5,82 (4,24–7,54)	5,9 (4,26–6,66)	0,762
Общий холестерин, мМ	4,23 (3,75–4,5)	3,27 (2,99–3,8)	0,001
ХС ЛВП, мМ	1,05 (0,96–1,11)	1,01 (0,87–1,18)	0,609
ХС ЛНП, мМ	2,31 (1,99–2,79)	1,84 (1,67–2,02)	0,001
ХСнеЛВП, мМ	3,18 (2,85–3,76)	2,34 (2,01–2,58)	<0,001
Индекс ТуG	9,36 (8,90–9,45)	8,58 (8,30–8,68)	<0,001
Индекс ТГ/ЛВП	1,68 (1,41–2,05)	1,10 (0,66–1,39)	<0,001
Индекс НОМА	1,12 (0,78–2,23)	1,26 (0,78–1,99)	0,975
апоВ, мг/дл	112,59 (93,19–128,11)	76,87 (65,67–93,6)	<0,001
апоВ/апоА1	0,69 (0,59–0,95)	0,46 (0,39–0,61)	<0,001

HbA1c – гликированный гемоглобин; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХСнеЛВП – холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; ТГ – триглицериды; апоВ – аполиipoprotein В; апоА1 – аполиipoprotein А1.

стики адипоцитов ЭЖТ в зависимости от порогового значения ХСнеЛВП (2,63 мМ), ассоциированного со средним размером адипоцита ЭЖТ более медианы. Примечательно, что установленный в нашей выборке пороговый уровень ХСнеЛВП близок к его значениям, определенным в качестве вторичной цели у пациентов высокого ССР (<2,6 мМ), тогда как у пациентов очень высокого ССР, к категории которых относится наша выборка, целевой уровень ХСнеЛВП является более строгим (<2,2 мМ). Как оказалось, у пациентов с достигнутым уровнем ХСнеЛВП <2,63 мМ (n=20) в сравнении с отсутствием такового (n=27), доля гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ была ниже: 12,99 (5,95; 17,06) % против 18,68 (10,27; 33,40) % (p=0,009).

### Обсуждение

По данным настоящего исследования, в которое включались мужчины и женщины с разной тяжестью коронарного атеросклероза и метаболических нарушений, установлено, что размер и выраженность гипертрофии адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ в целом отражают степень системного ожирения, в отличие от толщины ЭЖТ. При этом мы не обнаружили взаимосвязей между увеличением размера адипоцитов ЭЖТ и степенью их гипертрофии с утолщением ЭЖТ. Это наблюдение соответствует данным Н.М. Aitken-Buck и соавт. [16] и показывает, что именно дисфункция и ремоделирование ЖТ, а не столько её накопление, являются ключевым звеном развития кардиометаболической патологии.

В силу изменений клеточной биохимии, важная роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболической дисфункции может принадлежать гипертрофии адипоцитов ЭЖТ, которая характерна для пациентов с коронарным атеросклерозом [17]. В хо-

**Таблица 4. Содержание в крови биомаркеров воспаления в зависимости от уровней триглицеридов крови**

Показатель	1-я группа, ТГ ≥ 1,4 мМ (n=25)	2-я группа, ТГ < 1,4 мМ (n=22)	p
ИЛ-1β, пг/мл	1,09 (0,79–1,3)	0,77 (0,59–0,9)	0,005
ИЛ-6, пг/мл	2,01 (1,13–2,65)	1,53 (1,19–2,44)	0,285
ИЛ-10, пг/мл	2,61 (1,88–4,23)	2,53 (1,37–3,5)	0,635
ФНО-α, пг/мл	1,19 (0,81–1,77)	1,14 (0,57–1,43)	0,314
вчСРБ, мг/л	4,43 (2,77–9,23)	2,23 (1,11–3,98)	0,044

ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

де сопоставления морфометрических характеристик эпикардальных и подкожных жировых клеток с показателями метаболизма нами установлено, что если крупные и гипертрофированные адипоциты ПЖТ ожидаемо не имели ассоциаций с системными метаболическими нарушениями и уровнями провоспалительных цитокинов, то средний размер и доля гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ были взаимосвязаны с содержанием в крови биомаркеров воспаления, базального С-пептида, ТГ и увеличением глюкозо-липидных индексов ИР.

Связь гипертрофии адипоцитов ЭЖТ с маркерами воспаления в циркуляции была показана нами ранее [4, 5], тогда как ее потенциальная ассоциация с системными метаболическими нарушениями представлялась менее очевидной. Вместе с тем сообщается, что увеличение размера адипоцитов связано с их дисфункцией, при этом гипертрофированные жировые клетки менее чувствительны к инсулину и ассоциированы с нарушенным метаболическим фенотипом [18]. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что гипертрофия адипоцитов сама по себе может иметь

решающее значение в развитии резистентности к инсулину [19], а воспалительная модификация ВЖТ еще более усиливает состояние ИР. Образуется своего рода порочный круг, в котором дисфункция ВЖТ стимулирует развитие ИР, усугубляя степень гипертрофии адипоцитов. Так, усиленный липолиз в гипертрофированных адипоцитах, увеличивая содержание циркулирующих СЖК, оказывает дополнительное негативное воздействие на чувствительность к инсулину и поглощение глюкозы в скелетной мускулатуре, что ведет к развитию дисгликемии, росту содержания ТГ, липопротеинов очень низкой плотности и снижению уровня ЛВП. В дальнейшем, в условиях ИР в адипоцитах ЭЖТ снижаются, в основном, антилипидитические эффекты инсулина, в то время как липогенное действие оказывается нарушенным в меньшей степени [20], что в условиях избытка ТГ в циркулирующей крови способно усугублять гипертрофию адипоцитов [18, 21]. Примечательно, что среди использованных нами различных суррогатных индексов ИР, которые оценивают ее выраженность по способности инсулина подавлять глюконеогенез преимущественно в печени во время ночного голодания (НОМА), уровню липидных показателей (ТГ/ЛВП) или комбинации с глюкозой (ТyG), взаимосвязь с морфометрическими показателями адипоцита ЭЖТ была обнаружена только для комбинированного углеводно-липидного индекса ТyG. Это наблюдение отражает наиболее тесную связь гипертрофии адипоцитов ЭЖТ при коронарном атеросклерозе с метаболическим фенотипом, характеризующимся сочетанием нарушенной регуляции обмена ТГ и дисгликемии. В зависимости от количества рецепторов к инсулину и особенностей обменных процессов в различных тканях организма их инсулиночувствительность различается, что может быть причиной отсутствия взаимосвязей индексов ИР и показателей липидтранспортной функции крови с морфометрическими параметрами ПЖТ.

В работе V. Lamantia и соавт. показано, что апоВ взаимосвязаны с ИР и дисфункцией белой ЖТ, но не со степенью ее накопления и размером адипоцитов [21]. В нашем исследовании также не выявлено взаимосвязей среднего размера и доли крупных адипоцитов ЭЖТ и ПЖТ с содержанием в крови апоВ, в то время как была установлена ассоциация среднего размера и количества крупных адипоцитов ЭЖТ с уровнями ТГ и ХСнеЛВП крови. Возможно, это связано с изменением качественного состава липопротеинов, сопровождающимся повышенным содержанием ТГ и ХС при неизменном количестве самих липопротеинов.

По данным анализа газожидкостной хроматографии установлено, что ЭЖТ содержит более высокие уровни насыщенных жирных кислот, чем ПЖТ, в силу более высокой скорости их включения и усиления процессов липогенеза, по сравнению с другими жировыми депо [22]. Полученные нами данные впервые показывают, что среди пациентов

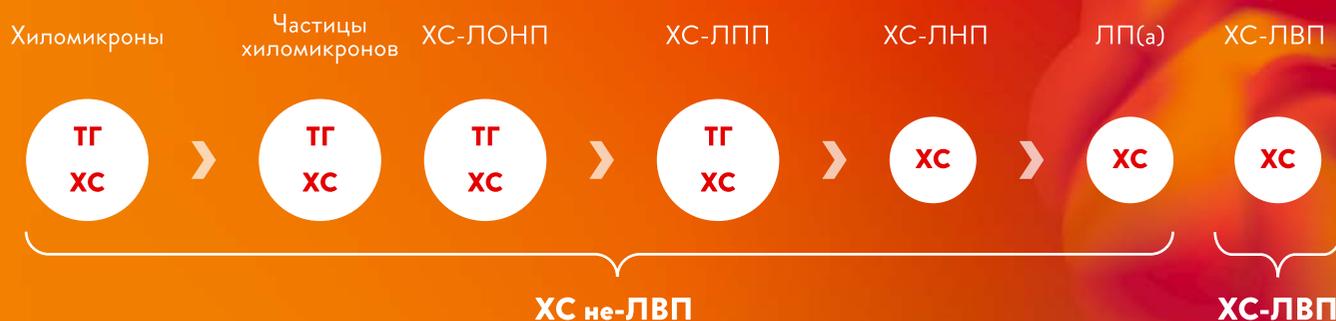
с выраженным коронарным атеросклерозом крупный и гипертрофированный адипоцит ЭЖТ ( $\geq 87,61$  мкм), независимо от других показателей, был ассоциирован с комбинацией трех факторов, включающей мужской пол и уровни в крови базального С-пептида и ТГ. Установлено, что мужской пол повышает вероятность увеличения размера адипоцита ЭЖТ в 12 раз, а возрастание уровней в циркуляции С-пептида и ТГ – в 5 раз и на 15% соответственно.

Действительно, хорошо известно о существовании гендер-опосредованных различий в накоплении жира, ремоделировании адипоцитов, липолитической активности и реакциях вторичного воспаления [23]. Показано, что у мужчин как в ПЖТ, так и в ВЖТ адипоциты крупнее, чем у женщин, независимо от наличия ожирения [24]. В исследовании, проведенном на адипоцитах *in vitro*, эстрадиол снижал внутриклеточное содержание ТГ за счет увеличения экспрессии триглицеридлипазы. Можно полагать, что совместное включение пола, уровней в крови С-пептида и ТГ в качестве независимых детерминант вариабельности размера адипоцитов ЭЖТ отражает состояние периферической ИР, связанной с особенностями гормональной регуляции липолиза и инсулин-опосредованного поглощения глюкозы [25]. Полученные нами результаты находятся в соответствии с данными A. Veilleux и соавт. (2011), которые показали, что увеличение размера сальниковых адипоцитов ассоциировано с риском развития гипертриглицеридемии независимо от состава тела и показателей распределения жира, тогда как гипертрофия подкожных адипоцитов не имела взаимосвязей с показателями липидтранспортной функции крови [26].

Поскольку в нашем исследовании на модели адипоцитов ЭЖТ была установлена связь между изменением морфометрических характеристик жировых клеток и содержанием в циркуляции ТГ и ХСнеЛВП, а уровни ТГ крови в комбинации с полом и концентрацией базального С-пептида, независимо от других факторов (по крайней мере, у мужчин) определяли вариабельность размера жировой клетки, мы оценили клинический статус и выраженность гипертрофии эпикардальных адипоцитов у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от содержания в крови ТГ и ХСнеЛВП. Этот анализ представлялся особенно важным в силу того, что до настоящего времени не установлен четкий пороговый уровень концентрации ТГ в крови, при котором увеличивается ССР. Хотя согласно существующим национальным клиническим рекомендациям таким пороговым уровнем ТГ считается  $<1,7$  мМ [14], экспертами Европейского Общества атеросклероза в 2021 г. было предложено выделить оптимальный уровень ТГ крови, который составляет  $<1,2$  мМ [12]. Действительно, в последние годы было показано, что существенно более низкое, чем  $1,7$  ммоль/л, содержание в крови ТГ ассоциируется со значительно повышенным остаточным ССР [27,

# ХОЛЕСТЕРИН НЕ-ЛВП – МИШЕНЬ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА<sup>1</sup>

**ХС не-ЛВП включает в себя все атерогенные классы липопротеинов<sup>1</sup>**



ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ХС НЕ-ЛВП ТРЕБУЕТСЯ КОНТРОЛЬ ВСЕХ АТЕРОГЕННЫХ ЧАСТИЦ

## Целевые значения ХС не-ЛВП для пациентов с различным уровнем сердечно-сосудистого риска<sup>2</sup>

Основа SCORE-2

**ХС не-ЛВП**  
**< 2,6 ммоль/л**  
желателен для лиц с высоким риском

**ХС не-ЛВП**  
**< 2,2 ммоль/л**  
у лиц с очень высоким риском

**ХС не-ЛВП**  
**< 1,8 ммоль/л**  
для лиц с экстремально высоким риском

Оценка ХС не-ЛВП не требует дополнительных затрат

Формула определения ХС не-ЛВП

Холестерин Не-ЛВП = ОХС - ХС-ЛВП

## ХС не-ЛВП — достоверный индикатор сердечно-сосудистой смертности у пациентов:



с ожирением и метаболическим синдромом



с ССЗ (ИБС, перенесенный инфаркт миокарда)



с СД 2-го типа



с гипертриглицеридемией



с низким уровнем ХС-ЛНП

ХС — холестерин, ТГ — триглицериды; ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХС-ЛПП — холестерин липопротеинов промежуточной плотности; ЛП (а) — липопротеин (а); ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ОХС — общий холестерин.

1. Langlois, Michel R., et al. «Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM.» Clinical chemistry 64.7 (2018): 1006-1033.

2. Клинические рекомендации МЗ РФ Нарушения липидного обмена 2023 г. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) Дата доступа: 31.05.2023.

28], тогда как минимальное число сердечно-сосудистых осложнений в течение 10 лет наблюдения пациентов без ССЗ до включения в исследование, имело место при среднем уровне в крови ТГ < 0,92 мМ [27]. Недавно установлено, что у пациентов с впервые выявленным СА 2 типа, получавших статины и исходно не имевших ССЗ, возрастание ССР в течение 14 лет наблюдения было отмечено уже при увеличении уровня ТГ выше 1,0 мМ [28].

Полученные нами результаты поддерживает правомерность рекомендуемого оптимального уровня ТГ крови < 1,2 мМ [12], поскольку даже небольшое повышение содержания ТГ крови от 1,2 до 1,4 мМ у пациентов с коронарным атеросклерозом в нашем исследовании ассоциировалось с увеличением степени гипертрофии адипоцитов ЭЖТ и цитокиновым дисбалансом в циркуляции. Показано, что обогащенные ТГ липопротеины вносят гораздо больший вклад в формирование остаточного ССР, связанного с воспалением, чем ЛНП: в ходе гидролиза ТГ в ядре липопротеинов под действием липопротеиновой липазы образуются ремнантные частицы, которые могут непосредственно захватываться макрофагами с образованием пенных клеток, не требуя предварительного окисления, в отличие от ЛНП [29]. Данные нашего исследования объективизируют также более выраженные нарушения морфометрических характеристик адипоцитов ЭЖТ при уровнях ХСнеЛВП  $\geq 2,6$  мМ, что поддерживает рекомендацию о более строгом контроле этого показателя (< 2,2 мМ) в качестве вторичной цели у пациентов очень высокого ССР [15], по крайней мере, с точки зрения оценки выраженности гипертрофии и дисфункции эпикардиальных жировых клеток, имеющих связь с ДЛП.

### Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования являются его одномоментный дизайн, отсутствие достижения целевого контроля ХС ЛНП у ряда включенных пациентов, экстраполяция нарушений морфометрических характеристик эпикардиальных адипоцитов на таковые в других депозитах ВЖТ и небольшая выборка пациентов, не позволяющая установить потенциальные гендерные различия содержания в циркуляции ТГ, ХСнеЛВП, апоВ и воспалительных биомаркеров.

### Заключение

У пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом изменения морфометрических показателей адипоцитов эпикардиальной жировой ткани в виде

увеличения среднего размера и доли гипертрофированных адипоцитов имеют взаимосвязь с повышением в крови уровня триглицеридов, холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности, базальной глюкозы, маркеров воспаления и индекса ТУГ, тогда как для адипоцитов подкожной жировой ткани эти ассоциации отсутствуют. Впервые показано, что комбинация трех факторов: мужской пол, уровни в крови базального С-пептида и триглицеридов, независимо от других показателей описывает вариабельность среднего размера адипоцитов эпикардиальной жировой ткани. Концентрации триглицеридов в крови  $\geq 1,4$  мМ, в сравнении с их более низким уровнем, у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом ассоциированы не только с атерогенной дислипидемией, но и с выраженной гипертрофией адипоцитов эпикардиальной жировой ткани, дисгликемией, возрастанием степени инсулинорезистентности и увеличением содержания сывороточных маркеров воспаления, что указывает на высокий остаточный сердечно-сосудистый риск. Даже небольшое повышение содержания триглицеридов, превышающее их оптимальный уровень от 1,2 до 1,4 мМ, ассоциируется с увеличением среднего размера адипоцитов эпикардиальной жировой ткани и цитокиновым дисбалансом. Полученные нами данные поддерживают правомерность выделения оптимальных уровней в крови триглицеридов и холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности, у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом.

Необходимы проспективные исследования, направленные на изучение патофизиологии дисфункции жировой ткани и связанных с ней кардиометаболических нарушений у пациентов с коронарным атеросклерозом, что в дальнейшем может способствовать разработке новых терапевтических мишеней и фармакологических вмешательств, направленных на снижение высокого остаточного сердечно-сосудистого риска.

### Благодарность

Авторы выражают благодарность Н. Ю. Марголис за помощь в статистической обработке данных.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования №122020300043-1.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.04.2024

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circulation Research*. 2016;118(4):547-63. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249
- Camarena V, Sant D, Mohseni M, Salerno T, Zaleski ML, Wang G et al. Novel atherogenic pathways from the differential transcriptome analysis of diabetic epicardial adipose tissue. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(8):739-50. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.05.010

3. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nature Reviews Cardiology*. 2022;19(9):593–606. DOI: 10.1038/s41569-022-00679-9
4. Koshelskaya O.A., Naryzhnaya N.N., Kologrivova I.V., Suslova T.E., Kravchenko E.S., Charitonova O.A. et al. Correlation of epicardial adipocytes hypertrophy with adipokines, inflammation and glucose and lipid metabolism. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):64–74. [Russian: Кошельская О.А., Нарыжная Н.В., Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кравченко Е.С., Харитонов О.А. и др. Взаимосвязь гипертрофии эпикардиальных адипоцитов с адипокинами, воспалением и метаболизмом глюкозы и липидов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):64–74]. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-64-74
5. Kologrivova IV, Naryzhnaya NV, Koshelskaya OA, Suslova TE, Kravchenko ES, Kharitonova OA et al. Association of Epicardial Adipose Tissue Adipocytes Hypertrophy with Biomarkers of Low-Grade Inflammation and Extracellular Matrix Remodeling in Patients with Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2023;11(2):241. DOI: 10.3390/biomedicines11020241
6. Liu F, He J, Wang H, Zhu D, Bi Y. Adipose Morphology: a Critical Factor in Regulation of Human Metabolic Diseases and Adipose Tissue Dysfunction. *Obesity Surgery*. 2020;30(12):5086–100. DOI: 10.1007/s11695-020-04983-6
7. Akhmedzhanov N.M., Butrova S.A., Dedov I.I., Zvenigorodskaya L.A., Kislyak O.A., Koshelskaya O.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. [Russian: Ахмеджанов Н.М., Бутрова С.А., Дедов И.И., Звенигородская Л.А., Кисляк О.А., Кошельская О.А. и др. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(5):4–11]
8. Thalmann S, Juge-Aubry CE, Meier CA. Explant Cultures of White Adipose Tissue. In: *Adipose Tissue Protocols* Yang K, editor - Totowa, NJ: Humana Press, - 2008. – P. 195-199. DOI: 10.1007/978-1-59745-245-8\_14
9. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U et al. Epicardial Fat from Echocardiography: A New Method for Visceral Adipose Tissue Prediction. *Obesity Research*. 2003;11(2):304–10. DOI: 10.1038/oby.2003.45
10. Wang K-Y, Zheng Y-Y, Wu T-T, Ma Y-T, Xie X. Predictive Value of Gensini Score in the Long-Term Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease Who Underwent PCI. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;8:778615. DOI: 10.3389/fcvm.2021.778615
11. Shin K-A. Triglyceride and Glucose (TyG) Index is a Clinical Surrogate Marker for the Diagnosis of Metabolic Syndrome. *Bio-medical Science Letters*. 2017;23(4):348–54. DOI: 10.15616/BSL.2017.23.4.348
12. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2021;42(47):4791–806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab551
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
14. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):250–97. [Russian: Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):250–97]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
15. Sniderman AD, Navar AM, Thanassoulis G. Apolipoprotein B vs Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as the Primary Measure of Apolipoprotein B Lipoprotein-Related Risk: The Debate Is Over. *JAMA Cardiology*. 2022;7(3):257–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.5080
16. Aitken-Buck HM, Moharram M, Babakr AA, Reijers R, Van Hout I, Fomison-Nurse IC et al. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and epicardial adipocyte size with increasing body mass index. *Adipocyte*. 2019;8(1):412–20. DOI: 10.1080/21623945.2019.1701387
17. Vianello E, Dozio E, Arnaboldi F, Marazzi MG, Martinelli C, Lamont J et al. Epicardial adipocyte hypertrophy: Association with M1-polarization and toll-like receptor pathways in coronary artery disease patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2016;26(3):246–53. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.12.005
18. McLaughlin T, Craig C, Liu L-F, Perelman D, Allister C, Spielman D et al. Adipose Cell Size and Regional Fat Deposition as Predictors of Metabolic Response to Overfeeding in Insulin-Resistant and Insulin-Sensitive Humans. *Diabetes*. 2016;65(5):1245–54. DOI: 10.2337/db15-1213
19. Kim JI, Huh JY, Sohn JH, Choe SS, Lee YS, Lim CY et al. Lipid-Overloaded Enlarged Adipocytes Provoke Insulin Resistance Independent of Inflammation. *Molecular and Cellular Biology*. 2015;35(10):1686–99. DOI: 10.1128/MCB.01321-14
20. Kerr AG, Andersson DP, Rydén M, Arner P. Insulin resistance in adipocytes: Novel insights into the pathophysiology of metabolic syndrome. *Clinical Nutrition*. 2024;43(2):468–75. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.012
21. Lamantia V, Bissonnette S, Wassef H, Cyr Y, Baass A, Dufour R et al. ApoB-lipoproteins and dysfunctional white adipose tissue: Relation to risk factors for type 2 diabetes in humans. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017;11(1):34–45.e2. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.09.013
22. 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
23. Chang E, Varghese M, Singer K. Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. *Current Diabetes Reports*. 2018;18(9):69. DOI: 10.1007/s11892-018-1031-3
24. Newell-Fugate AE. The role of sex steroids in white adipose tissue adipocyte function. *Reproduction*. 2017;153(4):R133–49. DOI: 10.1530/REP-16-0417
25. Luo F, Huang W, Guo Y, Ruan G, Peng R, Li X. 17 $\beta$ -estradiol lowers triglycerides in adipocytes via estrogen receptor  $\alpha$  and it may be attenuated by inflammation. *Lipids in Health and Disease*. 2017;16(1):182. DOI: 10.1186/s12944-017-0575-6
26. Veilleux A, Caron-Jobin M, Noël S, Laberge PY, Tchernof A. Visceral Adipocyte Hypertrophy is Associated With Dyslipidemia Independent of Body Composition and Fat Distribution in Women. *Diabetes*. 2011;60(5):1504–11. DOI: 10.2337/db10-1039
27. Abera T, Peterson ED, Pagidipati NJ, Mulder H, Wojdyla DM, Philip S et al. The association between triglycerides and incident cardiovascular disease: What is “optimal”? *Journal of Clinical Lipidology*. 2020;14(4):438–447.e3. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.04.009
28. Kristensen FPB, Christensen DH, Mortensen MB, Maeng M, Kahlert J, Sørensen HT et al. Triglycerides and risk of cardiovascular events in statin-treated patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a Danish cohort study. *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22(1):187. DOI: 10.1186/s12933-023-01921-5
29. Hussain A, Ballantyne CM, Saeed A, Virani SS. Triglycerides and ASCVD Risk Reduction: Recent Insights and Future Directions. *Current Atherosclerosis Reports*. 2020;22(7):25. DOI: 10.1007/s11883-020-00846-8