

Физиологическая и патологическая роль жировой ткани в атерогенезе

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0002

© Н.С. Курочкина, И.В. Сергиенко, А.Б. Попова, Д.Н. Нозадзе, П.П. Малышев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Наталья Сергеевна Курочкина, Игорь Владимирович Сергиенко, Анна Борисовна Попова, Диана Нодарьевна Нозадзе, Павел Прокопьевич Малышев. Физиологическая и патологическая роль жировой ткани в атерогенезе. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3(40): 15-29.

DOI: 110.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0002

Абстракт

Эпидемиологические и экспериментальные исследования продемонстрировали четкую патофизиологическую взаимосвязь между ожирением и атеросклерозом. Формирование атеросклеротической бляшки начинается с повреждения эндотелия. Жировая ткань продуцирует ряд факторов, способствующих адгезии циркулирующих иммунных клеток, которые инициируют прогрессирование атеросклероза. Существует два основных типа жировой ткани: белая жировая ткань и бурая жировая ткань. Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) – это тип жировой ткани, которая окружает кровеносные сосуды. По своим характеристикам ПВЖТ напоминает как бурую, так и белую жировую ткань, она рассматривается как активный компонент стенок кровеносных сосудов и вовлечена в сосудистый гомеостаз. Обзор посвящен жировой ткани (ПВЖТ) и ее связи с атеросклерозом.

Ключевые слова: атеросклероз, жировая ткань, периваскулярная жировая ткань.

Physiological and pathological role of adipose tissue in atherosclerosis

N.S. Kurochkina, I.V. Sergienko, A.B. Popova, D.N. Nozadze, P.P. Malishev

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Epidemiological and experimental studies have demonstrated a clear pathophysiological relationship between obesity and atherosclerosis. The formation of an atherosclerotic plaque begins with the endothelium damage. Adipose tissue produces a number of factors that promote the adhesion of circulating immune cells, which initiate damage of the vessel endothelium and contribute to the progression of atherosclerosis. There are two main types of adipose tissue: white adipose tissue and brown adipose tissue. Perivascular adipose tissue (PVAT) is a type of adipose tissue that surrounds blood vessels. According to its characteristics, PVAT resembles both brown and white adipose tissue. It is considered as an active component of the blood vessels walls and involved in vascular homeostasis. The review focuses on adipose tissue (PVAT) and its link with atherosclerosis.

Keywords: Atherosclerosis, adipose tissue, perivascular adipose tissue.

Жировая ткань необходима для защиты внутренних органов, так же она выполняет эндокринную функцию, вырабатывая большое количество адипокинов, таких как лептин, резистин, адипонектин и воспалительные цитокины. Существует два основных типа жировой ткани: белая жировая ткань и бурая жировая ткань. Избыточное накопление липидов в белой жировой ткани вызывает гипертрофию и дисфункцию адипоцитов, в результате чего повышается секреция проатерогенных адипокинов

и воспалительных цитокинов, что в последствии нарушает функцию эндотелия в кровеносных сосудах. В отличие от белой жировой ткани, бурая жировая ткань использует липиды для получения тепла путем окисления на митохондриальные цепи транспортировки электронов, которая способствует клиренсу липидов плазмы и предотвращает накопление липидов в белой жировой ткани и других органах. Дисфункциональная белая жировая ткань может быть связана с развитием атеросклероза,

тогда как активация бурой жировой ткани может обуславливать антиатерогенный эффект. Эта гипотеза подкрепляется данными о снижении степени гиперхолестеринемии и развития атеросклероза при активации бурой жировой ткани стимуляцией $\beta 3$ -адренорецепторов у гиперлипидемических мышей [1]. Ключевыми моментами в исследованиях бурой жировой ткани являются открытие активных участков и способность «обурения» белой жировой ткани на фоне гормональных изменений или на фоне низкой температуры. Обурение белой жировой ткани в настоящее время определяется как третий тип жировой ткани – бежевая жировая ткань, которая характеризуется высокой экспрессией маркерного белка-1 (UCP-1) расщепления бурых адипоцитов.

Жировые ткани также могут быть классифицированы в соответствии с их анатомическим расположением. Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) – это тип жировой ткани, которая окружает кровеносные сосуды. В последнее время ПВЖТ по своим характеристикам напоминает как бурую, так и белую жировую ткань, она рассматривается как активный компонент стенок кровеносных сосудов и вовлечена в сосудистый гомеостаз. Существуют исследования относительно связи между ПВЖТ и атеросклерозом. ПВЖТ состоит из зрелых адипоцитов, преадипоцитов, стволовых и воспалительных клеток. При атеросклерозе нарушается перекрестное взаимодействие между периваскулярными адипоцитами и клетками стенки кровеносного сосуда, что нарушает функции кровеносных сосудов. Недавние открытия продвинули понимание роли периваскулярных адипоцитов в модуляции сосудистой функции. Однако их влияние на сердечно-сосудистые заболевания еще не полностью выяснено [2].

За последние несколько десятилетий распространенность ожирения удвоилась, что сопровождается повышением риска развития сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Риск сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ожирением, часто связывают с сопутствующими факторами риска, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия. Степень воспаления жировой ткани, которая способствует инсулинорезистентности и системным метаболическим заболеваниям, по-видимому, создает риск ожирения; в этой связи внимание необходимо обратить на локальное воздействие ПВЖТ на сосудистые заболевания. Распространение ПВЖТ и продукция хемокинов вблизи адвентиции крупных артерий были обнаружены на ранних стадиях развития гиперлипидемии в экспериментальных моделях на животных, а также при исследовании артерий человека с имеющимся атеросклерозом. Это приводит к повышенному воспалению, которое, вероятно, играет фундаментальную роль в патогенезе ССЗ.

Исследования показывают, что как анатомически отделенная жировая ткань, она возникает из уникальных клеток-предшественников, которые

обладают отличительными функциональными характеристиками. Периваскулярная ткань, окружающая коронарные артерии, считается частью эпикардальной жировой ткани, так как нет четких анатомических границ, разделяющих их. Однако были описаны функциональные различия. Например, сообщалось, что дифференцированные *in vitro* коронарные периваскулярные адипоциты человека выделяют больше моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) по сравнению с эпикардальными адипоцитами, полученными от тех же здоровых людей. Хотя коронарная ПВЖТ человека имеет морфологию, сходную с белой жировой тканью, адипоциты меньше по размеру, гетерогенны по форме, менее дифференцированы и зрелые. В отличие от этого ПВЖТ, окружающая грудной отдел аорты худых, здоровых людей, демонстрирует морфологию, сходную с бурой жировой тканью; однако большинство исследований сообщают, что белые адипоциты преобладают в депо ПВЖТ человека [3].

Являясь метаболически активной эндокринной тканью, ПВЖТ идеально подходит для непосредственного управления патофизиологией сосудов относительно других жировых депо [3]. У здоровых ПВЖТ играет защитную роль в регулировании метаболизма, воспаления и функции связанных кровеносных сосудов. В условиях хронического избытка калорий периваскулярные адипоциты подвергаются гипертрофии; тканевая гипоксия и механический стресс, возникающие в ПВЖТ, приводят к пагубному изменению секреторного профиля и способности накапливать липиды. Учитывая отсутствие соединительнотканного барьера между ПВЖТ и артериями, попадание цитокинов и жирных кислот в адвентицию сосудов способствует развитию артериального воспаления, в дальнейшем прогрессированию атеросклероза и повышает риск разрыва бляшек. Клинические исследования показывают, что развитие воспаленной и дисфункциональной коронарной ПВЖТ связано с нестабильностью атеросклеротической бляшки и риском смертности от ССЗ [3].

В физиологических условиях ПВЖТ обладает мощными антиатерогенными свойствами, обусловленными её способностью выделять различные биологически активные факторы, которые индуцируют термогенез и метаболизируют жирные кислоты. В отличие от этого, при патологических состояниях (преимущественно ожирении) ПВЖТ становится дисфункциональной, теряет свою термогенную способность и секретирует провоспалительные адипокины, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию и инфильтрацию воспалительных клеток, способствуя развитию атеросклероза. Поскольку ПВЖТ играет немаловажную роль в регуляции ключевых этапов развития атеросклероза, она может представлять собой новую терапевтическую мишень для профилактики и лечения атеросклероза [3].

В 1982 году Hausman и Richardson впервые описали гистохимические и ультраструктурные критерии преадипоцитов в периваскулярной локализации [4]. В 1984 году Souza [5] обнаружили, что стенки сосуда образованы сетями коллагеновых и эластических волокон. Периваскулярная область заполнена соединительной тканью, ограничивающей дольки жировой ткани. В 1991 году Soltis и Cassis определили ПВЖТ и её влияние на реакцию гладкой мускулатуры аорты крыс [6]. В 2001 году Okamoto [7] сообщили об инвазии лейкоцитов в периваскулярный жировой слой в ответ на повреждение коронарных артерий после ангиопластики, предполагая, что воспаление ПВЖТ может быть связано с ССЗ.

Современные отчеты показывают, что ПВЖТ в грудной аорте больше похожа на бурюю жировую ткань, в то время как ПВЖТ в брюшной аорте напоминает подобный, как белой, так бурой жировой ткани фенотипы, которая является промежуточной жировой тканью. Людей, коронарные артерии которых обильно окружены ПВЖТ, наиболее подвержены атеросклерозу [8].

Адипоциты в подкожной белой жировой ткани могут быть дифференцированы от мезенхимальных стволовых клеток (MSCs) в периваскулярных областях. Tang и коллеги [9] обнаружили, что большинство постнатальных белых адипоцитов происходит из пренатально экспрессирующих клеточных линий активированного пролифератором пероксисом рецептора- γ (PPAR- γ), которые расположены в стромальной васкуляризированной фракции (SVF). Профили экспрессии генов показали, что эти PPAR- γ экспрессирующие клеточные линии имеют уникальную молекулярную сигнатуру и фенотипически отличаются от адипоцитов и других стромальных клеток васкулатуры. В частности, стромальная васкуляризованная фракция экспрессирует PPAR- γ клетки, с экспрессией муральных клеточных маркеров гладкомышечного актина (SMA), рецептора тромбоцитарного фактора роста, β -полипептида (PDGFR β) и нейронного/глиального антигена 2 (NG2). Используя PDGFR β или SM22Cre-опосредованные исследования происхождения, Tang et al. [9] далее подтвердили, что PDGFR β -экспрессирующие, но не SM22-экспрессирующие муральные клетки обладают адипогенным потенциалом. Rodeheffer et al. [10] далее определили, что только CD29hi:CD34+ клетки в SVF (около 59% клеток в SVF) являются значимыми популяциями адипогенной дифференцировки. Lee [11] сообщили, что белые адипоциты и индуцированные β 3 агонистами бурые адипоциты в брюшной полости происходят из PDGFR α :CD34+Sca-1+ клеток. Эта же группа также подтвердила, что воздействие холода быстро индуцирует бурый адипогенез в классической бурой жировой ткани. Прослеживание генетической линии показало, что новообразованные бурые адипоциты происходят от резидентных предшественников PDGFR α

[12]. Подобно классическим бурым адипоцитам, бежевые адипоциты экспрессируют UCP-1. Однако бурые и бежевые адипоциты могут иметь разное происхождение в процессе развития. Генетическая делеция PPAR- γ в сосудистых гладкомышечных клетках (VSMCs) с помощью SM22a-Cre показала, что жировая ткань в мезентериальной области и периаортальной области полностью не развита. Однако белая и бурая жировая ткань в гонадных, подкожных, межлопаточных областях была интактной [13]. Позднее, чтобы рассмотреть клеточную гетерогенность различных типов жировой ткани, Long [14] продемонстрировали сходство и различия между бурыми и бежевыми адипоцитами у мышей, применив технологию очистки сродства к переводящим рибосомам. Согласно с сообщением Chang [13], Long [14] задокументировали сигнатуру экспрессии гладкомышечных генов (Acta2, Tagln, Myh11, Myl9 и Cnn1) в бежевых адипоцитах, но не в межлопаточных классических бурых адипоцитах. Подвергая мышей Myh11GFP/tdTomato воздействию холодной температуры в течение 2 недель, которая, как известно, индуцирует обурение белой жировой ткани, было продемонстрировано, что бежевые адипоциты возникают из предшественника Myh11+. Кроме того, UCP1-позитивные липидные капельки, содержащие адипоциты, были обнаружены в PRDM16-сверхэкспрессирующих зрелых VSMCs, подвергнутых последующей обработке трийодтиронином, росиглитазоном и инсулином, что указывает на то, что зрелые VSMCs могут давать начало адипоцитам с сигнатурой термогенной экспрессии [14]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, возникают ли термогенные адипоциты из SM22a+ или Myh11+ зрелых VSMCs или SMC-подобных стволовых клеток. Таким образом, эти отчеты указывают на то, что ПВЖТ отличается от жировой ткани, так как имеет другое происхождение.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что ПВЖТ является активным компонентом стенки кровеносных сосудов и способствует сосудистому гомеостазу, производя ряд биологически активных молекул, включая адипокины (например, лептин, адипонектин, оментин, висфатин, резистин, апелин), цитокины/хемокины (например, интерлейкин-6, ИЛ-6; фактор некроза опухоли- α , ФНО- α ; моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, MCP-1), газообразные молекулы (напр. оксид азота, NO, и сероводород, H₂S), простаглицлин, ангиотензин-1-7 (Ang 1-7), Ang II, метилпальмитат и активные формы кислорода (АФК) [15]. Таким образом, биоактивные факторы, производные ПВЖТ, координированно способствуют регуляции сосудистого тонуса. ПВЖТ-производные релаксирующие факторы (PVRF), такие как адипонектин, NO, H₂S, простаглицлин, ангиотензин 1-7 и метилпальмитат могут способствовать расширению кровеносных сосудов путем воздействия на медиальный и эндотелиальный слой кровеносных сосудов, в то время

как сократительные факторы (PVCF), производные ПВЖТ, такие как Ангиотензин II, ROS могут вызвать сужение кровеносных сосудов [15]. Поэтому ПВЖТ активно участвует в регуляции артериального давления. Циркадный ритм является одним из основных физиологических регуляторов кровяного давления и контролируется супрахиазматическим ядром (SCN), где гены циркадных часов координированно экспрессируются в соответствии со световыми циклами. Недавно было сообщено, что гены циркадных часов экспрессируются в ПВЖТ, которые транскрипционно контролируют местную продукцию ангиотензина II, предполагая, что ПВЖТ участвует в циркадной регуляции кровяного давления [15].

Расположение ПВЖТ, примыкающей к близлежащей адвентиции кровеносных сосудов без физического анатомического барьера, облегчает ее способность управлять очаговой сосудистой средой через паракринные и вазокринные пути [3]. Традиционная модель патогенеза атеросклероза «изнутри наружу» сосредоточена на дисфункции эндотелиальных клеток, воспалении и образовании пенистых клеток интимы как основной причины атеросклеротического поражения сосудов. Однако большинство исследователей систематически удаляли ПВЖТ до проведения биохимических тестов, иммуноштейнинга или функциональных исследований, поскольку ПВЖТ считалась инертной, несосудистой тканью [16]. Например, у предрасположенных к атеросклерозу мышей с гиперлипидемией и дефицитом аполипопротеина E (апоE) основным местом накопления воспалительных клеток сосудов является скорее адвентиция, а не интима. В аорте человека, пораженной атеросклерозом, воспалительные клетки были обнаружены плотно сгруппированными в ПВЖТ на адвентициальном краю [3].

Интерес к биологии ПВЖТ был вызван в значительной степени исследованиями, изучающими фенотип ПВЖТ человека, полученной от пациентов, перенесших оперативные вмешательства. Эпикардальная жировая ткань, удаленная у пациентов при проведении операции аортокоронарного шунтирования, продемонстрировала достоверно более высокие уровни хемокинов (например, MCP-1) и воспалительных цитокинов (например, интерлейкин (IL)-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF)- α) по сравнению с подкожно-жировой клетчаткой, полученной от тех же больных [17]. Напротив, было обнаружено, что экспрессия противовоспалительного адипонектина была значительно ниже в образцах эпикардального жира у пациентов со значимым коронарным атеросклерозом по сравнению с таковым без него, что свидетельствует о дисбалансе воспаления ПВЖТ при атеросклерозе. Кроме того, сообщалось о локализации и инфильтрации макрофагами в ПВЖТ человека с резистинном – адипокином, который, как было показано, увеличивает проницаемость эндотелиальных кле-

ток *in vitro*, проливая свет на многочисленные механизмы, посредством которых ПВЖТ может вносить вклад в патогенез атеросклероза [17].

Эпикардальная часть коронарных артерий человека богата ПВЖТ и особенно восприимчива к атеросклерозу. При исследовании фенотипа ПВЖТ и *invitro* дифференцированных адипоцитов, окружающих коронарные артерии здоровых людей. Дифференцированные перикоронарные, периваскулярные адипоциты выделяют значительно больше IL-8, IL-6 и MCP-1, чем адипоциты, полученные из других жировых депо, что позволяет предположить, что они необходимы для усиления адвентициального воспаления и рекрутирования воспалительных клеток. Более того, остеопротегерин, член семейства TNF, который коррелирует с прогрессированием атеросклероза и нестабильностью атеросклеротических бляшек, был сильно повышен в коронарных периваскулярных адипоцитах человека [3]. Эти и другие исследования показывают, что ПВЖТ может быть более восприимчивой к воспалению, чем другие региональные жировые депо. Действительно, трансплантация белой ПВЖТ брюшной аорты, полученной от мышей с высоким содержанием жира, способствовала развитию воспаления (повышенная экспрессия TNF- α и MCP-1), эндотелиальной дисфункции и атеросклероза в грудной аорте [3].

ПВЖТ также содержит эндогенные противовоспалительные пути, которые могут функционировать для ограничения степени местного воспаления. Белок-1, родственник рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP1), является трансмембранным белковым рецептором типа 1, который повсеместно экспрессируется, особенно в жировой ткани, и играет роль в эндоцитарной и клеточной передаче сигнала [18]. Сообщалось, что дисфункция LRP1 в печени, гладкомышечных клетках (SMCs) и макрофагах усиливает атеросклероз [17]. При исследовании LRP1 в ПВЖТ, [18] обнаружено, что LRP1-дефицитная ПВЖТ проявляла провоспалительный фенотип и повышенную экспрессию резистина. Кроме того, трансплантация LRP1-дефицитной ПВЖТ в сонную артерию приводила к трехкратному увеличению развития атеросклероза по сравнению с контролем, связанному с увеличением рекрутирования макрофагов и экспрессии MCP-1, IL-6 и TNF- α . LRP1-дефицитная ПВЖТ показывала нарушение хранения липидов, предполагая увеличение свободных жирных кислот, которые могут усиливать липотоксичность и адвентициальную воспалительную сигнализацию.

Окисленные липопротеины являются атерогенными и способствуют развитию сосудистого воспаления благодаря нескольким механизмам. При использовании иммуногистохимии, отмечается наличие окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в коронарной ПВЖТ человека. Это наблюдалось во всех коронарных образцах ПВЖТ,

независимо от выраженности коронарного поражения, что позволяет предположить, что накопление липопротеинов может происходить до образования атеросклеротических жировых полос. Тщательное изучение структуры отложения окисленных ЛНП привело к предположению, что макрофаги поглощают окисленные ЛНП в пределах коронарной ПВЖТ и мигрируют в интиму через интерстициальное пространство или через сосудистую стенку, в то время как окисленные частицы ЛВП, вероятно, поступают из ПВЖТ в интиму главным образом через сосудистую стенку. Эти данные позволяют предположить, что ПВЖТ может быть нераспознанным поставщиком окисленных липопротеинов в интиму сосудов.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) вносит важный вклад в воспаление сосудов и развитие атеросклероза. У мышей с апоЕ-дефицитом, которых кормили пищей с высоким содержанием холестерина, компоненты РАС [т.е. ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент и рецептор ангиотензина II типа 1а (АТ1а)] были специфически повышены в ПВЖТ в сочетании с повышенными маркерами макрофагов (например, CD68 и CD206); [19] трансплантация ПВЖТ от этих мышей мышам-реципиентам с дефицитом апоЕ приводила к поразительному увеличению развития атеросклероза. Интересно, что воспаление и прогрессирование атеросклероза были значительно снижены при лечении этих мышей блокатором рецепторов ангиотензина II или путем трансплантации ПВЖТ от мышей, не имеющих рецепторов АТ1, что предполагает АТ1-рецептор-зависимый механизм воспаления, регулирующий фенотип ПВЖТ в патогенезе атеросклероза.

Потенциальные атеропротективные эффекты ПВЖТ

В то время как большая часть интереса к биологии ПВЖТ сосредоточена на её способности стимулировать воспаление и атеросклероз при ожирении, то здоровая ПВЖТ может быть депо для иммунных клеток, которые ослабляют развитие атеросклероза. Показано, что В-1 клеточные IgM ослабляют продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами M1 в висцеральной жировой ткани [20]. У молодых мышей с апоЕ-дефицитом, В-1 клетки, обильно секретирующие IgM, присутствовали в более высоких количествах в ПВЖТ по сравнению с аортой, и соотношение В-1/В-2 ПВЖТ указывает на противовоспалительное влияние ПВЖТ. Кроме того, данные иммуногистохимии коронарной ПВЖТ человека показали, что В-клетки были найдены агрегированными в непосредственной близости к коронарной артерии в жир-ассоциированных лимфоидных кластерах. В частности, уровни IgM к окислительно-специфическим эпитопам ЛНП обратно ассоциировались с уровнями MCP-1 в плазме и развитием атеросклероза у людей [20].

Здоровая ПВЖТ также обладает антиконтрактильными свойствами, которые аннулируются при ожирении, вызывая тем самым повышенный артериальный тонус, который считается ключевым механизмом гипертензии, связанной с ожирением, и сосудистой дисфункции. Ожирение сопровождается значительным снижением количества резидентных эозинофилов в ПВЖТ, что может приводить к потере антиконтрактильной функции. Действительно, ПВЖТ от мышей с дефицитом эозинофилов утрачивала свой антиконтрактильный эффект, который был восстановлен после того, как очищенные эозинофилы были добавлены обратно в те сосуды с интактной ПВЖТ. Эти данные свидетельствуют о существовании эозинофильного растворимого антиконтрактильного фактора, высвобождаемого ПВЖТ. Механистически этот фактор был зависим от В3-адренорецепторов, что приводило к нисходящим путям сигнализации адипонектина и оксида азота, независимых от других иммунных клеток. Эти находки являются первыми, чтобы идентифицировать эозинофилы как новые терапевтические мишени для ожирения, связанного с ССЗ.

Дендритные клетки, антиген-презентирующие клетки, находятся на границе адвентиции и ПВЖТ, где они могут способствовать продукции провоспалительных цитокинов из Т-клеток, содержащихся в ПВЖТ. Увеличение артериального тонуса, обусловленного хроническим воспалением и сосудистой дисфункцией, связано с накоплением ДК в ПВЖТ в мышечной модели с сахарным диабетом 2 типа (Т2ДМ), а истощение ДК улучшало как сосудистую дисфункцию, так и провоспалительную среду, поддерживая критическую роль ДК в воспалении ПВЖТ, связанной с атеросклерозом. Экспрессия адипонектина, противовоспалительного адипокина, была снижена в ПВЖТ этих мышей, что предполагает возможную механистическую связь между адипокином в ПВЖТ и прогрессированием атеросклероза при Т2ДМ. Интересно, что воспаление ПВЖТ, но не системное воспаление, наблюдалось в предиабетической модели крыс без ожирения и без гипертензии, которое было улучшено антидиабетическими препаратами, такими как метформин и пиоглитазон, также поддерживая потенциальную ассоциацию воспаления ПВЖТ и диабета [21].

ПВЖТ грудной аорты от здоровых мышей пересаживали в инфраренальную аорту мышей с апоЕ-дефицитом, что приводило к уменьшению атеросклероза в супраренальной аорте животных-реципиентов через системные эндокринные механизмы. Повышенная экспрессия мРНК трансформирующего фактора роста (TGF)- β 1 и положительный TGF- β 1, локализующийся с M2-подобными макрофагами, были обнаружены в трансплантированной ПВЖТ. Этот отдаленный антиатерогенный эффект трансплантированной ПВЖТ был нейтрализован назначением инъекций TGF- β 1-антител, что согласуется с выводом о том, что

у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом наблюдается значительное снижение циркулирующего активного TGF- β 1. Кроме того, в пересаженной ПВЖТ наблюдалось накопление альтернативно активированных макрофагов в сочетании с увеличением процента эозинофилов и, в зависимости от времени, увеличением экспрессии противовоспалительного IL-4 после трансплантации. Следует отметить, что трансплантированная ПВЖТ в данном исследовании была фенотипически бурой, поэтому уместность к атеросклерозу у людей менее ясна.

Большинство опубликованных до сих пор исследований приписывают функцию ПВЖТ секретлируемым адипоцитокинам. Исследователи [22] выявили и подчеркнули важность мезенхимальных стволовых клеток (PV-ADSCs) ПВЖТ в ремоделировании сосудов. При проведении анализа РНК-секвенирования отдельной клетки были идентифицированы две уникальные популяции (кластеры) PV-ADSCs с различными сигнатурами экспрессии генов, сигнальными путями и метаболическими профилями. В кластере 1 сигнальные пути характеризовались активацией рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и активацией рецепторов пролифератора пероксисом (PPAR), которые необходимы для ангиогенеза, а в кластере 2 – связыванием тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и инсулиноподобного фактора роста (IGF), сигнализацией PI3K-Akt и сигнализацией TGF- β , которые необходимы для дифференцировки SMC. Используя PV-ADSCs, меченные красным флуоресцентным белком, исследователи продемонстрировали участие этих клеток в ремоделировании сосудов *in vivo* через миграцию из адвентиции через интиму. Кроме того, исследования *in vitro* продемонстрировали дифференцировку PV-ADSCs в SMCs после стимуляции TGF- β 1 [23].

Дифференцировка резидентных PV-ADSCs в SMCs сопровождается метаболическим перепрограммированием функции митохондрий и липидного обмена, которые, как полагают, стимулируют дифференцировку SMC [22]. Интересно, что это метаболическое перепрограммирование и дифференцировка PV-ADSC были обнаружены индуцированными микроРНК (miR) – 378a-3p. Исследования в литературе показали, что при атеросклерозе адвентициальные стволовые клетки перемещаются к местам повреждения эндотелия и дифференцируются в ответ на их соответствующие микроокружения; это исследование представляет первые данные, предполагающие, что PV-ADSCs могут участвовать в патофизиологии в интиме. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения роли PV-ADSCs в патогенезе атеросклероза, а также для изучения эффективности miR-378a-3p в качестве потенциальной терапевтической мишени для регуляции дифференцировки PV-ADSCs в SMCs.

ПВЖТ и адвентициальная vasa vasorum

Vasa vasorum – это сеть микрососудов, происходящих главным образом из адвентиции артерий, которая служит для доставки кислорода и питательных веществ к слоям артериальной стенки. Считают, что при атеросклерозе утолщение неоинтимы ограничивает люминальную диффузию кислорода, вызывая тем самым гипоксию более глубоких слоев сосудистой стенки, что, в свою очередь, стимулирует ангиогенез адвентициальной vasa vasorum. Действительно, исследования на животных предположили, что нарушение vasa vasorum могло способствовать медиальному некрозу и утолщению интимы, что привело к представлению о том, что vasa vasorum является атеропротективной [24]. Однако более поздние исследования бросили вызов этой догме. Во-первых, в модели гиперхолестеринемии у свиней пролиферация vasa vasorum была обнаружена в течение первых нескольких недель диеты с высоким содержанием жира, еще до начала эндотелиальной дисфункции, что позволяет предположить, что факторы, отличные от гипоксии интимы, ответственны за ее пролиферацию. Во-вторых, в той же модели профилактика пролиферации vasa vasorum с использованием фармакологического подхода ослабляла атеросклероз [25]. Кроме того, все чаще признается, что пролиферация vasa vasorum способствует прогрессированию атеросклеротического поражения у людей [26]. Посмертные ретроспективные исследования показали, что плотность vasa vasorum положительно коррелирует с прогрессирующим истончением фиброзной покрышки; эти хрупкие неососуды, возникающие на границах некротического ядра бляшки, могут пропускать макромолекулы, включая нагруженные холестерином эритроциты, которые поглощаются макрофагами, тем самым способствуя воспалению и быстрому росту бляшки [26]. Вместе взятые, эти исследования показывают, что пролиферация vasa vasorum способствует уязвимости бляшек; таким образом, понимание механизмов, которые способствуют пролиферации и функции vasa vasorum при атеросклерозе, имеет решающее значение для разработки новых подходов к профилактике и лечению ишемической болезни сердца.

Использование модели трансплантации ПВЖТ в сонные артерии мышей, продемонстрировало значительное увеличение адвентициальной неоваскуляризации по сравнению с фиктивным контролем. Этот механизм был частично опосредован MCP-1, поскольку ПВЖТ от мышей с MCP-1 не демонстрировала таких же мощных ангиогенных свойств. Кроме того, в том же исследовании дифференцированные периваскулярные адипоциты человека демонстрировали большой ангиогенный потенциал по сравнению с подкожными и периренальными адипоцитами, полученными от тех же пациентов. Таким образом, в дополнение к усилению воспаления, периваскулярные адипоциты

могут быть готовы для того, чтобы стимулировать ангиогенез, приводя к пролиферации *vasa vasorum*.

От донорских мышей, получавших диету с высоким содержанием жира в течение 4 недель, трансплантировали ПВЖТ рядом с сонной артерией мышам с дефицитом апоЕ, склонных к атеросклерозу [27]. Трансплантированная ПВЖТ приводила к повышенной уязвимости бляшки с более высоким количеством внутрибляшечных макрофагов, увеличению размера липидного ядра, повышению экспрессии матриксной металлопептидазы.

Трансплантированная ПВЖТ способствовала внутрибляшечному ангиогенезу наряду с повышением ряда проангиогенных факторов, MCP-1, IL-6 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), а также антиангиогенного фактора 4. Большинство этих изменений было улучшено введением ингибитора стресса эндоплазматического ретикула (ER) в трансплантированную ПВЖТ, предполагая, что паракринный стресс ER может способствовать дисфункции ПВЖТ. Используя модели *in vitro*, представлено доказательство того, что индукция GM-CSF ER-стрессом в ПВЖТ может способствовать патогенезу уязвимых бляшек через ядерный фактор κB (NF- κB)-зависимый механизм. GM-CSF является провоспалительным, проангиогенетическим, кроветворным фактором роста, который может играть значительную роль в дестабилизации бляшек, способствуя апоптозу макрофагов и некрозу бляшек. В совокупности эти данные позволяют предположить, что стресс ER в ПВЖТ может способствовать дестабилизации атеросклеротических бляшек, а ингибитор стресса ER может служить перспективным терапевтическим средством для лечения атеросклеротических бляшек высокого риска.

В дополнение к стимулированию неоваскуляризации, VEGF, продуцируемый ПВЖТ, может увеличивать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (VSMC). ПВЖТ индуцировала пролиферацию VSMC через VEGF-зависимый механизм. Добавление олеиновой кислоты вызывало синергический пролиферативный ответ, который был значительно больше, чем при использовании кондиционированных сред из подкожной или висцеральной жировой ткани. ПВЖТ у тучных пациентов с сахарным диабетом 2 типа демонстрировала высокий уровень VEGF-секции, наряду с повышенной экспрессией VEGF-R1 и -2, а также сильное пролиферативное действие на VSMC. Специфичные к VEGF антитела только частично ослабляли пролиферацию VSMC, предполагая, что другие адипокины, такие как IL-6, IL-8 или MCP-1 также могут вносить свой вклад. Эти результаты показывают, что дисфункциональная ПВЖТ может играть особенно важную роль в продвижении атеросклероза у больных с ожирением и сахарным диабетом [28].

Антиатерогенные эффекты ПВЖТ

Атерогенез тесно связан с эндотелиальной дисфункцией, которая характеризуется сниженной биодоступностью оксида азота (NO). NO продуцируется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), которая обладает множеством антиатерогенных свойств, включая контроль пролиферации гладкой мускулатуры сосудов и ингибирование агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и воспаления сосудов. Недавние исследования показали, что eNOS экспрессируется не только в эндотелии, но и в ПВЖТ [29]. Кроме того, ПВЖТ-производная NO может быть непосредственно визуализирована с помощью флуоресценции. У здоровых людей базальная продукция NO мелкими артериями снижается при удалении ПВЖТ, что позволяет предположить, что ПВЖТ способствует выработке сосудистой NO [30]. Кроме того, ПВЖТ может секретировать адипонектин, который, как известно, нормализует функцию эндотелия по механизму, включающему увеличение фосфорилирования eNOS. Другой механизм, с помощью которого ПВЖТ защищает от развития атеросклероза, включает термогенную способность приводить к клиренсу липидов плазмы из васкулатуры, что является еще одним критическим фактором в патогенезе атеросклероза [30].

В брюшной ПВЖТ больше белых адипоцитов, в то время как грудная ПВЖТ содержит больше бурых адипоцитов [31]. Интересно, что анализ микрочипов показал, что паттерны экспрессии генов в грудной ПВЖТ почти идентичны паттернам экспрессии генов в межлопаточной бурой жировой ткани у мышей. В отличие от BeAT, грудная ПВЖТ сохраняет буро-подобный фенотип при диете с высоким содержанием жиров [31]. Эти данные свидетельствуют о том, что грудная ПВЖТ больше напоминает классическую бурую жировую ткань, чем промежуточную жировую ткань с точки зрения морфологии и функции. В физиологических условиях и белая, и бурая жировые ткани обладают общими антиатерогенными свойствами. Белая жировая ткань действует как липидное депо, предотвращая повышение уровня липидов в кровеносном русле, в то время как бурая жировая ткань потребляет большое количество жирных кислот через термогенез. Действительно, активация бурой жировой ткани у мышей защищает их от развития атеросклероза [1]. Хотя ПВЖТ в различных местах может демонстрировать различную морфологию и функцию, принято считать, что ПВЖТ ингибирует атеросклероз в физиологических условиях благодаря своим термогенным свойствам. Производные ПВЖТ, такие как адипонектин, могут подавлять образование бляшек и уменьшать воспаление, что указывает на то, что эндокринная функция ПВЖТ также обладает атеропротекторным действием. Кроме того, все больше данных указывает на то, что некоторые эндогенные биологически активные газообразные молекулы, такие как H₂S,

могут уменьшать атеросклероз [32]. Хотя ПВЖТ может секретировать такие антиатерогенные газообразные молекулы, необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить, может ли это быть еще одним механизмом, лежащим в основе антиатерогенных эффектов ПВЖТ. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что ПВЖТ обладает антиатерогенными свойствами, включающими улучшение функции эндотелия, метаболических и воспалительных реакций.

Проатерогенные эффекты ПВЖТ

Эпидемиологические исследования подтвердили, что атеросклероз начинается в детском возрасте. The Bogalusa Heart Study показало, что начальные атеросклеротические поражения были выявлены в артериях молодых людей в возрасте 6–30 лет [33]. Исследование PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) показало, что субклинический атеросклероз присутствует у 71% мужчин и 48% женщин в возрасте от 40 до 54 лет [8]. Эти популяционные исследования убедительно показывают, что атеросклеротические поражения начинаются в очень молодом возрасте. Бурая жировая ткань имеется у маленьких детей, и постепенно, с возрастом заменяется белой жировой тканью. Однако бурая жировая ткань присутствует у взрослых людей и может быть активирована при определенных условиях, таких как холодовые стимулы. Ketonen сообщали, что индуцированная ожирением эндотелиальная дисфункция у мышей C57BL/6 вызвана усиленной экспрессией воспалительных цитокинов и повышенным окислительным стрессом в ПВЖТ [34]. В соответствии с этим, Манка установлено, что трансплантация ПВЖТ от тучных мышей к мышам без ожирения усугубляла формирование поражения с усилением воспалительной клеточной инфильтрации и патологического ангиогенеза в адвентиции [35].

Воспаление в жировой ткани при ожирении тесно связано с развитием атеросклероза. Расширение белой и бурой жировых тканей вследствие ожирения приводит к повышению базального липолитического показателя, что приводит к усиленному высвобождению жирных кислот, сопровождающихся секрецией провоспалительных факторов, способствующих развитию инсулинорезистентности (ИР) и воспаления. Кроме того, ИР приводит к снижению клиренса жирных кислот, которые эктопически откладываются в мышцах или печени, и усиливает в свою очередь инсулинорезистентность [36]. Кроме того, жирные кислоты могут активировать Toll-like receptor (TLR) 2 и TLR4, которые модулируют сигнальный путь NF- κ B в макрофагах, играющих ключевую роль в развитии атеросклероза [36]. Индуцированная ожирением дисфункциональная бурая жировая ткань подвергается трансформации в белую жировую ткань, которая усугубляет

атерогенез, о чем свидетельствуют накопление липидов и митохондриальная дисфункция. При ожирении ПВЖТ, независимо от её фенотипа или анатомического расположения, также становится дисфункциональной и высвобождает повышенные уровни провоспалительных факторов, цитокинов и хемокинов непосредственно в сосудистую стенку, индуцируя эндотелиальную дисфункцию и воспаление. Поскольку ожирение, вероятно, вызывает трансформацию буроподобной ПВЖТ в белую жировую ткань, термогенная емкость ПВЖТ снижается. Таким образом, вызванная ожирением дисфункция ПВЖТ может вызывать дисфункцию эндотелия, инфильтрацию иммунных клеток, миграцию и пролиферацию VSMCs, которые способствуют развитию атеросклероза. Поскольку ПВЖТ находится рядом с кровеносными сосудами, паракринные эффекты дисфункциональной ПВЖТ могут иметь более выраженные последствия для прогрессирования атеросклероза, чем жировые ткани в других депо [36].

Адипокины, производные ПВЖТ, и атеросклероз

Адипокины, полученные из адипоцитов, могут модулировать несколько физиологических функций, таких как метаболизм глюкозы и липидов, термогенез, нейроэндокринную функцию, кровяное давление и иммунитет. Дисфункциональные адипоциты в условиях избыточного веса/ожирения способствуют несбалансированному высвобождению адипокинов, что было предложено в качестве потенциальной связи между ПВЖТ и атеросклерозом. Прогрессирование атеросклероза тесно связано с эндотелиальной функцией, транспортом холестерина, воспалением и иммунным ответом. Известно, что адипонектин защищает от развития атеросклероза. Адипонектин может подавлять генерацию ROS, подавлять экспрессию молекул адгезии и ингибировать апоптоз. Кроме того, недавние данные подчеркивают, что адипонектин является негативным модулятором врожденного иммунного ответа и может подавлять высвобождение провоспалительных факторов, экспрессию TLR4 [37], способствовать оттоку холестерина из макрофагов и поляризации макрофагов в сторону фенотипа M2. Последовательно, как агонист AMPK (AMPK-активированная протеинкиназа), адипонектин обладает антиатерогенными свойствами. Кроме того, васпин, апелин и оментин-1 оказывают протективное действие путем ингибирования образования ROS, усиления холестеринавого оттока и снижения активации воспалительных макрофагов. В отличие от адипонектина, вредные адипокины, такие как лептин, чемерин и резистин, были связаны с пролиферацией эндотелиальных клеток, ангиогенезом, образованием ROS и экспрессией молекул адгезии. В частности, было показано, что лептин способствует инфильтрации макрофагов, пролиферации

VSMCs и высвобождению TNF- α и IL-6. Кроме того, резистин способствует рекрутированию макрофагов в жировой ткани и атеросклеротической бляшке, в то время как рекрутирование лейкоцитов коррелирует с чемерином [38]. Клинические данные, указывающие на несбалансированный профиль адипокинов (снижение уровня адипонектина, апелина, оментина-1 в сыворотке крови и повышение концентрации лептина, резистина, чемерина в сыворотке крови) у больных коронарным атеросклерозом [39, 40], дополнительно подчеркивают важность адипокинов как биомаркеров атеросклероза

Адипокины, высвобождаемые ПВЖТ, включают адипонектин, лептин, резистин, висфатин, чемерин, липокалин-2 (LCN2), жирнокислотный связывающий белок (FABP), которые демонстрируют прямое влияние адипокинов на прогрессирование атеросклероза. Было показано, что адипонектин ингибирует атеросклероз, стимулируя аутофагию макрофагов через сигнальный путь Akt/FOXO3, и улучшает продукцию NO, активируя eNOS через фосфорилирование PI3/Akt. Напротив, лептин способствует тому, чтобы VSMC подвергались переходу в синтетический фенотип через p38 MAPK-зависимый путь, который может быть ингибирован антагонистом лептина. Было также показано, что лептин, высвобождаемый ПВЖТ, усиливает коронарную эндотелиальную дисфункцию через протеинкиназный путь C-beta [41]. Три недавно открытых адипокина: висфатин, LCN-2, FABP представляют собой еще одно звено между жировой тканью и атеросклерозом благодаря их способности активировать макрофаги и регулировать их фенотипы. Было продемонстрировано, что висфатин секретируется ПВЖТ и стимулирует пролиферацию VSMCs через внеклеточные сигнально-регулируемые киназы (ERK) 1/2 и сигнальные пути p38 MAPK. FABP4, локально продуцируемый периваскулярным жиром, увеличивал экспрессию генов воспалительных маркеров и являлся независимым предиктором тяжести коронарного стеноза [42]. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы показать, может ли ПВЖТ секретировать все те адипокины, которые имеют множественные функции во время процесса атеросклероза.

Вместе взятое, в физиологическом состоянии ПВЖТ оказывает антиатерогенные эффекты частично за счет уменьшения воспаления, которые в значительной степени опосредованы защитными адипокинами, такими как адипонектин. Однако в условиях ожирения, при котором воспалительные адипокины, такие как лептин, повышены, защитное действие ПВЖТ снижается. Таким образом, баланс между про – и анти – воспалительными адипокинами определяет влияние ПВЖТ на процессы ремоделирования сосудов.

Инициация поражения – эндотелиальная дисфункция

Эндотелий функционирует как селективный проницаемый барьер между кровью и окружающими тканями. Эндотелий также продуцирует эффекторные молекулы, которые регулируют ключевые процессы, такие как воспаление, сосудистый тонус, ремоделирование сосудов и тромбоз. Хорошо известно, что эндотелиальная дисфункция является отличительной чертой инициации атеросклероза. Поврежденный эндотелий способствует развитию атеросклероза за счет повышения адгезии лейкоцитов, проницаемости сосудов для липопротеидов, агрегации тромбоцитов и выработки цитокинов. Как упоминалось ранее, ПВЖТ высвобождает ряд защитных агентов в физиологических условиях, таких как NO, H2S и адипонектин. Они хорошо известны как защитные эндотелиальные факторы, обладающие антиатерогенными свойствами. Действительно, недостаток NO и H2S ускоряет прогрессирование атеросклероза. У животных с ожирением снижается содержание производных ПВЖТ NO, H2S и адипонектина, а гипертрофия адипоцитов в ПВЖТ способствует эндотелиальной дисфункции в связи с повышением окислительного стресса НАДФН-оксидазой и усилением воспаления [34]. Но в исследовании на людях их данные указывают на повышенную экспрессию адипонектина в периваскулярной ткани, что может служить компенсаторным механизмом для сохранения функции эндотелия у пациентов с ожирением [43].

Влияние ПВЖТ на развитие экспериментального атеросклеротического поражения было изучено менее широко. В гомеостатических условиях преобладают противовоспалительные эффекты ПВЖТ, а секреция провоспалительных паракринных агентов относительно низкая. В одном из немногих исследований, было показано, что адипонектин подавляет периваскулярное атеросклеротическое поражение сонных артерий у apoE мышей на диете с высоким содержанием жира за счет увеличения аутофагии макрофагов. Макрофаги накапливаются в сосудистой стенке и поглощают модифицированные липопротеины (в основном окисленные ЛНП) с образованием пенных клеток, что является отличительной чертой раннего атерогенеза. Эта модификация, предположительно, вовлекает ROS, секреторные фосфолипазы A2 (sPLA2), продуцируемые ECs и макрофагами [44]. Быстрое поглощение макрофагами высокомодифицированных частиц ЛНП связано со скэвнджер-рецепторами CD36, которое регулируется PPAR- γ . Как было выяснено выше, дисфункциональная ПВЖТ продуцирует воспалительные адипокины/цитокины, такие как лептин, ФНО- α и ИЛ-6, которые индуцируют продукцию эндотелием VCAM-1, ICAM-1 и MCP-1, способствуя адгезии и миграции моноцитов в субэндотелиальный слой интимы [45]. Оказавшись внутри интимы, моноциты приобретают свойства

резидентных макрофагов и секретируют провоспалительные цитокины, такие как IL-6, IFN- γ и TNF- α , усугубляя рекрутирование воспалительных клеток, повреждение эндотелия и окисление ЛНП, затем накопление модифицированных частиц ЛНП в этих макрофагах в конечном итоге превращает их в пенистые клетки. С другой стороны, наши предыдущие данные показали, что селективное истощение ПВЖТ у мышей с делецией PPAR- γ в SMCs было связано с эндотелиальной дисфункцией. Далее мы демонстрируем, что специфическая делеция PPAR- γ бурых адипоцитов ухудшает развитие ПВЖТ и усиливает атеросклероз у мышей, предполагая, что PPAR- γ может быть ключевым звеном между ПВЖТ и развитием атеросклеротического поражения [46]. Активированные макрофаги экспрессируют эффекторные молекулы, такие как матриксные металлопротеиназы, которые способствуют разрыву атеросклеротических бляшек. Повышенная экспрессия воспалительных адипокинов/цитокинов в дисфункциональной ПВЖТ усиливает эндотелиальную дисфункцию, приводя к рекрутированию макрофагов и активации, которые способствуют формированию и прогрессированию атеросклероза.

Окислительный стресс, воспаление и ИР играют ключевую роль в развитии атеросклероза, сахарного диабета и их осложнений. Клинической гипергликемии всегда предшествует многолетняя ИР, которая ассоциируется с ожирением. Действительно, значительная часть больных сахарным диабетом страдают ожирением. Жировая ткань является основным источником свободных жирных кислот (FFA) и провоспалительных молекул. Гипертрофия жировой ткани высвобождает обильные FFA, связывающие TLRs с фосфорилированием субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1), приводящее к понижению регуляции транспортера глюкозы-4 (GLUT-4). Внутриклеточное окисление накопленных свободных жирных кислот генерирует ROS, что приводит к воспалению сосудов, синтезу конечных продуктов гликирования (AGEs) и активации протеинкиназы C (PKC) [47]. Исходным триггером сосудистой функции при сахарном диабете является гипергликемия, связанная со снижением биодоступности NO и накоплением ROS, что приводит к эндотелиальной дисфункции. На самом деле, перепроизводство ROS митохондриями является причинно-следственной связью между высокой концентрацией глюкозы и биохимическими путями развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. Продукция ROS, индуцированная гипергликемией, запускает несколько клеточных механизмов, таких как активация PKC и NF- κ B-опосредованное воспаление [47]. PKC и его нижестоящие мишени играют важную роль в дисфункции сосудов. PKC не только запускают eNOS-связывание, но и повышают синтез эндотелина-1, способствуя вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов. Кроме того, накопление

супероксидного аниона также запускает сверхрегуляцию провоспалительных генов MCP1, VCAM-1 и ICAM-1 через активацию NF- κ B – сигнализации. Что еще интереснее, непереносимость глюкозы связана с пониженной регуляцией PPAR- γ в жировой ткани, что ухудшает развитие ПВЖТ и усиливает атеросклероз. Нормализация гликемии не уменьшает макрососудистых событий, предполагая, что медиаторы других факторов риска, кроме глюкозы участвуют в увеличении сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом. В связи с этим особое значение может иметь дисфункция жировой ткани, приводящая к аберрантному высвобождению адипокинов/цитокинов, окислительному стрессу, гипоксии и воспалению.

Дисфункциональная жировая ткань приводит к изменению секреторного профиля. Адипокины и цитокины связаны с ИР, окислительным стрессом, воспалением или иммунным ответом. Сообщалось, что адипонектин, высвобождаемый из ПВЖТ, влияет на чувствительность к инсулину, воспалительные реакции, аппетит, атеросклероз [48]. У тучных животных было обнаружено, что введение адипонектина улучшает чувствительность к инсулину, снижает уровень глюкозы и жирных кислот в плазме. Увеличение жировой ткани сопровождается снижением экспрессии адипонектина и усилением высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6 [49]. В то же время другое исследование показало причинную связь между высоким уровнем адипонектина в сыворотке крови и увеличением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [50]. В другом исследовании экспрессия лептина была повышена в ПВЖТ, что приводило к воспалению и фиброзу у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования [51].

Эффекты лептина, приводящие к ИР, могут быть опосредованы мозгом, где он активирует симпатическую нервную систему. Уже описан другой адипокин, резистин, который увеличивает продукцию ФНО- α и ИЛ-6 [52]. В эндотелиальных клетках было обнаружено, что резистин увеличивает экспрессию VCAM-1 и ICAM-1 [53]. Ирисин, новый гормон, выделяемый жировой тканью, может быть вовлечен в проатерогенные эндотелиальные нарушения, сопровождающие ожирение. Было обнаружено, что оментин-1, новый адипоцитокин, главным образом экспрессирующийся в висцеральной жировой ткани, ингибирует воспалительную реакцию и улучшает инсулинорезистентность, а также другие расстройства, связанные с ожирением. В последнее время у пациентов с ИБС были снижены уровни циркулирующего и эпикардального оментина-1, производного эпикардальной жировой ткани. Кроме того, экспрессия оментина-1 у пациентов с ИБС была ниже в эпикардальной жировой ткани, прилегающей к коронарным артериям с гемодинамически значимыми стенотическими сегментами, чем

в нестенотических сегментах. Следует дополнительно уточнить, связана ли экспрессия оментина-1 с локальным коронарным атеросклерозом [54]. Воспалительные цитокины, такие как ФНО- α , могут быть связаны с ИР, связанной с ожирением. В совокупности жировая ткань является источником множества активных молекул, влияющих на общий патогенез атеросклероза и диабета. ПВЖТ привлекает больше внимания вследствие её уникального местоположения, но должны быть представлены более прямые доказательства, чтобы продемонстрировать его центральную функцию при метаболических заболеваниях и в сердечно-сосудистой системе.

Агонист PPAR- γ и адипонектин

PPAR- γ является важным регулятором функции адипоцитов, оказывающим разнообразное влияние на метаболизм глюкозы и липидов всего организма. Активация PPAR- γ в различных тканях, таких как печень и скелетные мышцы, улучшает инсулинорезистентность. Доказано, что потеря ПВЖТ при деляции PPAR- γ в гладкомышечных клетках нарушает внутрисосудистую терморегуляцию и усугубляет атеросклероз, что указывает на PPAR- γ как на ключевой медиатор между ПВЖТ и атеросклерозом. Тиазолидиндионы (ТЗД), включая росиглитазон и пиоглитазон, обладающие гипогликемическими свойствами, так же обладают антиатерогенным и противовоспалительным действием [55]. Что еще более важно, пиоглитазон может оказывать воздействие на всю сосудистую стенку, способствуя стабильности прогрессирующих атеросклеротических бляшек. Однако следует отметить, что применение ТЗД связано с риском задержки жидкости, которая может усугубить сердечную недостаточность. Это подчеркивает необходимость лучшего понимания тканеспецифических эффектов PPAR- γ , чтобы более эффективно воздействовать на его сигнализацию.

Выявлено множество противовоспалительных, инсулин-сенситизирующих и антиоксидантных функций адипонектина. Адипонектин ингибирует атеросклероз, усугубляя аутофагию макрофагов. Кроме того, адипонектин индуцирует поляризацию макрофагов M2, подавляя воспалительную инфильтрацию и снижая содержание липидов в жировой ткани. Фармацевтический адипонектин, который в настоящее время нацелен на его рецептор, и агонист рецептора адипонектина для перорального приема, как было показано, улучшают чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе у мышей [56], предполагая, что сигнализация адипонектина может быть полезной *in vivo*, но его значение при сосудистых заболеваниях еще предстоит оценить.

Агонисты рецепторов GLP-1 и ингибиторы DPP-4

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) или ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) являются антидиабетическими препаратами, которые оказывают благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Интересно, что жировая ткань также выделяет низкие уровни GLP-1, который уменьшает накопление липидов, увеличивает экспрессию адипонектина и способствует поляризации макрофагов M2. DPP-4 ферментативно модифицирует GLP-1, способствуя его деградации и уменьшая его биодоступность. Эффекты ингибиторов DPP4 на АТ и ССЗ будут вытекать из сопутствующего потенцирования действия GLP-1. Но недавние данные показывают, что влияние DPP-4 на жировую ткань и сосудистую систему выходит за рамки GLP-1. DPP-4 способна модулировать эндотелиальные клетки-предшественники, воспалительный путь и ишемический ответ [57]. Следовательно, ингибиторы DPP-4 оказывают свое антиатерогенное действие не только зависимым от GLP-1, но и независимым путем. Для специфической мишени на ПВЖТ тенелиглиптин, ингибитор DPP-4, ослаблял атерогенез с изменением воспалительного фенотипа в ПВЖТ. Таким образом, таргетирование DPP4 может быть решающим регулятором перекрестных помех между ПВЖТ и сосудистой стенкой.

«Обурение» белой жировой ткани

Альтернативным терапевтическим подходом является индуцирование образования бурых адипоцитов в ПВЖТ. Подобно классическим бурым адипоцитам, бежевые адипоциты могут также использовать триглицериды для термогенеза. Таким образом, обурение ПВЖТ, вероятно, будет способствовать снижению уровня триглицеридов в плазме и предотвращению атеросклероза. Низкая температура и катехоламиновая стимуляция являются хорошо известными подходами для индуцирования обурения белой жировой ткани. Кроме того, появляются многочисленные подходы/стимулы, способствующие формированию бурого-подобного фенотипа, в том числе активация β -адренорецепторов, активация АМПК, лактата, тиреоидных гормонов, факторов роста фибробластов 21, костный морфогенетический белок (BMP) 4 и BMP7. Кроме того, различные компоненты иммунной системы, включая макрофаги, эозинофилы и врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2), были вовлечены в процесс обурения [58].

Активируемая протеин киназа (АМПК)

АМПК – это серин/треонинпротеинкиназа, участвующая в регуляции метаболизма, таком как транспорт глюкозы, функция митохондрий,

окисление жирных кислот и воспаление. АМПК имеет важное значение для поддержания сердечно-сосудистого здоровья, и некоторые препараты, обычно используемые для лечения ССЗ и метаболических заболеваний, также могут работать через АМПК (например, статины, метформин и ТЗД). В ряде исследований была выявлена неопровержимая связь между АМПК, ожирением и воспалением [58]. Известно, что активация АМПК оказывает противовоспалительное действие через повышенную регуляцию Ил-10 и пониженную регуляцию ФНО- α и ИЛ-6. Аномальные липидные профили и липотоксичность, наблюдаемые при ожирении и Т2ДМ, предрасполагают людей к ССЗ. АМПК является основным регулятором липидного обмена через стимуляцию окисления липидов. Действительно, сообщалось, что ПВЖТ индуцирует сосудистую дисфункцию через дисрегуляцию пути АМПК у крыс с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жира [59]. При лечении активаторами АМПК АICAR, салицилатом, метформинном, ресвератролом или диосгенином, происходит подавление экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, MCP-1) и усиливается выделение противовоспалительных факторов (адипонектин, PPAR- γ) в ПВЖТ, что ассоциируется с повышенным фосфорилированием eNOS и улучшением функции ПВЖТ. Таким образом, таргетирование АМПК в ПВЖТ может иметь антиатерогенный терапевтический потенциал.

Заключение

Атеросклероз – это мультифакторный процесс, включающий в себя как локальные, так и системные процессы. ПВЖТ играет ключевую тканеспецифическую роль в развитии атеросклероза. В физиологических условиях ПВЖТ способна накапливать и утилизировать липиды, выделять тепло и поглощать жирные кислоты из крови. ПВЖТ также высвобождает многочисленные вазоактивные молекулы, такие как NO, H₂S и адипонектин,

которые предотвращают развитие атеросклероза. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что ПВЖТ может служить многообещающей мишенью для вмешательств и лечения атеросклероза. Например, нацеливание на провоспалительные адипокины, секретируемые ПВЖТ, может снизить частоту разрыва нестабильных бляшек, в то время как исследование различных способов усиления антиатерогенных адипокинов, таких как таргетная терапия TGF- β , может способствовать восстановлению сосудов. Между тем, усиление уникальных резидентных ПВЖТ-иммунных клеток, таких как эозинофилы или В-лимфоциты, может служить для подавления воспаления и укрепления сосудов. Кроме того, использование FAI ПВЖТ может помочь оценить эффективность новых терапевтических средств для ингибирования сосудистого воспаления и улучшения прогноза сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Исследования показывают, что физические упражнения и индукторы бурых адипоцитов, такие как холодовое воздействие и фармакологическая β -адренергическая стимуляция, могут усиливать защитные эффекты ПВЖТ на функцию сосудов ПВЖТ. При патофизиологических состояниях (например, ожирение, гиперлипидемия и диабет) ПВЖТ становится дисфункциональной. Наряду со снижением термоденной емкости дисфункциональная ПВЖТ высвобождает провоспалительные адипокины, которые способствуют эндотелиальной дисфункции, инфильтрации воспалительных клеток и миграции VSMC, впоследствии способствуя развитию атеросклероза. Таким образом, ПВЖТ обладает как антиатерогенными, так и проатерогенными эффектами при разных обстоятельствах.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Berbée JF, Boon MR, Kbedoe PP S, Bartelt A, Schlein C, Worthmann A & Jung C. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nature communications*, 2015;6(1), 1–11.
2. Abmadieh S, Kim HW, Weintraub NL. Potential role of perivascular adipose tissue in modulating atherosclerosis. *Clinical Science*, 2020;134(1), 3–13.
3. Horimatsu T, Kim HW, Weintraub NL. The role of perivascular adipose tissue in non-atherosclerotic vascular disease. *Frontiers in physiology*, 2017;8, 969.
4. Hausman G. J., Richardson, L. R. Histochemical and ultrastructural analysis of developing adipocytes in the fetal pig. *Cells Tissues Organs*, 1982;114(3), 228–247.
5. De Souza, R. R., Ferraz, D. C. C., Merluzzi, F. T., & Andrade, V. J. Functional anatomy of the perivascular tissue in the adductor canal. *Gegenbaurs morphologisches Jahrbuch*, 1984; 130(5), 733.
6. Soltis, E. E., & Cassis, L. A. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. *Clinical and Experimental Hypertension. Part A: Theory and Practice*, 1991;13(2), 277–296.

7. Okamoto, E. I., Couse, T., De Leon, H., Vinten-Johansen, J., Goodman, R. B., Scott, N. A., & Wilcox, J. N. Perivascular inflammation after balloon angioplasty of porcine coronary arteries. *Circulation*, 2001;104(18), 2228–2235.
8. Fernández-Friera, L., Pecalvo, J. L., Fernández-Ortiz, A., Ibáñez, B., López-Melgar, B., Laclaustra, M., & García, L. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation*, 2015;131(24), 2104–2113.
9. Tang, W., Zeve, D., Sub, J. M., Bosnakovski, D., Kyba, M., Hammer, R. E., & Graff, J. M. White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science*, 2008; 322(5901), 583–586.
10. Rodeheffer, M. S., Birsoy, K., & Friedman, J. M. Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell*, 2008; 135(2), 240–249.
11. Lee, Y. H., Petkova, A. P., Mottillo, E. P., & Granneman, J. G. In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by β 3-adrenoceptor activation and high-fat feeding. *Cell metabolism*, 2012;15(4), 480–491.
12. Lee, Y. H., Petkova, A. P., Konkar, A. A., & Granneman, J. G. Cellular origins of cold-induced brown adipocytes in adult mice. *The FASEB Journal*, 2015;29(1), 286–299.
13. Chang, L., Villacorta, L., Li, R., Hamblin, M., Xu, W., Dou, C., & Chen, Y. E. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor- γ deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis. *Circulation*, 2012; 126(9), 1067–1078.
14. Long, J. Z., Svensson, K. J., Tsai, L., Zeng, X., Rob, H. C., Kong, X., & Castellot Jr, J. J. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell metabolism*, 2014;19(5), 810–820.
15. Chang, L., Xiong, W., Zhao, X., Fan, Y., Guo, Y., Garcia-Barrio, M., & Chen, Y. E. *Bmal1* in perivascular adipose tissue regulates resting-phase blood pressure through transcriptional regulation of angiotensinogen. *Circulation*, 2018; 138(1), 67–79.
16. Nava, E., & Llorens, S. The local regulation of vascular function: from an inside-outside to an outside-inside model. *Frontiers in physiology*, 2019;10, 729.
17. Ding, Y., Xian, X., Holland, W. L., Tsai, S., & Herz, J. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 protects against hepatic insulin resistance and hepatic steatosis. *EBioMedicine*, 2016, 7, 135–145.
18. Konaniab, E. S., Kubel, D. G., Basford, J. E., Weintraub, N. L., & Hui, D. Y. Deficiency of LRP1 in mature adipocytes promotes diet-induced inflammation and atherosclerosis—brief report. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2017; 37(6), 1046–1049.
19. Irie, D., Kawabito, H., Wakana, N., Kato, T., Kishida, S., Kikai, M., & Yamada, H. Transplantation of periaortic adipose tissue from angiotensin receptor blocker-treated mice markedly ameliorates atherosclerosis development in apoE^{-/-} mice. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2015;16(1), 67–78.
20. Harmon, D. B., Srikakulapu, P., Kaplan, J. L., Oldham, S. N., McSkimming, C., Garmey, J. C., & Hollowell, P. Protective role for B-1b B cells and IgM in obesity-associated inflammation, glucose intolerance, and insulin resistance. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2016; 36(4), 682–691.
21. Elkhatib, M. A., Mroneh, A., Rafieh, R. W., Sleiman, F., Fouad, H., Saad, E. I., & Eid, A. A. Amelioration of perivascular adipose inflammation reverses vascular dysfunction in a model of nonobese prediabetic metabolic challenge: potential role of antidiabetic drugs. *Translational Research*, 2019; 214, 121–143.
22. Gu, W., Nowak, W. N., Xie, Y., Le Bras, A., Hu, Y., Deng, J., & Saxena, A. Single-cell RNA-sequencing and metabolomics analyses reveal the contribution of perivascular adipose tissue stem cells to vascular remodeling. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2019; 39(10), 2049–2066.
23. Abmadiab, S., Kim, H. W., & Weintraub, N. L. Potential role of perivascular adipose tissue in modulating atherosclerosis. *Clinical Science*, 2020;134(1), 3–13.
24. Heistad, D. D., Marcus, M. L., Larsen, G. E., & Armstrong, M. L. Role of vasa vasorum in nourishment of the aortic wall. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1981;240(5), H781–H787.
25. Herrmann, J., Lerman, L. O., Rodriguez-Porcel, M., Holmes Jr, D. R., Richardson, D. M., Ritman, E. L., & Lerman, A. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovascular research*, 2001;51(4), 762–766.
26. Kolodgie, F. D., Gold, H. K., Burke, A. P., Fowler, D. R., Kruth, H. S., Weber, D. K., & Narula, J. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *New England Journal of Medicine*, 2003;349(24), 2316–2325.
27. Ying, R., Li, S. W., Chen, J. Y., Zhang, H. F., Yang, Y., Gu, Z. J., & Wang, J. F. Endoplasmic reticulum stress in perivascular adipose tissue promotes destabilization of atherosclerotic plaque by regulating GM-CSF paracrine. *Journal of translational medicine*, 2018;16(1), 1–13.
28. Schlich, R., Willems, M., Greulich, S., Ruppe, F., Knoefel, W. T., Ouwens, D. M., & Sell, H. VEGF in the crosstalk between human adipocytes and smooth muscle cells: depot-specific release from visceral and perivascular adipose tissue. *Mediators of inflammation*, 2013.
29. Xia, N., Horke, S., Habermeier, A., Closs, E. I., Reifensberg, G., Gericke, A., & Li, H. Uncoupling of endothelial nitric oxide synthase in perivascular adipose tissue of diet-induced obese mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2016;36(1), 78–85.

30. Viridis, A., Duranti, E., Rossi, C., Dell'Agnello, U., Santini, E., Anselmino, M., & Solini, A. Tumour necrosis factor- α participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue. *European heart journal*, 2015;36(13), 784-794.
31. Fitzgibbons, T. P., Kogan, S., Aouadi, M., Hendricks, G. M., Straubhaar, J., & Czech, M. P. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2011;301(4), H1425-H1437.
32. Vacek, T. P., Rehman, S., Neamtu, D., Yu, S., Givimani, S., & Tyagi, S. C. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms. *Vascular health and risk management*, 2015;11, 173.
33. Berenson, G. S., Wattigney, W. A., Tracy, R. E., Newman III, W. P., Srinivasan, S. R., Webber, L. S., & Strong, J. P. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *The American journal of cardiology*, 1992;70(9), 851-858.
34. Ketonen, J., Shi, J., Martonen, E., & Mervaala, E. Periadventitial adipose tissue promotes endothelial dysfunction via oxidative stress in diet-induced obese C57Bl/6 mice. *Circulation Journal*, 2010;74(7), 1479-1487.
35. Manka, D., Chatterjee, T. K., Stoll, L. L., Basford, J. E., Konaniab, E. S., Srinivasan, R., & Weintraub, N. L. Transplanted perivascular adipose tissue accelerates injury-induced neointimal hyperplasia: role of monocyte chemoattractant protein-1. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2014;34(8), 1723-1730.
36. Wueest, S., Lucchini, F. C., Cballa, T. D., Møller, W., Blöber, M., & Konrad, D. Mesenteric fat lipolysis mediates obesity-associated hepatic steatosis and insulin resistance. *Diabetes*, 2016;65(1), 140-148.
37. Jenke, A., Wilk, S., Poller, W., Eriksson, U., Valaperti, A., Rauch, B. H., & Skurk, C. Adiponectin protects against Toll-like receptor 4-mediated cardiac inflammation and injury. *Cardiovascular research*, 2013;99(3), 422-431.
38. Dib, L. H., Ortega, M. T., Fleming, S. D., Chapes, S. K., & Melgarejo, T. Bone marrow leptin signaling mediates obesity-associated adipose tissue inflammation in male mice. *Endocrinology*, 2014;155(1), 40-46.
39. Liu, G., Ding, M., Chiwe, S. E., Rimm, E. B., Franks, P. W., Meigs, J. B., & Sun, Q. Plasma levels of fatty acid-binding protein 4, retinol-binding protein 4, high-molecular-weight adiponectin, and cardiovascular mortality among men with type 2 diabetes: a 22-year prospective study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2016;36(11), 2259-2267.
40. Bickel, C., Schnabel, R. B., Zeller, T., Lackner, K. J., Rupprecht, H. J., Blankenberg, S., & Westermann, D. Predictors of leptin concentration and association with cardiovascular risk in patients with coronary artery disease: results from the Athero Gene study. *Biomarkers*, 2017;22(3-4), 210-218.
41. Payne, G. A., Borbouse, L., Kumar, S., Neeb, Z., Alloosh, M., Sturek, M., & Tune, J. D. Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C- β pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2010;30(9), 1711-1717.
42. Furuhashi, M., Fuseya, T., Murata, M., Hosbina, K., Ishimura, S., Mita, T., & Oikawa, T. Local production of fatty acid-binding protein 4 in epicardial/perivascular fat and macrophages is linked to coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2016;36(5), 825-834.
43. Cybularz, M., Langbein, H., Zatschler, B., Brunssen, C., Deussen, A., Matschke, K., & Morawietz, H. Endothelial function and gene expression in perivascular adipose tissue from internal mammary arteries of obese patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis Supplements*, 2017;30, 149-158.
44. Jaross, W., Eckey, R., & Menschikowski, M. Biological effects of secretory phospholipase A2 group IIA on lipoproteins and in atherogenesis. *European journal of clinical investigation*, 2002;32(6), 383-393.
45. Brunetti, N. D., Salvemini, G., Cuculo, A., Ruggiero, A., De Gennaro, L., Gaglione, A., & Di Biase, M. Coronary artery ectasia is related to coronary slow flow and inflammatory activation. *Atherosclerosis*, 2014; 233(2), 636-640.
46. Xiong, W., Zhao, X., Villacorta, L., Rom, O., Garcia-Barrio, M. T., Guo, Y., & Chen, Y. E. Brown adipocyte-specific PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) deletion impairs perivascular adipose tissue development and enhances atherosclerosis in mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2018; 38(8), 1738-1747.
47. Giacco, F., & Brownlee, M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 2010;107(9), 1058-1070.
48. Tilg, H., & Moschen, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2006;6(10), 772-783.
49. Berg, A. H., Combs, T. P., & Scherer, P. E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2002;13(2), 84-89.
50. Moreno, L. O., Copetti, M., Fontana, A., De Bonis, C., Salvemini, L., Trischitta, V., & Menzaghi, C. Evidence of a causal relationship between high serum adiponectin levels and increased cardiovascular mortality rate in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 2016;15(1), 1-6.
51. Drosos, I., Chalikias, G., Pavlaki, M., Kareli, D., Epitropou, G., Bougioukas, G., & Münzel, T. Differences between perivascular adipose tissue surrounding the heart and the internal mammary artery: possible role for the leptin-inflammation-fibrosis-hypoxia axis. *Clinical Research in Cardiology*, 2016;105(11), 887-900.

52. Bokarewa, M., Nagaev, I., Dahlberg, L., Smith, U., & Tarkowski, A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *The Journal of Immunology*, 2005;174(9), 5789-5795.
 53. Park, H. K., & Abima, R. S. Resistin in rodents and humans. *Diabetes & metabolism journal*, 2013;37(6), 404-414.
 54. Du, Y., Ji, Q., Cai, L., Huang, F., Lai, Y., Liu, Y., & Zhou, Y. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovascular diabetology*, 2016;15(1), 90.
 55. Stocker, D. J., Taylor, A. J., Langley, R. W., Jezior, M. R., & Vigersky, R. A. A randomized trial of the effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *American heart journal*, 2007;153(3), 445-e1.
 56. Okada-Iwabu, M., Yamauchi, T., Iwabu, M., Honma, T., Hamagami, K. I., Matsuda, K., & Ogata, H. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*, 2013;503(7477), 493-499.
 57. Fadini, G. P., & Avogaro, A. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: beyond GLP-1. *Vascular pharmacology*, 2011;55(1-3), 10-16.
 58. Gauthier, M. S., O'Brien, E. L., Bigornia, S., Mott, M., Cacicedo, J. M., Xu, X. J., & Ruderman, N. Decreased AMP-activated protein kinase activity is associated with increased inflammation in visceral adipose tissue and with whole-body insulin resistance in morbidly obese humans. *Biochemical and biophysical research communications*, 2011;404(1), 382-387.
 59. Ma, L., Ma, S., He, H., Yang, D., Chen, X., Luo, Z., & Zhu, Z. Perivascular fat-mediated vascular dysfunction and remodeling through the AMPK/mTOR pathway in high-fat diet-induced obese rats. *Hypertension Research*, 2010;33(5), 446-453.
-