

**ПЕРИВАСКУЛЯРНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ И АТЕРОСКЛЕРОЗ:
ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ****Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, Е.В. Белик, Ю.А. Дылева, Е.И. Паличева***ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Настоящий обзор посвящен анализу данных по изучению эндокринной функции периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ), ее роли в синтезе и секреции гормонов адипоцитов – адипокинов (лептина, адипонектина, резистина). Отражены результаты исследований о возможных системных и локальных эффектах ПВЖТ. Продемонстрированы данные о фенотипической принадлежности ПВЖТ, особенностях ее эндокринной и параокринной функций. Про- и противовоспалительные агенты, выделяемые ПВЖТ, влияют на васкулярное здоровье и вовлечены в патогенетические механизмы развития атеросклероза. Обобщены современные данные о том, что ПВЖТ относится к особым типам жировой ткани с точки зрения как функциональности, происхождения, так и роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, провоцируемых ожирением. В целом ПВЖТ может рассматриваться в качестве перспективной фармакологической мишени для профилактики сердечно-сосудистых рисков, связанных с этими заболеваниями.

Ключевые слова: периваскулярная жировая ткань, белая жировая ткань, воспаление, сердечно-сосудистые заболевания.

В 2015 г. по всему миру было зарегистрировано более 600 млн взрослых и более 100 млн детей с ожирением [1]. Избыточный вес и ожирение связаны со многими серьезными сопутствующими патологиями, наиболее опасными среди которых являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2 типа и некоторые виды рака [2]. Важно отметить, что более двух третей смертей, связанных с избыточным весом и ожирением, вызваны именно ССЗ, что подтверждает взаимосвязь этих патологических состояний [3]. Причиной развития большинства сопутствующих ожирению патологий является хроническое воспаление жировой

ткани (ЖТ). В настоящее время хорошо известно, что периваскулярная ЖТ (ПВЖТ) является эндокринным органом, как и все остальные жировые депо, продуцирующие биологически активные молекулы, среди которых как про-, так и противовоспалительные цитокины и адипокины [4]. Названные гистогормоны влияют на состояние сосудистой стенки, в том числе рассматриваются аспекты их участия в воспалительных механизмах атерогенеза. Имеются данные о том, что воспалительные процессы в периваскулярных жировых депо играют немаловажную роль в развитии атеросклероза, гипертонии, аневризмы аорты, артериальной жесткости и т.д. [5].

Бородкина Дарья Андреевна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследования гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6221-3509 eLibrary SPIN: 8666-3500, e-mail: alpheia@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна – д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7780-829X eLibrary SPIN: 4322-0963, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Белик Екатерина Владимировна – м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-3996-3325 eLibrary SPIN 5705-9143, e-mail: sionina.ev@mail.ru

Дылева Юлия Александровна – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследования гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6890-3287 eLibrary SPIN: 2064-6262, e-mail: dyleva87@yandex.ru

Паличева Елена Ивановна – с.н.с. лаборатории исследования гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-5642-7746 eLibrary SPIN: 6437-3222, e-mail: palichevaelena@rambler.ru

ПВЖТ представляет собой жир, окружающий кровеносные сосуды и непосредственно прилегающий к сосудистой стенке. ПВЖТ долгое время рассматривалась исключительно как элемент, обеспечивающий только структурные потребности сосудистой стенки. Однако фенотипическая принадлежность ПВЖТ остается до конца не определенной. Для ПВЖТ характерно наличие свойств, позволяющих отнести ее к бурой ЖТ (БуЖТ), включая ее клеточную морфологию и экспрессию термогенных генов, характерных для бурых адипоцитов. Однако клетки ПВЖТ разных сосудов фенотипически неоднородны, и существуют значительные различия в филогенетическом происхождении ПВЖТ и других жировых депо. Является ли ПВЖТ классической БуЖТ, бежевой ЖТ или белой ЖТ (БеЖТ) с отличными друг от друга характеристиками, не ясно. В настоящем обзоре мы анализируем существующие данные о том, к какому типу ЖТ относится ПВЖТ с точки зрения как функциональности и филогенеза, так и роли в развитии ССЗ и воспаления, связанных с ожирением, а также возможность и перспективность фармакологического воздействия на нее.

ВИДЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, ИХ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, РОЛЬ В РАЗВИТИИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Белая жировая ткань. БеЖТ составляет основную массу ЖТ у взрослых людей (10–20 % массы тела здорового человека). Она широко распространена по всему организму и расположена в основном в подкожных (ПЖТ) и окружающих внутренние органы областях (висцеральная жировая ткань, ВЖТ) [6]. БеЖТ хорошо известна как главный орган депонирования энергии в форме триацилглицеринов (ТГ), которые могут быть мобилизованы посредством липолиза в условиях повышенных энергозатрат. Липолиз инициируется связыванием норэпинефрина с бета-адренергическими рецепторами. Это запускает образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), вторичного мессенджера, который активирует гормончувствительную липазу через протеинкиназу А, в результате чего из адипоцитов высвобождаются свободные жирные кислоты [7].

Морфологически белые адипоциты содержат одну большую липидную каплю, занимающую основную часть цитоплазмы, и периферическое ядро. БеЖТ также выполняет важные эндокринные функции, секретируя гормоны и цитокины, такие как лептин, адипонектин, фак-

тор некроза опухолей α (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Адипогенная дифференцировка белых адипоцитов регулируется несколькими известными факторами транскрипции, включая ССААТ/энхансер-связывающие белки С/ЕВР β и С/ЕВР δ , которые в свою очередь контролируют экспрессию активируемого пролифератором пероксисом рецептора γ (PPAR γ) и С/ЕВР α . Вместе С/ЕВР α и PPAR γ регулируют транскрипцию гена и способствуют дифференцировке адипоцитов во время позднего адипогенеза БеЖТ [8]. Белые адипоциты в основном развиваются после рождения, хотя между БеЖТ различной локализации существуют значительные различия.

Это было недавно продемонстрировано W. Wang et al., которые использовали индуцируемую систему адипоцитов, основанную на адипонектин-промоторе для отслеживания адипогенеза *in vivo* [9]. Исследованием установлено, что висцеральные адипоциты начинают развиваться постнатально тогда, как подкожные адипоциты инициируют дифференцировку в эмбрионе (начиная с эмбрионального дня E16). Последнее обнаружение также подтверждается другим исследованием, в котором проточная цитометрия и гистологический анализ выявили подкожную популяцию появляющихся на эмбриональный день E16.5 преадипоцитов, лишенных липидов, но позитивных по перилипину и адипонектину [10].

Бурая жировая ткань. БуЖТ играет решающую роль в выработке тепла через «не дрожащий термогенез» у новорожденных. Выработка тепла достигается посредством экспрессии митохондриального белка-1 (UCP-1), который разобщает тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование (синтез АТФ) [11]. Этот процесс приводит к увеличению теплопродукции, снижению синтеза АТФ и инициируется активацией рецепторов β -3-адренергических рецепторов (β 3-AR) и рецепторов аденозина A2A, экспрессированных на бурых адипоцитах [12]. В отличие от белых, бурые адипоциты содержат много мелких липидных капель, а также плотно упакованные митохондрии, необходимые для эффективного термогенеза, и сильно васкуляризованы, что вместе с большим количеством цитохромов в дыхательной цепи обуславливает их характерный бурый цвет.

Идентифицировано несколько факторов, которые регулируют развитие БуЖТ, таких как PPAR γ , коактиватор PPAR γ 1-альфа (PGC-1 α), орексин и костный морфогенный фактор 7 (BMP7) [13–15]. В настоящее время хорошо известно, что не только новорожденные, но и взрослые люди имеют депо БуЖТ, которая метаболически активна во время воздействия холода. БуЖТ у взрослых людей в основном встречается

ся в надключичной, шейной, периренальной и средостенной области. Интересно, что исследование у взрослых людей продемонстрировало снижение активности БуЖТ у лиц с ожирением и избыточным весом. Напротив, масса БуЖТ положительно коррелирует со скоростью метаболизма покоя [16]. При ожирении адипоциты межкапсулярной ВЖТ, по-видимому, принимают белый фенотип с повышенным накоплением липидов [17].

В последнее десятилетие становится все более очевидным, что адипоциты различных жировых депо производятся из клеток-предшественников различных линий. Это подтверждается данными о том, что зрелые адипоциты различных жировых депо появляются в разные периоды эмбриогенеза [10]. Функционально зрелые бурные адипоциты необходимы для поддержания температурного гомеостаза сразу при рождении и начинают развиваться примерно за 4 дня до рождения [18]. Таким образом, наличие активной БуЖТ у взрослых людей делает этот особый тип жира интересной целью для исследования и поиска новых терапевтических подходов в борьбе с ожирением.

Бежевая жировая ткань. В ответ на холодное воздействие БеЖТ может принять фенотип БуЖТ в процессе, называемом браунинг. Во время браунинга появляются UCP-1-позитивные адипоциты с большим количеством митохондрий и многоклеточных липидных капель [19]. Эти так называемые бежевые, или *brite* (коричнево-белые), клетки также обладают рядом характерных маркеров, таких как CD137, Tbx1 и Cited-1 [20]. Способность к браунингу варьирует между различными хранилищами БеЖТ, при этом ПЖТ более подвержена браунингу, чем ВЖТ. Это, вероятно, связано главным образом с дифференциальной экспрессией домена PR, содержащего 16 (PRDM16), в ПЖТ и ВЖТ. PRDM16 имеет решающее значение для фенотипического браунинга классической БуЖТ [21]. Важно отметить, что абляция PRDM16 в адипоцитах нарушает браунинг ПЖТ при холодовом воздействии. Есть данные, что взаимопревращение адипоцитов возможно в обоих направлениях: белые адипоциты приобретают фенотип бежевых при воздействии холода и возвращаются к белому адипоцитоподобному состоянию после удаления холодного стимула [22].

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗНЫХ ТИПОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ЛОКАЛИЗАЦИИ

За последние годы проведено несколько исследований, сравнивающих ПВЖТ с другими жировыми тканями, такими как классические

БеЖТ и БуЖТ. Рядом авторов показано, что в зависимости от локализации ПВЖТ может напоминать БеЖТ или БуЖТ [23–25]. Торакальная периаортальная ЖТ морфологически похожа на БуЖТ с адипоцитами, которые имеют многоцветный вид и круглые ядра. Прямое сравнение экспрессии генов ПВЖТ грудного отдела аорты, интеркапсулярной БеЖТ и БуЖТ у мышей показало, что только 228 генов (т.е. 0,79 %) адипоцитов ПВЖТ грудного отдела аорты и классической БуЖТ значимы. Интересно отметить, что не выявлено существенных различий в уровнях экспрессии генов, которые обычно экспрессируются в классической БуЖТ, таких как *Cidea*, *Ucp-1* или *PPAR γ* . Кроме того, протеомный анализ показывает поразительное сходство экспрессии белков адипоцитами периаортальной ЖТ и классической БуЖТ, но не БеЖТ. Также, в отличие от БеЖТ, ПВЖТ грудного отдела аорты поддерживает фенотип, подобный БуЖТ, даже в отсутствие активирующих стимулов (например, холода). Кроме того, периваскулярные адипоциты не подвергаются значительному «отбеливанию» при употреблении пищи с высоким содержанием жира, что характерно для БуЖТ. Эти данные свидетельствуют о том, что с морфологической и функциональной точек зрения ПВЖТ грудного отдела аорты больше похожа на классический БуЖТ, чем бежевый жир и БеЖТ. Хотя по фенотипу ПВЖТ грудного отдела аорты может быть почти неотличим от БуЖТ, вопрос о том, является ли она классической БуЖТ, еще не решен.

Однако имеются данные, характеризующие ПВЖТ и как БеЖТ [26]. Это расхождение связано с анатомической локализацией ПВЖТ. В отличие от ПВЖТ грудного отдела аорты, ЖТ, окружающая брюшную аорту, по-видимому, похожа на БеЖТ. У тучных мышей ПВЖТ брюшного отдела аорты по строению похожа на адипоциты БеЖТ с одной крупной липидной каплей. Кроме того, мезентериальная ПВЖТ представлена адипоцитами с большими каплями липидов и низким уровнем экспрессии UCP-1.

Учитывая фенотипические различия между ПВЖТ, окружающими различные сосуды, вполне вероятно, что существуют также специфические различия в развитии ПВЖТ. Периваскулярный жир не разделяет миогенную линию классического бурого жира. Скорее, ПВЖТ имеет единого предшественника с гладкомышечными клетками сосудистой стенки. L. Chang et al. удалили главный регулятор адипогенеза PPAR γ в миоцитах сосудистой стенки путем скрещивания мышей SM22 α ^{CreKI/CreKI} и PPAR γ ^{flox/flox} [27]. Это привело к полной потере ПВЖТ, но никаких изменений в образовании ни БеЖТ, ни БуЖТ не произошло. Экспрессия SM22 α в мезенхи-

мальных клетках, ближайших к аорте во время раннего эмбриогенеза, может свидетельствовать о том, что формирование ПВЖТ начинается во время эмбрионального развития, которое отличает его от других ЖТ [28]. Однако для выяснения этого необходимы дальнейшие исследования.

Кроме того, адипоциты ПВЖТ грудного отдела аорты происходят от Muf5-негативных предшественников, что отличает их от интракапсулярных классических бурых адипоцитов. ПВЖТ грудного отдела по-разному развивается у мужчин и женщин: большинство адипоцитов этой области у женщин происходит из Pax3-позитивных предшественников, в то время как все адипоциты у мужчин возникают из Pax3-негативных клеток. В то же время 99–100 % всех межкапсулярных и подлопаточных коричневых адипоцитов лиц обоих полов получено из предшественников Pax3⁺ [29]. Эти данные показывают, что функциональные различия между ПВЖТ грудного отдела и БУЖТ ничтожны. Напротив, установлено, что ПВЖТ брюшного отдела напоминает БеЖТ. Поэтому ПВЖТ может быть классифицирована как четвертый тип ЖТ, который, по-видимому, отличается от БеЖТ, БУЖТ и бежевого жира.

Неоднозначным остается вопрос о фенотипической принадлежности ПВЖТ коронарных артерий. В отличие от парааортальных жировых депо, ПВЖТ коронарных артерий представлена не изолированным конгломератом БеЖТ или БУЖТ, а смесью белых и коричневых адипоцитов из-за экспрессии как коричневых (например, UCP-1), так и белых генов адипогенной программы. Схожие данные получены и для другого локального жирового депо ПВЖТ – почечных артерий [30].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ПЕРИВАСКУЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

ПВЖТ представляет собой конгломерат различных типов клеток, включая адипоциты, преадипоциты и мезенхимальные стволовые клетки, встроенных в матрицу, которая интегрирует в сосудистую стенку и иннервируется симпатической нервной системой [31, 32]. У людей ПВЖТ непосредственно соприкасается с адвентицией большинства крупных артерий, за исключением сосудов головного мозга. Отсутствие фасции способствует формированию прямой паракринной связи между ПВЖТ и сосудистой стенкой и усиливает влияние адипоцитов на местное воспаление и тонус сосудов [33].

На сегодняшний день в нескольких исследованиях изучено влияние ПВЖТ коронарных сосудов на эндотелиальную функцию. Гипотеза «ответ на травму», связывающая эндотелиаль-

ную травму с развитием атеросклероза, была впервые предложена Россом в начале 1970-х годов [34]. В частности, предполагается, что эндотелиальная дисфункция является решающим этапом начала развития атерогенеза. Если она не подавляется, в конечном итоге циркулирующие лейкоциты мигрируют под эндотелиальный слой и затем стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток. В попытке связать ожирение с ССЗ показано, что некоторые адипокины способны ухудшать эндотелиальную функцию. ПВЖТ выделяет многочисленные адипоцитокينات, которые влияют на сосуд с точки зрения как воспаления, так и сократимости. Про- и противовоспалительные факторы, высвобождаемые ПВЖТ, включают лептин, адипонектин, резистин, ФНО- α , MCP-1, TGF- β , ангиопоэтин-подобный белок 2 (Angptl2) и ИЛ-6, и все из перечисленных, как известно, влияют на атерогенез по-разному [35]. В частности, лептин, резистин и ФНО- α уменьшают эндотелий-зависимую вазодилатацию (т.е. индуцируют эндотелиальную дисфункцию) [35–37]. Напротив, адипонектин ассоциируется с улучшением функции эндотелия и защитой сосудов [38]. Так, адипонектин стимулирует образование оксида азота (NO) в сосудистых эндотелиальных клетках и улучшает функцию эндотелия через пути, опосредованные эндотелиальной NO-синтазой (eNOS). Адипонектин также снижает выраженность окислительного стресса, дополнительно защищая эндотелий в условиях воспаления при ожирении. Важно отметить, что в то время как экспрессия лептина, резистина и ФНО- α усиливается с прогрессированием ожирения, экспрессия адипонектина значительно снижается [39]. Несмотря на приведенные ранее исследования, по-прежнему остаются вопросы о «патологической» связи между адипоцитокинами, полученными из ПВЖТ, и дисфункцией эндотелия.

Современные исследования сосредоточены на выявлении конкретных адипокинов и основных механизмов, с помощью которых ПВЖТ влияет на развитие ИБС при ожирении. В своих работах К.Н. Cheng et al. на примере пациентов с ИБС показали, что у лиц с ожирением экспрессия лептина адипоцитами ПВЖТ коронарных сосудов значительно превосходит таковую в адипоцитах лиц без ожирения [40]. Важно отметить, что коронарный эндотелий характеризовался снижением экспрессии рецепторов лептина, а обострение эндотелиальной дисфункции, провоцируемой ожирением, – ингибированием передачи сигналов лептина.

Дополнительные данные также подтверждают, что лептин-индуцированная эндотелиаль-

ная дисфункция опосредуется в основном через сигнальный путь, опосредованный протеинкиназой С-бета, который, как установлено G.A. Payne et al., активируется при ожирении [41]. Снижение экспрессии адипонектина при ожирении в ПВЖТ коронарных сосудов также потенцирует воспаление коронарных артерий и эндотелиальную дисфункцию. A.S. Greenstein et al. показали, что секреция адипонектина в ПВЖТ увеличивала биодоступность NO и вызывала эндотелиально-зависимую вазодилатацию у здоровых пациентов, но этот эффект отсутствовал у пациентов с ожирением [42]. Образцы ПВЖТ коронарных артерий, полученные у пациентов с ИБС, демонстрировали выраженные атерогенные изменения в эндотелиальных клетках, включая повышенную адгезию моноцитарных клеток и повышенную экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1). Этот провоспалительный и проатерогенный эффект исчезал при введении адипонектина.

При проведении шунтирующих операций на коронарных артериях трансплантаты подкожной вены с ПВЖТ демонстрируют превосходную проходимость и лучше сохраненную интимальную, медиальную и адвентициальную архитектуру по сравнению с теми, у которых нет ПВЖТ, свидетельствуя о положительных эффектах ПВЖТ *in vivo* [43]. Лептин в ПВЖТ трансплантатов подкожной вены может вызывать релаксацию обходных каналов [44]. Поэтому выдвинуто предположение, что лептин, выделяемый ПВЖТ, может играть роль в сохранении «здорового трансплантата» путем снижения вазоспазма при заборе трансплантата, а также после его имплантации в коронарную сеть. Однако нет никаких доказательств причинно-следственной связи между лептином, полученным из ПВЖТ других депо, и характеристиками ПВЖТ-содержащих трансплантатов. Благотворное влияние ПВЖТ в этом отношении может быть опосредовано и другими вазоактивными молекулами, высвобождаемыми ПВЖТ. Показано, что PPAR γ является положительным регулятором экспрессии адипонектина в ПВЖТ [45]. Интересно, что уровень PPAR γ понижается в ПВЖТ у мышей с ожирением, вызванным несбалансированным питанием. Поэтому уменьшение концентрации PPAR γ может быть молекулярной основой для снижения экспрессии адипонектина в ПВЖТ на фоне ожирения. Секреция адипонектина адипоцитами ПВЖТ приводит к стимуляции β_3 -адренорецепторов, усилению продукции NO и активации протеинкиназы G (PKG) [46]. При ожирении синтез адипонектина снижается, следствием чего может быть десенсibilизация β_3 -адренорецепторов, уменьшение продукции NO и активности PKG.

Резистин, продуцируемый ПВЖТ, непосредственно не влияет на развитие атеросклероза, но увеличивает экспрессию остеопонтина в гладкомышечных клетках [47], что, в свою очередь, может быть связано с их избыточной пролиферацией и рестенозом [48]. ФНО- α и ИЛ-6 могут ускорять атерогенез, однако данные о том, что ПВЖТ непосредственно влияет на образование неоинтимы через эти молекулы, отсутствуют. В гомеостатических условиях преобладает противовоспалительное действие ПВЖТ, а секреция провоспалительных паракринных агентов относительно низкая [49]. Впрочем при гипертриглицеридемии и ожирении возникает гиперпродукция провоспалительных хемокинов и инфильтрация макрофагами ЖТ как в грудном, так и в абдоминальном отделе аорты. При этом воспалительная реакция в ПВЖТ грудного отдела аорты менее выражена, чем в ПВЖТ брюшного отдела аорты, что подтверждает также то, что ПВЖТ грудного и брюшного отделов очень похожа на БеЖТ и БуЖТ соответственно [50].

ВОЗМОЖНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АДИПОЗОПАТИИ ПЕРИВАСКУЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Трудоемкость изучения возможностей медикаментозной и немедикаментозной коррекции метаболической активности ПВЖТ сопряжена с ее структурными особенностями и большим количеством высвобождаемых адипоцитокинов. При оценке подобного воздействия необходимо учитывать не только изменение толщины и структуры ПВЖТ, но и модулирование высвобождения медиаторов, продуцируемых ее клетками. Так, одной из предлагаемых целей коррекции является АМР-активируемая протеинкиназа (АМПК). Другой потенциальной терапевтической мишенью служит eNOS в ПВЖТ или повышенная чувствительность адипоцитов к норадреналину на фоне ожирения. Воспаление в ПВЖТ, по-видимому, представляет собой центральный механизм формирования дисфункции кровеносных сосудов и проявляется в поражении сосудистой стенки. Метаболический потенциал ПВЖТ делает ее привлекательной фармакологической мишенью. В настоящее время рассматривается несколько препаратов, часто назначаемых пациентам с ССЗ, которые также могут оказывать благоприятное влияние при коррекции адипозопатии ПВЖТ.

Диета и физические нагрузки. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что физические упражнения, сбалансированное питание и потеря веса являются первичными медиаторами в профилактике ССЗ при ожирении. Физиче-

ские упражнения усиливают продукцию адипонектина ПВЖТ за счет повышения активности АМПК (в зависимости от ее α -субъединицы) [51, 52]. Увеличивая экспрессию внутриклеточных медиаторов передачи сигналов адипонектина ($\alpha 1$ и $\alpha 2$), физические упражнения также повышают биодоступность NO и ослабляют спазм эндотелия [53, 54]. В.С. Voа et al. показали, что миокины, такие как ирисин и FGF-21, вырабатываемые при тренировке мышц, улучшают фенотип ПВЖТ за счет повышения чувствительности к инсулину и «браунинга» адипоцитов [55]. Потеря термогенной активности ПВЖТ снижает ее антиатерогенные свойства и про-тективные эндотелиальные эффекты [27], в то время как появление бежевых адипоцитов у мышей улучшает толерантность к глюкозе, снижает стеатоз печени и нормализует уровень адипонектина [56].

Статины. Несмотря на то что прямое влияние статинов на чувствительность адипоцитов к инсулину не доказано, липофильные препараты этой группы способны изменять экспрессию адипокинов и маркеров воспаления. Большинство исследований *in vitro*, проводившихся с использованием жировых клеток мышей 3T3-L1, показало, что симвастатин и аторвастатин уменьшают экспрессию лептина в первичных адипоцитах человека. Р. Singh et al. представили схожие результаты при культивировании адипоцитов белой ЖТ человека с аторвастатином или симвастатином [57]. Снижение экспрессии лептина объясняется способностью ингибиторов HMG-CoA-редуктазы воздействовать на белок ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) клеточной мембраны адипоцита, после чего фермент перестает диффундировать в цитоплазму, где прекращается фосфорилирование сигнальных белков и блокируется транскрипция. Данное предположение основано на том, что статины повышают активность PPAR γ посредством активации ERK1/2 для уменьшения воспаления в других клетках, таких как моноциты и макрофаги [58]. Однако, согласно полученным нами данным, розувастатин независимо от концентрации не оказывал существенного влияния на экспрессию гена лептина и концентрацию свободного рецептора к лептину адипоцитами ПВЖТ. При этом в культуре регистрировалось увеличение содержания лептина при концентрации розувастатина 1 мкмоль/л, что сопровождалось повышением индекса свободного лептина. Вероятно, поэтому терапия низкими дозами статинов не всегда эффективна [59].

Статины могут усиливать выделение адипонектина адипоцитами ПВЖТ путем стимуляции пути eNOS-NO-cGMP-PKG [51]. Таким образом,

механизмы секреции адипонектина, индуцированного статинами, могут включать продукцию сосудистого NO. Теоретически высвобождение адипонектина ПВЖТ также может стимулироваться активаторами eNOS, растворимой гуанилатциклазы или PKG. Кроме того, показано, что правастатин усиливает экспрессию мРНК адипонектина [60]. В то же время симвастатин подавляет выработку адипонектина адипоцитами [45]. Аторвастатин усиливает сосудорасширяющий эффект ПВЖТ аорты у крыс за счет увеличения синтезируемого ею H₂S [46]. Таким образом, влияние статинов на биосинтез адипоцитокинов и их роль во взаимодействиях между ЖТ и сосудистой стенкой требуют дальнейшего исследования.

Метформин. Существует тесная взаимосвязь между резистентностью к инсулину и метаболической активностью ЖТ, поэтому обнаружение механизмов, позволяющих повлиять на периферическую резистентность к инсулину в сосудистой стенке и ПВЖТ, может помочь в ее преодолении. В частности, регуляция метаболизма ПВЖТ способна улучшить микрососудистую дисфункцию и общую чувствительность к инсулину. Показано, что ряд препаратов, которые в настоящее время используются в качестве сенситизаторов инсулина, в том числе метформин, влияют на метаболическую активность ПВЖТ. Обработка *in vitro* ПВЖТ грудного отдела аорты крысы активаторами АМПК (5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибозидом, салицилатом, метформином, ресвератролом, диосгенином) снижает выработку провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и MCP-1) и увеличивает активность противовоспалительных молекул (адипонектин и PPAR γ) в ПВЖТ [61, 62]. Это связано с улучшением фосфорилирования eNOS и протекторной функцией ПВЖТ.

Метформин является наиболее распространенным препаратом первой линии для лечения сахарного диабета 2 типа из бигуанидов. Пероральное введение метформина влияет на метаболические пути в печени и кишечнике, обеспечивая его гипогликемические свойства [63]. Употребление фруктозы крысами приводит к нарушению регуляции экспрессии адипоцитокинов в плазме и ПВЖТ, что сопровождается сосудистой дисфункцией. Пероральное введение крысам метформина с фруктозой и ресвератролом улучшает профили адипоцитокинов, повышает активность АМПК и экспрессию SIRT1 в адипоцитах и, кроме того, восстанавливает фосфорилирование липазы ПВЖТ и ацилхолин-индуцированную вазодилатацию. Через АМПК-зависимые и -независимые пути метформин влияет на глюконеогенез в печени, поглощение глюко-

зы, гликолиз и синтез гликогена [63]. АМРК представляет собой серин-треониновую протеинкиназу, участвующую в регуляции метаболизма: транспорт глюкозы, митохондриальная функция, окисление жирных кислот и воспаление [64]. АМРК имеет важное значение для поддержания функционального состояния сердечно-сосудистой системы, поскольку активация фермента оказывает противовоспалительный эффект посредством усиления продукции ИЛ-10 и подавления синтеза ФНО- α и ИЛ-6. Таким образом, активация АМРК в ПЖТ может рассматриваться как антиатерогенный фактор.

Глюкагоноподобный пептид 1. Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) представляет собой многофункциональную сигнальную молекулу для множества тканей-мишеней с широким спектром эффектов [65]. Что касается потенциальной роли ГПП-1 в биологии ЖТ, то не ясно, способна ли она выделять ГПП-1 или экспрессировать рецепторы ГПП-1. Однако ГПП-1 и агонисты его рецептора, по-видимому, имеют множество непосредственных эффектов на биологию адипоцитов, начиная от снижения накопления липидов до стимуляции адипогенеза [66]. Кроме того, агонисты рецептора ГПП-1 регулируют экспрессию адипонектина и способствуют поляризации макрофагов по альтернативному пути [65]. Конкретные эффекты ГПП-1 на ПЖТ и возможность его участия во взаимодействиях между ПЖТ и сосудистой стенкой еще предстоит установить.

Таким образом, наши знания о функции ПЖТ в отношении здоровья и атеросклеротического поражения сосудов приобретают все более отчетливые очертания. Но, будучи достаточно гетерогенной ЖТ, способной выделять огромное количество биологически активных веществ и кардинально изменять свою структуру и функции при развитии адипозопатии, ПЖТ, безусловно, в дальнейшем станет перспективной темой исследований. Возможно, самый захватывающий аспект ПЖТ — возможности терапевтической коррекции ее функции. Разработка лекарственного средства, которое может уменьшить или предотвратить вредное воздействие ПЖТ при ССЗ, может быть столь же значительным, как разработка статинов для коррекции дислипидемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B. et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362
- Chen Y., Pan R., Pfeifer A. Fat tissues, the bright and the dark sides. *Pflugers Arch.* 2016; 468: 1803–1807. doi: 10.1007/s00424-016-1884-8
- Hildebrand S., Stümer J., Pfeifer A. PVAT and Its Relation to Brown, Beige, and White Adipose Tissue in Development and Function. *Front. Physiol.* 2018; 9: 70. doi: 10.3389/fphys.2018.00070
- Britton K.A., Fox C.S. Perivascular adipose tissue and vascular disease. *Clin. Lipidol.* 2011; 6: 79–91. doi: 10.2217/clp.10.89
- Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л. В., Барбараш О.Л. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? *Пробл. эндокринологии.* 2017; 62 (6): 33–39. doi: 10.14341/probl201662633-39
- Chen Y., Pan R., Pfeifer A. Regulation of brown and beige fat by microRNAs. *Pharmacol. Ther.* 2017; 170: 1–7. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.10.004
- Duncan R.E., Ahmadian M., Jaworski K., Sarkadi-Nagy E., Sul H.S. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu. Rev. Nutr.* 2007; 27: 79–101. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093734
- Hudak C.S., Sul H.S. Pref-1, a gatekeeper of adipogenesis. *Front. Endocrinol.* 2013; 4: 79. doi: 10.3389/fendo.2013.00079
- Wang W., Kissig M., Rajakumari S., Huang L., Lim H., Won K.-J., Seale P. Ebf2 is a selective marker of brown and beige adipogenic precursor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111: 14466–14471. doi: 10.1073/pnas.1412685111
- Hong K.Y., Bae H., Park I., Park D.-Y., Kim K.H., Kubota Y., Cho E.-S., Kim H., Adams R.H., Yoo O.-J., Koh G.Y. Perilipin⁺ embryonic preadipocytes actively proliferate along growing vasculatures for adipose expansion. *Development.* 2015; 142: 2623–2632. doi: 10.1242/dev.125336
- Pfeifer A., Hoffmann L.S. Brown, beige, and white: the new color code of fat and its pharmacological implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2015; 55: 207–227. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124346
- Gnad T., Scheibler S., von Kügelgen I. Scheele C., Kilić A., Glöde A., Hoffmann L.S., Reverte-Salisa L., Horn P., Mutlu S., El-Tayeb A., Kranz M., Deuther-Conrad W., Brust P., Lidell M.E., Betz M.J., Enerbäck S., Schrader J., Yegutkin G.G., Müller C.E., Pfeifer A. Adenosine activates brown adipose tissue and recruits beige adipocytes via A2A receptors. *Nature.* 2014; 516: 395–399. doi: 10.1038/nature13816
- Tseng Y.H., Kokkotou E., Schulz T.J., Huang T.L., Winnay J.N., Taniguchi C.M., Tran T.T., Suzuki R., Espinoza D.O., Yamamoto Y., Ahrens M.J., Dudley A.T., Norris A.W., Kulkarni R.N., Kahn C. R. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature.* 2008; 454: 1000–1004. doi: 10.1038/nature07221
- Hondares E., Rosell M., Diaz-Delfin J. Olmos Y., Monsalve M., Iglesias R., Villarroya F., Giralt M. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) induces PPAR gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha) gene expression and contributes to thermogenic activation of brown fat involvement of PRDM16. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 43112–43122. doi: 10.1074/jbc.M111.252775

15. Cohen P., Levy J.D., Zhang Y., Frontini A., Kolodin D.P., Svensson K.J., Lo J.C., Zeng X., Ye L., Khandekar M.J., Wu J., Gunawardana S.C., Banks A.S., Camporez J.P., Jurczak M.J., Kajimura S., Piston D.W., Mathis D., Cinti S., Shulman G.I., Seale P., Spiegelman B.M. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell*. 2014; 156: 304–316. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.021
16. van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhomerig J.W., Smulders N.M., Drossaerts J.M.A.F.L., Kemerink G.J., Bouvy N.D., Schrauwen P., Teule G.J. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1500–1508. doi: 10.1056/NEJMoa0808718
17. Shimizu I., Aprahamian T., Kikuchi R., Shimizu A., Papanicolaou K.N., MacLauchlan S., Maruyama S., Walsh K. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J. Clin. Invest.* 2014; 124: 2099–2112. doi: 10.1172/JCI71643
18. Xue B., Rim J.S., Hogan J.C., Coulter A.A., Koza R.A., Kozak L.P. Genetic variability affects the development of brown adipocytes in white fat but not in interscapular brown fat. *J. Lipid Res.* 2007; 48: 41–51. doi: 10.1194/jlr.M600287-JLR200
19. Lo K.A., Sun L. Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Biosci. Rep.* 2013; 33: 711–719. doi: 10.1042/BSR20130046
20. Harms M., Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat. Med.* 2013; 19: 1252–1263. doi: 10.1038/nm.3361
21. Seale P., Bjork B., Yang W.L., Kajimura S., Chin S., Kuang S., Scimé A., Devarakonda S., Conroe H.M., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Rudnicki M.A., Beier D.R., Spiegelman B.M.. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*. 2008; 454: 961–967. doi: 10.1038/nature07182
22. Rosenwald M., Perdikari A., Rülcke T., Wolfrum C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat. Cell Biol.* 2013; 15: 659–667. doi: 10.1038/ncb2740
23. Gálvez-Prieto B., Bolbrinker J., Stucchi P., de Las Heras A.I., Merino B., Arribas S., Ruiz-Gayo M., Huber M., Wehland M., Kreutz R., Fernandez-Alfonso M.S. Comparative expression analysis of the renin-angiotensin system components between white and brown perivascular adipose tissue. *J. Endocrinol.* 2008; 197: 55–64. doi: 10.1677/JOE-07-0284
24. Police S.B., Thatcher S.E., Charnigo R., Daugherty A., Cassis L.A. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 1458–1464. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.192658
25. Fitzgibbons T.P., Czech M.P. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3:e000582. doi: 10.1161/JAHA.113.000582
26. Omar A., Chatterjee T.K., Tang Y.L., Hui D.Y., Weintraub N.L. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 1631–1636. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303030
27. Chang L., Villacorta L., Li R., Hamblin M., Xu W., Dou C., Zhang J., Wu J., Zeng R., Chen Y.E. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis. *Circulation*. 2012; 126: 1067–1078. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104489
28. Li H., Wang Y.P., Zhang L.N., Tian G. Perivascular adipose tissue-derived leptin promotes vascular smooth muscle cell phenotypic switching via p38 mitogen-activated protein kinase in metabolic syndrome rats. *Exp. Biol. Med.* 2014; 239: 954–965. doi: 10.1177/1535370214527903
29. Sanchez-Gurmaches J., Hung C.M., Sparks C.A., Tang Y., Li H., Guertin D.A. PTEN loss in the Myf5 lineage redistributes body fat and reveals subsets of white adipocytes that arise from Myf5 precursors. *Cell Metab.* 2012; 16: 348–362. doi: 10.1016/j.cmet.2012.08.003
30. Eringa E.C., Bakker W., van Hinsbergh V.W. Paracrine regulation of vascular tone, inflammation and insulin sensitivity by perivascular adipose tissue. *Vasc. Pharmacol.* 2012; 56: 204–209. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.003
31. Chatterjee T.K., Stoll L.L., Denning G.M., Harrelson A., Blomkalns A.L., Idelman G., Rothenberg F.G., Neltner B., Romig-Martin S.A., Dickson E.W., Rudich S., Weintraub N.L. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: Influence of high-fat feeding. *Circ. Res.* 2009; 104: 541–549. doi: 10.1161/circresaha.108.182998
32. Bulloch J.M., Daly C.J. Autonomic nerves and perivascular fat: Interactive mechanisms. *Pharmacol. Ther.* 2014; 143: 61–73. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.02.005
33. Ross R., Glomset J.A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*. 1973; 180: 1332–1339. doi: 10.1126/science.180.4093.1332
34. van Dam A.D., Boon M.R., Berbée J.F., Rensen P.C., van Harmelen V. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 816: 82–92. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.051
35. Beltowski J., Wojcicka G., Marciniak A., Jamroz A. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci.* 2004; 74: 2987–3000. doi: 10.1016/j.lfs.2003.10.029
36. Dick G.M., Katz P.S., Farias M., Morris M.I., James J., Knudson J.D., Tune J.D. Resistin impairs endothelium-dependent dilation to bradykinin, but not acetylcholine, in the coronary circulation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 291: H2997–H3002. doi: 10.1152/ajpheart.01035.2005
37. Zhang H., Park Y., Wu J., Chen X., Lee S., Yang J., Dellsperger K.C., Zhang C. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin. Sci. (Lond)*. 2009; 116: 219–230. doi: 10.1042/cs20080196
38. Beltowski J., Jamroz-Wisniewska A., Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2008; 8: 7–46. doi: 10.2174/187152908783884920
39. Greif M., Becker A., von Ziegler F., Lebherz C., Lehrke M., Broedl U.C., Tittus J., Parhofer K., Becker C., Reiser M., Knez A., Leber A.W. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler.*

- Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 781–786. doi: 10.1161/atvbaha.108.180653
40. Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T., Lin T.-H., Hsieh C.-C., Chiu C.-C., Voon W.-C., Sheu S.-H., Lai W.-T. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2008; 32: 268–274. doi: 10.1038/sj.ijo.0803726
 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-beta pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 1711–1717. doi: 10.1161/atvbaha.110.210070
 42. Greenstein A.S., Khavandi K., Withers S.B., Sonoyama K., Clancy O., Jeziorska M., Laing I., Yates A.P., Pemberton P.W., Malik R.A., Heagerty A.M. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation*. 2009; 119: 1661–1670. doi: 10.1161/circulationaha.108.821181
 43. Kopjar T., Dashwood M.R. Endoscopic versus “No-Touch” saphenous vein harvesting for coronary artery bypass grafting: a trade-off between wound healing and graft patency. *Angiology*. 2016; 67: 121–132. doi: 10.1177/0003319715584126
 44. Dashwood M.R., Dooley A., Shi-Wen X., Abraham D.J., Dreifaldt M., Souza D.S.R. Perivascular fat-derived leptin: a potential role in improved vein graft performance in coronary artery bypass surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 12: 170–173. doi: 10.1510/icvts.2010.247874
 45. Khan T., Hamilton M.P., Mundy D.I., Chua S.C., Scherer P.E. Impact of simvastatin on adipose tissue: pleiotropic effects *in vivo*. *Endocrinology*. 2009; 150: 5262–5272. doi: 10.1210/en.2009-0603
 46. Wojcicka G., Jamroz-Wisniewska A., Atanasova P., Chaldakov G.N., Chylińska-Kula B., Bętkowski J. Differential effects of statins on endogenous H₂S formation in perivascular adipose tissue. *Pharmacol. Res.* 2011; 63: 68–76. doi: 10.1016/j.phrs.2010.10.011
 47. Синицкий М.Ю., Понасенко А.В., Груздева О.В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Компл. пробл. сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 3: 155–165.
 48. Shimizu I., Arahamian T., Kikuchi R. et al. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J. Clin. Invest.* 2014; 124: 2099–2112. doi: 10.1172/JCI171643E
 49. Padilla J., Jenkins N.T., Vieira-Potter V.J., Laughlin M.H. Divergent phenotype of rat thoracic and abdominal perivascular adipose tissues. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013; 304: R543–R552. doi: 10.1152/ajpregu.00567.2012
 50. Weston A.H., Egner I., Dong Y., Porter E.L., Heagerty A.M., Edwards G. Stimulated release of a hyperpolarizing factor (ADHF) from mesenteric artery perivascular adipose tissue: involvement of myocyte BKCa channels and adiponectin. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 169: 1500–1509. doi: 10.1111/bph.12157
 51. Withers S.B., Simpson L., Fattah S., Werner M.E., Heagerty A.M. cGMP-dependent protein kinase (PKG) mediates the anticontractile capacity of perivascular adipose tissue. *Cardiovasc. Res.* 2013; 101 (1): 130–137. doi: 10.1093/cvr/cvt229
 52. Kroller-Schon S., Jansen T., Hauptmann F., Schüler A., Heeren T., Hausding M., Oelze M., Viollet B., Keaney J.F., Wenzel P., Daiber A., Münzel T., Schulz E. alphaAMP-activated protein kinase mediates vascular protective effects of exercise. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32: 1632–1641. doi: 10.1161/ATVBaha.111.243980
 53. Fentz J., Kjobsted R., Kristensen C.M., Hingst J.R., Birk J.B., Gudiksen A., Foretz M., Schjerling P., Viollet B., Pilegaard H., Wojtaszewski J.F. AMPKalpha is essential for acute exercise-induced gene responses but not for exercise training-induced adaptations in mouse skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 309: E900–E914. doi: 10.1152/ajpendo.00157.2015
 54. Cao S., Li B., Yi X., Chang B., Zhu B., Lian Z., Zhang Z., Zhao G, Liu H, Zhang H. Effects of exercise on AMPK signaling and downstream components to PI3K in rat with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2012; 7: e51709. doi: 10.1371/journal.pone.0051709
 55. Boa B.C., Yudkin J.S., van Hinsbergh V.W., Bouskela E., Eringa E.C. Exercise effects on perivascular adipose tissue: endocrine and paracrine determinants of vascular function. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174: 3466–3481. doi: 10.1111/bph.13732
 56. Min S.Y., Kady J., Nam M., Rojas-Rodriguez R., Berkenwald A., Kim J.H., Noh H.-L., Kim J.K., Cooper M.P., Fitzgibbons T., Brehm M.A., Corvera S. Human 'brite/beige' adipocytes develop from capillary networks, and their implantation improves metabolic homeostasis in mice. *Nat. Med.* 2016; 22: 312–318. doi: 10.1038/nm.4031
 57. Singh P., Zhang Y., Sharma P., Covassin N., Soucek F., Friedman P.A., Somers V.K. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiol. Rep.* 2018; 6 (2). doi: 10.14814/phy2.13566
 58. Yano M., Matsumura T., Senokuchi T., Ishii N., Murata Y., Taketa K., Motoshima H., Taguchi T., Sonoda K., Kukidome D., Takuwa Y., Kawada T., Brownlee M., Nishikawa T., Araki E. Statins activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma through extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *Circ. Res.* 2007; 25; 100 (10): 1442–1451. doi: 10.1161/01.RES.0000268411.49545.9c
 59. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Бородкина Д.А., Синицкий М.Ю., Сотников А.В., Козырин К.А., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Экспрессия гена и содержание адипонектина в жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Биомед. химия*. 2019; 65 (3): 239–244. doi: 10.18097/pbmc20196503239
 60. Koh K.K., Sakuma I., Quon M.J. Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis*. 2010; 215: 1–8. 79. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.036
 61. Sun Y., Li J., Xiao N., Wang M., Kou J., Qi L., Huang F., Liu B., Liu K. Pharmacological activation of AMPK ameliorates perivascular adipose/endothelial dysfunction in a manner interdependent on AMPK and SIRT1. *Pharmacol. Res.* 2014; 89: 19–28. doi: 10.1016/j.phrs.2014.07.006.

62. Chen Y., Xu X., Zhang Y., Liu K., Kou J. Diosgenin regulates adipokine expression in perivascular adipose tissue and ameliorates endothelial dysfunction via regulation of AMPK. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016; 155: 155–165. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.07.005
63. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017; 60: 1577–1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z
64. Zhang C.S., Li M., Ma T., Zong Y. Metformin activates AMPK through the lysosomal pathway. *Cell Metab.* 2016; 24: 521–552. doi: 10.1016/j.cmet.2016.09.003
65. Vendrell J., Bekay R., Peral B., Garcia-Fuentes E., Megia A., Macias-González M., Real J.M., Jiménez-Gómez Y., Escoté X., Pachón G., Simó R., Selva D.M., Malagón M.M., Tinahones F.J. Study of the Potential Association of Adipose Tissue GLP-1 Receptor with Obesity and Insulin Resistance. *Endocrinology.* 2011; 152: 11 (1): 4072–4079, doi: 10.1210/en.2011-1070
66. Cantini G., Mannucci E., Luconi M. Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016; 27: 427–438. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.017

**PERIVASCULAR ADIPOSE TISSUE AND ATHEROSCLEROSIS:
PHENOTYPIC FEATURES AND THERAPEUTIC POTENTIAL**

D.A. Borodkina, O.V. Gruzdeva, E.V. Belik, Yu.A. Dyleva, E.I. Palicheva

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6*

This review is devoted to the analysis of data on the study of the endocrine function of perivascular adipose tissue (PVAT), its role in the synthesis and secretion of adipocyte hormones – adipokines (leptin, adiponectin, resistin). The results of studies on the possible systemic and local effects of PVAT are reflected. Demonstrated data on the phenotypic affiliation of PVAT, the features of its endocrine and paracrine functions. Pro- and anti-inflammatory agents secreted by PVAT affect vascular health and are involved in the pathogenetic mechanisms of the development of atherosclerosis. This review summarizes current evidence that PVAT refers to special types of adipose tissue, in terms of both functionality, origin, and role in the development of cardiovascular diseases caused by obesity. In general, PVAT can be considered as a promising pharmacological target for the prevention of cardiovascular risks associated with these diseases.

Keywords: perivascular adipose tissue, white adipose tissue, inflammation, cardiovascular disease.

*Статья поступила 24 марта 2020 г.
Принята к печати 15 мая 2020 г.*