

Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии

Романцова Т.И.,* Овсянникова А.В.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
(ректор – член-корр. РАН, профессор, д.м.н. П.В. Глыбочко)

Периваскулярная жировая ткань – часть сосудистой стенки, регулирующая эндovasкулярный гомеостаз, работу эндотелия и гладкомышечной мускулатуры. В норме периваскулярная ткань оказывает вазодилататорный и протективный эффекты, однако при ожирении, атеросклерозе и сахарном диабете 2 типа (СД2) ткань претерпевает структурные и функциональные изменения. Накопленные данные свидетельствуют о возможной ключевой роли периваскулярной жировой ткани в патогенезе данных заболеваний. Показано, что периваскулярная ткань – независимый фактор сердечно-сосудистого риска даже при отсутствии висцерального ожирения. Основные механизмы включают локальное медленно прогрессирующее воспаление, оксидативный стресс, активацию тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, паракринные и метаболические изменения. Свойства периваскулярной ткани зависят от типа адипоцитов. Традиционно бурый жир расценивается как метаболически благоприятный, однако бурая периваскулярная ткань при определенных условиях может способствовать развитию дислипидемии. Целью данного обзора является обсуждение данных современной литературы, отражающих особенности периваскулярной жировой ткани, изменения ее активности, секреторного и генетического профиля при социально значимых заболеваниях, молекулярные механизмы функционирования. Кроме того, обсуждаются перспективы воздействия на метаболические пути и гены периваскулярной жировой ткани для эффективной профилактики ожирения, СД2 и сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: периваскулярная жировая ткань, ожирение, сахарный диабет 2 типа, аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа.

Perivascular adipose tissue: role in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology.

Romantsova T. I.*, Ovsiannikova A.V.

I. M. Sechenov's First Moscow State Medical University; Trubetskaya street, 8/2, Moscow, Russia, 119992

Perivascular adipose tissue is a part of blood vessel wall, regulating endovasular homeostasis, endothelial and smooth muscle cells functioning. Under physiological conditions, perivascular tissue provides beneficial anticontractile effect, though undergoes structural and functional changes in obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus type 2. Collected data suggest the possible key role of perivascular adipose tissue in the pathogenesis of these diseases. Perivascular tissue has been determined as an independent cardiovascular risk factor regardless of visceral obesity. General mechanisms include local low-grade inflammation, oxidative stress, tissue renin-angiotensin-aldosterone system activation, paracrine and metabolic alterations. Properties of perivascular adipose tissue depend on the certain type of adipocytes it contains. Brown adipocytes are well known for their metabolic preferences, however it has been shown recently that brown perivascular tissue can contribute to dyslipidemia under some conditions. The aim of this review is to discuss the current literature understanding of perivascular adipose tissue specifics, changes in its activity, secretory and genetic profile in a course of the most common non-infectious diseases development, as well as molecular mechanisms of its functioning. We also discuss perspectives of target interventions using metabolic pathways and genes of perivascular tissue, for the effective prevention of obesity, diabetes mellitus type 2 and cardiovascular diseases.

Keywords: perivascular adipose tissue, obesity, diabetes mellitus type 2, adenosine monophosphate-activated protein kinase.

*Автом для корреспонденции/Correspondence author – romantsovatianna@rambler.ru

DOI: 10.14341/OMET201545-13

В связи с накоплением данных о структурно-функциональных особенностях периваскулярной жировой ткани в последние годы происходит пересмотр этиопатогенеза ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2) и ряда сердечно-сосудистых заболеваний.

К периваскулярной жировой ткани относятся ее скопления вокруг сосудов различного калибра, жировая клетчатка сосудистых сетей сердца, почек, брыжейки, мышц. Периваскулярная жировая ткань не имеет барьеров, отделяющих ее от адвентиции сосуда,

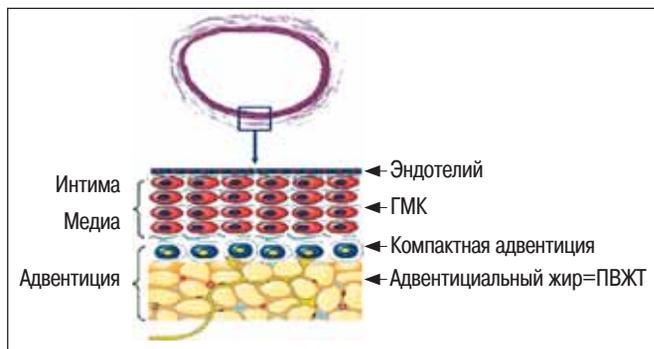


Рис. 1. Схематичное строение сосудистой стенки. ГМК – гладкомышечные клетки, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань (из С.У. Miao, Z.Y. Li [1]).

и, по сути, является полноценным фрагментом сосудистой стенки, тесно связанным с другими ее составляющими. Таким образом, если рассматривать стенку сосуда изнутри кнаружи, она представляет собой последовательное чередование слоев: 1) эндотелий с базальной мембраной, 2) медиа, или гладкомышечная оболочка, с межклеточным матриксом из коллагеновых и эластических волокон, 3) соединительнотканная оболочка – так называемая «компактная» адвентиция, содержащая фибробласты, 4) периваскулярная жировая ткань (рис. 1).

В свете классического учения о единстве строения и функции, описанные анатомические особенности определяют важную роль периваскулярной жировой ткани в обеспечении нормальной функции сосудов [1].

Подробное изучение свойств периваскулярной жировой ткани началось с исследования ее роли в регуляции сосудистого тонуса. Адвентициальный слой содержит большое количество нервных окончаний и рецепторов к медиаторам вегетативной нервной системы. Еще в 1991 г. E.E. Soltis и L.A. Cassis показали, что периваскулярная жировая ткань ослабляет сосудосуживающий эффект норадреналина на гладкомышечный слой стенки аорты крыс [2]. Позднее был установлен факт секреции периваскулярной жировой тканью некоего «релаксирующего фактора» для гладкомышечных клеток сосудов [3]. На сегодняшний день предполагается, что роль сосудистых релаксантов, выделяемых периваскулярной жировой тканью, играют пероксид водорода, сероводород, ангиотензины 1-7, апелин и адипонектин [4].

С 2005 г. активно исследуется роль периваскулярной жировой ткани в биологии гладкомышечных клеток стенки сосуда, их пролиферации, росте и процессах неоваскуляризации [5–8].

Изучение вклада периваскулярной жировой ткани в развитие и прогрессирование ожирения, СД и сердечно-сосудистых заболеваний представляется крайне актуальной задачей.

Строение периваскулярной жировой ткани

В состав периваскулярной жировой ткани могут входить как белые, так и бурые адипоциты, их соотношение определяется локализацией сосуда. У человека аорта и наиболее крупные «верхние» ее ветви – подключичные, сонные, межреберные и почечные артерии – окружены преимущественно бурой жировой тканью [9]. Подробные данные о составе периваску-

лярной жировой ткани были получены при изучении лабораторных животных (мыши линии Sv129, крысы линии Sprague-Dawley). Показано, что у данных видов грызунов коронарные артерии и грудной отдел аорты окружены бурыми адипоцитами, жировая ткань подвздошно-бедренных артерий содержит в равной степени бурые и белые клетки, тогда как периваскулярная жировая ткань абдоминальной аорты и мезентериальных артерий состоит из белых адипоцитов [7, 9]. Остается открытым вопрос о характере периваскулярной жировой ткани коронарных артерий: имеются данные о том, что правая венечная артерия окружена адипоцитами с высоким уровнем экспрессии генов бурой жировой ткани, для других коронарных артерий характерны маркеры белой жировой ткани [10, 11].

Состав периваскулярной жировой ткани у человека индивидуально варьирует, а также может изменяться под воздействием внешних факторов. Как известно, оба основных вида жировой ткани имеют различные функции в организме, поэтому тип адипоцитов, входящих в состав периваскулярной жировой ткани, может определять различия в ее паракринной и эндокринной активности.

Помимо адипоцитов, периваскулярная жировая ткань содержит все остальные компоненты стромально-сосудистой фракции, присущие жировой ткани: фибробласты, макрофаги, лимфоциты, мезенхимальные стволовые клетки. Внеклеточный матрикс представлен коллагеном, ламинином и фибронектином. В состав периваскулярной жировой ткани крупных сосудов, помимо этого, входят vasa vasorum и вегетативные нервные окончания [12].

Медиаторы периваскулярной жировой ткани: функции, изменение секреции при сердечно-сосудистых заболеваниях

В последние годы активно исследуется эндокринная функция периваскулярной жировой ткани, а также ее роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [13, 14]. Как и жировая ткань другой локализации, периваскулярная жировая ткань активно секретирует множество адипокинов (рис. 2).

В периваскулярной жировой ткани идентифицированы висфатин, резистин, лептин, адипонектин, оментин, хемерин, несфатин, васпин, апелин; а также интерлейкины -1, -6, -8, макрофагальный хемотаксический протеин-1, фактор некроза опухоли- α , пептиды группы ангиотензина, супероксидный радикал, перекись водорода, сероводород.

Лептин – один из первых известных адипокинов, выделенный в 1995 г. из жировой ткани ob/ob мышей. В норме лептин оказывает прямой сосудорасширяющий эффект, способствует повышению проницаемости, стимулирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов [15]. При артериальной гипертензии продукция лептина в периваскулярной жировой ткани снижается, что способствует ослаблению его вазодилатирующего действия [16, 17]. При атеросклерозе выработка лептина в периваскулярной жировой ткани возрастает, что, учитывая

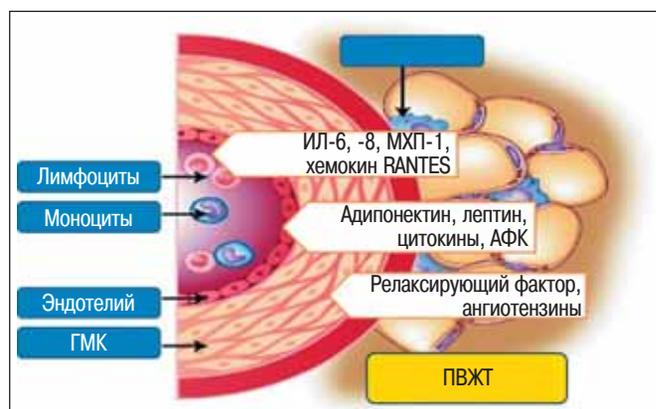


Рис. 2. Взаимодействие ПВЖТ с другими компонентами сосудистой стенки и ее важнейшие медиаторы. Адаптировано из R.I. Meijer, E.H. Serne, Y.M. Smulders et al. [12].

АФК – активные формы кислорода, ГМК – гладкомышечные клетки, ИЛ-6, -8 – интерлейкины 6, 8, МХП-1 – макрофагальный хемотаксический протеин-1, хемокин RANTES – хемокин, выделяемый Т-клетками при активации, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань.

возможный пролиферативный эффект и влияние на сосудистую проницаемость, может вносить вклад в прогрессирование данного заболевания [18, 19].

Другой важнейший адипокин жировой ткани – адипонектин – известен своими противовоспалительными и сосудорасширяющими свойствами. Анtikонтрактильный эффект адипонектина реализуется как прямо, так и опосредованно через сигнальные пути, присущие периваскулярной жировой ткани. К ним относятся, в частности, кальций-зависимые калиевые каналы большой проводимости и аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа [20–22]. В ряде исследований показано, что при атеросклерозе, а также ожирении и СД выработка адипонектина в периваскулярной жировой ткани существенно снижается [18, 23–25].

В периваскулярной жировой ткани идентифицирован и висфатин – фактор роста и миграции гладкомышечных клеток сосудов. Данный адипокин представляет собой фермент никотинамидфосфорбозилтрансферазу, который, синтезируя никотинамидмононуклеотид, стимулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда. Висфатин действует через протеинкиназу, регулирующую внеклеточным сигналом ERK-1/-2, и митоген-активируемую протеинкиназу p38. Висфатин обладает провоспалительной активностью, реализуемой через ядерный фактор κВ и эндотелиальную синтазу оксида азота (NO-синтазу) [7]. При атеросклерозе коронарных артерий и аорты локальная продукция висфатина в периваскулярной жировой ткани возрастает [19].

Сократительный ответ гладкой мускулатуры сосуда в ответ на различные стимулы усиливает хемерин – еще один адипокин, вырабатываемый периваскулярной жировой тканью. В процесс сокращения вовлечена протеинкиназа, регулируемая внеклеточным сигналом MEK-ERK-1/-2. При атеросклерозе содержание хемерина в периваскулярной жировой ткани повышено [26].

Оментин, имеющий прямой вазодилаторный эффект, а также адреномедулин, васпин, адипсин и не-

сфатин как медиаторы периваскулярной жировой ткани, предположительно, принимают участие в реализации ее сосудорасширяющего эффекта. Однако соотношение и взаимодействие их в периваскулярной жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях остается до конца неясным [27, 28].

Помимо адипокинов, периваскулярная жировая ткань продуцирует фактор некроза опухоли α, интерлейкины -1, -6, -8, макрофагальный хемотаксический протеин-1, ингибитор активатора плазминогена-1, фактор комплемента С3. Данные молекулы ассоциированы с развитием воспалительного ответа и тканевых изменений при гипоксии. Кроме того, ингибитор активатора плазминогена-1 усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток, а С3 компонент комплемента способствует миграции фибробластов. По имеющимся данным, содержание провоспалительных цитокинов в периваскулярной жировой ткани существенно возрастает при атеросклерозе, артериальной гипертензии и ожирении [19, 20].

Активные формы кислорода – супероксид, пероксид водорода, вырабатываемые в периваскулярной жировой ткани, участвуют в регуляции тонуса сосудов, оказывая разнонаправленные эффекты: супероксидный радикал способствует сужению сосуда, тогда как перекись водорода совместно с сульфидом водорода и монооксидом азота осуществляют вазодилатирующее действие [4, 29]. В эксперименте показано, что аторвастатин способен повышать содержание сульфида водорода в периваскулярной жировой ткани, замедляя скорость его окисления в митохондриях путем снижения уровня коэнзима CoQ9. При этом вазодилатирующее действие периваскулярной жировой ткани усиливается [30].

Периваскулярная жировая ткань секретирует все пептиды группы ангиотензина, входящего в состав ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом ангиотензины 1-7 способствуют реализации сосудорасширяющего действия периваскулярной жировой ткани. Их продукция при артериальной гипертензии снижается. Известно, что при артериальной гипертензии повышается выработка ангиотензина II, принимающего участие в сократительном ответе стенки сосуда на импульсы от периваскулярных нервов [4, 31, 32].

В целом секреторный профиль периваскулярной жировой ткани несколько отличается от секрета висцерального и подкожного жира. В периваскулярной жировой ткани вырабатываются вещества, которые не секретируются другой жировой тканью – например, так называемый фактор роста гепатоцитов. Медиатор способствует пролиферации эндотелия и высвобождению цитокинов из гладкомышечных клеток [27]. Продукция фактора роста гепатоцитов в периваскулярной жировой ткани повышается при ожирении. По данным последних исследований, его высокий уровень в крови может служить достоверным маркером избытка периваскулярной жировой ткани у больных с повышенным риском развития СД [33].

Идентификация новых медиаторов и их метаболических путей будет способствовать уточнению функций

периваскулярной жировой ткани и разработке эффективных способов модулирования ее активности.

Роль периваскулярной жировой ткани в патогенезе сахарного диабета 2 типа

Прогрессирующий рост заболеваемости ожирением и СД2 во всем мире, сравнимый по масштабам с эпидемией, определяет эти заболевания как одну из наиболее значимых проблем эндокринологии и медицины в целом. В последние годы активно обсуждается особая роль в патогенезе СД локальных депо жировой ткани, в том числе периваскулярной жировой ткани.

Многие адипокины и биологически активные вещества, вырабатываемые жировой тканью, влияют на чувствительность тканей к инсулину. Так, избыток свободных жирных кислот и фактора некроза опухоли- α способствует формированию инсулинорезистентности. Адипонектин снижает риск развития СД2, повышает чувствительность тканей к инсулину и улучшает функцию сосудов. У пациентов с ожирением, ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом понижена выработка адипонектина в периваскулярной жировой ткани эпикарда и коронарных артерий. Дисбаланс секреции адипокинов и локальное воспаление в периваскулярной жировой ткани приводят к значительному ухудшению функции эндотелия и нарушению вазодилатации. Провоспалительное состояние периваскулярной жировой ткани может наблюдаться вне зависимости от показателей индекса массы тела [34].

Для поддержания достаточного уровня чувствительности мышечной ткани к инсулину необходимы нормальная работа микрососудистого русла и достаточный объем крови, проходящей через сосуды мышц. В реализации данных функций ключевую роль может играть жировая ткань магистральных сосудов конечностей, в частности, плечевой артерии, а также жировая ткань, окружающая мышечные волокна и пучки. Показано, что увеличение количества периваскулярной жировой ткани, в том числе межмышечной, напрямую связано с формированием периферической инсулинорезистентности у пациентов с ожирением и СД2 [35]. В исследовании с 16-недельной программой снижения веса у больных ожирением в первую очередь происходило уменьшение именно межмышечной фракции жировой ткани [36].

Существует несколько возможных объяснений связи между жировой тканью данной локализации и формированием инсулинорезистентности. При ожирении, метаболическом синдроме и СД2 в периваскулярной жировой ткани наблюдаются структурные и функциональные изменения, приводящие к нарушению функций эндотелия микрососудов. В свою очередь, эндотелиальная дисфункция и расстройства тканевой перфузии снижают инсулинзависимый транспорт глюкозы в мышцах. Увеличение объема периваскулярной жировой ткани сопровождается снижением перфузии мышечной ткани кровью. Установлено, что уменьшение нормального кровоснабжения мышц вносит вклад от 30 до 50% в формирование периферической инсулинорезистентности [37]. Предполагается, что к сниже-

нию локального кровоснабжения приводит не только общее увеличение массы периваскулярной жировой ткани, но и определенная ее локализация. Существуют данные об особой регуляторной роли периваскулярной жировой ткани вокруг артериол, контролирующей объем кровотока в более мелких сосудах [37, 38]. Однако точные механизмы еще предстоит выяснить.

Таким образом, нарушение вазореактивности, функции эндотелия и мышечной перфузии, опосредованные периваскулярной жировой тканью, могут лежать в основе развития инсулинорезистентности и повышенного риска развития СД2.

Периваскулярная жировая ткань при ожирении

Ожирение характеризуется увеличением размеров адипоцитов, значительными изменениями их паракринной активности, развитием хронического медленно прогрессирующего воспаления, перестройкой метаболизма жировой ткани. Эти изменения затрагивают и периваскулярную жировую ткань.

При ожирении увеличивается объем жировой ткани вокруг сосудов, ослабляется ее сосудорелаксирующее действие. Такие данные получены при изучении грызунов с метаболическим синдромом (New Zealand obese mice, NZO мыши) [39]. В исследовании, проведенном на свиньях с ожирением (Ossabaw obese swine), были обнаружены протеомные поломки в 186 белках периваскулярной жировой ткани коронарных артерий. Показано, что белковые дефекты приводят к повышению перехода кальция через потенциал-зависимые кальциевые каналы (Cav1.2 каналы), увеличению числа пероксид-водород-чувствительных калиевых каналов и активации сигнальных путей некоторых белков цитоскелета (Rho-зависимые белки). Описанные нарушения ассоциируются со значительным усилением сократительного эффекта периваскулярной жировой ткани [21, 39] (табл. 1).

При ожирении в периваскулярной жировой ткани развивается дисбаланс секреции адипокинов, соответствующий системной гиперлептинемии и гипoadипонектинемии. Повышение содержания лептина в жировой ткани вокруг сосуда стимулирует разрастание неоинтимы. Кроме того, локальный избыток лептина способствует развитию эндотелиальной дисфункции по протеинкиназа-С β -зависимому пути, как было показано на примере периваскулярной жировой ткани эпикарда свиней с метаболическим синдромом. Мышиная модель алиментарного ожирения продемонстрировала снижение содержания оксида азота и эндотелиальной NO-синтазы в ответ на высокий уровень лептина в периваскулярной жировой ткани. Дисбаланс секреции лептина и адипонектина в периваскулярной жировой ткани при ожирении приводит к подавлению сигнальных путей аденозинмонофосфаткиназы и белка клеточного роста mTOR [39].

Возможный механизм возникновения эндотелиальной дисфункции и снижения сосудорелаксирующих свойств периваскулярной жировой ткани – развитие локального воспаления и оксидантного стресса. Изучение лабораторных моделей ожирения свидетель-

Таблица 1

Потеря сосудорелаксирующих свойств ПВЖТ при ожирении (Из Fernández-Alfonso M.S. et al. [39], с изменениями)			
Сосуд	Тип ПВЖТ	Биологический вид	Разновидность ожирения
Артерии малого калибра (100–150 мкм)	Подкожная глютеальная	Человек	Ожирение, метаболический синдром
Мезентериальные артерии	Мезентериальная	C57BL6 мыши	Индуцированное питанием ожирение, 32 недели
Мезентериальные артерии	Мезентериальная	NZO мыши	-
Мезентериальные артерии	-	NZO мыши	-
Мезентериальные артерии	Мезентериальная	Крысы	Индуцированное питанием ожирение, 6 месяцев
Аорта	Периаортальная	Крысы	Индуцированное питанием ожирение, 6 месяцев
Аорта	Периаортальная	Крысы	Перинатальная экспозиция никотина
Коронарные артерии	Эпикардальная	Свиньи (Ossabaw obese swine)	Индуцированное питанием ожирение, 20 недель
Коронарные артерии	Эпикардальная	Свиньи (Ossabaw obese swine)	Индуцированное питанием ожирение, 6–12 месяцев

ствует об усиленной продукции в периваскулярной жировой ткани активных форм кислорода. Наибольшую роль играют супероксидный радикал и перекись водорода. Наблюдается также повышение активности фермента NADPH-оксидазы, продуцирующего супероксид-анион и подавление экспрессии генов и активности другого фермента – супероксиддисмутазы. Такие изменения в системе «прооксидант-антиоксидант» сочетаются с вазоконстрикцией и нарушениями функций эндотелия.

Избыточная продукция активных форм кислорода может приводить к активации локальной тканевой ренин-ангиотензиновой системы в периваскулярной жировой ткани, что способствует ремоделированию как самих адипоцитов, так и внеклеточного матрикса. Активация тканевой ренин-ангиотензиновой системы в периваскулярной жировой ткани может быть связана с формированием стойкого провоспалительного состояния и фиброза, с потерей способности периваскулярной жировой ткани регулировать работу сосудистой стенки. Данные изменения рассматриваются как еще один механизм, связывающий периваскулярную жировую ткань с развитием ожирения и СД2 [40].

При ожирении в периваскулярной жировой ткани возрастает секреция провоспалительных цитокинов – интерлейкинов -6, -8, макрофагального хемотаксического протеина-1, происходят нарушения в сигнальных путях рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом- γ (PPAR γ), и белка-4, связывающего жирные кислоты (FABP4). Оба сигнальных пути задействованы в углеводном и липидном обмене, регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток, в том числе эндотелия и адипоцитов. Усиленная экспрессия CD3-корцепторов и увеличение продукции провоспалительных цитокинов способствуют инфильтрации периваскулярной жировой ткани клетками воспаления. Как показано на лабораторных моделях ожирения, индуцированного избыточным калоражем, в первую очередь в поддержании патологического процесса задействованы макрофаги. Воспаление в периваскулярной жировой ткани сказывается и на состоянии эндотелия. Важную роль в сохранении и прогрессировании эндотелиальной дисфункции играет молекула адгезии Р-селектин, которая обеспечивает пополнение пула клеток воспаления в сосудистой стенке.

Следует отметить, что риск развития провоспалительных изменений напрямую зависит от вида адипоцитов в составе периваскулярной жировой ткани. В эксперименте с 13-недельным использованием вы-

сожировой диеты периваскулярная жировая ткань грудной аорты грызунов обладала очень низкой степенью воспалительной активности, что, вероятнее всего, обусловлено преобладанием бурых адипоцитов в ее составе [41].

Один из важных факторов патогенеза ожирения – гипоксия. На сегодняшний день достоверных данных о ее влиянии на функции периваскулярной жировой ткани не существует. Лабораторные модели демонстрируют позитивно-приспособительное действие гипоксии на вазодилатирующие свойства периваскулярной жировой ткани. Исследования у пациентов с ожирением свидетельствуют о негативной роли гипоксии – потере антиконтрактильных свойств периваскулярной жировой ткани, усугублении воспаления и оксидативного стресса.

Интересным представляется изучение функционирования периваскулярной жировой ткани при «предожирении» – избыточной массе тела, а также при ожирении после снижения массы тела. Показано, что при избыточной массе тела гиперлептинемия поначалу способствует включению в периваскулярной жировой ткани компенсаторных механизмов, направленных на восстановление баланса про- и противовоспалительных цитокинов, нормализацию функционирования эндотелия и поддержание нормальной работы сосудистой стенки. Однако при дальнейшем увеличении массы тела происходит «срыв» адаптационных механизмов и прогрессирование патологических изменений в периваскулярной жировой ткани [39]. Продолжительность адаптационного ответа периваскулярной жировой ткани в условиях длительно существующей избыточной массы тела без прогрессирования пока не установлена.

Согласно данным ряда исследований, в периваскулярной жировой ткани пациентов после бариатрических операций наблюдается постепенное уменьшение размера адипоцитов, снижение уровня воспаления, восстановление антиконтрактильных свойств и увеличение концентрации оксида азота и адипонектина [42].

Атеросклероз и периваскулярная жировая ткань

По результатам недавно проведенного анализа данных участников Фремингемского исследования (Framingham Heart Study) выявлено, что количество периваскулярной жировой ткани может быть независимым фактором, влияющим на сердечно-сосудистый риск. Продемонстрировано, что даже при нормальном

содержании висцерального жира лица с большей массой периваскулярной жировой ткани грудной аорты имеют достоверно более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний [43].

Известно, что в развитии атеросклеротического поражения сосуда важную роль играют процессы воспаления, пролиферации и миграции клеток. Как свидетельствуют результаты исследований на лабораторных животных, локальное повреждение артерии (в эксперименте – баллон, катетер) и богатое жирами питание ведут к изменениям в периваскулярной жировой ткани. Возрастает экспрессия генов и продукция провоспалительных адипокинов, ингибитора активатора плазминогена-1, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов -6, -8 и макрофагального хемотаксического протеина-1, с одновременным уменьшением выработки адипонектина. Важно, что первоначально провоспалительный ответ развивается в отсутствие выраженной макрофагальной инфильтрации, что доказывает исключительную роль периваскулярной жировой ткани в инициации этих изменений [8, 10]. В дальнейшем хемоаттрактанты периваскулярной жировой ткани способствуют накоплению макрофагов и Т-клеток возле адвентиции, как при атеросклерозе аорты человека [44]. Следует отметить, что большое значение в реализации воспалительных сигналов периваскулярной жировой ткани имеет фактор некроза опухоли- α : его нейтрализация существенно снижает уровень экспрессии других провоспалительных медиаторов и пролиферацию гладкомышечных клеток [8].

Интересные данные о роли воспаления в жировой ткани, окружающей сосуда, получены в эксперименте по пересадке жировой ткани в околососудистое пространство общих сонных артерий мышам с дефицитом апополипротеида Е. Данный фермент входит в состав хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности и участвует в транспортировке холестерина к тканям, удаляя его избыток из крови. После трансплантации висцеральной жировой ткани с высоким уровнем экспрессии провоспалительных медиаторов, в артериях наблюдалось значительное прогрессирование атеросклеротического процесса и усугубление эндотелиальной дисфункции, в сравнении с пересадкой подкожной жировой клетчатки [45].

Важным механизмом развития атеросклероза считают клеточную пролиферацию. Исследование С. Barandier и соавт. показало, что зрелые адипоциты, культивированные из периваскулярной жировой ткани аорты крыс, способны стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток посредством белковых факторов и веществ небелковой природы (олеиновая кислота) [5]. Роль белковых медиаторов пролиферации могут играть висфатин, резистин и фактор роста гепатоцитов, активно секретируемые периваскулярной жировой тканью при атеросклерозе и коморбидных состояниях [19, 27, 46]. Локальная продукция альдостерона адипоцитами периваскулярной жировой ткани также стимулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [47]. Некоторые факторы роста из периваскулярной жировой ткани действуют не только на гладкомышечный слой, но и на адвенти-

цию сосуда. Например, С3-компонент комплемента стимулирует рост адвентициальных фибробластов через активацию фактора транскрипции N-концевой киназы c-Jun. Избыток фибробластов может приводить к уплотнению стенки сосуда и ее ригидности [41]. Потеря эластичности сосуда напрямую коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: в исследовании ARIC (1999) было установлено, что при каждом снижении эластичности на одно стандартное отклонение риск развития артериальной гипертензии возрастает на 15% [48].

Все это позволяет предполагать, что именно периваскулярная жировая ткань является значимым фактором прогрессирования атеросклероза, оказывая комплексное влияние на другие слои стенки сосуда путем секреции медиаторов, цитокинов, гормонов.

Вместе с тем существуют противоположные данные об изменениях в периваскулярной жировой ткани при атеросклерозе. В недавнем исследовании S.N. Verhagen и соавт. (2014) оценили продукцию цитокинов и присутствие клеток макрофагального ряда в периваскулярной жировой ткани стенозированных и нестенозированных коронарных артерий у 35 пациентов, подвергшихся операции обходного шунтирования в связи с атеросклеротическим поражением венечных артерий. Оказалось, что продукция интерлейкинов -1 α , -5, -17, -18, -23 была выше в периваскулярной жировой ткани нестенозированных сосудов, а продукция адипокинов и макрофагальная инфильтрация существенно не различались. В целом в периваскулярной жировой ткани преобладали макрофаги типа M2 (альтернативный путь активации), которые подавляют воспалительный процесс и способствуют восстановлению тканей. Интересно, что присутствие макрофагов в периваскулярной жировой ткани было ассоциировано со стенозом соседних сосудов [49]. Однако рассматривать данную группу пациентов как репрезентативную в отношении патофизиологии периваскулярной жировой ткани при атеросклерозе сложно, так как исследование проводилось на специфической выборке больных с длительным анамнезом атеросклеротического поражения сосудов сердца и сопутствующего консервативного лечения с последующим проведением операции шунтирования. Вероятнее всего, полученные результаты свидетельствуют об эффективности купирования воспалительного компонента заболевания предшествовавшей многолетней антиатеросклеротической терапией.

Состав периваскулярной жировой ткани того или иного сосуда может иметь значение для реализации ее протективной или проатерогенной функции. Имеющиеся в литературе экспериментальные данные неоднозначны.

Так, L.Chang и соавт. предположили наличие термогенной активности и соответствующих положительных свойств у бурой периваскулярной жировой ткани, по аналогии с бурой жировой тканью любой другой локализации. Проведено сравнение свойств сосудов грызунов с бурой периваскулярной жировой тканью и сосудов грызунов без рецептора, активируемого пролифератором пероксисом на клетках гладкомышеч-

ного слоя (SMPG-нокаутные мыши). Нокаутирование гена рецептора вызывает полное отсутствие у животных периваскулярной жировой ткани. У грызунов без периваскулярной жировой ткани выявлены нарушения внутрисосудистого гомеостаза, более низкая температура внутри сосуда и дисфункция эндотелия. Кроме того, холодовая экспозиция замедляла прогрессирование атеросклероза и улучшала функцию эндотелия только у мышей с периваскулярной жировой тканью. Авторы предположили, что данный эффект связан с активацией термогенеза в бурых адипоцитах в составе периваскулярной жировой ткани. На основании полученных данных авторами сделан вывод о ключевой роли бурой периваскулярной жировой ткани во внутрисосудистой терморегуляции и ее протективной роли в прогрессировании атеросклероза [50].

Противоположные результаты получены М. Dong с соавт. В эксперименте изучались линии мышей, нокаутных по аполипопротеину Е (апоЕ) и рецепторам липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Холодовая экспозиция приводила к трансдифференциации белой жировой ткани в бежевую с участием белка-1, разбавляющего окислительное фосфорилирование (UCP-1), активации липолиза, повышению в плазме холестерина ЛПНП и триглицеридов, гипoadипонектинемии. Метаболические сдвиги сопровождалась прогрессированием атеросклероза, развитием в бляшке воспаления, микроваскуляризации и нестабильности. Делеция UCP-1 полностью предотвращала атеросклеротические повреждения у нокаутных мышей, системное введение адипонектина также оказывало выраженный протективный эффект. В то же время, холодовая экспозиция здоровых мышей не приводила к гиперхолестеринемии и развитию атеросклероза. Авторы сделали вывод о том, что активация бурой жировой ткани под действием холода может усугублять течение атеросклероза при нарушении механизмов элиминации избытка холестерина из крови. Возможно, описанные процессы лежат в основе повышения сердечно-сосудистого риска в холодное время года и при низких температурах окружающей среды [51].

Таким образом, в зависимости от функционального состояния периваскулярной жировой ткани, ее объема и локализации, степень влияния на сосуды варьирует от «защитной» до усугубляющей течение сосудистой патологии. Накоплено много данных, свидетельствующих о негативной, патогенетической роли периваскулярной жировой ткани при атеросклерозе, однако прямые пути и связи пока изучаются.

Аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа и периваскулярная жировая ткань: перспективы воздействия

Тот факт, что периваскулярная жировая ткань оказывает воздействие на сосуды в норме и при патологии, подтверждается результатами многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* [4, 5, 6, 15, 17, 24, 43, 44]. Интерес представляют метаболические пути, задействованные в передаче сигналов между периваскулярной жировой тканью и гладкомышечными клетками, эндотелиоцитами.

Аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМПК) – серин/треониновая протеинкиназа, играющая важную роль в поддержании клеточного метаболизма. Присутствуя во многих тканях, в том числе адипоцитах и эндотелии сосудов, она регулирует нормальную работу всех компонентов сосудистой стенки, поддерживая структуру и функции сосуда в целом. АМПК активируется при воздействии оксидативного стресса, ишемии и гипоксии, гипертрофии миокарда, а также под влиянием ряда фармакологических агентов. Уменьшение количества аденозинтрифосфата в клетке приводит к освобождению домена в одной из субъединиц киназы, и, претерпев связанные с этим аллостерические изменения, АМПК «включается» в работу. Кроме того, аллостерическая модуляция вызывает содружественные конформационные перестройки другого важного домена фермента, основная функция которого – защита АМПК от дефосфорилирования по треонину-172 для поддержания ее в активном состоянии. Три фермента – печеночная киназа В1, Са-кальмодулин-зависимая киназа β и тромбоцитарный фактор роста β – активируемая киназа ответственны за фосфорилирование АМПК. Комбинация аллостерической модуляции и фосфорилирования в 1000 раз повышает активность фермента. Эти механизмы считают ключевыми в функционировании АМПК.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что АМПК является одним из основных звеньев в передаче сигналов от периваскулярной жировой ткани к гладкомышечным клеткам и эндотелию. Показано, что при патологических состояниях периваскулярной жировой ткани, таких как ожирение, активность фермента существенно снижается. Исследования препаратов периваскулярной жировой ткани грызунов с ожирением выявили снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, сопровождающееся подавлением активности АМПК, эндотелиальной NO-синтазы и активацией пути mTOR. Нарушение функций периваскулярной жировой ткани при СД2, ожирении, атеросклерозе и других патологических состояниях позволяет предположить ключевую роль АМПК в реализации сигнальных путей.

Действие адипонектина в периваскулярной жировой ткани – противовоспалительное, антиапоптотическое, ангиогенное и способствующее снижению миграции фибробластов – также опосредуется киназой. Адипонектин запускает фосфорилирование АМПК, тем самым активируя ее. Киназа сдерживает избыточную, стимулированную фактором некроза опухоли- α продукцию индуцируемой NO-синтазы в периваскулярной жировой ткани и адвентиции. При этом смягчается неблагоприятное влияние на реактивность и структуру сосуда. Подавление избыточной экспрессии индуцируемой NO-синтазы является одним из ведущих механизмов протективного действия адипонектина.

С учетом этих данных, интерес представляют фармакологические активаторы АМПК. На сегодняшний день наиболее перспективными из них у больных СД и ожирением можно считать метформин, тиазолидиндионы и статины.

Внутриклеточное действие метформина на АМПК опосредуется рецептором органических катионов-1, аденозинмонофосфатом и активными радикалами кислорода и азота. Активация фермента в периваскулярной жировой ткани под действием метформина приводит к повышению биодоступности оксида азота, снижению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, уменьшению выраженности воспалительного ответа. Посредством АМПК метформин уменьшает гипертрофию клеток и способствует нормализации работы эндоплазматического ретикулума. Другая изоформа данного фермента – печеночная, ранее предполагавшаяся в качестве ключевого внутриклеточного регулятора действия метформина в печени, не принимает участия в описанных механизмах. По-видимому, именно киназа периваскулярной жировой ткани способствует реализации протективного сердечно-сосудистого эффекта метформина.

Как оказалось, антиатеросклеротическое и противовоспалительное действия тиазолидиндионов также осуществляются благодаря активации АМПК. Известные на сегодняшний день механизмы включают повышение внутриклеточного соотношения аденозинмонофосфат/аденозинтрифосфат и стимуляцию выработки адипонектина в периваскулярной жировой ткани. Благоприятное влияние тиазолидиндионов на эндотелий также опосредуется протеинкиназой и не зависит от основного механизма их действия – связывания с PPAR γ .

Используемый в лечении метаболического синдрома плейотропный эффект статинов включает активацию АМПК и эндотелиальной NO-синтазы.

Статины не изменяют внутриклеточного содержания аденозинмонофосфата, но могут активировать печеночную киназу В1. Фермент фосфорилирует АМПК с последующей ее активацией. Кроме того, на линиях клеток HeLa с мутантной печеночной киназой В1 было продемонстрировано, что это не единственно возможный путь активации протеинкиназы статинами. Очевидно, улучшение функции эндотелия под действием статинов опосредуется эндотелиальной NO-синтазой. Снижение воспаления в стенке сосуда и замедление атерогенеза в большей степени связано с работой АМПК [4].

Заключение

Представляя собой фрагмент сосудистой стенки, периваскулярная жировая ткань обладает всеми свойствами жировой ткани любой другой локализации и в то же время имеет особые, присущие только ей функции. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что периваскулярная жировая ткань вносит весомый вклад в патогенез ожирения, СД2, атеросклероза, артериальной гипертензии. Механизмы и направленность действия периваскулярной жировой ткани – протективное или негативное – при указанных патологических состояниях являются объектом интенсивных исследований. Дальнейшее изучение молекулярных основ функционирования периваскулярной жировой ткани поможет наиболее полно расшифровать этиопатогенетические механизмы социально значимых хронических метаболических заболеваний и разработать эффективную стратегию их профилактики и контроля.

Литература

- Miao C-Y, Li Z-Y. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. *British Journal of Pharmacology*. 2012;165(3):643-58. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01404.x
- Soltis EE, Cassis LA. Influence of Perivascular Adipose Tissue on Rat Aortic Smooth Muscle Responsiveness. *Clinical and Experimental Hypertension Part A: Theory and Practice*. 2009;13(2):277-96. doi: 10.3109/10641969109042063
- Lohn M. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *The FASEB Journal*. 2002;16(9):1057-63. doi: 10.1096/fj.02-0024com
- Almabrouk TAM, Ewart MA, Salt IP, Kennedy S. Perivascular fat, AMP-activated protein kinase and vascular diseases. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(3):595-617. doi: 10.1111/bph.12479
- Barandier C. Mature adipocytes and perivascular adipose tissue stimulate vascular smooth muscle cell proliferation: effects of aging and obesity. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. 2005;289(5):H1807-H13. doi: 10.1152/ajpheart.01259.2004
- Souza DSR, Johansson B, Bojö L, Karlsson R, Geijer H, Filbey D, et al. Harvesting the saphenous vein with surrounding tissue for CABG provides long-term graft patency comparable to the left internal thoracic artery: Results of a randomized longitudinal trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;132(2):373-8.e5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.04.002
- Wang P, Xu TY, Guan YF, Su DF, Fan GR, Miao CY. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide. *Cardiovascular Research*. 2008;81(2):370-80. doi: 10.1093/cvr/cvn288
- Takaoka M, Nagata D, Kihara S, Shimomura I, Kimura Y, Tabata Y, et al. Periadventitial Adipose Tissue Plays a Critical Role in Vascular Remodeling. *Circulation Research*. 2009;105(9):906-11. doi: 10.1161/circresaha.109.199653
- Frontini A, Cinti S. Distribution and Development of Brown Adipocytes in the Murine and Human Adipose Organ. *Cell Metabolism*. 2010;11(4):253-6. doi: 10.1016/j.cmet.2010.03.004
- Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, Harrelson A, Blomkalns AL, Idelman G, et al. Proinflammatory Phenotype of Perivascular Adipocytes: Influence of High-Fat Feeding. *Circulation Research*. 2009;104(4):541-9. doi: 10.1161/circresaha.108.182998
- Ruan CC, Zhu DL, Chen QZ, Chen J, Guo SJ, Li XD, et al. Perivascular Adipose Tissue-Derived Complement 3 Is Required for Adventitial Fibroblast Functions and Adventitial Remodeling in Deoxycorticosterone Acetate-Salt Hypertensive Rats. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30(12):2568-74. doi: 10.1161/atvbaha.110.215525
- Meijer RI, Serne EH, Smulders YM, van Hinsbergh WMM, Yudkin JS, Eringa EC. Perivascular Adipose Tissue and Its Role in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Current Diabetes Reports*. 2011;11(3):211-7. doi: 10.1007/s11892-011-0186-y
- Rajsheker S, Manka D, Blomkalns AL, Chatterjee TK, Stoll LL, Weintraub NL. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. *Current Opinion in Pharmacology*. 2010;10(2):191-6. doi: 10.1016/j.coph.2009.11.005
- Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Journal of Endocrinology*. 2012;216(1):T17-T36. doi: 10.1530/joe-12-0232
- Rodríguez A, Fortuño A, Gómez-Ambrosi J, Zalba G, Díez J, Frühbeck G. The Inhibitory Effect of Leptin on Angiotensin II-Induced Vasoconstriction in Vascular Smooth Muscle Cells Is Mediated via a Nitric Oxide-Dependent Mechanism. *Endocrinology*. 2007;148(1):324-31. doi: 10.1210/en.2006-0940
- Galvez B. Perivascular Adipose Tissue and Mesenteric Vascular Function in Spontaneously Hypertensive Rats. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26(6):1297-302. doi: 10.1161/01.ATV.0000220381.40739.dd
- Thalman S, Meier C. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Research*. 2007;75(4):690-701. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.03.008
- Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *International Journal of Obesity*. 2007;32(2):268-74. doi: 10.1038/sj.ijo.0803726

19. G. Spiroglou S, G. Kostopoulos C, N. Varakis J, H. Papadaki H. Adipokines in Periaortic and Epicardial Adipose Tissue: Differential Expression and Relation to Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2010;17(2):115-30. doi: 10.5551/jat.1735
20. Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, Sonoyama K, Clancy O, Jeziorska M, et al. Local Inflammation and Hypoxia Abolish the Protective Anticontractile Properties of Perivascular Fat in Obese Patients. *Circulation*. 2009;119(12):1661-70. doi: 10.1161/circulationaha.108.821181
21. Lynch FM, Withers SB, Yao Z, Werner ME, Edwards G, Weston AH, et al. Perivascular adipose tissue-derived adiponectin activates BKCa channels to induce anticontractile responses. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. 2013;304(6):H786-H95. doi: 10.1152/ajpheart.00697.2012
22. Zhu W, Cheng Kenneth KY, Vanhoutte Paul M, Lam Karen SL, Xu A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clinical Science*. 2008;114(5):361-74. doi: 10.1042/cs20070347
23. 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):1479-87. doi: 10.1253/circj.CJ-09-0661
24. Marchesi C, Ebrahimiyan T, Angulo O, Paradis P, Schiffrin EL. Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling and Perivascular Adipose Oxidative Stress and Inflammation Contribute to Vascular Dysfunction in a Rodent Model of Metabolic Syndrome. *Hypertension*. 2009;54(6):1384-92. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.138305
25. Meijer RJ, Bakker W, Alta CLAF, Sipkema P, Yudkin JS, Viollet B, et al. Perivascular Adipose Tissue Control of Insulin-Induced Vasoreactivity in Muscle Is Impaired in db/db Mice. *Diabetes*. 2012;62(2):590-8. doi: 10.2337/db11-1603
26. Lobato NS, Neves KB, Filgueira FP, Fortes ZB, Carvalho MHC, Webb RC, et al. The adipokine chemerin augments vascular reactivity to contractile stimuli via activation of the MEK-ERK1/2 pathway. *Life Sciences*. 2012;91(13-14):600-6. doi: 10.1016/j.lfs.2012.04.013
27. Szasz T, Bomfim Gf, Webb. The influence of perivascular adipose tissue on vascular homeostasis. *Vascular Health and Risk Management*. 2013;105. doi: 10.2147/vhrm.s33760
28. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;393(4):668-72. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.053
29. Gao Y, Takemori K, Su L, An W, Lu C, Sharma A, et al. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion. *Cardiovascular Research*. 2006;71(2):363-73. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.03.013
30. Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A, Atanasova P, Chaldakov GN, Chylińska-Kula B, Bętkowski J. Differential effects of statins on endogenous H₂S formation in perivascular adipose tissue. *Pharmacological Research*. 2011;63(1):68-76. doi: 10.1016/j.phrs.2010.10.011
31. Lee YC, Chang HH, Chiang CL, Liu CH, Yeh JI, Chen MF, et al. Role of Perivascular Adipose Tissue-Derived Methyl Palmitate in Vascular Tone Regulation and Pathogenesis of Hypertension. *Circulation*. 2011;124(10):1160-71. doi: 10.1161/circulationaha.111.027375
32. Lu C, Su L-Y, Lee RMKW, Gao Y-J. Alterations in perivascular adipose tissue structure and function in hypertension. *European Journal of Pharmacology*. 2011;656(1-3):68-73. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.01.023
33. Rittig K, Dolderer JH, Balletshofer B, Machann J, Schick F, Meile T, et al. The secretion pattern of perivascular fat cells is different from that of subcutaneous and visceral fat cells. *Diabetologia*. 2012;55(5):1514-25. doi: 10.1007/s00125-012-2481-9
34. Mazurek T. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6. doi: 10.1161/01.cir.0000099542.57313.c5
35. Rittig K, Staib K, Machann J, Böttcher M, Peter A, Schick F, et al. Perivascular fatty tissue at the brachial artery is linked to insulin resistance but not to local endothelial dysfunction. *Diabetologia*. 2008;51(11):2093-9. doi: 10.1007/s00125-008-1128-3
36. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(4):885-92.
37. Barrett EJ, Eggleston EM, Inyard AC, Wang H, Li G, Chai W, et al. The vascular actions of insulin control its delivery to muscle and regulate the rate-limiting step in skeletal muscle insulin action. *Diabetologia*. 2009;52(5):752-64. doi: 10.1007/s00125-009-1313-z
38. Eringa EC, Bakker W, Smulders YM, Serné EH, Yudkin JS, Stehouwer CDA. Regulation of Vascular Function and Insulin Sensitivity by Adipose Tissue: Focus on Perivascular Adipose Tissue. *Microcirculation*. 2007;14(4-5):389-402. doi: 10.1080/10739680701303584
39. Fernández-Alfonso MS, Gil-Ortega M, García-Prieto CF, Arangué I, Ruiz-Gayo M, Somoza B. Mechanisms of Perivascular Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:1-8. doi: 10.1155/2013/402053
40. Hayden MR, Sowers KM, Pulakat L, Joginpally T, Krueger B, Whaley-Connell A, et al. Possible Mechanisms of Local Tissue Renin-Angiotensin System Activation in the Cardiorenal Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiorenal Medicine*. 2011;1(3):193-210. doi: 10.1159/000329926
41. Fitzgibbons TP, Kogan S, Aouadi M, Hendricks GM, Straubhaar J, Czech MP. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301(4):H1425-H37. doi: 10.1152/ajpheart.00376.2011
42. Aghamohammadzadeh R, Greenstein AS, Yadav R, Jeziorska M, Hama S, Soltani F, et al. Effects of Bariatric Surgery on Human Small Artery Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(2):128-35. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.027
43. Britton KA, Pedley A, Massaro JM, Corsini EM, Murabito JM, Hoffmann U, et al. Prevalence, Distribution, and Risk Factor Correlates of High Thoracic Periaortic Fat in the Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(6):e004200-e. doi: 10.1161/jaha.112.004200
44. Henrichot E. Production of Chemokines by Perivascular Adipose Tissue: A Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(12):2594-9. doi: 10.1161/01.atv.0000188508.40052.35
45. Öhman MK, Luo W, Wang H, Guo C, Abdallah W, Russo HM, et al. Perivascular visceral adipose tissue induces atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):33-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.012
46. Shyu K-G, Lien L-M, Wang B-W, Kuan P, Chang H. Resistin contributes to neointimal formation via oxidative stress after vascular injury. *Clinical Science*. 2011;120(3):121-9. doi: 10.1042/cs20100226
47. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y, et al. Adipocytes Produce Aldosterone Through Calcineurin-Dependent Signaling Pathways: Implications in Diabetes Mellitus-Associated Obesity and Vascular Dysfunction. *Hypertension*. 2012;59(5):1069-78. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.190223
48. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, et al. Arterial Stiffness and the Development of Hypertension: The ARIC Study. *Hypertension*. 1999;34(2):201-6. doi: 10.1161/01.hyp.34.2.201
49. Verhagen SN, Buijsrogge MP, Vink A, van Herwerden LA, van der Graaf Y, Visseren FLJ. Secretion of adipocytokines by perivascular adipose tissue near stenotic and non-stenotic coronary artery segments in patients undergoing CABG. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):242-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.005
50. Chang L, Villacorta L, Li R, Hamblin M, Xu W, Dou C, et al. Loss of Perivascular Adipose Tissue on Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Deletion in Smooth Muscle Cells Impairs Intravascular Thermoregulation and Enhances Atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126(9):1067-78. doi: 10.1161/circulationaha.112.104489
51. Dong M, Yang X, Lim S, Cao Z, Honek J, Lu H, et al. Cold Exposure Promotes Atherosclerotic Plaque Growth and Instability via UCP1-Dependent Lipolysis. *Cell Metabolism*. 2013;18(1):118-29. doi: 10.1016/j.cmet.2013.06.003

Романцова Татьяна Ивановна

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

E-mail: romantsovatianna@rambler.ru

Овсянникова Ариадна Васильевна

студентка 6 курса ЦИОП «Медицина будущего» Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

E-mail: ariadnic5@yandex.ru