

# Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Джигоева О. Н.<sup>1</sup>, Тимофеев Ю. С.<sup>1</sup>, Метельская В. А.<sup>1,2</sup>, Богданова А. А.<sup>1,3</sup>, Веденикин Т. Ю.<sup>4</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва; <sup>3</sup>ФГАУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России" (Сеченовский Университет). Москва; <sup>4</sup>ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева ДЗМ". Москва, Россия

Согласно последним статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин высокой смертности во всем мире. В то время как ожирение является основным и постоянным фактором риска ССЗ, причина данного состояния — патологическая молекулярная связь между периферическими жировыми депо и сердцем — остается недостаточно изученной. Цель настоящего обзора — знакомство читателя с метаболической активностью эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), последствиями избыточного накопления эпикардиального жира и развитием сердечной недостаточности (СН).

ЭЖТ — это висцеральная жировая ткань, которая находится в непосредственном контакте с миокардом и коронарными сосудами и может оказывать влияние на сердечную функцию как посредством механического воздействия, так и за счет более тонких паракринных молекулярных механизмов. СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) тесно связана с ожирением и особенностями в распределении жировых депо. Избыточное количество ЭЖТ ассоциировано с аномальной гемодинамикой при СНсФВ, с возможностью прямого механического воздействия на сердце, вызывающего эффект, подобный констрикции, и локальные эффекты ремоделирования миокарда в результате секреции медиаторов воспаления. Однако у пациентов с избытком ЭЖТ, как правило, больше и подкожной жировой ткани, что затрудняет определение причинно-следственной связи между эпикардиальным жиром и симптомокомплексом СНсФВ. В настоящем обзоре приведены

данные о том, что избыток ЭЖТ является важной частью патогенеза СНсФВ.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, жировая ткань, эпикардиальная жировая ткань, адипокины, адипонектин, оментин-1, резистин, васпин, лептин, интерлейкин.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации "Эффективность низкочастотной чрескожной электростимуляции блуждающего нерва в снижении веса и улучшении качества жизни у пациентов с ожирением" № 122031500407-5 (2022-2024гг).

Поступила 24/01-2024

Рецензия получена 20/02-2024

Принята к публикации 26/02-2024



**Для цитирования:** Джигоева О. Н., Тимофеев Ю. С., Метельская В. А., Богданова А. А., Веденикин Т. Ю., Драпкина О. М. Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3928. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3928. EDN DGYKKN

## Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction

Dzhioeva O. N.<sup>1</sup>, Timofeev Yu. S.<sup>1</sup>, Metelskaya V. A.<sup>1,2</sup>, Bogdanova A. A.<sup>1,3</sup>, Vedenikin T. Yu.<sup>4</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; <sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; <sup>4</sup>V. V. Veresaev City Clinical Hospital. Moscow, Russia

According to the recent World Health Organization statistics, cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of high mortality worldwide. While obesity is a major and persistent risk factor

for CVD, the cause of this condition, the pathological molecular connection between peripheral fat depots and the heart, remains poorly understood. The aim of this review is to introduce the reader to the

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: YTimofeev@gnicpm.ru

[Джигоева О. Н. — д.м.н., в.н.с. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунохимии РМАНПО, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Богданова А. А. — к.м.н., зам. главного врача по амбулаторно-клинической помощи; доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-7034-8382, Веденикин Т. Ю. — зав. отделением анестезиологии-реанимации № 03 для лечения больных кардиологического профиля, ORCID: 0000-0001-5321-676X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

metabolic activity of epicardial adipose tissue (EAT), the consequences of excessive epicardial fat accumulation and the development of heart failure (HF).

EAT is visceral adipose tissue that is in direct contact with the myocardium and coronary vessels and can influence cardiac function through both mechanical effects and more subtle paracrine molecular mechanisms. HF with preserved ejection fraction (HFpEF) is closely associated with obesity and patterns in fat distribution. Excessive amounts of EAT are associated with abnormal hemodynamics in HFpEF, with the potential for direct mechanical effects on the heart causing a constriction-like effect and local myocardial remodeling effects resulting from the secretion of inflammatory mediators. However, patients with excess EAT tend to have more subcutaneous adipose tissue, making it difficult to determine a cause-and-effect relationship between epicardial fat and HFpEF. This review provides evidence that excess EAT is an important part of HFpEF pathogenesis.

**Keywords:** heart failure with preserved ejection fraction, adipose tissue, epicardial adipose tissue, adipokines, adiponectin, omentin-1, resistin, vaspin, leptin, interleukin.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the state task of the Ministry of Health of Russia "Effectiveness of low-

frequency transcutaneous vagus nerve stimulation in reducing weight and improving the quality of life in obese patients" № 122031500407-5 (2022-2024).

Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Timofeev Yu. S.\* ORCID: 0000-0001-9305-6713, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Bogdanova A. A. ORCID: 0000-0002-7034-8382, Vedenikin T. Yu. ORCID: 0000-0001-5321-676X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
YTimofeev@gnicpm.ru

**Received:** 24/01-2024

**Revision Received:** 20/02-2024

**Accepted:** 26/02-2024

**For citation:** Dzhioeva O. N., Timofeev Yu. S., Metelskaya V. A., Bogdanova A. A., Vedenikin T. Yu., Drapkina O. M. Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3928. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3928. EDN DGYKKN

АФК — активные формы кислорода, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЖТ — жировая ткань, ИЛ — интерлейкин, ЛЖ — левый желудочек, мтДНК — митохондриальная ДНК, ПЖ — правый желудочек, ПЖТ — подкожная жировая ткань, РНК — рибонуклеиновая кислота, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО — фактор некроза опухоли, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардальная ЖТ, NF-κB — нуклеарный фактор каппа В, NLRP3 — инфламасома семейства NLR, содержащая пириновый домен 3.

## Ключевые моменты

### Что известно о предмете исследования?

- Ожирение является ключевым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом патогенез связи между жировой тканью (ЖТ) и сердцем остается недостаточно изученным.
- ЖТ продуцирует и секретирует в кровоток биологически активные соединения, которые оказывают влияние в т.ч. на сердечно-сосудистую систему.
- Эпикардальная ЖТ (ЭЖТ) — это висцеральная ЖТ, которая находится в непосредственном контакте с миокардом и оказывает комплексное биологическое воздействие на сердце.

### Что добавляют результаты исследования?

- ЭЖТ — метаболически активная ткань, биохимические продукты которой поступают в миокард и вызывают его структурную и функциональную перестройку, что способствует развитию сердечной недостаточности (СН).
- Толщина ЭЖТ  $\geq 5$  мм по данным трансторакальной эхокардиографии у пациента с СН с сохраненной фракцией выброса является маркером неблагоприятного течения заболевания.
- Избыточное накопление ЭЖТ способствует дисбалансу секреции адипокинов и гиперсекреции активина А, провоспалительных цитокинов и активации инфламасом NLRP3, способствуя развитию хронического воспаления, инсулинорезистентности, фиброза и других патогенетических факторов СН.

## Key messages

### What is already known about the subject?

- Obesity is a key risk factor for cardiovascular disease, but the pathogenesis of the relationship between adipose tissue (AT) and the heart remains poorly understood.
- AT produces and secretes biologically active compounds into the bloodstream, which also affect the cardiovascular system.
- Epicardial AT (EAT) is visceral AT that is in direct contact with the myocardium and has complex biological effects on the heart.

### What might this study add?

- EAT is a metabolically active tissue, the biochemical products of which enter the myocardium and cause its structural and functional change, which contributes to heart failure (HF) development.
- EAT thickness  $\geq 5$  mm according to transthoracic echocardiography in a patient with HF with preserved ejection fraction is a marker of an unfavorable disease course.
- Excessive accumulation of EAT contributes to an imbalance in the secretion of adipokines and hypersecretion of activin A, pro-inflammatory cytokines and activation of the NLRP3 inflammasome, contributing to chronic inflammation, insulin resistance, fibrosis and other pathogenetic factors of HF.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время остаются ведущей причиной смерти в мире, включая Россию. Ожирение и сахарный диабет 2 типа являются одними из самых распространенных факторов риска осложнений ССЗ [1]. Распространенность этих факторов риска неуклонно растет во всем мире, в т.ч. в связи со значительным снижением двигательной активности населения. По данным исследования ЭССЕ-РФ-3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование), треть взрослой российской популяции имеет ожирение, а среди лиц с ожирением в половине случаев наблюдается абдоминальное ожирение [1]. Такая острота проблемы требует разработки и принятия стратегии по контролю ожирения на национальном уровне. Эти статистические данные соответствуют ожидаемому увеличению числа связанных с ожирением ССЗ, включая сердечную недостаточность (СН). Именно из-за растущей во всем мире распространенности ожирения наиболее распространенным фенотипом становится СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [2-4]. С момента первого описания СНсФВ было убедительно показано, что патофизиология повышения давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) непосредственно обусловлена избыточным количеством жировой ткани (ЖТ) [3]. Примечательно, что ожирение является основной причиной растущей распространенности СНсФВ у молодых людей [5]. Хотя системное (или общее) ожирение играет важную роль в патогенезе СНсФВ, появляются убедительные данные, которые позволяют признать потенциальную "главную" роль эпикардиальной ЖТ (ЭЖТ) в прогрессировании заболевания [6-8].

ЖТ — это не инертная липидная масса, а клеточно-гетерогенная и метаболически активная ткань, функционирующая как эндокринный и паракринный орган [9]. Продукты секреции ЖТ — биологически активные соединения, как провоспалительные, так и противовоспалительные, например, адипокины, цитокины и другие биомолекулы, такие как микрорибонуклеиновая кислота (микроРНК), которые потенциально могут воздействовать на миокард. Крупнейшим депо ЖТ является брюшная полость, где у человека располагаются самые обширные отложения висцеральной ЖТ (ВЖТ). Избыток именно ВЖТ представляет большую угрозу для состояния сердечно-сосудистой системы. Париетальная (более принята подкожная) ЖТ (ПЖТ) находится непосредственно под кожей и неравномерно распределена на разных участках поверхности тела. Есть некоторые доказательства того, что ПЖТ не влияет на эпикардиальную функцию так сильно, как ВЖТ, поэтому у пациентов с факторами риска ССЗ принципиально оценивать именно наличие избытка ЭЖТ, как "представителя" ВЖТ [10, 11].

ЭЖТ — это метаболически активная ткань, расположенная непосредственно на поверхности миокарда под висцеральным листком перикарда. Биологическая активность ЭЖТ в нормальных и патологических условиях представлена на рисунке 1.

Благодаря своему тесному анатомическому взаимодействию со стенкой сердца и отсутствию фасциального разделения между нижележащим миокардом и эпикардиальным жиром, локально секретируемые адипокины непосредственно проникают в миокард и вызывают его структурную перестройку: ремоделирование [12]. Располагаясь непосредственно на поверхности миокарда, ЭЖТ способствует увеличению общего размера сердца при растяжении перикарда, что приводит к относительному ограничению подвижности перикарда, схожей по механизму с констриктивной патофизиологией [13]. Перикард обычно оказывает локальное сжимающее действие, которое помогает синхронизировать преднагрузку на ЛЖ и правый желудочек (ПЖ), чтобы поддерживать постоянный ударный объем в условиях изменения венозного возврата. Как и в любой камере сердца, перикард имеет свое собственное криволинейное соотношение давления и объема с начальной плоской частью, за которой следует экспоненциальное увеличение при растяжении до пика соотношения давления и объема [13, 14]. У пациентов с увеличенным объемом ЭЖТ перикардиальная сумка растягивается до максимума, и наблюдается разобщение диастолического взаимодействия желудочков. Это оказывает локальное констриктивное воздействие на миокард, что приводит к более высокому давлению наполнения как ПЖ, так и ЛЖ.

Целью настоящего обзора является знакомство читателя с метаболической активностью ЭЖТ, последствиями избыточного накопления эпикардиального жира и развитием СН. Понимание патофизиологии СНсФВ и роль воспаления диктуют необходимость рутинной оценки ЭЖТ в рамках доступных визуализирующих методов, таких, как эхокардиография.

## Методологические подходы

Поиск литературных источников проведен по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам в системах индексирования научных публикаций E-library, PubMed, Google Scholar, Web of Science. Поисковыми запросами были ключевые слова и выражения: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, жировая ткань, эпикардиальная жировая ткань, адипокины, адипонектин, оментин-1, резистин, васпин, лептин, цитокины, интерлейкин, макрофаги (heart failure with preserved ejection fraction, adipose tissue, epicardial adipose tissue, adipokines, adiponectin, omentin-1, resistin, vaspin, leptin, cytokines, interleukin, macrophages). Глубина поиска составила 15 лет, за исключением отдельных работ, представля-

ющих историческое значение. Работы, содержащие только резюме, тезисы, а также дублирующую информацию, были исключены. В обзоре представлены обобщенные и систематизированные данные 53 литературных источников.

## Результаты

### Количественное определение ЭЖТ

Количественная оценка ЭЖТ доступна в клинической практике. В процессе эхокардиологического исследования не только на экспертных сканерах, но и на мобильных и портативных приборах, оценить ее толщину не представляет технических сложностей (рисунок 2).

ЭЖТ находится между висцеральным листком перикарда и нижележащим миокардом. Для измерения толщины ЭЖТ оптимальной является парастернальный доступ, позиция по длинной оси [15]. Измерение лучше проводить в середине систолы желудочков, в период открытия полулунных клапанов: именно в этот период ЭЖТ представляется оптимальной для визуализации и измерения. Для измерения толщины необходимо провести перпендикуляр от висцерального листка перикарда к свободной стенке ПЖ. Толщина ЭЖТ  $\geq 5$  мм будет считаться как превышающая пороговое (нормальное) значение [16]. Увеличение толщины ЭЖТ  $> 5$  мм может привести к растяжению перикарда с результирующим сжимающим контактным действием на сердце, независимым от толщины миокарда и свойств перикарда, при этом важно отметить увеличение ЭЖТ происходит локально, а не по всей поверхности миокарда. Это сжимающее усилие увеличивает давление заклинивания в капиллярах легочной артерии (давление в левом предсердии) для любого конечного диастолического объема ЛЖ и связано с более высоким давлением в правом предсердии [17]. Функционально это приводит к разобщению камер сердца и повышению соотношения давления в правом предсердии/левом предсердии в покое и при физической нагрузке, что ухудшает наполнение ЛЖ и сердечный выброс во время физической нагрузки [17]. Обнаружена корреляция количества эпикардиального жира с пиковым потреблением кислорода и гемодинамическими нарушениями при СНсФВ [18]. Эпикардиальный жир также ассоциирован с развитием фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с СНсФВ, с биологической вероятностью причинно-следственной связи через лежащее в основе повреждение миокарда, воспаление и ремоделирование предсердий и желудочков [19]. Исследование, в котором прицельно изучалась гемодинамика при физической нагрузке у пациентов с СНсФВ с ожирением, продемонстрировало ухудшение давления наполнения обоих желудочков в состоянии покоя и при физической нагрузке, развитие легочной гипертензии и гемодинамических

признаков констрикции наряду со снижением физической работоспособности [19]. Некоторые исследования продемонстрировали независимую взаимосвязь между висцеральным ожирением и возникновением СН даже после поправки на общий индекс массы тела, распределение жира и пол, что указывает на причинно-следственный характер данной связи [20]. Ожирение у лиц без хронических заболеваний также связано с субклиническими изменениями продольной деформации предсердий и желудочков, что еще больше указывает на потенциальную предрасположенность к ранней СН [21]. Эпикардиальный жир, по-видимому, связан с прогрессированием атеросклероза и возникновением СНсФВ у пациентов с ишемической болезнью сердца; это позволяет предположить, что дисфункция эндотелия и атеросклеротические изменения коронарных артерий также могут опосредовать некоторые связи между СНсФВ и эпикардиальным жиром, при этом не исключено, что это более значимый фактор развития СН, чем механистическое увеличение ЭЖТ [9, 12].

### Адипокины

Как описывалось выше, для ЭЖТ характерна высокая метаболическая и секреторная активность. Адипокины являются биологически активными веществами, продукция и секреция которых характерна для ЖТ, и включают классические адипокины, такие как адипонектин, резистин, лептин и др. Иногда к адипокинам относят воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ). Адипокины играют роль в регуляции воспалительной реакции и резистентности к инсулину [22].

*Адипонектин* — это хорошо изученный адипокин, обладающий кардиопротективными свойствами и многофакторным действием на миокард. Он участвует в регуляторных механизмах, таких как передача сигналов посредством рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом-гамма, и индуцирует путь аденозинмонофосфат-активируемой киназы (так называемый АМПК-путь). Посредством этих механизмов адипонектин оказывает паракринные и эндокринные эффекты, уменьшая окислительный стресс в миокарде и защищая сердце от воздействия активных форм кислорода (АФК) [22, 23]. Усиление паракринных эффектов данного адипокина может быть установлено путем введения агонистов рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом-гамма, которые продемонстрировали улучшение сердечной функции у крыс. В контексте воспалительных реакций при ожирении адипонектин рассматривается в качестве кардиопротектора, необходимого для поддержания нормальной структуры и функции миокарда, а его снижение или отсутствие в клетках приводит к неблагоприятным последствиям для сердца.



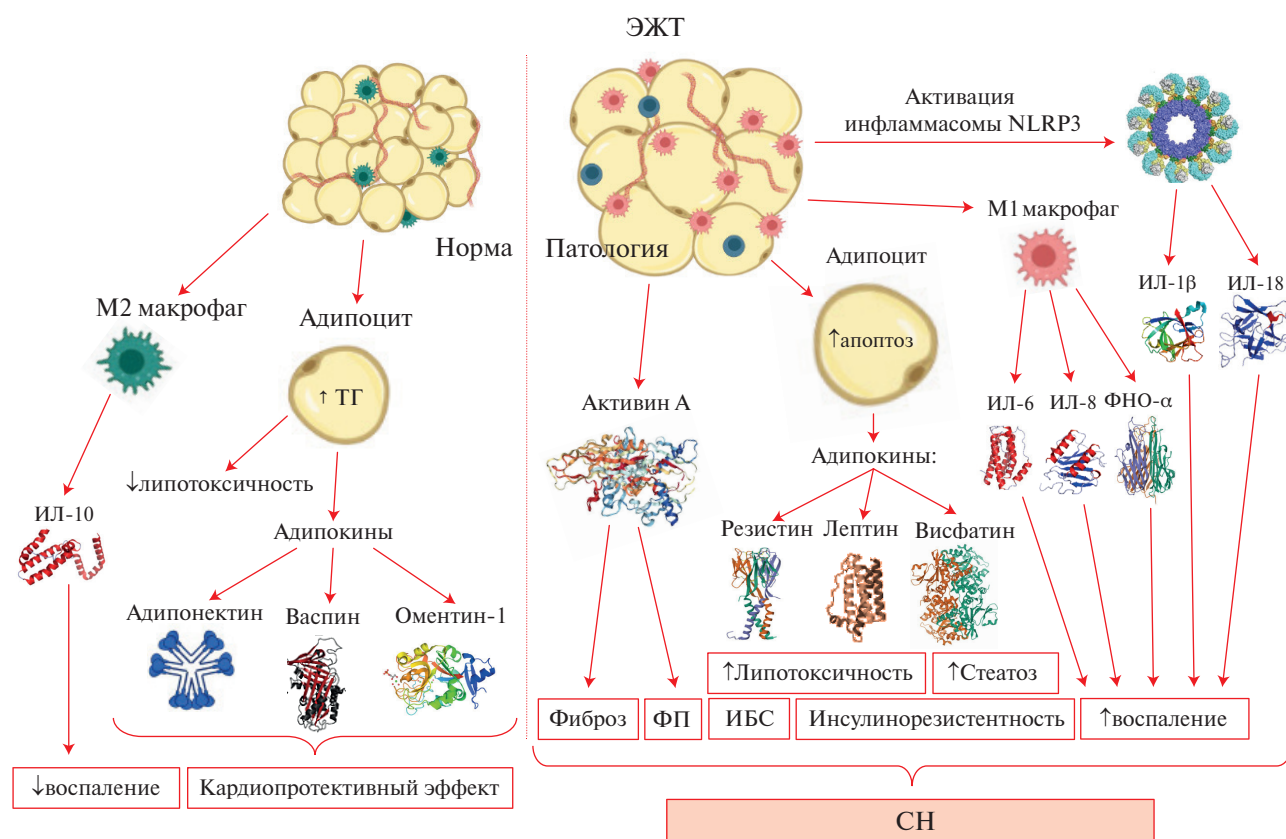


Рис. 1 Биологические и патофизиологические эффекты ЭЖТ.

Нормальная ЭЖТ содержит главным образом M2-макрофаги, секретирующие ИЛ-10, проявляющий противовоспалительную активность, а адипоциты накапливают ТГ, снижая тем самым липотоксичность и продуцируя ряд адипокинов, обладающих кардиопротективным эффектом (адипонектин, оментин-1, васпин). При ожирении и избыточном накоплении ЭЖТ гипертрофированные адипоциты продуцируют такие адипокины, как лептин, висфатин, резистин, гиперсекреция которых способствует усилению липотоксического эффекта, развитию стеатоза, инсулинорезистентности и развитию ишемической болезни сердца. Под действием активина А, продуцируемого ЭЖТ, активируются процессы фиброза и повышается частота развития ФП. Для патологической ЭЖТ характерна обильная инфильтрация M1-макрофагами, продуцирующими провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и активация инфламмосомы NLRP3, которая также высвобождает провоспалительные цитокины ИЛ-1β и ИЛ-18, что в комплексе с другими вышеописанными факторами способствует развитию СН.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкины, ТГ — триглицериды, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

Имеются данные о том, что у пациентов с избытком ЭЖТ может развиваться резистентность к адипонектину. Baltruniene V, et al. был описан повышенный уровень адипонектина у пациентов с прогрессирующей СН, что может свидетельствовать о развитии резистентности к адипонектину, которая играет определенную роль в прогрессировании и исходе СН у пациента. Таким образом, адипонектин остается интересным адипокином для изучения, поскольку он оказывает множество биологических эффектов при ССЗ и ожирении и потенциально может быть перспективным биологическим маркером для прогнозирования развития и стадии СН и выбора вариантов лечения, а его неоднозначная динамика при СН требует дальнейших исследований с использованием современных методов клинической биохимии [23].

Другой адипокин — оментин-1 — также обладает кардиопротективной функцией; это было показано в ряде исследований, продемонстрировавших, что снижение уровня оментина-1 вызывает сердечно-

сосудистую дисфункцию [24, 25]. Изучение роли оментина-1 в отношении ФП и фиброза предсердий, которые могут привести к СН, показало, что он является антифибротическим адипокином, действующим путем ингибирования сигнальных путей трансформирующего фактора роста-β, обращая вспять эффект ФП. У пациентов с ФП концентрация оментина-1 была снижена; это может свидетельствовать о том, что уменьшение концентрации данного адипокина действительно является патологической для кардиомиоцитов [24]. У мышей, которых содержали на диете с высоким содержанием жиров и после этого вводили оментин-1, уровень провоспалительных цитокинов снижался, поляризация макрофагов была обращена вспять, и процессы воспаления были подавлены [26]. При передаче сигналов о воспалении оментин-1 ингибировал путь Akt, снижая уровень фактора транскрипции ядерного (нуклеарного) фактора каппа В (NF-κB). Снижение этого фактора NF-κB приводит к снижению

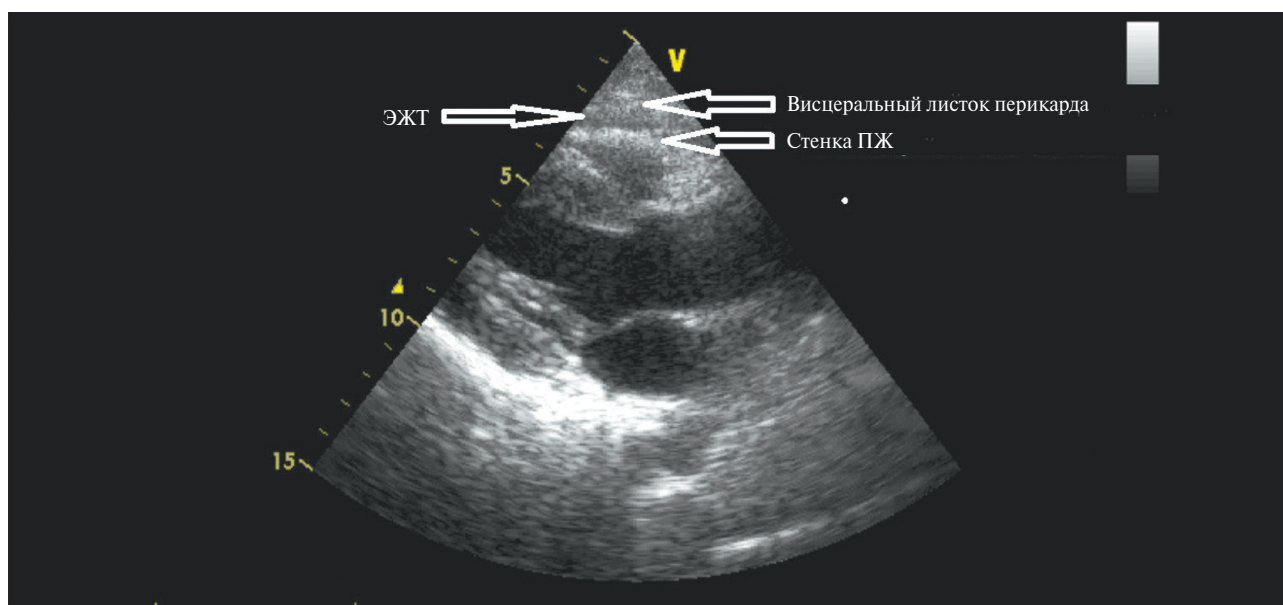


Рис. 2 Оценка ЭЖТ методом двухмерной трансторакальной ЭхоКГ.  
Примечание: ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, ПЖ — правый желудочек.

секреции ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов [27]. Таким образом, оментин-1 продемонстрировал потенциал в качестве терапевтического фактора при ССЗ для значительного уменьшения воспаления и обращения вспять патологических состояний, возвращая кардиомиоциты к здоровому состоянию и функциям.

Недавно открытым адипокином, обладающим кардиопротективными функциями, является *васпин*. Этот адипокин действует через ингибирование каскадного сигнального пути PI3K/Akt/mTOR (фосфоинозитол-3-киназа/Akt-киназа/mTOR-киназа), уменьшая апоптоз, индуцированный ФНО- $\alpha$  [28]. Индуцируя аутофагию, васпин ограничивает патологическую гипертрофию сердца, регулируя старение миокарда посредством ингибирования сигнального пути PI3K/Akt/mTOR. Кардиопротективные свойства васпина также были исследованы у мышей с липоатрофией (потерей способности образовывать жировую ткань), которая приводит к тяжелым ССЗ; при этом введение васпина приводило к улучшению сократимости миокарда. Имеющиеся в литературе данные о кардиопротективных свойствах васпина могут представлять потенциальный интерес с точки зрения поиска новых терапевтических и профилактических подходов при СНсФВ [29].

Далее рассмотрим адипокины, оказывающие на миокард негативное действие.

*Лептин* — адипокин, который участвует в регуляции обмена веществ, а развитие резистентности к лептину является патогенетическим фактором ряда заболеваний, в частности, сахарного диабета 2 типа. В центральной нервной системе лептин участвует в регуляции чувства голода; незначительное количество рецепторов к лептину также было

обнаружено в сердце. Исследование, проведенное группой российских ученых, показало, что уровни лептина как в ЭЖТ, так и в периваскулярной ЖТ коррелируют с аналогичным повышением уровня ИЛ-6, что ассоциировано с увеличением ЖТ и системным воспалением у пациентов с ишемической болезнью сердца [30]. В другом исследовании различий в уровнях лептина между пациентами с СН и контрольной группой выявить не удалось [31]. В иммортализованной клеточной линии предсердных миоцитов крысы и мышечных клетках линии HL-1 их обработка экзогенным лептином способствовала пролиферации клеток и активации сигнального пути, опосредованного стресс-киназами ERK/MAPK. Вероятно, что в клетках линии HL-1 индукция этих сигнальных путей способна стимулировать скорее пролиферацию, чем гипертрофию, причем последняя является более вероятной реакцией преимущественно в постмитотических первичных кардиомиоцитах [32]. Имеются некоторые данные об экспрессии миокардиального лептина, который может оказывать аутокринное влияние на экспрессию генов в сердце. Ингибирование лептина через 5 сут. после инфаркта миокарда значительно снижало гиперэкспрессию ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 и улучшало фракцию сердечного выброса [33]. Таким образом, неоднозначность данных литературы диктует необходимость его дальнейшего изучения не только в эксперименте, но и на больных СНсФВ.

*Резистин* — адипокин, который, как ранее считалось, экспрессируется и секретируется адипоцитами, однако по последним данным, резистин в основном продуцируется макрофагами, лимфоцитами и моноцитами в ЖТ [34]. Было показано, что циркулирующие уровни резистина коррелируют с риском

развития СН. В эксперименте было продемонстрировано, что мыши, у которых резистин отсутствует, имели обратное развитие фиброза миокарда и улучшение сердечной функции на модели СН. У мышей контрольной группы улучшений не выявлено, что позволяет предположить роль резистина в стимулировании патологического ремоделирования сердца [34]. Резистин индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-12 в макрофагах, которые в избытке содержатся в ЖТ, поэтому резистин может влиять на воспаление тканей и оказывать патологическое воздействие на кардиомиоциты. Эксперименты на мышах показали, что резистин снижает инсулин-зависимое поглощение глюкозы в кардиомиоцитах [35]. В исследовании, проведенном Zhao B, et al. (2022) [36], было обнаружено, что у мышей с отключением экспрессии резистина ослаблено патологическое ремоделирование сердца в ответ на вызванную поперечным сужением аорты перегрузку давлением, включая уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов, фиброза и застойных явлений в легких. Кардиальная гиперэкспрессия резистина усугубляла сердечную дисфункцию и фиброз миокарда. Данные об экспрессии генов в сердцах этих экспериментальных животных позволяют предположить, что резистин регулирует микроРНК miR-148b-3p и белок Gadd45a, вовлеченные в регуляцию кардиофиброза и апоптоза [36]. Таким образом, ингибирование резистина может быть терапевтически полезным воздействием, устраняющим неблагоприятные эффекты воспаления в сердце.

#### Биомаркеры воспаления

У здоровых людей с нормальной массой тела макрофаги в ЖТ представлены противовоспалительным фенотипом, обозначаемым М2; именно они участвуют в регуляции метаболизма и секретируют противовоспалительные цитокины. При ожирении преобладает фенотип макрофагов М1, продуцирующих широкий спектр воспалительных цитокинов, т.е. фенотип большинства макрофагов изменяется с М2 на М1. К цитокинам, в наибольшем количестве секретируемым макрофагами М1, относятся ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1. Гиперэкспрессия этих цитокинов привлекает больше макрофагов и других лейкоцитов к очагу воспаления, повышая концентрацию макрофагов и способствуя дополнительной выработке провоспалительных цитокинов [37].

ИЛ-6 — это цитокин, который может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие. Действительно, его функциональные особенности определяются способом его выработки и типом ткани, в которой он продуцируется. Передача сигналов ИЛ-6, обеспечивающих провоспалительный эффект, приводит к поляризации и накоплению макрофагов М1; есть доказательства того, что адипоциты продуцируют ИЛ-6 с участием этого типа передачи сигналов [38]. Уровни ИЛ-6 и его ре-

цептора повышены у людей, страдающих ожирением [39]. Whitham M, et al. (2019) [40] исследовали, насколько продукция цитокина в ЖТ влияет на общую концентрацию ИЛ-6 у мышей. Они обнаружили, что 40% всего ИЛ-6 было получено из ЖТ, при этом ВЖТ продуцировала больше ИЛ-6, чем ПЖТ. Таким образом, по меньшей мере 40% общего количества продуцируемого и проявляющего провоспалительные свойства ИЛ-6 происходит из ЖТ [40]. Чем более длительной является выработка ИЛ-6, тем более негативны ее последствия. Уровень ИЛ-6 значительно повышен у пациентов с терминальной стадией СН [39]. В другом исследовании на экспериментальной модели, имитировавшей СНсФВ, было показано повышение уровня ИЛ-6, что демонстрирует повреждающее действие данного цитокина на миокард. ИЛ-6 вовлечен в реализацию провоспалительного механизма, мобилизуя макрофаги М1 и стимулируя развитие хронического воспаления миокарда, что позволяет рассматривать данный фактор в качестве потенциального биомаркера для диагностики и прогнозирования сердечных заболеваний, включая застойную СН [41].

ЖТ продуцируется также ИЛ-8, который оказывает неблагоприятное воздействие на миокард. ВЖТ продуцирует больше ИЛ-8 по сравнению с ПЖТ, однако то, как ИЛ-8 проявляет свое влияние и как он может действовать в качестве терапевтического маркера, еще предстоит исследовать [39].

Как уже упоминалось ранее, ФНО- $\alpha$  преимущественно продуцируется макрофагами М1. Поскольку макрофаги фенотипа М1 в избытке содержатся в ЖТ, циркулирующий и локальный ФНО- $\alpha$  существенно повышен у лиц с ожирением, что способствует развитию хронического воспаления и является фактором риска СН. ФНО- $\alpha$  также был признан потенциальным биомаркером для прогнозирования различных фенотипов СН, при этом повышение его концентрации ассоциируется с наихудшими сердечно-сосудистыми исходами [42]. Кроме того, ФНО- $\alpha$  обладает способностью индуцировать сборку инфламасомы NLRP3 и модулировать ее активность [43].

Инфламасома NLRP3 — это высокомолекулярный протеиновый комплекс, отвечающий за активацию воспалительного ответа. Инфламасома локализуется в цитозоле и содержит паттерн-распознающие рецепторы, сигнальные молекулы, ферменты (включая каспазы) и другие компоненты семейства NLR (NOD-like receptors, NOD-подобные рецепторы) [44]. Исследования показали, что ожирение может индуцировать образование инфламасомы NLRP3, поддерживающей воспалительную среду, часто наблюдаемую в ЖТ при ожирении. Гиперпродукция инфламасомы NLRP3 приводит к патологическому ремоделированию сердца; было показано, что ее продукция более интенсивна в висцеральной ЖТ,



чем в подкожной [45]. Инфламасома активирует фермент, называемый каспазой-1, который участвует в расщеплении провоспалительных цитокинов до их активного состояния, главным образом ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 [45]. Стимуляция рецептора ИЛ-1 с помощью ИЛ-1 $\beta$  индуцирует транскрипционные и трансляционные изменения в Ca<sup>2+</sup>-аденозинтрифосфатазе саркоплазматического и эндоплазматического ретикулума и гиперэкспрессию индуцибельной синтазы оксида азота, увеличивая выработку оксида азота и стимулируя дополнительную секрецию цитокинов, поддерживая высокий уровень воспаления как в ЖТ, так и в сердечной мышце. Воспаление стимулирует выработку АФК и высвобождение митохондриальной (мтДНК) дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из кардиомиоцитов, где АФК стимулирует синтез предшественников ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 путем паракринной и эндокринной активации передачи сигналов NF- $\kappa$ B, а мтДНК стимулирует сборку инфламасомы NLRP3 [46]. Таким образом, инфламасома NLRP3 участвует в патогенезе ряда кардиомиопатий, включая воспалительную кардиомиопатию и миокардит, которые часто приводят к СН. Следовательно, инфламасома представляет собой привлекательную терапевтическую мишень для лечения синдромов, связанных с воспалением, включая кардиометаболические заболевания, обусловленные ожирением.

Среди сигнальных молекул активно изучается активин А — представитель надсемейства лигандов трансформирующего фактора роста- $\beta$ , играющий важную роль в иммунных реакциях, клеточной дифференцировке, метаболических процессах, регенерации и апоптозе. У пациентов с ожирением активин А более высоко экспрессируется в ЖТ, чем у лиц без ожирения; он также усиливает регуляцию факторов, секретируемых макрофагами, содержание которых в ЖТ значительно повышено [47]. Активин А может блокировать дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты. Так, было показано, что у пациентов с морбидным ожирением повышенный уровень активина А связан с множественными ССЗ [48]. В этом исследовании также сообщалось, что активин А присутствует в секреторном профиле ЭЖТ и способствует увеличению ее толщины. Активин А, вырабатываемый ЭЖТ, может приводить к фиброзу миокарда, потенцировать развитие ФП и СНсФВ [49]. Все вышеупомянутые патофизиологические механизмы являются потенциально обратимыми путем количественного снижения ЖТ, что влечет за собой снижение экспрессии активина А и уменьшает присутствие макрофагов, как следствие снижая провоспалительную активность.

#### Эпигенетические факторы

Одним из направлений изучения патогенеза СНсФВ при ожирении является анализ эпигенетических факторов. В недавних исследованиях изучалась роль одноцепочечных некодирующих РНК

в патогенезе СНсФВ, которые действуют путем подавления (сайленсинга) РНК посредством посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [50, 51]. Связываясь с комплементарными последовательностями РНК в кодирующих или длинных некодирующих РНК, микроРНК могут подавлять трансляцию и/или дестабилизировать данные молекулы и способствовать деградации РНК-мишеней [49]. Изменения уровней микроРНК в адипоцитах могут быть связаны с процессами, происходящими в миокарде, посредством инициирования патологической гипертрофии и, в конечном счете, способствуют формированию кардиопатогенного протеома. МикроРНК, в частности miR-223-3р, способствует патофизиологическому ремоделированию сердца, стимулируя провоспалительное состояние макрофагов [52]. Другая микроРНК, miR-130b-3р, в адипоцитах оказывает проапоптотическое действие на кардиомиоциты, приводя к ишемии/реперфузионному повреждению миокарда и, в конечном итоге, к развитию СН. Предполагается, что проапоптотическое действие miR-130b-3р обусловлено индукцией АФК и повреждением ДНК, что в итоге запускает процессы апоптоза. Ингибирование miR-103b-3р ее антагонистом предотвращает патологические изменения в миокарде, что делает miR-130b-3р потенциально интересной терапевтической мишенью [50, 53].

#### Заключение

Таким образом, в литературе представлено множество свидетельств, подтверждающих потенциальную независимую роль эпикардального жира в патогенезе СНсФВ. Наличие эпикардального жира толщиной  $\geq 5$  мм по данным трансторакальной ЭхоКГ у пациента с СНсФВ является маркером, связанным с ухудшением гемодинамики при физической нагрузке, разобщением предсердий, неудовлетворительной переносимостью физической нагрузки и неблагоприятным прогнозом. Толщина ЭЖТ является важным клиническим показателем для рутинного выявления при ультразвуковом исследовании.

Несмотря на большое количество литературы, позволяющей предположить сильную связь между избыточным отложением висцерального жира и ожирением, сохраняется трудность в установлении причинно-следственной связи, учитывая сильные ассоциации между эпикардальным жиром, висцеральным жиром и общим количеством жира в организме. Иными словами, остается неясным, является ли наличие ЭЖТ просто маркером генерализованного воспаления, связанного с ожирением, которое приводит к развитию СНсФВ, или же избыток ЭЖТ сам по себе непосредственно способствует патогенезу СНсФВ, независимо от наличия висцерального и системного ожирения. Важно отметить, что разви-



тие СН при ожирении связано не только с хроническим вялотекущим воспалением, но и с изменением метаболизма углеводов и жиров в инсулинзависимых тканях, что требует отдельного рассмотрения.

Исследование биохимических маркеров, таких как адипокины, провоспалительные цитокины и другие биологически активные соединения, продуцируемые ЭЖТ, позволит не только проследить патогенетическую связь между ожирением и СН на молекулярном уровне, но и выявить потенциал их

клинического применения в качестве биомаркеров прогнозирования исходов СНсФВ.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации "Эффективность низкочастотной чрескожной электростимуляции блуждающего нерва в снижении веса и улучшении качества жизни у пациентов с ожирением" № 122031500407-5 (2022-2024гг).

## Литература/References

1. The team of authors. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE- RF3 study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3793. (In Russ.) Коллектив авторов. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3793. doi:10.15829/1728-8800-2023-3793.
2. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2017;136:6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
3. Reddy YNV, Lewis GD, Shah SJ, et al. Characterization of the obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. Mayo Clin Proc. 2019;94:1199-209. doi:10.1016/j.mayocp.2018.11.037.
4. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Heart Failure With Low and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction — are These Two Different Independent Diseases or One Disease, but at Different Stages of its Progression? How Does This Affect the Choice of Therapy and Its Effectiveness? Kardiologiya. 2023;63(10):4-8. (In Russ.) Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с низкой и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка — это два разных самостоятельных заболевания или одно заболевание, но на разных этапах своего развития? Как это влияет на выбор терапии и ее эффективность? Кардиология. 2023;63(10):4-8. doi:10.18087/cardio.2023.10.n2553.
5. Tromp J, MacDonald MR, Tay WT, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in the young. Circulation. 2018;138:2763-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034720.
6. Gorter TM, van Woerden G, Rienstra M, et al. Epicardial adipose tissue and invasive hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2020;8:667-76. doi:10.1016/j.jchf.2020.06.003.
7. van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, et al. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2018;20:1559-66. doi:10.1002/ehf.1283.
8. van Woerden G, van Veldhuisen DJ, Manintveld OC, et al. Epicardial adipose tissue and outcome in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2022;15:e009238. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009238.
9. Akoumianakis I, Antoniadou C. The interplay between adipose tissue and the cardiovascular system: Is fat always bad? Cardiovasc Res. 2017;113(9):999-1008. doi:10.1093/cvr/cvx111.
10. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease. Circulation. 2012;126(10):1301-13. doi:10.1161/circulationaha.111.067264.
11. Romantsova TI. Adipose tissue: colors, depots and functions. Obesity and metabolism. 2021;18(3):282-301. (In Russ.) Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):282-301. doi:10.14341/omet12748.
12. van Wagoner DR. Paracrine signals modulate atrial epicardial progenitor cells and development of subepicardial adiposity and fibrosis implications for atrial fibrillation. Circ Res. 2020;126:1343-5. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317007.
13. Pugliese NR, Paneni F, Mazzola M, et al. Impact of epicardial adipose tissue on cardiovascular haemodynamics, metabolic profile, and prognosis in heart failure. Eur J Heart Fail. 2021;23:1858-71. doi:10.1002/ehf.2337.
14. Spadaro J, Bing OH, Gaasch WH, Weintraub RM. Pericardial modulation of right and left ventricular diastolic interaction. Circ Res. 1981;48:233-8. doi:10.1161/01.res.48.2.233.
15. Drapkina OM, Angarsky RK, Rogozhkina EA et al. Ultrasound-assisted assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue thickness. Methodological guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(3):3552. (In Russ.) Драпкина О.М., Ангарский Р.К., Рогожкина Е.А. и др. Ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(3):3552. doi:10.15829/1728-8800-2023-3552.
16. Dzhioeva ON, Maksimova OA, Rogozhkina EA, Drapkina OM. Aspects of transthoracic echocardiography protocol in obese patients. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(12):5243. (In Russ.) Джиоева О.Н., Максимова О.А., Рогожкина Е.А., Драпкина О.М. Особенности протокола трансторакального эхокардиографического исследования у пациентов с ожирением. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5243. doi:10.15829/1560-4071-2022-5243.
17. Reddy YNV, Obokata M, Wiley B, et al. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2019;40:3721-30. doi:10.1093/eurheartj/ehz713.
18. Koepp KE, Obokata M, Reddy YNV, Olson TP, Borlaug BA. Hemodynamic and Functional Impact of Epicardial Adipose Tissue in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2020;8(8):657-66. doi:10.1016/j.jchf.2020.04.016.
19. Pugliese NR, Mazzola M, Madonna R, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension in HFpEF and HFrEF: different pathophysiologic mechanism behind similar functional impairment. Vascu Pharmacol. 2022;144:106978. doi:10.1016/j.vph.2022.106978.
20. Kenchiah S, Ding J, Carr JJ, et al. Pericardial fat and the risk of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2021;77:2638-52. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.003.
21. Rogozhkina EA, Dzhioeva ON, Angarsky RK, et al. Comparative assessment of echocardiographic parameters in persons without diagnosed chronic non-communicable diseases depending on body mass index. The Siberian Journal of Clinical and Experimental

- Medicine. 2023;38(3):153-62. (In Russ.) Рогожкина Е. А., Джигоева О. Н., Ангарский Р. К. и др. Сравнительная оценка эхокардиографических показателей у лиц без диагностированных хронических неинфекционных заболеваний в зависимости от индекса массы тела. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(3):153-62. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-3-153-162.
22. Antonopoulos AS, Margaritis M, Verheule S, et al. Mutual regulation of epicardial adipose tissue and myocardial redox state by PPAR- $\gamma$ /adiponectin signalling. *Circ Res.* 2016;118(5):842-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.307856.
23. Baltruniene V, Bironaitė D, Kazukauskienė I, et al. The role of serum adiponectin for outcome prediction in patients with dilated cardiomyopathy and advanced heart failure. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3818292. doi:10.1155/2017/3818292.
24. Chen Y, Liu F, Han F, et al. Omentin-1 is associated with atrial fibrillation in patients with cardiac valve disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):214. doi:10.1186/s12872-020-01478-1.
25. Zhao A, Xiao H, Zhu Y, et al. Omentin-1: a newly discovered warrior against metabolic related diseases. *Expert Opin Ther Targets.* 2022;26(3):275-89. doi:10.1080/14728222.2022.2037556.
26. Zhou H, Zhang Z, Qian G, et al. Omentin-1 attenuates adipose tissue inflammation via restoration of TXNIP/NLRP3 signaling in high-fat diet-induced obese mice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;34(6):721-35. doi:10.1111/fcp.12575.
27. Xu F, Li FX, Lin X, et al. Adipose tissue-derived omentin-1 attenuates arterial calcification via AMPK/Akt signaling pathway. *Aging (Albany NY).* 2019;11(20):8760-76. doi:10.18632/aging.102251.
28. Ke X, Hao Y, Li B, et al. Vaspin prevents tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis in cardiomyocytes by promoting autophagy. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2018;77(5):257-67. doi:10.1097/FJC.0000000000000562.
29. Li X, Ke X, Li Z, et al. (2019). Vaspin prevents myocardial injury in rats model of diabetic cardiomyopathy by enhancing autophagy and inhibiting inflammation. *Biochem. Biophys Res Commun.* 2019;514(1):1-8. doi:10.1016/j.bbrc.2019.04.110.
30. Gruzdeva OV, Dyleva YA, Belik EV, et al. Relationship between epicardial and coronary adipose tissue and the expression of adiponectin, leptin, and interleukin 6 in patients with coronary artery disease. *J Pers Med.* 2022;12(2):129. doi:10.3390/jpm12020129.
31. Karayannis G, Giamouzis G, Tziolas N, et al. Association between epicardial fat thickness and weight homeostasis hormones in patients with noncachectic heart failure. *Angiology.* 2013;64(3):173-80. doi:10.1177/0003319712447978.
32. Pinheiro R, Iglesias MJ, Eiras S, et al. Leptin does not induce hypertrophy, cell cycle alterations, or production of MCP-1 in cultured rat and mouse cardiomyocytes. *Endocr Res.* 2005;31(4):375-86. doi:10.1080/07435800500456937.
33. Rajendran K, Devarajan N, Ganesan M, et al. Obesity, Inflammation and Acute Myocardial Infarction — Expression of leptin, IL-6 and high sensitivity-CRP in Chennai based population. *Thromb J.* 2012;10(1):13. doi:10.1186/1477-9560-10-13.
34. Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, et al. Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure in older persons: The health, aging, and body composition (health ABC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(7):1144-9. doi:10.1161/ATVBAHA.109.186783.
35. Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab. J.* 2013;37 (6):404-14. doi:10.4093/dmj.2013.37.6.404.
36. Zhao B, Bouchareb R, Lebeche D. Resistin deletion protects against heart failure injury by targeting DNA damage response. *Cardiovasc Res.* 2022;118(8):1947-63. doi:10.1093/cvr/cvab234.
37. Mouton AJ, Li X, Hall ME, et al. Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. *Circ Res.* 2020;126(6):789-806. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.312321.
38. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2021;128(11):1728-46. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319077.
39. Segiet OA, Piecuch A, Mielańczyk Ł, et al. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction. *Anatol J Cardiol.* 2019;22(6):287-99. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.32748.
40. Whitham M, Pal M, Petzold T, et al. Adipocyte-specific deletion of IL-6 does not attenuate obesity-induced weight gain or glucose intolerance in mice. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2019;317(4):597-604. doi:10.1152/ajpendo.00206.2019.
41. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: Results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):965-73. doi:10.1002/ehfj.1482.
42. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: Detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):172-84. doi:10.1016/j.jchf.2019.09.009.
43. Liddle DM, Monk JM, Hutchinson AL, et al. CD8<sup>+</sup> T cell/adipocyte inflammatory cross talk and ensuing M1 macrophage polarization are reduced by fish-oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids, in part by a TNF- $\alpha$ -dependent mechanism. *J Nutr Biochem.* 2020;76:108243. doi:10.1016/j.jnutbio.2019.108243.
44. Artemyeva OV, Gankovskaya LV. Inflammaging as the basis of age-associated diseases. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya.* 2020;22(3):419-32. (In Russ.) Артемьева О. В., Ганковская Л. В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии. *Медицинская иммунология.* 2020;22(3):419-32. doi:10.15789/1563-0625-IAT-1938.
45. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17(2):179-88. doi:10.1038/nm.2279.
46. Jahng JWS, Song E, Sweeney G. Crosstalk between the heart and peripheral organs in heart failure. *Exp Mol Med.* 2016;48(3):e217. doi:10.1038/emmm.2016.20.
47. Blumensatt M, Greulich S, Herzfeld de Wiza D, et al. Activin A impairs insulin action in cardiomyocytes via up-regulation of miR-143. *Cardiovasc Res.* 2013;100(2):201-10. doi:10.1093/cvr/cvt173.
48. Zeller J, Krüger C, Lamounier-Zepter V, et al. The adipokine activin A is associated with metabolic abnormalities and left ventricular diastolic dysfunction in obese patients. *Esc Heart Fail.* 2019;6(2):362-70. doi:10.1002/ehf2.12409.
49. Mahajan R, Nelson A, Pathak RK, et al. Electroanatomical remodeling of the atria in obesity: impact of adjacent epicardial fat. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4:1529-40. doi:10.1016/j.jacep.2018.08.014.
50. Bartel DP. Metazoan MicroRNAs. *Cell.* 2018;173(1):20-51. doi:10.1016/j.cell.2018.03.006.
51. Kiran S, Kumar V, Kumar S, et al. Adipocyte, Immune Cells, and miRNA Crosstalk: A Novel Regulator of Metabolic Dysfunction and Obesity. *Cells.* 2021;10(5):1004. doi:10.3390/cells10051004.
52. Sanchez-Ceinos J, Rangel-Zuñiga OA, Clemente-Postigo M, et al. miR-223-3p as a potential biomarker and player for adipose tissue dysfunction preceding type 2 diabetes onset. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021;23:1035-52. doi:10.1016/j.omtn.2021.01.014.
53. Gan L, Xie D, Liu J, et al. Small Extracellular Microvesicles Mediated Pathological Communications Between Dysfunctional Adipocytes and Cardiomyocytes as a Novel Mechanism Exacerbating Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Mice. *Circulation.* 2020;141(12):968-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042640.